



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 62/2012 z dnia 3 września 2012 r.
w sprawie oceny leku Volibris (ambrisentan) we wskazaniu:
leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem
(program lekowy).

Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Volibris (ambrisentan) we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w ramach istniejącego programu lekowego. Rada rekomenduje utworzenie wspólnej grupy limitowej wraz z bozentanem. Rada akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

Wszystkie rekomendacje kliniczne wskazują, że ambrisentan (Volibris) jest wartościową opcję leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, ze względu na poprawę wydolności wysiłkowej, poprawę klasy czynnościowej wg NYHA/WHO, zmniejszenie nasilenia duszności wg skali Borga a także poprawę parametrów hemodynamicznych pacjentów. Stosowanie ambrisentanu (Volibris ██████████ ██████████) z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej nadciśnieniem tętniczym płucnym w III klasie czynnościowej, jest tak samo skuteczne a tańsze w odniesieniu do komparatora (bozentan). W odróżnieniu od bozentanu ambrisentan daje możliwość doboru dawki co pozwala na indywidualizację leczenia poprzez eskalację lub redukcję dobowej dawki terapeutycznej. Działania niepożądane ambrisentanu są na akceptowalnym poziomie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją następujących dawek i opakowań produktu leczniczego:

- Volibris (ambrisentan), 10 mg, tabl. powł., 30 tabl, kod EAN 5909990643189
- Volibris (ambrisentan), 5 mg, tabl. powł., 30 tabl, kod EAN 5909990643165,

w ramach uzgodnionego projektu programu lekowego: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27, I27.0). Lek stanowił już przedmiot prac AOTM. W ostatnim Stanowisku RK oraz Rekomendacji Prezesa Agencji zaopiniowano pozytywnie finansowanie ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Volibris (ambrisentan), 10 mg, tabl. powł., 30 tabl, kod EAN 5909990643189.

Problem zdrowotny



Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) jest stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego nadciśnienia płucnego przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego nadciśnienia. 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.

Nowsze dane epidemiologiczne z Francji pokazują, że tętnicze nadciśnienie płucne występuje u 15/mln dorosłych mieszkańców a zapadalność wynosi 2,4/mln/rok. W Polsce odpowiednie wskaźniki są o połowę mniejsze, ale należy się spodziewać ich wzrostu z powodu coraz większej świadomości wagi problemu i większej dostępności nowoczesnych leków przedłużających życie chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Wg informacji przedstawionych przez wnioskodawcę „Tętnicze nadciśnienie płucne jest uznane przez Komisję Europejską oraz odpowiednie instytucje zdrowotne w USA, Australii i Japonii za chorobę ultraradką „

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnadciśnieniowe, kod ATC: C02KX02.

Ambrisentan jest aktywnym po podaniu doustnym, należącym do klasy pochodnych kwasu propionowego, selektywnym antagonistą receptora endoteliny A (ETA). Endotelina odgrywa istotną rolę w patofizjologii PAH.

Alternatywne technologie medyczne

Alternatywne technologie medyczne to stosowane i refundowane ze środków publicznych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce: bozentan (Tacleer), iloprost (Ventavis), trepostynil (Remodulin) oraz syldenafil (Revatio) + iloprost (Ventavis). Wytyczne leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego oraz opinie polskich ekspertów klinicznych (praktyków) wskazują na poprawny wybór ww. komparatorów w analizie klinicznej.

Skuteczność kliniczna

Celem przeglądu systematycznego przedstawionego przez wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej ambrisentanu stosowanego [REDAKTOR] u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w odniesieniu do komparatorów aktualnie finansowanych ze środków [REDAKTOR] u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (tj. bozentan, iloprost, trepostynil, duoterapia – syldenafil w skojarzeniu z iloprostem).

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączono: jedno nierandomizowane badanie kliniczne – McGoon 2009 dotyczące [REDAKTOR] tętniczego nadciśnienia płucnego, dwa randomizowane badania kliniczne ambrisentan vs placebo – ARIES-1, ARIES-2 (Galie 2008; Oudiz 2006), które przeprowadzono na populacji pacjentów [REDAKTOR] tętniczego nadciśnienia płucnego oraz badania zakwalifikowane do przeprowadzenia porównań pośrednich BRATHE -1 (Rubin 2002); Channick 2001 (Channick 2001; Badesch 2002); AIR (Olschewski 2002) oraz Simmoneau 2002.

W publikacji McGoon 2009 odnotowano istotnie statystycznie wyniki w porównaniu z wartościami początkowymi w zakresie zmiany wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą testu 6-MWD, zmiany nasilenia duszności w skali Borga oraz poprawie jakości życia chorych ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36.

