



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 55/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010r.
w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia
„Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego
przy wykorzystaniu produktu leczniczego
ambrisentan (Volibris®)” w ramach
terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu
zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego ambrisentan (Volibris®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie stanowiska

Ambrisentan wydaje się być lekiem skutecznym, bezpieczniejszym oraz jednocześnie tańszym od obecnie stosowanego bosentanu, wobec czego powinien być finansowany ze środków publicznych w ramach przedmiotowego terapeutycznego programu zdrowotnego.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PL-460-8365-102/GB/09) z dnia 29 października 2009 r.

Problem zdrowotny

Nadciśnienie płucne (PH) definiuje się, jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg w spoczynku, oznaczone za pomocą cewnikowania prawego serca. Tętnicze nadciśnienie płucne, obejmuje m in. idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne i tętnicze nadciśnienie płucne związane z innymi chorobami. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) charakteryzuje się identycznym dla różnych postaci obrazem zmian patologicznych w krążeniu płucnym – postępującym wzrostem oporu naczyń płucnych, które prowadzą do niewydolności prawokomorowej i przedwczesnego zgonu. Zmiany patologiczne dotyczą zwłaszcza dystalnych tętnic płucnych ($< 500 \mu\text{m}$ średnicy).^{1, 2}

W Polsce tętnicze nadciśnienie płucne rozpoznaje się u około 35-70 osób rocznie. Średnia wieku pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem tętniczym nie przekracza 35 lat. Kobiety chorują 2 razy częściej niż mężczyźni.³



Ze względu na nasilenie objawów, wyróżnia się 4 klasy czynnościowe, tożsame z klasyfikacją NYHA stosowaną w niewydolności serca. Pacjenci w I klasie nie mają ograniczeń aktywności fizycznej, podczas gdy chorzy w klasie IV są niezdolni do podejmowania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów lub objawy występują także w spoczynku.⁴

Obecny standard kliniczny

Podstawą leczenia PAH jest farmakoterapia. Stosuje się: sildenafil, bosentan, sitaksentan, iloprost, treprostynil lub w terapii skojarzonej sildenafil i iloprost.²

W wybranych przypadkach stosuje się metody zabiegowe: balonową septostomię przedsiolkową lub przeszczep płuc.²

Opis świadczenia

Ambrisentan jest aktywnym po podaniu doustnym, należącym do klasy leków kwasu propionowego, selektywnym antagonistą receptora endoteliny A (ETA). Ambrisentan blokuje podtyp receptorów ETA, występujący głównie na komórkach mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych i miocytach mięśnia sercowego. Zapobiega to zachodzącej przy udziale endoteliny aktywacji drugiego układu przekaźników, która prowadzi do skurczu naczyń i proliferacji komórek mięśni gładkich.⁵

Ambrisentan jest wskazany w leczeniu pacjentów z PAH, sklasyfikowanych według WHO do klasy czynnościowej II i III, w celu poprawienia wydolności wysiłkowej. Wykazano jego skuteczność w idiopatycznym PAH, jak również w PAH związanym z chorobami tkanki łącznej. Oceniany wniosek dotyczył stosowania ambrisentanu w leczeniu PAH w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) NFZ.^{5,4}

Ambrisentan należy przyjmować doustnie w dawce 5 mg raz na dobę. Zwiększoną skuteczność przy stosowaniu dawki 10 mg obserwowano u pacjentów w III klasie czynnościowej.⁵

Obecnie, NFZ finansuje TPZ „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”, którego cele to: wydłużenie przeżycia chorych na tętnicze nadciśnienie płucne, poprawa wydolności wysiłkowej, zmniejszenie duszności oraz poprawa jakości życia. W ramach programu, NFZ finansuje sildenafil, iloprost, bosentan, treprostynil.³

Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej obejmowała bezpośrednie porównanie ambrisentanu z placebo, porównanie pośrednie z lekami stosowanymi w ramach odpowiedniego TPZ oraz badanie obserwacyjne oceniające ambrisentan w II rzucie leczenia PAH. Brak jest badań porównujących bezpośrednio ambrisentan do innych leków stosowanych w TPZ.⁴

W porównaniu do placebo, ambrisentan wydłużał przebyty dystans w czasie testu 6 minutowego marszu średnio o 45m oraz istotnie wpływał na poprawę klasy czynnościowej oraz zmniejszenie duszności ale nie wpływał na ryzyko zgonu pacjenta – RR 0,2 (95% CI: 0,03-1,29).⁴

W porównaniach pośrednich, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy ambrisentanem a komparatorami.⁴

W badaniu obserwacyjnym, badano jakość życia pacjentów mierzoną kwestionariuszem SF-36 i zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w 7 z 8 domen kwestionariusza.⁴

Bezpieczeństwo stosowania

ChPL podaje, że działania niepożądane związane ze stosowaniem ambrisentanu nasilały się w przypadku zwiększenia dawki, a obejmowały głównie: obrzęki obwodowe i retencję płynów, bóle głowy, kołatania serca, niedokrwistość, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego.⁵

W porównaniu pośrednim, nie odnaleziono istotnych różnic pomiędzy ambrisentanem a komparatorami w zakresie profilu bezpieczeństwa.⁴

Istnieją dowody naukowe, że ambrisentan może być stosowany u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie poziomów aminotransferaz podczas terapii bosentanem lub sitaksentanem.⁴

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Ze względu na brak różnic w efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa, przedstawiono analizę minimalizacji kosztów stosowania ambrisentanu w PAH w ramach TPZ. Ambrisentan, którego koszt rocznej terapii oszacowano na ok. █████ złoty, okazał się najtańszą opcją terapeutyczną stosowaną w II rzucie leczenia, a różnice w rocznych kosztach terapii wahały się pomiędzy ok. █████ złoty w zależności od komparatora.⁴

Zdaniem NFZ, średni koszt terapii bosentanem wynosi ok. 116 tys. złotych i jest niższy od szacowanego przez autorów ocenianej analizy – 136 tys. złotych, wobec czego ambrisentan (█████ złotych) nie jest najtańszą opcją terapeutyczną.^{6,4}

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała, że włączenie ambrisentanu do TPZ obniży koszty programu o ok. 114 tys., 246 tys. oraz 400 tys. złotych w kolejnych trzech latach.⁴

CADTH i PBAC rekomendują finansowanie ambrisentanu ze środków publicznych jako opcji tańszej od bosentanu.^{7,8}

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, przede wszystkim lepszy profil bezpieczeństwa przy porównywalnej skuteczności ambrisentanu oraz kontrowersyjną metodykę analizy kosztów terapii z zastosowaniem bosentanu przygotowanej przez NFZ, Rada podjęła decyzję jak na wstępie.

Piśmiennictwo:

1. A. Torbicki, M. Kurzyna. Nadciśnienie płucne [w] red. A. Szczeklik. Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Kraków 2006, T. 1: 351- 359.
2. Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Grupa robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS), przy wsparciu Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT)
3. Terapeutyczny Program Zdrowotny NFZ- Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego. Załącznik nr 29 do Zarządzenia Nr 8/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2010 roku
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. Charakterystyka produktu leczniczego Volibris
6. Dane NFZ dotyczące finansowania bosentanu z dn. 01.07.2010r. (pismo znak NFZ/CF/DGL/2010/073/0245/W/13235/DDK)
7. CEDAC FINAL RECOMMENDATION and REASONS for RECOMMENDATION. AMBRISENTAN (Volibris™ – GlaxoSmithKline Inc.). February 4, 2009

8. July 2009 PBAC Outcomes – Positive Recommendations. AMBRISANTAN, tablets, 5 mg and 10 mg, Volibris®
GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd