



**Rekomendacja nr 53/2012**

**z dnia 3 września 2012 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Volibris®  
(ambrisentan), 5 mg, tabl. pow. 30 tabl., kod EAN 5909990643165  
w ramach programu lekowego: Leczenie tętniczego nadciśnienia  
płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27, I27.0)**

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup> uznaje za zasadne **objęcie refundacją** produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan), 5 mg, tabl. powl., 30 tabl., kod EAN 5909990643165 w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27; I27.0)”, poszerzonego o wnioskowaną technologię medyczną oraz rekomenduje utworzenie wspólnej grupy limitowej z bozentanem.

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan), 5 mg, tabl. powl., 30 tabl., kod EAN 5909990643165 w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27;I27.0)”.

**Uzasadnienie**

W ocenie Prezesa Agencji, oceniana technologia medyczna powinna zostać objęta refundacją w ramach istniejącego programu lekowego.

Prezes rekomenduje również utworzenie wspólnej grup limitowej z bozentanem. Wnioskowany produkt leczniczy jest wartościową opcją terapeutyczną w leczeniu nadciśnienia płucnego. Zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi i opiniami ekspertów lek posiada udowodnioną skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Z perspektywy płatnika publicznego, stosowanie produktu leczniczego Volibris® [REDACTED] dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) w III klasie czynnościowej, jest tak samo skuteczne i tańsze w odniesieniu do bozentanu, [REDACTED]

Ponadto, odnalezione zagraniczne rekomendacje kliniczne i finansowe są w większości pozytywne i wskazują na zasadność stosowania przedmiotowej technologii w omawianym wskazaniu.

Prezes Agencji przychylił się również do zaproponowanego przez podmiot odpowiedzialny mechanizmu podziału ryzyka [REDACTED]



## Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan), 5 mg, tabl. pow. 30 tabl., kod EAN 5909990643165. Zgodnie z wnioskowaną kategorią dostępności refundacyjnej, lek ma być stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem” (projekt programu uzgodniony z wnioskodawcą). Deklarowany poziom odpłatności- bezpłatny. Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto w [REDAKTOWANE] PLN za Volibris® (ambrisentan) [REDAKTOWANE]. Do wniosku dołączono propozycje instrumentów dzielenia ryzyka opisane poniżej.

## Problem zdrowotny

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP, PAH, ang. *Pulmonary Arterial Hypertension*) to stan kliniczny, który charakteryzuje się obecnością przedwłośniczkowego nadciśnienia płucnego przy braku jego innych przyczyn np. w przebiegu chorób płuc, przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego lub innych chorób. PAH cechuje postępujący wzrost oporu naczyń płucnych, co prowadzi do niewydolności prawokomorowej i przedwczesnego zgonu.

W obrazie klinicznym nadciśnienia płucnego, niezależnie od etiologii, obserwuje się postępujące ograniczenie tolerancji wysiłku spowodowane dusznością lub męczliwością. W początkowej fazie choroby objawy są nieswoiste i mało nasilone; objawem towarzyszącym bardziej zaawansowanym postaciom choroby i pogarszającym rokowanie, jest zasłabnięcie w czasie wykonywania wysiłku.

W klasyfikacji tętniczego nadciśnienia płucnego wyróżnia się pięć podstawowych grup: PAH (w tym idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne, IPAH), nadciśnienie płucne zależne od niewydolności lewej części serca, nadciśnienie płucne w następstwie chorób płuc i/lub hipoksemii, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne oraz nadciśnienie płucne o niewyjaśnionych lub wieloczynnikowych przyczynach.

Tętnicze nadciśnienie płucne wymieniane jest wśród chorób ultraradkich (zgodnie z opinią Komisji Europejskiej). Szacuje się, że w Polsce oczekiwać można 200 nowych zachorowań w skali roku (5-6/mln osób w populacji ogólnej, biorąc pod uwagę wszystkie podtypy choroby). Według opinii jednego z ekspertów klinicznych, leczenie ambrisentanem byłoby możliwe u około 30% chorych na tętnicze nadciśnienie płucne; zdaniem innego- częstość występowania TNP przy wskazaniach do stosowania leku, którego dotyczy wniosek, wynosi 1,2-6,5 /mln mieszkańców.

Średni czas przeżycia w idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniu płucnym wynosi 2,8 roku, ok. 90% i 80% leczonych przeżywa odpowiednio 12 i 24 miesięcy od momentu rozpoznania choroby. Spośród podtypów tętniczego nadciśnienia płucnego najlepsze rokowania dotyczą chorych z wrodzonymi wadami serca, najgorsze chorych zakażonych wirusem HIV i z układowymi chorobami tkanki łącznej. Przyczyną zgonów większości chorych jest schyłkowa niewydolność prawej komory serca.

Rodzaj podjętego leczenia zależy od etiopatogenezy nadciśnienia tętniczego i rokowania. Przed podjęciem decyzji o leczeniu należy określić klasę czynnościową. Terapia obejmuje leczenie farmakologiczne oraz swoiste (celowana terapia farmakologiczna oraz leczenie interwencyjne).

## Opis wnioskowanego świadczenia

Ambrisentan (postać farmaceutyczna leku: tabletki powlekane do podawania doustnego w blisterach) to należący do klasy pochodnych kwasu propionowego, wysoce selektywny antagonistą receptora endoteliny A (ETA), odgrywającej istotną rolę w patofizjologii tętniczego nadciśnienia płucnego.

Substancja blokuje podtyp receptorów ETA, co zapobiega zachodzącej przy udziale endoteliny aktywacji drugiego układu przekazników, prowadzącej do skurczu naczyń i proliferacji komórek mięśni gładkich.<sup>2</sup>

We wnioskowanym wskazaniu Volibris® został dopuszczony do obrotu 21 kwietnia 2008 r. przez Europejską Agencję Leków (EMA) w ramach procedury centralnej (EMEA/H/C/000839).

Produkt leczniczy Volibris® jest wskazany w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (ang. PAH), sklasyfikowanych według WHO do klasy czynnościowej II i III, w celu poprawienia wydolności wysiłkowej (patrz punkt 5.1). Wykazano jego skuteczność w idiopatycznym PAH (ang. IPAH), jak również w PAH związanym z chorobami tkanki łącznej.

Zgodnie z ustalonym opisem programu lekowego (zakres świadczenia: leczenie II rzutu ambrisentanem), jako kryteria włączenia wskazano:

- 1) zdiagnozowaną i udokumentowaną jedną z poniższych postaci nadciśnienia płucnego: (idiopatyczne nadciśnienie płucne lub tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej - konieczne wykluczenie postaci choroby z dominującym włóknieniem płuc);
- 2) wiek 18 lat i powyżej;
- 3) spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

-pacjenci po nieskutecznym leczeniu I rzutu (terapię I rzutu określono w programach lekowych dedykowanych leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego) lub,

-pacjenci po nieskutecznym leczeniu II rzutu substancjami czynnymi określonymi w innych programach lekowych dedykowanych leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego lub,

-niezadawalające wyniki dotychczas stosowanego leczenia wskazujące na potrzebę zmiany dotychczas stosowanej terapii II rzutu lub utrzymywanie się III klasy czynnościowej i spełnienie 2 z 3 poniższych warunków: indeks sercowy  $\leq 2,4$  l/min/m<sup>2</sup>, średnie ciśnienie w prawym przedsionku  $>10$  mm Hg, saturacja mieszanej krwi żyłnej  $\leq 65\%$ .