Należy podkreślić, iż było to jedyne badanie które odpowiadało ściśle zdefiniowanemu problemowi decyzyjnemu jakim było leczenie pacjentów [REDAKTOR] 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.

Badania III fazy o akronimach ARIES-1 i ARIES-2 dotyczące zastosowania ambrisentanu w [REDAKTOR] tętniczego nadciśnienia płucnego zostały ocenione na 4 pkt w skali Jadad. Były to badania przeprowadzone w układzie równoległym porównujące ambrisentan z placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniach ARIES-1/-2 była zmiana odległości pokonywanej w

trakcie 6-minutowego marszu, jest to główny punkt końcowy analizowany w większości badań dotyczących oceny skuteczności leczenia tętniczego.

W badaniu ARIES-1 poprawa średniego wyniku w teście 6-MWD wartości początkowych w grupie otrzymującej dawkę 5 mg/dobę wynosiła 31 metrów [95%CI: 3;59; p=0,008] w 12 tygodniu leczenia. W grupie pacjentów otrzymujących ambrisentan w dawce 10 mg/dobę zmiana odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu po 12 tygodniach leczenia wyniosła 51 metrów [95%CI: 27;76; p<0,001].

Wyniki otrzymane w badaniu ARIES-2 wskazały na istotną statystycznie poprawę wydolności wysiłkowej ocenianej na podstawie testu 6-MWD po 12 tygodniach leczenia za pomocą ambrisentanu podawanego w dawce 5 mg/dobę. Wydłużenie dystansu w teście 6-MWD wśród pacjentów przyjmujących ambrisentan w dawce 5 mg/dobę: 59 metrów [95%CI: 30; 89; p<0,001]. Łączna analiza dla dawki ambrisentanu wynoszącej 5 mg/dobę wykazała wydłużenie dystansu pokonywanego w czasie testu 6-minutowego marszu o 45 metrów [95%CI: 24; 65; p<0,001].

W badaniach wykazano 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 (p=0,025). Ponadto łączna analiza danych z badań o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 wykazała, że w porównaniu z placebo terapia ambrisentanem w zakresie dawek: 5-10 mg/dobę istotnie redukuje nasilenie duszności oceniane w skali Borga [95%CI:-1,8;-0,4; p=0,019]. Na podstawie wyników uwzględnionych badań wykazano, że ambrisentan istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia: klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego (badanie o akronimie ARIES-2 - dawka ambrisentanu 5 mg/dobę p=0,005 oraz badań o akronimie ARIES 1-2 w zakresie dawki 5 mg/dobę p=0,005).

Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej (zgon; hospitalizacja – za wyjątkiem wyników z badania o akronimie ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę; wycofanie się z badania z powodu konieczności zastosowania innej terapii; wczesne przerwanie terapii – w przypadku dawki ambrisentanu 10 mg/dobę) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (p>0,05).

Wyniki przeprowadzonych przez autorów analizy porównań pośrednich przez wspólną referencję jaką było placebo w większości nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi substancjami czynnymi.

Zdaniem analityków ATOM wnioskowanie na temat wyników porównania pośredniego ambrisentanu a iloprostem, trepostynilem oraz bozentanem jest bardzo ograniczone i obciążone dużą niepewnością. Zidentyfikowane przez autorów analizy ograniczenia takich porównań są zasadne i wpływają na wiarygodność prezentowanych wyników.

Skuteczność praktyczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności praktycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

W zakresie profilu bezpieczeństwa w badaniu McGoan 2009 do najczęściej raportowanych działań niepożądanych (występujących u więcej niż 2 pacjentów) w czasie 12 tygodni trwania badania należały: obrzęki obwodowe (n=9), bóle głowy (n=8), uderzenia gorąca (n=4), niestrawność (n=3), duszność (n=3), nudności (n=3) oraz palpacje serca (n=3). Dwóch pacjentów przerwało terapię z powodu ciężkich działań niepożądanych. Nie osiągnięto pierwszorzędnego punktu końcowego jakim był wzrost aktywności >3x górnej granicy normy aktywności aminotransferaz wątrobowych, prowadzący do przerwania leczenia. Włączone do analizy badanie McGoan 2009 będące badaniem bez randomizacji i grupy kontrolnej, w którym pierwszorzędnym punktem końcowym był poziom

transaminaz wątrobowych przekraczających 3- krotnie normę oceniano po 12 tyg. badania, czyli dość krótkim okresie czasu. Zdaniem analityków AOTM należy także mieć na uwadze, że wszyscy pacjenci w momencie kwalifikacji do badania mieli prawidłowy, wyrównany wyjściowy poziom aktywności aminotransferaz wątrobowych (<1 x ULN).