Wśród kryteriów wyłączenia wymieniono: ciążę, kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji, laktację, ciężkie zaburzenie czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez), wyjściowe wartości aminotransferaz wątrobowych AT lub ALT  $>3X$  GGN, klinicznie istotną niedokrwistość przed rozpoczęciem leczenia, nadwrażliwość na substancję czynną, soję lub którąkolwiek substancję pomocniczą, brak współpracy ze strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli, stan po przeszczepie płuc lub serca i płuc z ustąpieniem nadciśnienia płucnego, można rozważyć w zależności od sytuacji klinicznej w przypadku ujawnienia się już w czasie realizacji programu innej etiologii nadciśnienia płucnego niż w kryteriach włączenia, można rozważyć w zależności od sytuacji klinicznej i dostępności alternatywnych terapii II rzutu w przypadku niezadawalających wyników badań inwazyjnych.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W leczeniu PAH u pacjentów w klasie czynnościowej od I do III, według WHO z pozytywnym wynikiem testu wazodylatacyjnego, rekomenduje się terapię za pomocą inhibitorów kanałów wapniowych (stopień rekomendacji – I, poziom wiarygodności – C). W przypadku chorych z nadciśnieniem płucnym w I, II lub III klasie czynnościowej, u których nie stwierdza się adekwatnej odpowiedzi na przewlekłą terapię blokerami kanałów wapniowych oraz u pacjentów z ujemnym wynikiem testu wazodylatacyjnego oraz nadciśnieniem płucnym w II, III lub IV klasie czynnościowej stosuje się leki wpływające bezpośrednio na śródbłonek tętniczek płucnych takie jak: prostacyklina PGI<sub>2</sub> i jej analogi, antagoniści receptora dla endoteliny, inhibitory fosfodiesterazy typu 5.

Odnośnie chorych w III klasie rekomenduje się stosowanie inhibitorów receptorów dla endoteliny; bozentanu (klasa zaleceń – I A), ambrisentanu (klasa zaleceń – I A), sitaksentanu (klasa zaleceń – I A),

inhibitorów fosfodiesterazy-5; syldenafilu (klasa zaleceń – I A), tadalafilu (klasa zaleceń – I B), pochodnych prostacykliny; beraprostu (klasa zaleceń – II-b B), epoprostenolu dożylnie (klasa zaleceń – I A), iloprostu w inhalacji (klasa zaleceń – I A), iloprostu dożylnie (klasa zaleceń – II-a C), treprostynilu podskórnie (klasa zaleceń – I B), treprostynilu dożylnie (klasa zaleceń – II-a C) lub treprostynilu w inhalacji (klasa zaleceń – I B). Stosowanie inhibitorów kanałów wapniowych w IV klasie czynnościowej nie jest rekomendowane.

W obecnym programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego znajdują się następujące interwencje: syldenafil (tabl.powl.), bosentan (tabl. powl.), iloprost (roztwór do inhalacji), trepostynil (roztwór do infuzji).

Jako komparatory dla ambrisentanu stosowanego w przedmiotowym wskazaniu w analizie wnioskodawcy wskazano: bosentan (Tacleer®), iloprost (Ventavis®), trepostynil (Remodulin®) oraz duoterapię syldenafil (Revatio®) + Iloprost (Ventavis®).

### Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił przegląd systematyczny, którego celem była ocena skuteczności klinicznej ambrisentanu stosowanego w ramach [REDAKTOWANE] u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w odniesieniu do aktualnie finansowanych ze środków publicznych komparatorów w [REDAKTOWANE] u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (tj. bozentan, iloprost, trepostynil, duoterapia – syldenafil w skojarzeniu z iloprostem).<sup>2</sup>

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączono: jedno nierandomizowane badanie kliniczne – McGoon 2009 dotyczące leczenia w [REDAKTOWANE], dwa randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w porównaniu z placebo – ARIES-1, ARIES-2 (Galie 2008; Oudiz 2006 - badania rejestracyjne dla ambrisentanu), które przeprowadzono na populacji pacjentów [REDAKTOWANE] TNP oraz badania zakwalifikowane do przeprowadzenia porównań pośrednich ambrisentanu z bozentanem, iloprostem i trepostynilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [REDAKTOWANE] z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora, którym było placebo: BRATHE -1 (Rubin 2002); Channick 2001 (Channick 2001; Badesch 2002); AIR (Olschewski 2002) oraz Simmoneau 2002.

Należy podkreślić, iż badanie McGoon 2009 (bez grupy kontrolnej i randomizacji) było jedynym badaniem odpowiadającym ściśle zdefiniowanemu problemowi decyzyjnemu jakim było leczenie pacjentów w [REDAKTOWANE] tętniczego nadciśnienia płucnego. Do najważniejszych ograniczeń metodologicznych ww. badania należały: brak grupy kontrolnej oraz randomizacji, niewielka i ograniczona populacja pacjentów co rzutowało na niską jakość otrzymanych wyników

W badaniu McGoon 2009 podawano ambrisentan w dawce 2,5 mg/dobę przez 4 tygodnie, a następnie dawce 5 mg/dobę do 12. tygodnia leczenia. Po 24 tygodniach terapii możliwe było dostosowanie dawki przez badacza do odpowiedniej tj.: 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg/dobę. Odnotowano istotnie statystycznie wyniki w porównaniu z wartościami początkowymi w zakresie:

- zmiany wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą testu 6-MWD: +22 m/8 tyg. ,[95%CI: 6;38, p=0,01]; +23 m/12 tyg. ,[95%CI: 6;40, p=0,009]
- zmiany nasilenia duszności w skali Borga oraz poprawie jakości życia chorych oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36: -0,8 pkt/8tyg, [95%CI: -1,4;-0,3, p=0,003]; -0,5 pkt/12 tyg., [95%CI: -1,0;0,0; p=0,046].

Badania III fazy o akronimach ARIES-1 i ARIES-2 (badania rejestracyjne, zaprojektowane jako badania typu superiority), dotyczące zastosowania ambrisentanu w porównaniu z placebo [REDAKTOWANE] tętniczego nadciśnienia płucnego w dawkach 5mg i 10 mg, wskazują na poprawę wartości początkowych średniego wyniku w teście marszu 6-minutowego (6-MWD). W badaniach wykazano również istotną statystycznie poprawę w zakresie redukcji nasilenia objawów niewydolności oddechowo-kръżeniowej określanych za pomocą klas czynnościowych według klasyfikacji WHO

w grupach otrzymujących ambrisentan podawany w dawkach 5 mg lub 10 mg/dobę (łączna analiza dla obu dawek;  $p=0,036$ ) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Łączna analiza wyników z badania o akronimie ARIES-1 oraz badania o akronimie ARIES-2 dla dawki ambrisentanu wynoszącej 5 mg/dobę wykazała istotną statystycznie poprawę klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego w trakcie 12 tygodni terapii w porównaniu do grup kontrolnych otrzymujących placebo. Ponadto, w porównaniu z placebo terapia ambrisentanem w zakresie dawek: 5–10 mg/dobę istotnie redukuje nasilenie duszności oceniane w skali Borga oraz ryzyko wystąpienia: klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Wyniki porównań pośrednich ambrisentan vs bozentan, iloprost, trepostynil dla ██████ przez wspólną referencję jaką było placebo w większości nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi substancjami czynnymi i wskazują na porównywalną skuteczność ambrisentanu i komparatorów.<sup>2</sup>

### Skuteczność praktyczna

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacją z charakterystyki produktu leczniczego (CHPL) Volibris<sup>®3</sup>, do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$  chorych) zalicza się bóle głowy (w tym bóle zatok, migrena) oraz obrzęki obwodowe, zatrzymanie płynów.

Zestawiając informacje dotyczące leczenia ambrisentanem ██████ TNP- badanie bez grupy kontrolnej, McGoon 2009- w czasie 12 tygodni terapii u żadnego z 36 pacjentów nie raportowano wzrostu aktywności  $>3x$  górnej granicy normy, będącego jednocześnie przyczyną wycofania z dalszego udziału w badaniu. W długim okresie obserwacji nie rejestrowano żadnych przypadków ponad trzykrotnego zwiększenia aktywności aminotrasferaz wątrobowych powyżej górnej granicy normy. Podczas trwania badania, u 2 (5,6%) pacjentów wystąpiły poważne działania niepożądane (u jednego z chorych palpitacje serca doprowadziły do konieczności przerwania dalszej terapii). Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych ( $\geq 2$  pacjentów) należały: obrzęki obwodowe ( $n=9$ ), bóle głowy ( $n=8$ ), uderzenia gorąca ( $n=4$ ), niestrawność ( $n=3$ ), duszności ( $n=3$ ), nudności ( $n=3$ ) oraz palpitacje serca.<sup>2</sup>