Odnosnie do wyników bezpieczeństwa terapii raportowanych w badaniach rejestracyjnych ARIES-1 i ARIES-2 [redacted] ambrisentan był dobrze tolerowany przez pacjentów w badaniach o obu akronimach. Wystąpienie co najmniej jednego ciężkiego działania niepożądanego w czasie leczenia 12 tygodni raportowano u 9,6% pacjentów w grupach ambrisentanu oraz 16,7% pacjentów w grupach placebo RR 0,57 [95%CI:0,34;0,98] p<0,05. Ryzyko wystąpienia obrzęków obwodowych w badaniu ARIES-1 było istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów otrzymujących ambrisentan 5mg/dobę w porównaniu do grupy placebo RR2,57 [95%CI:1,19;5,70] p<0,05 NNH=7(4;31), natomiast w dawce 10 mg/dobę badanie ARIES-1 ryzyko wystąpienia obrzęków obwodowych jest istotnie statystycznie wyższe niż w przypadku grupy placebo RR2,71[1,26;5,98] p<0,05, NNH=6(4;22) metaanaliza wyników była nieistotne statystycznie. Metaanaliza wyników z badań ARIES-1 i ARIES-2 dla punktu końcowego ryzyko wystąpienia zapalenia gardła w grupie pacjentów otrzymujących ambrisentan w dawce 5mg/dobę wyniosła OR 4,73 (1,16;19,34) NNH=22 (10;171) dla p=0,03.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy 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] czynnościowej wg WHO, przy założeniu finansowania jego stosowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego NFZ, [redacted], w odniesieniu do stosowania bozentanu, iloprostu, treprostynilu oraz syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem w ww. wskazaniu.

Wykonano analizę minimalizacji kosztów, która stanowi główną analizę ekonomiczną [redacted]

[redacted] oraz analizę kosztów efektywności i kosztów użyteczności ,

[redacted] W powyższych analizach przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ),

[redacted] Analizę minimalizacji kosztów wykonano [redacted], a analizę kosztów użyteczności i kosztów efektywności w – [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Podczas wyszukiwania w AOTM odnaleziono 9 opublikowanych rekomendacji finansowych dotyczących refundowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Wszystkie odnalezione rekomendacje finansowe są pozytywne tzn. zalecają finansowanie ze środków publicznych ambrisentanu. Jednakże zawierają specyficzne ograniczenia w większości dotyczące docelowej populacji, większość z nich zaleca stosowanie produktu leczniczego Volibris (ambrisentanu) w klasie II i III zaawansowania choroby wg WHO, co jest zgodne z zapisami z Charakterystyki Produktu Leczniczego Volibris. Wytyczne podkreślają, iż stosowanie ambrisentanu powinno być ograniczone do zalecania jedynie przez lekarzy doświadczonych w leczeniu nadciśnienia płucnego. Ważny argument to podkreślenie, że nie ma bezpośrednich dowodów dotyczących efektywności klinicznej ambrisentanu względem innych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia płucnego ani stosowania ambrisentanu w terapii skojarzonej.

Odnosnie do rekomendacji klinicznych, odnaleziono trzy dotyczące rozpatrywanego zagadnienia – wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego powstałe we współpracy z European Respiratory Society oraz International Society of Heart and Lung Transplantation dotyczące leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, kolejne wytyczne to zalecenia Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego wzorowane na wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2009 roku. Odnalezione wytyczne amerykańskie dotyczą diagnozowania i postępowania terapeutycznego w nadciśnieniu płucnym opublikowane w 2009 roku jest to praca ekspertów Amerykańskich Towarzystw Kardiologicznych. Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują ambrisentan jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Najwyższy poziom rekomendacji w przypadku ambrisentanu dotyczy leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w klasie II i III WHO/NYHA w I rzucie terapii. Poziom zaleceń dla klasy czynnościowej IV wg WHO/NYHA dla ambrisentanu to już niższa ranga IIa-C. Odnaleziono także artykuł poglądowy w Prescrire International z 2009, który zwraca uwagę na krótką praktykę kliniczną związaną z zastosowaniem ambrisentanu.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-3/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leków: Volibris (ambrisentan), 10 mg, tabl. powł., 30 tabl, kod EAN 5909990643189 oraz 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)”, sierpień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 03.09.2012 r.