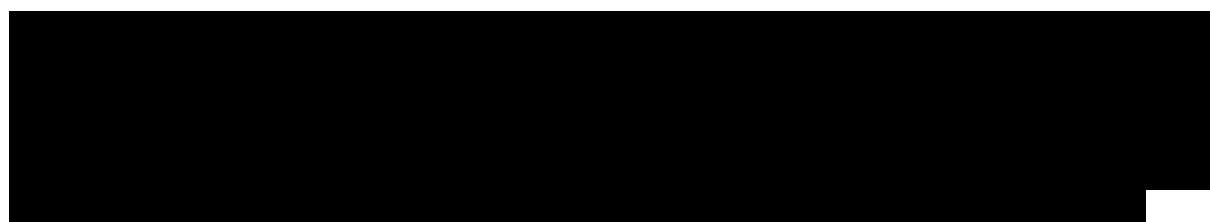
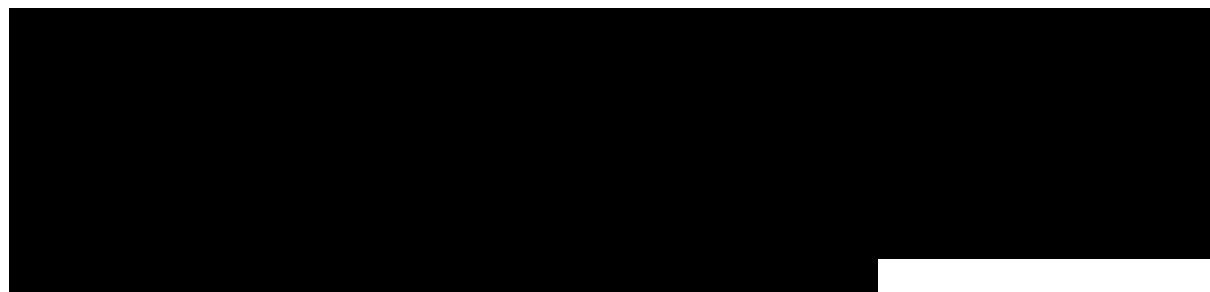
Amerkańska agencja rejestracyjna, US Food and Drug Administration (FDA), 2011- zdecydowano o usunięciu z ulotki dla pacjenta ostrzeżeń o ryzyku uszkodzenia wątroby w czasie przyjmowania leku. FDA po analizie wyników badań klinicznych oraz informacji po wprowadzeniu leku na rynek zdecydowała, iż ryzyko uszkodzenia wątroby chorych poddanych terapii ambrisentanem jest niskie; ostrzeżenia w przypadku wzrostu aktywności aminotransferaz do wartości  $> 5x$  górnej granicy normy przy jednoczesnym wzroście stężenia bilirubiny całkowitej  $>2x$  górnej granicy normy i wykluczeniu innych przyczyn dysfunkcji wątroby- należy zaprzestać dalszej terapii z zastosowaniem ambrisentanu; leczenie należy przerwać również w przypadku wystąpienia ostrego obrzęku płuc i stwierdzenia dużego prawdopodobieństwa rozwoju choroby zatorowej żył płucnych.

Health Canada 2008 – z raportu przygotowanego w oparciu o wyniki badań II i III fazy, oraz wyniki badań długoterminowych, będących kontynuacją badań randomizowanych III fazy wynika, że ambrisentan nie jest rekomendowany do stosowania u pacjentów z klinicznie istotną niedokrwistością, ze względu na raportowane przypadki obniżenia poziomu hemoglobiny oraz hematokrytu; wskazano również na teratogenność ambrisentanu i konieczność stosowania skutecznych metod antykoncepcji w czasie terapii (informacje ujęte w aktualnej wersji charakterystyki produktu leczniczego).

Autorzy analizy przedłożonej przez Wnioskodawcę przedstawili także zestawienie publikacji dotyczących ryzyka wystąpienia interakcji w trakcie jednoczesnego stosowania ambrisentanu z innymi lekami (rytonawirem, ryfampicyną, cyklosporyną A, doustnym środkiem antykoncepcyjnym, warfaryną, tadalafilem, syldenafilem, ketokonazolem, digoksyną, mykofenolem mofetilu, takrolimusem oraz omeprazolem), w których to publikacjach wykazano brak konieczności modyfikacji dawkowania leków w przypadku ich jednoczesnego stosowania z ambrisentanem.

Podczas oceny analitycznej przeprowadzanej w Agencji i weryfikacji komunikatów dotyczących bezpieczeństwa (URPL), odnaleziono komunikat z dnia 3 lipca 2012 roku, adresowanych do fachowych pracowników ochrony zdrowia, zgodnie z którym Volibirs® nie może być stosowany u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (*Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, IPF). W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z IPF wykazano większą częstość hospitalizacji z przyczyn oddechowych, zdarzeń zakończonych zgonem oraz pogorszenia czynności oddechowej w grupie pacjentów otrzymujących ambrisentan w porównaniu z placebo; pacjenci z IPF, przyjmujący już ambrisentan powinni być poddani dokładnemu monitoringowi, należy w ich przypadku rozważyć alternatywne opcje terapeutyczne; uwzględniając dostępne dane oraz stanowisko EMA.<sup>2</sup>

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



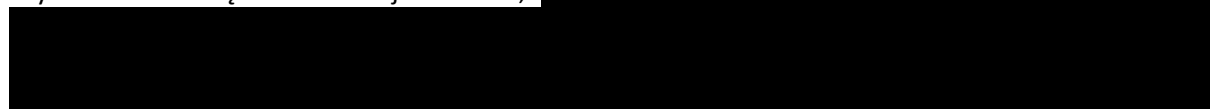
### Uwagi do zapisów programu lekowego

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości<sup>1</sup> proponuje włączenie ambrisentanu do finansowanego przez NFZ aktualnie programu „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)”.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych, cena progowa

Celem przedstawionej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej (AE) była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®, 5 lub 10 mg, po 30 tabl. w opakowaniu) w [redacted] dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej [redacted], przy założeniu finansowania jego stosowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego NFZ, przy zaproponowanej przez podmiot odpowiedzialny cenie zbytu netto wynoszącej [redacted] za opakowanie, w odniesieniu do stosowania bozentanu, iloprostu, treprostynilu oraz syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem w ww. wskazaniu.<sup>2</sup>

Wykonano analizę minimalizacji kosztów, [redacted]



[REDAKTED]  
[REDAKTED]  
[REDAKTED] Analizę minimalizacji kosztów wykonano  
a analizę kosztów użyteczności i kosztów efektywności  
[REDAKTED]

[REDAKTED]  
[REDAKTED]  
[REDAKTED]

[REDAKTED]  
[REDAKTED]

[REDAKTED]  
[REDAKTED]

[REDAKTED]  
[REDAKTED]

[REDAKTED]  
[REDAKTED]

[REDAKTED]  
[REDAKTED]

[REDAKTED]  
[REDAKTED]

[REDAKTED]  
[REDAKTED]  
[REDAKTED]

[REDAKTED]  
[REDAKTED]

[REDAKTED]  
[REDAKTED]  
[REDAKTED]

[REDAKTED]  
[REDAKTED]



[REDAKTOWANE]

Należy jednak nadmienić, iż dostarczona przez Wnioskodawcę analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości ocenianego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, dlatego też szacowania ujęte w analizie ekonomicznej obciążone są pewnym stopniem niepewności. [REDAKTOWANE]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena w horyzoncie trzech lat, konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego stosowania produktu leczniczego ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu [REDAKTOWANE] z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej według WHO.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W analizie porównano skutki dla budżetu refundacyjnego NFZ dwóch scenariuszy sytuacyjnych: scenariusza istniejącego bez refundacji ambrisentanu oraz scenariusza nowego zakładającego finansowanie ambrisentanu ze środków publicznych.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]



### Omówienie rozwiązań przedstawionych w analizie racjonalizacyjnej

Mając na uwadze wyniki analizy wpływu na budżet, która nie wskazuje na wzrost kosztów refundacji, nie zaistniały warunki do przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej dla ocenianej technologii lekowej.

### Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Stosowanie ambrisentanu zostało opisane w następujących rekomendacjach klinicznych:

European Society of Cardiology (ESC) the European Respiratory Society (ERS), przy udziale International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Ambrisentan otrzymał I klasę rekomendacji przy poziomie wiarygodności A w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w klasie II i III WHO/NYHA w I rzucie terapii. Poziom zaleceń dla kasy czynnościowej IV wg WHO/NYHA dla ambrisentanu to klasa IIa-C. W rekomendacji podkreślono, że chorzy leczeni ambrisentanem wymagają comiesięcznej kontroli czynności wątroby. Opisano też częstsze występowanie obrzęków obwodowych u osób leczonych ambrisentanem.

American College of Cardiology Foundation (ACCF)/ American Heart Association(AHA), American Thoracic Society(ATC), 2009,USA. W przypadku pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej według NYHA (ang. *New York Heart Association*), którzy nie spełniają kryteriów do leczenia inhibitorami kanałów wapniowych lub nie wykazują odpowiedzi na taką terapię, są kwalifikowani do długoterminowego leczenia z zastosowaniem: inhibitorów receptorów dla entoteliny (bozentan/ambrisentan) lub syldenafilu (A- silny stopień rekomendacji), epoprostenolu podawanego w drodze dożylniej (A), iloprostu podawanego w drodze inhalacji(A) i trepostynilu w postaci wlewu podskórnego (B- umiarkowany stopień rekomendacji). Źródła finansowania: ACCF, AHA, ATC.

Francja, Prescrire, 2009. U pacjentów z łagodnymi objawami tętniczego nadciśnienia płucnego (II klasa WHO/NYHA) nie ma jednoznacznych dowodów, że ambrisentan zmniejsza śmiertelność lub spowalnia progresję choroby, terapia wykazała natomiast działania niepożądane. U pacjentów, których aktywność fizyczna jest znacznie ograniczona przez tętnicze nadciśnienie płucne (III klasa WHO/NYHA) zaleca się kontynuację terapii bosentanem, z którym dotychczasowe doświadczenia kliniczne są dłuższe. Źródła finansowania: brak informacji.

Rekomendacje refundacyjne:

The Committee to Evaluate Drugs (CED, Kanada 2010). Komitet rekomenduje finansowanie ambrisentanu (Volibris) w zakresie dedykowanego programu (ang. *Exceptional Access Program*) przy określeniu specyficznych kryteriów, na podstawie których wykazano że ambrisentan przynosi krótkoterminowe korzyści kliniczne pacjentom będącym w II lub III klasie czynnościowej WHO/NYHA tętniczego nadciśnienia płucnego. Koszty ambrisentanu są wyższe niż koszty sildenafilu, ale nie ma danych wykazujących jego terapeutyczną przewagę nad sildenafiliem.

The All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG, Walia 2009). Finansowanie preparatu Volibris® jest rekomendowane w ramach systemu ochrony zdrowia NHS w Walii, w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem płucnym w klasach określanych zgodnie z kryteriami WHO: (FC-ang. *functional class.*) II i III. Stosowanie ambrisentanu powinno być zalecane jedynie przez lekarzy doświadczonych

w leczeniu nadciśnienia płucnego i stosowane w centrach opieki zdrowotnej (ang. *National Commissioning Group, NCG*).

Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC, Kanada 2009)- Rekomenduje się umieszczenie ambrisentanu na listach refundacyjnych w dawce do 10 mg dziennie, w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem płucnym III klasy czynnościowej według WHO, zarówno nadciśnienia idiopatycznego jak i związanego z chorobami tkanki łącznej. Finansowanie ambrisentanu powinno być ograniczone do pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie sildenafilem lub u których występują przeciwwskazania do jego stosowania. Jednoczesne refundowanie leczenia ambrisentanu i innych ETRA (epoprostenolu, treprostinilu czy sildenafilu) nie jest rekomendowane. W uzasadnieniu wskazano, że ambrisentan posiada udowodnioną skuteczność kliniczną względem placebo, nie ma dowodów dotyczących efektywności klinicznej ambrisentanu względem innych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia płucnego ani stosowania ambrisentanu w terapii skojarzonej, stosowanie ambrisentanu jest nieco tańsze niż analogicznych komparatorów (np. bosentanu), jednak jest on znacznie droższy od sildenafilu.

Haute Autorité de Santé (HAS, Francja 2008)- Ambrisentan jest rekomendowany do wpisania na listę refundowanych produktów leczniczych, stosowanych w szpitalnej opiece zdrowotnej, zgodnie z dawkowaniem i wskazaniami zawartych w charakterystyce produktu leczniczego.

The Scottish Medicines Consortium (SMC, Szkocja 2009- Ambrisentan jest rekomendowany do ograniczonego stosowania w systemie ochrony zdrowia NHS w Szkocji, do leczenia pacjentów z nadciśnieniem płucnym o klasie czynnościowej II i III według WHO. Efektywność kliniczna została wykazana w odniesieniu do idiopatycznego nadciśnienia płucnego, jak również w odniesieniu do nadciśnienia płucnego będącego wynikiem schorzeń tkanki łącznej. Zalecane jest ograniczenia stosowania ambrisentanu do terapii inicjującej oraz zawężenie do stosowania jedynie przez specjalistów w zakresie pulmonologii.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, Australia 2009). Ambrisentan jest rekomendowany do wpisania na listę produktów leczniczych wysokospecjalistycznych do stosowania w leczeniu pierwotnego nadciśnienia płucnego lub wtórnego nadciśnienia płucnego, spowodowanego schorzeniami tkanki łącznej u pacjentów z klasą czynnościową III lub IV według WHO.

Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC, Nowa Zelandia 2009). Ambrisentan jest rekomendowany do wpisania na listę refundowanych produktów leczniczych.

National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE, Irlandia 2009). Dostępne dowody sugerują kosztową efektywność ambrisentanu w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem płucnym w stopniu II i III w porównaniu do bosentanu i sitaksentanu. Obserwowano, podobnie jak w przypadku innych leków z tej klasy, efekt hepatotoksyczności, który wpływał negatywnie na jakość życia pacjentów poddawanych leczeniu (w rekomendacji powołano się na inny lek z grupy antagonistów ETA Thelinsitaksentan, który od 2011 roku nie jest dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej).

Institute for Rational Pharmacotherapy (IRF, Dania 2008). Dotychczasowe wyniki badań nie wykazały większego efektu lub mniejszej liczby działań niepożądanych leczenia ambrisentanem w porównaniu do bosentanu i sitaksentanu, choć wykazano, że ambrisentan wydaje się mieć mniejszą tendencję do wywoływania hepatotoksyczności niż bosentan i sitaksentan (zastrzeżenie co do leku, na który powołano się w rekomendacji, j.w.).

Wszystkie odnalezione rekomendacje dotyczące refundowania ambrisentanu ze środków publicznych, zalecają jego finansowanie, zawierają jednak ograniczenia dotyczące przede wszystkim populacji docelowej. W wytycznych zwracano uwagę na to, że stosowanie leku powinno być ograniczone do zalecania go jedynie przez lekarzy doświadczonych w leczeniu nadciśnienia płucnego. Na uwagę zasługuje również podkreślenie braku dowodów dotyczących efektywności klinicznej

ambrisentanu względem innych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia płucnego oraz stosowania ambrisentanu w terapii skojarzonej.

Ponadto lek jest refundowany w następujących krajach: Austria, Belgia, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Irlandia, Islandia, Litwa, Niemcy, Portugalia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy. Lek nie jest refundowany w krajach o zbliżonym do Polski PKB *per capita*, to jest w Czechach i na Łotwie.

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja Prezesa Agencji w przedmiocie objęcia refundacją leku Volibris® (ambrisentan) 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990643165, w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27, I27.0)” (projekt programu uzgodniony z Wnioskodawcą, została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 24 maja 2012 r. (znak pisma MZ-PLA-460-15149-9/BRB/12), na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r., Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 63/2012 z dnia 3 września 2012 r.

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie oceny leku Volibris® (ambrisentan) we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (program lekowy).

2. Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4351-3/2012 Wniosek o objęcie refundacją leku:

1) Volibris® (ambrisentan), 10 mg, tabl. powł., 30 tabl, kod EAN 5909990643189,

2) Volibris® (ambrisentan), 5 mg, tabl. powł., 30 tabl, kod EAN 5909990643165

w ramach programu lekowego: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD- 10 I27, I27.0).

3. Charakterystyka produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan).