



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją leków:**

**1) Volibris (ambrisentan), 10 mg, tabl. powl., 30  
tabl, kod EAN 5909990643189**

**2) Volibris (ambrisentan), 5 mg, tabl. powl., 30 tabl,  
kod EAN 5909990643165**

**w ramach programu lekowego:**

**Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)  
ambrisentanem (ICD-10 I27, I27.0)**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4351-3/2012

Data ukończenia: 23, sierpień, 2012

## Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

### Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. ██████████ ocena analizy ekonomicznej, opracowanie dokumentu Analiza Weryfikacyjna, koordynacja prac.
2. ██████████ wyszukiwanie w bazach publikacji medycznych, przegląd rekomendacji, korespondencja z ekspertami klinicznymi, ocena analizy klinicznej, ocena analizy wpływu na budżet, opracowanie dokumentu Analiza Weryfikacyjna
3. ██████████ pomoc w pozyskaniu tekstów publikacji.

### Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK-data otrzymania/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████	NIE	NIE	NIE
██████████	TAK – 12.07.2012	TAK	TAK
██████████	NIE	NIE	NIE
██████████	NIE	NIE	NIE
██████████	NIE	NIE	NIE
██████████	NIE	NIE	NIE
██████████	TAK – 23.07.2012	TAK	TAK
██████████	-	-	-
██████████	TAK – 18.07.2012	TAK	TAK
██████████	TAK - 11.07.2012	TAK	TAK

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej: Nie dotyczy

**Wykaz skrótów**

<p><b>6-MWD</b> – (ang. 6-Minute Walk Test); 6-minutowy test chodu <b>AE</b> – analiza ekonomiczna wnioskodawcy <b>Agencja (AOTM)</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych <b>AKL</b> – analiza kliniczna wnioskodawcy <b>AIAT</b> - Aminotransferaza alaninowa <b>AMB</b> – ambrisentan <b>AMWSG</b> – All Wales Medicines Strategy Group <b>APD</b> - Analiza problemu decyzyjnego <b>ASpAT</b> - Aminotransferaza asparaginianowa <b>AWA</b> – analiza weryfikacyjna Agencji <b>BIA</b> – analiza wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce wnioskodawcy <b>BORK</b>- Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej <b>BOZ</b> – bozentan <b>CADATH</b> – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <b>CAHIAQ</b> – (ang. Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality) katalońska agencja <b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego <b>CI</b> – (ang. – Confidence Interval) przedział ufności <b>DRiOR</b> – Dział Raportów i Oceny Raportów <b>EMA</b> – (ang. European Medicines Agency); Europejska Agencja ds. Leków <b>EPAR</b> – (ang. European Public Assessment Report); Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające <b>ERA</b> – (ang. Endotelin Receptor Antagonist ) Antagonista receptora endoteliny <b>ERS</b> – (ang.European Respiratory Society) Europejskie Towarzystwo <b>ETA</b> – antagonistą receptora endoteliny A <b>FDA</b> – (ang. Food and Drug Administration); Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków <b>HAS</b> – Haute Autorité de Santé <b>HHT</b>- (ang.hereditary hemorrhagic telangiectasia) wrodzona naczyniakowatość krwotoczna <b>HIV</b> – (ang. Human immunodeficiency virus) Ludzki wirus niedoboru odporności <b>HR</b> – hazard względny <b>HTA</b> – ocean technologii medycznych <b>ICD-10</b> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych <b>ILO</b> – iloprost <b>IPAH</b> – idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne <b>IPF</b> – (ang.idiopathic pulmonary fibrosis) idiopatyczne włóknienie płuc <b>IQWiG</b> – <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> <b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej <b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.) <b>MD</b> – (ang. – Mean Difference) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe) <b>NFZ</b> – Narodowy Fundusz Zdrowia <b>NHSC</b> – (ang.National Horizon Scanning Centre) <b>NICE</b> – National Institute for Health and Clinical Excellence <b>NNT</b> – (ang. – Number Needed to Treat) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym <b>NYHA</b> – (ang. New York Heart Association); Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne <b>PAH</b> – (ang. Pulmonary Arterial Hypertension) tętnicze nadciśnienie płucne <b>PAH-CTD</b> - tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej <b>PBAC</b> – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee <b>PH</b> – (ang. Pulmonary Hypertension) nadciśnienie płucne <b>PHPOL</b> – Ogólnopolski Rejestr Nadciśnienia Płucnego <b>PLC</b> – placebo <b>PPR</b> – porozumienie podziału ryzyka przekazane przez wnioskodawcę <b>RK</b> – Rada Konsultacyjna <b>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań</b> – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388) <b>RR</b> – (ang. – Relative Risk, Risk Ratio) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej</p>
---

interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RSS** – (ang. risk sharing scheme) umowa podziału ryzyka

**SBU** – *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*

**SF-36** – (ang. Short Form Health Survey); Kwestionariusz oceny jakości życia

**SIL** – sildenafil

**SMC** – *Scottish Medicines Consortium*

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TNP** – tętnicze nadciśnienie płucne

**TREP** – trepostynil

**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**Ustawa o refundacji** – Ustawa 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.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WHO - (ang. World Health Organization); Światowa Organizacja Zdrowia

**WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

#### Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	12
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	17
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	17
2.5.2. Status rejestracyjny .....	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	18
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>21</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	21
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	21
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	28
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	34
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	34
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	34
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	45
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	48
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	50
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	54
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	57
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	58
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>61</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	61
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	64
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	68
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	68
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	68
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	69
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	71
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	72
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	72
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>73</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	73

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	76
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	77
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	77
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	83
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	83
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>84</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>86</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>86</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>86</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	86
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	87
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	89
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>90</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>93</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>96</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>103</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>106</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

24.05.2012 MZ-PLA-460-15149-9/BRB/12

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

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

Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27, I27.0)- zgodnie z projektem przekazanego programu lekowego

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

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

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Volibris (ambrisentan), 10 mg, tabl. powl., 30 tabl, kod EAN 5909990643189 – [REDACTED]
- Volibris (ambrisentan), 5 mg, tabl. powl., 30 tabl, kod EAN 5909990643165 – [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- [REDACTED]
- Inne: analiza problemu decyzyjnego [REDACTED]

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

*GSK Services Sp. z o.o.*

*ul. Grunwaldzka 189*

*60-322 Poznań, Polska*

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

*Glaxo Group Ltd Greenford Middlesex UB6 0NN Wielka Brytania*

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną: nie dotyczy*

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

<i>Np.</i>	<i>Podmiot odpowiedzialny</i>	<i>Nazwa handlowa (substancja czynna)</i>
1	Actelion Registration Ltd.	Tracleer (bozentan)
2	Bayer Schering Pharma AG	Ventavis(iloprost)
3	Pfizer Ltd.	Revatio (sildenafil)
4	United Therapeutics Europe, Wielka Brytania	Remodulin (trepostinil)

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem wraz z uzgodnionym z wnioskodawcą projektem przedmiotowego programu zostały przekazane do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) pismem z dnia 24 maja 2012 r. znak: MZ-PLA-460-15149-9/BRB/12 (data wpływu do AOTM 25 maja 2012 r.) w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDAKTOWANE] Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa preparatu ambrisentan (Volibris®) w porównaniu pośrednim z sildenafilem (Revatio®), iloprostem (Ventavis®) lub bosentanem (Tracleer®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE] Analiza farmakoekonomiczna dotycząca porównania ambrisentanu (Volibris®) w odniesieniu do stosowania bosentanu oraz iloprostu w leczeniu [REDAKTOWANE] pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w [REDAKTOWANE] w warunkach polskich. [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDAKTOWANE]

Pismem z dnia 5 czerwca 2012 r. znak: MZ-PLA-460-15149-19/BRB/12 Minister Zdrowia przekazał do wykorzystania otrzymane od wnioskodawcy uzupełnienie dokumentacji dla wnioskowanej technologii:

- [REDAKTOWANE]. Zastosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w [REDAKTOWANE] u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Analiza problemu decyzyjnego. [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]. Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w leczeniu [REDAKTOWANE] u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań klinicznych. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym [REDAKTOWANE] w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów. Analiza ekonomiczna [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzania Ocen Technologii Medycznych [REDACTED]

[REDACTED] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów. Ocena zgodności analizy farmakoekonomicznej z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzania Ocen Technologii Medycznych. [REDACTED]

- Arkusz w formacie xls pt: Model z RSS

W dniu 15 czerwca 2012 otrzymano opinie prawną mówiącą o tym, iż przekazanie przez Ministra Zdrowia aktualizacji analiz wiąże się z rozpoczęciem na nowo biegu 60 dniowego terminu na przekazanie przez Prezesa Agencji rekomendacji. Pismem z dnia 9 lipca 2012 r. znak: AOTM-OT-4351-3(18)/[REDACTED]/2012, Prezes Agencji poinformował Ministra Zdrowia o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388). W odpowiedzi na powyższe pismo Minister Zdrowia poprosił o wskazanie czy przekazane informacje o niezgodnościach analiz są kompletne oraz czy w przypadku ich uzupełnienia przez wnioskodawcę umożliwią ocenę złożonego wniosku refundacyjnego oraz całości uzgodnionego programu lekowego.

W korespondencji z dnia 20 lipca br. znak AOTM-OT-4351-3(20)/[REDACTED]2012, Prezes Agencji ponownie poinformował Ministra Zdrowia o złożoności problemu decyzyjnego (tj. niezgodności załączonych analiz z wnioskiem oraz projektem programu lekowego) oraz przekazał informacje o rozbieżności przedłożonych analiz względem wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (...)

W konsekwencji, Minister Zdrowia wystąpił do wnioskodawcy o uzupełnienie wniosków pismami z dnia 20 lipca 2012 r. znak: MZ-PLR-460-16090-1/KWA/12 oraz znak: MZ-PLR-460-16090-1/KWA/12. Minister Zdrowia poprosił wnioskodawcę o dokonanie odpowiednich zmian w formularzu wniosku refundacyjnego tak aby zapewnić spójność wnioskowanego do objęcia refundacją wskazania oraz uzgodnionej treści programu lekowego, a także poprosił o przedstawienie analiz dla populacji pacjentów zgodnej z uzgodnioną treścią programu lekowego dla których analizy dotychczas nie zostały przedłożone. Jednocześnie poinformował, iż uzupełnienie należy złożyć w terminie 14 dni, a do czasu przekazania przedmiotowego uzupełnienia, bieg terminu na rozpatrzenie wniosku ulega zawieszeniu. W przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu zgromadzone dokumenty.

W odpowiedzi na wezwanie Ministra Zdrowia pismem z dnia 1 sierpnia 2012 wnioskodawca tytułem uzupełnienia przedmiotowego wniosku, doprecyzował wskazanie refundacyjne tj. [REDACTED]

W dniu 7 sierpnia br. wnioskodawca przekazał do wiadomości Agencji aktualizację analiz spełniających wymagania określone w rozporządzeniu w sprawie wymagań minimalnych (...) tj. :

- [REDACTED]. Zastosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w terapii [REDACTED] u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED]

[REDACTED]. Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) w [REDACTED] u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem

płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie III NYHA w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów. Analiza ekonomiczna.

- Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.

W dniu 9 sierpnia br. Minister Zdrowia przekazał uzupełnienia złożone przez wnioskodawcę oraz poinformował, iż akceptuje zmiany zaproponowane przez wnioskodawcę w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego ambrisentanem”

Przekazane przez wnioskodawcę uzupełnienia wcześniej złożonych analiz w zakresie zarówno analizy ekonomicznej, jak i analizy wpływu na budżet, były w zasadzie nowym podejściem analitycznym, istotnie zmodyfikowano wcześniejsze założenia i szacunki (uwzględniono obecny stan finansowania na sierpień 2012 r.) oraz dostosowano do wymagań minimalnych.

W złożonym wniosku, jako argumenty za objęciem refundacją, podmiot odpowiedzialny wskazuje: „

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Volibris (ambrisentan) był wcześniej przedmiotem oceny AOTM. Obecna ocena to drugie postępowanie w sprawie ww. produktu leczniczego

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko RK nr 55/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 29/2010 z dnia 30 sierpnia 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> RK 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  <u>Uzasadnienie:</u> Ambrisentan wydaje się być lekiem skutecznym, bezpieczniejszym oraz jednocześnie tańszym od	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego ambrisentan (Volibris) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia „jako świadczenia gwarantowanego”  <u>Uzasadnienie:</u> ambrisentan posiada status leku sierocznego, rozszerza listę potencjalnych możliwości terapeutycznych, w schorzeniu które charakteryzuje się bardzo poważnym rokowaniem dotyka często młodych

	obecnie stosowanego bosentanu, wobec czego powinien być finansowany ze środków publicznych w ramach przedmiotowego terapeutycznego programu zdrowotnego.	ludzi (...)
--	--	-------------

Źródło: <http://aotm.home.pl/index.php> (data dostępu 26.07.2012 r.)

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Do tej pory przedmiotem oceny w Agencji były produkty lecznicze bozentan (Tracleer®), epoprostenol (Flolan), iloprost (Ventavis), syldenafil (Revatio) i treprostynil (Remodulin) w ramach wspólnego programu terapeutycznego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego oraz produkt leczniczy Thelin (sitaksentan) oceniany w ramach programu terapeutycznego w tym samym wskazaniu.

Tabela poniżej przedstawia zestawienie dotychczasowych stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK)

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowiska RK	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>bozentan (Tracleer®), epoprostenol (Flolan®), iloprost (Ventavis®), syldenafil (Revatio®) i treprostynil (Remodulin®)</b>			
Finansowanie ze środków publicznych bozentanu (Tracleer®), epoprostenolu (Flolan®), iloprostu (Ventavis®), syldenafilu (Revatio®) i treprostynilu (Remodulin®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego	Uchwała Rady Konsultacyjnej AOTM 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r	<p><b>Zalecenia:</b> RK AOTM rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych syldenafilu w leczeniu pierwszego rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego, a bozentanu i/lub pochodnych prostacykliny dla ograniczonej liczby pacjentów, których leczenie nadzorowane będzie przez konsultanta krajowego, w ramach programu terapeutycznego</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Dostępne wyniki badań wskazują, że leki stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil, treprostynil) mają porównywalną efektywność kliniczną. Na podstawie opinii eksperta oraz przeprowadzonego badania praktyki klinicznej można stwierdzić, że najczęściej stosowanym w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego lekiem jest syldenafil, który charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i kosztów. Wobec tego w terapii TNP celowe jest stosowanie i finansowanie ze środków publicznych syldenafilu jako leku pierwszego rzutu, a w przypadku niepowodzenia tej terapii, bozentanu lub pochodnych prostacykliny.</p>	Nie dotyczy Zlecenie nie obejmowało wydania Rekomendacji Prezesa Agencji
<b>Sitaksentan (Thelin)</b>			
Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego Przy wykorzystaniu produktu leczniczego sitaksentan (Thelin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 56/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010 r.	<p><b>RK uznaje za niezasadne</b> zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sitaksentan (Thelin) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Zdaniem Rady, ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych ze strony wątroby oraz fakt braku rejestracji preparatu sitaksentan przez FDA wskazują na brak podstawowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego preparatu, co musi zostać wyjaśnione przed podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych</p>	<b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sitaksentan (Thelin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu jako świadczenia gwarantowanego.

Źródło: <http://aotm.home.pl/index.php> (data dostępu 26.07.2012 r.)

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

**Nadciśnienie płucne** (ang. Pulmonary Hypertension PH) definiowane jest jako podwyższenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej  $\geq 25$  mmHg w spoczynku, oznaczane podczas cewnikowania prawego serca. Pojawia się ono w przebiegu wielu chorób i nie stanowi jednorodnej jednostki klinicznej ani patologicznej.

**Tętnicze nadciśnienie płucne** (ang. Pulmonary Arterial Hypertension; PAH) jest stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego PH przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego PH, np. PH w przebiegu chorób płuc, przewlekłego zakrzepowo-zatorowego PH lub innych sporadycznie występujących chorób. 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).

### Nadciśnienie płucne (PH) dzieli się ma:

1. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH):

1.1. Idiopatyczne (IPAH).

1.2. „Dziedziczne”.

1.3. Wywołane przez leki lub toksyny.

1.4. W przebiegu wybranych chorób (APAH) np. chorób tkanki łącznej.

1.5. Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków.

2. Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca.

3. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji.

4. Przewlekłe zakrzepowo- zatorowe nadciśnienie płucne.

5. Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie (np. sarkoidoza, histocytoza, zapalenie naczyń limfatycznych).

ICD-10: I27; I27.0 (według zapisu projektu przedmiotowego programu lekowego)

I27 - Inne zespoły sercowo-płucne

I27.0 – Pierwotne nadciśnienie płucne klasyfikacja ICD-10 nie uwzględnia współczesnej klasyfikacji nadciśnienia płucnego. Rozpoczęto procedurę jej modyfikacji.

Kryteria włączenia do przedmiotowego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27;I27.0” przedstawia Tabela 8

Źródło: Szczeklik 2011

### Epidemiologia

Według historycznych danych pierwotne nadciśnienie płucne występowało z częstością 1-2/mln/rok z czego ok. 10% stanowiły postaci rodzinne. 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. Częstość rozwoju zespołu Eisenmengerera u osób z wrodzoną wadą serca zależy od lokalizacji i nasilenia przecieku.

Uwzględniając wszystkie podtypy tętniczego nadciśnienia płucnego rocznie w Polsce można oczekiwać ok. 200 nowych zachorowań (5-6/mln osób w populacji ogólnej).

Źródło: Szczeklik 2011

### Tętnicze nadciśnienie płucne jako choroba ultrazadka

„Tętnicze nadciśnienie płucne jest uznane przez Komisję Europejską oraz odpowiednie instytucje zdrowotne w USA, Australii i Japonii za chorobę ultrazadką (..) Nie ma powszechnie przyjętej międzynarodowej definicji choroby rzadkiej i ultrazadkiej. Ogólnie choroby te definiuje się jako występujące w populacji z częstością odpowiednio nie większą niż 5/10 000 osób i 1/50 000 osób. Jest to kryterium przyjęte w Unii Europejskiej (...)”



Źródło: APD wnioskodawcy

Tabela 3. Oszacowania populacji oraz wskazania akceptowalne klinicznie ambrisentanu- wg opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Oszacowanie liczby osób ze wskazaniem i liczba nowych przypadków w ciągu roku.	Wszystkie inne wskazania w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej technologii medycznej
<b>EE</b>	Liczba chorych z rozpoznaniem tętniczym nadciśnieniem płucnym wynosi obecnie około 500 chorych. Liczba nowych chorych z rozpoznaniem tętniczym nadciśnieniem płucnym to <u>około 50 przypadków rocznie</u> . U około 30% tych chorych możliwe byłoby włączenie ambrisentanu.	Lek jest zarejestrowany do stosowania u chorych z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym (IPAH) tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (PAH CTD) oraz w przebiegu zakażenia wirusem HIV. Chorzy z rozpoznaniem IPAH oraz PAH CTD mogą być leczeni w ramach programu terapeutycznego NFZ. Brak obecnie danych dotyczących częstości występowania nadciśnienia płucnego w przebiegu zakażenia wirusem HIV. U tych chorych leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego nie jest refundowane w Polsce.
<b>EE</b>	Według szacunków częstość występowania TNP w którym istnieją wskazania do stosowania ambrisentanu wynosi 1,2 6,5 /mln mieszkańców. W większości są to chorzy z idiopatycznym TNP (około 50%) i chorobami tkanki łącznej (około 15%)	Wg aktualnych wytycznych ESC/PTK ambrisentan mógłby być stosowany również w innych postaciach tętniczego nadciśnienia płucnego poza idiopatycznym i związanym z chorobami tkanki łącznej. Dotyczy to np. pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z nadciśnieniem wrotnym czy zespołem Eisenmengera. Natomiast dane dotyczące możliwości zastosowania ambrisentanu poza grupą 1 nadciśnienia płucnego są skąpe i nieprzekonujące.
<b>EE</b>	Nie ma jednoznacznych danych epidemiologicznych co do zapadalności i chorobowości dotyczących tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce. Należy spodziewać się podobnych liczb jak w innych krajach europejskich. Ekstrapolując dane z rejestrów z innych krajów należałoby się spodziewać <u>około 80 nowych pacjentów z TNP w roku</u> oraz około 1000 pacjentów żyjących z tętniczym nadciśnieniem płucnym w Polsce.  Liczby te nie są jednak jednoznaczne ze wskazaniami do wdrożenia terapii ambrisentanem. Lek ten stanowiłby bowiem tylko alternatywę dla bosentanu przy konieczności eskalacji terapii do II fazy w przypadku udokumentowanej nieskuteczności fazy I leczenia w ramach programu lekowego i to jedynie u chorych z idiopatycznym lub związanym z kolagenozą TNP. Ambrisentan wg. dostarczonego opisu programu nie byłby alternatywą bosentanu u pacjentów z TNP w przebiegu wad przeciekowych/Zespołu Eisenmengera, która jest główną populacją korzystającą aktualnie z terapii bosentanem finansowanej ze środków publicznych	Ambrisentan mógłby być teoretycznie stosowany (klinicznie akceptowalny) we wszystkich podgrupach TNP, także u pacjentów w II klasie czynnościowej wg. WHO.  Mógłby również być stosowany u pacjentów z nadciśnieniem płucnym w przebiegu wad przeciekowych i zespołu Eisenmengera, chociaż z gorszym poziomem rekomendacji (IIaC zamiast IB) niż bosentan. Liczba takich nowych pacjentów w Polsce wg własnej estymacji mogłaby sięgać rocznie około 40 osób ale konieczne byłoby również rozpoczęcie leczenia u pacjentów z wcześniej rozpoznaną chorobą, dotychczas nie kwalifikującą się do terapii ze względu na II klasę czynnościową lub inną grupę w ramach TNP. Jednak przedłożony do opiniowania program lekowy nie przewiduje takich możliwości.
<b>EE</b>	Szacowana chorobowość : 12,0/min mieszkańców, szacowana zapadalność : 3,0 /min mieszkańców z tego: idiopatyczne TNP 50%. TNP związane z chorobami układowymi tkanki łącznej 25%  Należy zaznaczyć, że powyższe szacunki odnoszą się do pacjentów mogących być potencjalnie leczonych lekiem Volibris i nie zakłada użycia w tej grupie innych technologii medycznych dostępnych w PL NFZ. W praktyce populacja oszacowana na podstawie powyższych założeń będzie podzielona pomiędzy różne warianty terapii.  Oszacowanie własne na podstawie danych Rejestru PE1IAPOL oraz doświadczeń związanych z realizacją Programu Terapeutycznego „Leczenie TNP” w latach 2008 2011	Tętnicze nadciśnienie płucne związane z wrodzonymi wadami serca zespół Eisenmengera (około 200 osób obecnie / 30 nowych przypadków / rok populacja w większości leczona już bosentanem)  Tętnicze nadciśnienie płucne związane z marskością wątroby obecnie 10/2 nowych chorych/rok  Tętnicze nadciśnienie płucne związane z infekcją HIV obecnie: 10/2 nowych chorych /rok  Brak danych obiektywnych oszacowanie własne

Komentarz analityków AOTM: podczas przeprowadzonych prac weryfikacji w AOTM, wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o dane dotyczące populacji pacjentów leczonych w ramach istniejącego programu lekowego Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego. Do dnia zakończenia prac nad mniejszą analizą nie otrzymano odpowiedzi.

## Etologia i patogeneza

Zmiany chorobowe dotykające naczyń krążenia płucnego niezależnie od etiologii, prowadzą do zwiększenia oporu płucnego. Wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej jest mechanizmem kompensacyjnym pozwalającym na utrzymanie przepływu płucnego. Odpowiedzią prawej komory serca na wzrost obciążenia następczego jest powiększenie jej jamy oraz przerost ścian. Szybsze narastanie oporu płucnego i starszy wiek chorego sprzyjają rozstrzeni prawej komory i pojawieniu się niekorzystnego hemodynamicznie zjawiska czynnościowej niedomykalności zastawki trójdzielnej, przyspieszającego rozwój prawej komorowej niewydolności serca. Prowadzi ona do wzrostu ośrodkowego ciśnienia żylnego i objawów zastójnego. Wraz z postępującym uszkodzeniem prawej komory można stwierdzić w surowicy zwiększone stężenie sercowej tropiny T, sugerujące martwicę kardiomiocytów. W schyłkowym okresie choroby dochodzi do rozwoju zespołu małego rzutu i zgonu.

Źródło: Szczeklik 2011

### **Klasyfikacja tętniczego nadciśnienia płucnego**

Aktualna klasyfikacja wyróżnia 5 podstawowych grup etiologicznych nadciśnienia płucnego

#### **Klasyfikacja nadciśnienia płucnego<sup>1</sup>**

##### *Tętnicze nadciśnienie płucne – grupa 1*

- Idiopatyczne
- Dziedziczne – wywoływane mutacjami np. genów BMPR2, ALK1, genu endogliny (z HHT lub bez niej)
- Wywoływane przez leki lub toksyny
- związane z:
  - chorobami tkanki łącznej zakażeniem HIV
  - Nadciśnieniem wrotnym
  - Przekieciem między krążeniem systemowym i krążeniem płucnym
  - Przewlekłą niedokrwinną hemolityczną
- Nadciśnienie płucne noworodków

##### *Zarostowa choroba żył płucnych i/lub hemagimatoza kapilarna płucna – grupa 1A*

##### *Nadciśnienie płucne zależne od niewydolności lewej komory serca – grupa 2*

- Skurczowej
- Rozkurczowej
- Związanej z wadami zastawkowymi

##### *Nadciśnienie płucne w następstwie chorób płuc i/lub hipoksemii – grupa 3*

- Przewlekła obturacyjna choroba płuc
- Śródmiąższowe choroby płuc
- Zaburzenia oddychania w czasie snu
- Przebywania na dużych wysokościach
- Anomalie rozwojowe

##### *Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne – grupa 4*

##### *Nadciśnienie płucne o niejasnych lub mnogich przyczynach – grupa 5*

- Zaburzenia hematologiczne – choroby mieloproliferacyjne stan po splenektomii

---

<sup>1</sup> Przyjęta w Evian (1998), zmodyfikowana w Wenecji (2003) i Dana Point (2008).

- Choroby układowe zapalenia naczyń, sarkoidoza, histiocytoza z komórek Langerhansna, limfangioleiomatoza, nerofibromatoza
- Choroby metaboliczne-glikogenozy, choroba Gauchera, choroby tarczycy
- Wady wrodzone bez przecieku lewo-prawego
- Inne m.in. guzy, włókniejące zapalenia śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek leczona hemodializą

### Klasyfikacja czynnościowa TNP

Klasyfikacja czynnościowa tętniczego nadciśnienia płucnego opracowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (New York Association NYHA) zgodnie z klasyfikacją WHO:

- 1.Klasa I: Chorzy z PH bez ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności ani zmęczenia, bólu w klatce piersiowej ani stanu przedomdleniowego.
- 2.Klasa II: Chorzy z PH powodującym niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje (nieproporcjonalną) duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
- 3.Klasa III: Chorzy z PH powodującym umiarkowane ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Aktywność mniejsza od zwykłej powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
- 4.Klasa IV: Chorzy z PH niezdolni do podejmowania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów. Mają objawy niewydolności prawej komory w stanie spoczynku. Duszność i/lub zmęczenie mogą występować już w spoczynku i są nasilane przez każdą aktywność fizyczną.

Źródło: Szczeklik 2011

### Obraz kliniczny

Głównym objawem nadciśnienie płucnego nie zależnie od etiologii jest postępujące ograniczenie tolerancji wysiłku spowodowane dusznością lub męczliwością. W początkowym okresie choroby objawy są nieswoiste i często mało nasilone, a nawet w zaawansowanej fazie nie występuje duszność spoczynkowa. Objawem który towarzyszy bardziej zaawansowanym postaciom nadciśnienia płucnego i stanowi czynnik pogarszający rokowanie jest zasłabnięcie w czasie wykonywania wysiłku.

Źródło: Szczeklik 2011

### Leczenie i cele leczenia

Leczenie zależy od grupy etiopatologicznej nadciśnienia tętniczego oraz od rokowania. Tętnicze nadciśnienie płucne Przed podjęciem decyzji o sposobie leczenia należy także określić klasę czynnościową. Najbardziej przekonujące dane dotyczą algorytmu leczniczego dla chorych znajdujących się w III lub IV klasie WHO, u chorych u których nie udaje się uzyskać II klasy czynnościowej w ciągu 3 miesięcy leczenia powinno się rozważyć możliwość leczenia skojarzonego lub zabiegowego, w tym przeszczepienia płuc.

Na terapię składa się leczenie farmakologiczne oraz leczenie swoiste obejmujące zarówno celowaną terapię farmakologiczną oraz leczenie interwencyjne (septosomia)

Źródło: Szczeklik 2011

### Rokowanie

Średni czas przeżycia w IPAH wynosi 2,8 roku. Dla pacjentów w IV klasie czynnościowej nie przekracza 6 miesięcy. U chorych leczonych prostanoidami, anagonistami receptora endoteliny lub inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 wykazano istotnie statystycznie zmniejszenie śmiertelności w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo.

Obecnie ok. 90% i 80% leczonych przeżywa odpowiednio 12 i 24 miesięcy od rozpoznania. Spośród podtypów tętniczego nadciśnienia płucnego najlepsze rokowania dotyczy chorych z wrodzonymi wadami serca, najgorsze zaś chorych z HIV i układowymi chorobami tkanki łącznej. Większość chorych umiera z powodu schyłkowej niewydolności prawej komory serca ale obserwuje się również pewien odsetek nagłych zgonów. (Ich przyczyna nie jest jasna: nie wydaje się, żeby arytmia komorowa odgrywała istotną rolę).

Źródło: Szczeklik 2011



## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13*	Volibris (ambrisentan), 10 mg, tabl. powł., 30 tabl, kod EAN 5909990643189 Volibris (ambrisentan), 5 mg, tabl. powł., 30 tabl, kod EAN 5909990643165
Substancja czynna <sup>^</sup>	Ambrisentan Kod ATC: C02KX02; WHO DDD= 7.5 mg
Droga podania <sup>**</sup>	Lek stosowany doustnie
Mechanizm działania <sup>**</sup>	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. Ambrisentan jest silnym (Ki 0,016 mM) i wysoce selektywnym antagonistą ETA (około 4000-krotnie bardziej selektywnym w stosunku do ETA niż do ETB). 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. Oczekuje się, że selektywność ambrisentanu wobec receptorów ETA w porównaniu z receptorami ETB umożliwi zachowanie zachodzącego z udziałem receptorów ETB wytwarzania substancji powodujących rozkurcz naczyń – tlenku azotu i prostacykliny.

\* na podstawie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny, \*\*na podstawie ChPL Volibris, ^ na podstawie WHO [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=C02KX02](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=C02KX02) (dostęp 30.07.2012)

Oprócz wnioskowanych technologii lekowych dopuszczone do obrotu są również produkty lecznicze Volibris w innych opakowaniach (dotyczy mocy, zawartości oraz wielkości opakowania); patrz tabela poniżej:

Tabela 5. Zestawienie opakowania produktu Volibris zarejestrowane w procedurze centralnej (EMA)

Numer EU	Moc	Postać farmaceutyczna	Rodzaj opakowania	Wielkość opakowania
EU/1/08/451/001	5 mg	Tabletki powlekane Podanie doustne	Blister (PCW/PCWD/Alu)	10 tabletek
EU/1/08/451/003	10 mg	Tabletki powlekane Podanie doustne Blister	Blister (PCW/PCWD/Alu)	10 tabletek

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna <sup>**</sup>	Centralna, numer EMEA/H/C/000839
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (=data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu) <sup>**</sup>	1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.04.2008
Wnioskowane wskazanie *	W ramach programu lekowego Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27, I27.0) – zgodnie z ustalonym opisem programu Fragment kryteriów włączenia do programu: <i>Tj" zdiagnozowana i udokumentowana jedna z poniższych postaci nadciśnienia płucnego: idiopatyczne nadciśnienie płucne lub tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu choroby układowej takni łącznej (konieczne jest wykluczenie postaci choroby z dominującym włóknieniem płuc (...)) oraz po spełnieniu co najmniej jednego z poniższych kryteriów (...)niezadowolające wyniki dotychczas stosowanego leczenia wskazujące na potrzebę zmiany dotychczas stosowanej terapii II rzutu lub utrzymywanie się III klasyczności (...)"</i> Źródło: projekt programu
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu **	<u>Leczenie powinien rozpocząć wyłącznie lekarz mający doświadczenie w leczeniu PAH.</u> <u>Dawkowanie</u> Produkt leczniczy Volibris należy przyjmować doustnie w dawce 5 mg raz na dobę. Pewną zwiększoną skuteczność produktu leczniczego Volibris stosowanego w dawce

	<p>10 mg stwierdzono u pacjentów w III klasie czynnościowej, jednakże zaobserwowano również zwiększenie obręzków obwodowych. U pacjentów z PAH związanym z chorobami tkanki łącznej uzyskanie optymalnej skuteczności może wymagać stosowania produktu leczniczego Volibris w dawce 10 mg. Należy upewnić się, że dawka 5 mg jest dobrze tolerowana u pacjenta przed rozważeniem zwiększenia dawki do 10 mg</p> <p>Z ograniczonej liczby danych wynika, że gwałtowne przerwanie przyjmowania produktu leczniczego Volibris nie wiąże się z pogorszeniem przebiegu PAH.</p> <p>Podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną A, dawkę ambrisentanu należy ograniczyć do 5 mg raz na dobę i uważnie monitorować stan pacjenta</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Volibris u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego**	<p>Produkt leczniczy Volibris jest wskazany w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (ang. PAH), sklasyfikowanych <u>według WHO do klasy czynnościowej II i III</u>, 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.</p> <p>Komeantraz analiza ATOM: Proponowany program lekowy <u>nie obejmuje II klasy czynnościowej wg WHO.</u></p>
Przeciwwskazania**	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Nadwrażliwość na substancję czynną, soję lub na jakiegokolwiek substancje pomocnicze</li> <li>•Ciąża</li> <li>•Kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji</li> <li>•Laktacja</li> <li>•Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez)</li> <li>•Wyjściowe wartości aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AIAT)) &gt;3xGGN</li> </ul>
Lek sierocy (TAK/NIE)**	<p>TAK - Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego i przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym</p>

\*na podstawie informacji z pisma zlecającego ,

\*\*[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000839/human\\_med\\_001151.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000839/human_med_001151.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (dostęp 11.07.2012)

### Status rejestracyjny - FDA

Substancja czynna ambrisentan, w dawce 5 mg oraz 10 mg, został zarejestrowany przez FDA w dniu 15.06.2007 r. Nazwa handlowa to LETAIRIS.

Źródło: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (dostęp 11.07.2012)

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto*	<p>Volibris (ambrisentan), 10 mg, tabl. powł., 30 tabl, kod EAN 5909990643189 – ██████████</p> <p>Volibris (ambrisentan), 5 mg, tabl. powł., 30 tabl, kod EAN 5909990643165 – ██████████</p>
Kategoria dostępności refundacyjnej*	Program lekowy
Poziom odpłatności*	bezpłatnie
Grupa limitowa	<p>W analizie wpływu na system ochrony zdrowia przedstawionej przez wnioskodawcę <u>nie przedstawiono</u> założeń dotyczących kwalifikacji do leku odrębnej grupy limitowej. Jedyne informacje dotyczące kwalifikacji do grup limitowych odnaleziono w dokumencie analiza problemu decyzyjnego. W analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy przytoczono następujące argumenty :</p> <p><u>„W ramach nowej grupy limitowej uwzględnione będą dwie prezentacje leków ambrisentanu: Volibris® 5MG i Volibris® 10 MG. O zasadności utworzenia osobnej grupy limitowej dla leków Volibris® świadczy fakt, iż zastosowanie każdej z analizowanych substancji czynnych może być skuteczne u pacjentów u których wcześniej odnotowano brak skuteczności na dany lek z analizowanego grona, co oznacza, że indywidualna odpowiedź na leczenie może zależeć od rodzaju zastosowanej substancji czynnej (np. pacjent nieodpowiadający na leczenie sildenafilem może uzyskać odpowiedź na leczenie bozentanem lub iloprostem; pacjent nieodpowiadający na leczenie bozentanem może uzyskać odpowiedź na leczenie ambrisentanem, itd.”.</u></p> <p>Źródło: APD Wnioskodawcy</p>

<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka*</b>	
---	--

\* na podstawie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny,

### Opis proponowanego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27; I27.0)

Tabela 8. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

<b>Nazwa programu*</b>	„Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27;I27.0)”
<b>Cel programu*</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. wydłużenie przeżycia chorych na tętnicze nadciśnienie płucne,</li> <li>2. poprawa wydolności wysiłkowej,</li> <li>3. zmniejszenie duszności,</li> <li>4. poprawa jakości życia.</li> </ol>
<b>Kryteria włączenia do programu*</b>	<p>Do leczenia II rzutu ambrisentanem u dorosłych w ramach programu kwalifikują się pacjenci spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1)zdiagnozowana i udokumentowana jedna z poniższych postaci <ol style="list-style-type: none"> <li>a)idiopatyczne nadciśnienie płucne lub</li> <li>b)tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (konieczne jest wykluczenie postaci choroby z dominującym włóknieniem płuc)</li> </ol> </li> <li>oraz</li> <li>2)wiek 18 lat i powyżej</li> <li>Oraz</li> <li>3) po spełnieniu co najmniej jednego z poniższych kryteriów <ol style="list-style-type: none"> <li>a)pacjenci po nieskutecznym leczeniu I rzutu (terapię I rzutu substancjami czynnymi określonymi w innych programach lekowych dedykowanych leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego</li> <li>Lub</li> <li>b) pacjenci po nieskutecznym leczeniu II rzutu substancjami czynnymi określonymi w innych programach lekowych dedykowanych leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego</li> <li>lub</li> <li>c) niezadowolające wyniki dotychczas stosowanej terapii II rzutu lub utrzymywania się III klasy czynnościowej i spełnienie 2 z 3 poniższych warunków: <ol style="list-style-type: none"> <li>d1) indeks sercowy <math>\leq 2,4</math> l/min/m<sup>2</sup></li> <li>d2) średnie ciśnienie w prawym przedsionku &gt; 10 mm Hg</li> <li>d3)saturacja mieszanej krwi żyłnej <math>\leq 65\%</math></li> </ol> </li> </ol> </li> </ol>
<b>Kryteria wyłączenia z programu*</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1)ciąża</li> <li>2)kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji</li> <li>3) laktacja</li> <li>4)ciężkie zaburzenie czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez)</li> <li>5)wyjściowe wartości aminotransferaz wątrobowych AT lub ALT&gt;3X ggn</li> <li>6) klinicznie istotna niedokrwistość przed rozpoczęciem leczenia,</li> <li>7)nadwrażliwość na substancję czynną, soję lub którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> </ol>

	<p>8) brak współpracy ze strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli,</p> <p>9) stan po przeszczepie płuc lub serca i płuc z ustąpieniem nadciśnienia płucnego,</p> <p>10) można rozważyć w zależności od sytuacji klinicznej w przypadku ujawnienia się już w czasie realizacji programu innej etiologii nadciśnienia płucnego niż w kryteriach włączenia</p> <p>11) można rozważyć w zależności od sytuacji klinicznej i dostępności alternatywnych terapii II rzutu w przypadku niezadawalających wyników badań inwazyjnych</p>
Dawkowanie i sposób podawania*	<p>Ambrisentan należy przyjmować doustnie w dawce 5 mg raz na dobę. Zwiększoną skuteczność leku stosowanego w dawce 10 mg stwierdzono u pacjentów w III klasie czynnościowej, jednakże zaobserwowano również zwiększenie obręzków obwodowych. U pacjentów z TNP związanym z chorobami tkanki łącznej uzyskanie optymalnej skuteczności może wymagać stosowania ambrisentanu w dawce 10 mg. Przed rozważeniem zwiększenia dawki do 10 mg należy upewnić się, że dawka 5 mg jest u pacjenta dobrze tolerowana.</p>
Monitorowanie leczenia*	<p>3. Monitorowanie leczenia</p> <p>3.1. Badania nieinwazyjne:</p> <p>1) ocena klasy czynnościowej według NYHA,</p> <p>2) test 6-minutowego marszu,</p> <p>3) oznaczenie NT-pro-BNP,</p> <p>4) badanie echokardiograficzne (w przypadku rozbieżności wyników badań podstawowych)</p> <p>- wykonuje się co 3-6 miesięcy w trakcie uczestnictwa w programie. Do podjęcia decyzji terapeutycznych mogą być użyte również badania wykonane nie w ramach rutynowej kontroli co 3-6 miesięcy, ale również wykonane w przypadku pogorszenia samopoczucia lub stanu chorego. W tej sytuacji odstęp 3-6 miesięcy do następnych rutynowych badań kontrolnych wymaganych przez program można także liczyć od momentu wspomnianych dodatkowych badań przeprowadzonych w terminie wcześniejszym ze wskazań klinicznych.</p> <p>3.1.1. Jeżeli są spełnione wymienione niżej warunki:</p> <p>1) dystans 6-minutowego marszu poniżej 380 m.</p> <p>2) NT-pro-BNP powyżej 3400 pg/ml</p> <p>- i rozważana jest zmiana stosowanej dotychczas u pacjenta terapii ambrisentanem na inną terapię określoną w programach lekowych dedykowanych leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego po spełnieniu kryteriów włączenia pacjent powinien mieć wykonane badanie hemodynamiczne.</p> <p>3.1.2. W przypadku znacznych rozbieżności obrazu klinicznego lub wyników wspomnianych testów należy wykonać badanie echokardiograficzne i po uwzględnieniu jego wyników podjąć decyzję dotyczącą wskazań do cewnikowania. W innych sytuacjach powinna być kontynuowana terapia dotychczas stosowana u pacjenta</p> <p>3.2. Badania inwazyjne:</p> <p>3.2.1. cewnikowanie prawego serca z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się:</p> <p>- co 12-24 miesiące;</p> <p>- jeśli panel badań nieinwazyjnych wskazuje na pogorszenie (lub jeśli obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne) i rozważana jest zmiana stosowanej u pacjenta terapii ambrisentanem na inną terapię określoną w programach lekowych dedykowanych leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego po spełnieniu kryteriów włączenia.</p> <p>3.2.2. Interpretacja wyników badań inwazyjnych:</p> <p>Na niezadawalające wyniki leczenia wskazujące na potrzebę rozważenia zmiany dotychczas stosowanej terapii składa się spełnienie 2 z 3 poniższych warunków:</p> <p>1) Indeks sercowy <math>S \geq 2,4 \text{ l/min/m}^2</math></p> <p>2) średnie ciśnienie w prawym przedsionku - powyżej 10 mm Hg,</p> <p>3) saturacja mieszanej krwi żyłnej <math>&lt; 65\%</math>.</p>
Inne informacje*	<p>1.4. W przypadku utrzymywania się stabilnej poprawy dopuszcza się możliwość powrotu do terapii I rzutu określonych w programach lekowych dedykowanych leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego po spełnieniu kryteriów włączenia do terapii I rzutu z zastrzeżeniem:</p> <p>a) w uzasadnionych klinicznie przypadkach nie jest wymagane ponowne wykonanie cewnikowania serca, na przykład cewnikowanie serca nie jest konieczne, jeżeli od ostatniego badania minęło mniej niż 3 miesiące</p> <p>lub</p> <p>b) w przypadku gdy dotychczasowe leczenie ambrisentanem doprowadziło do poprawy stanu pacjenta do II klasy czynnościowej wg WHO pacjent może zostać zakwalifikowany do terapii I rzutu określonych w programach lekowych dedykowanych leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego</p>

	<p>Oceny stabilnej poprawy dokonuje lekarz prowadzący na podstawie wyników badań wykonanych w ramach monitorowania leczenia. Podjęcie decyzji o powrocie do terapii I rzutu należy do lekarza prowadzącego.</p> <p>1.5. W przypadku niemożności stosowania u pacjenta ambrisentanu lub braku osiągnięcia skuteczności klinicznej dopuszcza się możliwość zastosowania innej terapii II rzutu określonej w programach lekowych dedykowanych leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego po spełnieniu kryteriów włączenia do terapii II rzutu z zastrzeżeniem:</p> <p>a) w uzasadnionych klinicznie przypadkach nie jest wymagane ponowne wykonanie cewnowania serca,</p> <p>Oceny niemożności stosowania u pacjenta ambrisentanu lub braku osiągnięcia skuteczności klinicznej dokonuje lekarz prowadzący na podstawie wyników badań wykonanych w ramach monitorowania leczenia. Podjęcie decyzji o zastosowaniu innej terapii II rzutu należy do lekarza prowadzącego.</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie*	Brak punktu w przekazanym opisie programu lekowego

\*informacje pochodzą z przekazanego po uzgodnieniach projektu programu lekowego

Proponowany program lekowy *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27; I27.0)* jest kolejnym z programów lekowych dotyczących leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego. Obecnie obowiązujący program lekowy *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27;I27.0)* obejmuje<sup>2</sup>:

1. leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych podział na:
  - leczenie I rzutu (substancje czynne: sildenafil; bozentan) oraz
  - leczenie II rzutu (substancje czynne bosentan, iloprost, trepostynil, terapia skojarzona: iloprost+sildenafil)
2. Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja
  - leczenie dzieci (substancja czynna: bozentanem)
  - kontynuacja leczenia TNP u osób przekraczających wiek 18 lat i wcześniej otrzymujących bosentan w ramach leczenia TNP u dzieci

Kryteria włączenia, jak i wykluczenia pacjentów z leczenia w drugim rzucie to: nieskuteczne leczenie I rzutu lub pacjenci będący w IV klasie czynnościowej w momencie rozpoznania choroby - kryteria odmienne niż w przypadku proponowanego programu z zastosowaniem ambrisentanu. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z obecnie realizowanego programu leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego określa Minister Zdrowia w Obwieszczeniach w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Aktualnie obowiązujące obwieszczenie dostępne jest pod adresem: [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_leki\\_28062012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_leki_28062012.pdf) (data dostępu 20.08.2012)

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Interwencje rekomendowane

Analizując wytyczne kliniczne można wskazać sekwencje poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu analizowanej populacji pacjentów. Jednakże w powodu braku bezpośrednich porównań różnych preparatów, nie można zaproponować terapii pierwszego rzutu opartej na dowodach naukowych. W takim przypadku wytyczne zalecają rozważenie wielu czynników m.in. wskazań rejestracyjnych danego produktu

<sup>2</sup> OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r  
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=20309> (data dostępu 01.08.2012)

lecniczego, drogi podania, profilu działań niepożądanych, preferencji chorego oraz doświadczenia lekarza prowadzącego.

Ogólny trend 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). Następnie 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 przede wszystkim 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.

W przypadku pacjentów w III klasie czynnościowej (populacja docelowa zgodna z opisem programu lekowego) 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; sildenafilu (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 podskórnym (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. Szczegółowe informacje dotyczące leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w rozdziale 9.1. Rekomendacje kliniczne



Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje			
		Leczenie początkowe			
Polska	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2009 Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, Europejskie Towarzystwo Oddychowe (ERS), przy wsparciu Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT), 2009.	Klasa zaleceń i poziom wiarygodności	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
	Źródło: <a href="http://www.pktkardio.pl/Wytyczne_dotyczace_rozpoznawania_i_leczenia_nadciśnienia_płucnego_2009-280">http://www.pktkardio.pl/Wytyczne_dotyczace_rozpoznawania_i_leczenia_nadciśnienia_płucnego_2009-280</a> (data dostępu 27.07.2012 r)	I-A	<u>Ambrisentan</u> , bosentan, sildenafil	<u>Ambrisentan</u> , bosentan, sildenafil, i.v iloprost w inhalacji	epoprostenol i.v.
		I-B	tadalafil	treprostinil s.c., w inhalacji	-
		IIa-C	sildenafil	iloprost i.v, treprostinil i.v.	<u>Ambrisentan</u> , bosentan, sildenafil, sildenafil, i.v, treprostinil s.c, i.v, w inhalacji, początkowo leczenie skojarzone
		IIb-B	-	beraprost	-
Europa	European Society of Cardiology (ESC) the European Respiratory Society (ERS), przy udziale International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)	Ze względu na brak bezpośrednich porównań różnych preparatów, nie można zaproponować terapii pierwszego rzutu opartej na dowodach naukowych. W takim przypadku wybór leku zależy od wielu czynników, np. od zarejestrowania leku, drogi podania, profilu działań niepożądanych, preferencji chorego i doświadczenia lekarza prowadzącego leczenie. W terapii pierwszego rzutu u chorych w IV klasie czynnościowej według WHO zaleca się ciągły dożylny wlew epoprostenolu, z powodu korzystnego wpływu na przeżywalność.			
	Źródło: <a href="http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/30/20/2493.full.pdf+html">http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/30/20/2493.full.pdf+html</a> (data dostępu 27.07.2012 r)	U pacjentów z PAH w III klasie czynnościowej od I do III według WHO z pozytywnym wyn kiem testu wazodylatacyjnego rekomenduje się terapię za pomocą inhibitorów kanałów wapniowych (stopień rekomendacji – I, poziom wiarygodności – C). W zależności od wyściolowych parametrów akcji serca można zastosować: nifedypinę lub amlodypinę w przypadku bradykardii; diltiazem w przypadku tachykardii. Stosowanie inhibitorów kanałów wapniowych w IV klasie czynnościowej nie jest rekomendowane. 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 przede wszystkim 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 PG12 i jej analogi; antagoniści receptora dla endoteliny; inhibitory fosfodiesterazy typu 5			
		W leczeniu PAH w III klasie czynnościowej 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: sylденаfilu (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), treprostinilu podskórnym (klasa zaleceń – I B), treprostinilu dożylnie (klasa zaleceń – II-a C) lub treprostinilu w inhalacji (klasa zaleceń – I B)			
		Terapia PAH w IV klasie czynnościowej powinna opierać się na poddawanu: pochodnych prostacykliny: epoprostenolu dożylnie (klasa zaleceń – I A), iloprostu w inhalacji (klasa zaleceń – II-a C), iloprostu dożylnie (klasa zaleceń – II-a C), treprostinilu podskórnym (klasa zaleceń – II-a C), treprostinilu dożylnie (klasa zaleceń – II-a C) lub treprostinilu w inhalacji (klasa zaleceń – II-a C), inhibitorów receptorów dla endoteliny: bozentanu (klasa zaleceń – II-a C), ambrisentanu (klasa zaleceń – II-a C), sitaksentanu (klasa zaleceń – II-a C), inh bitorów fosfodiesterazy-5: sylденаfilu (klasa zaleceń – II-a C), tadalafilu (klasa zaleceń – II-a C)			

## w ramach programu lekowego : Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem


<p>Francja</p> <p>Prescrire Inter. 2009</p> <p>Zródło: <a href="http://english.prescrire.org/en/BB8F34615285CC90783E8BBA84EA962C7elechanger.aspx">http://english.prescrire.org/en/BB8F34615285CC90783E8BBA84EA962C7elechanger.aspx</a> (data dostępu 27.07.2012 r)</p>	<p>U pacjentów z łagodnymi objawami tętniczego nadciśnienia płucnego (II klasa WHO/NYHA) nie ma niezbitych dowodów, że ambrisentan zmniejsza śmiertelność lubspowalnia progresję choroby, terapia wykazała natomiast działania niepożądane.</p> <p>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. Stan wiedzy na rok 2009</p>
<p>Dania</p> <p>Institut for Rational Farmakoterapi Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose (IRF), 2008</p> <p>Zródło: <a href="http://www.irf.dk/en/revIEWS/vol_bris_ambrisentan.htm">http://www.irf.dk/en/revIEWS/vol_bris_ambrisentan.htm</a> (data dostępu 27.07.2012 r)</p>	<p>Ambrisentan to nowy antagonist receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest dostępny w postaci tabletek 5 mg lub 10 mg raz na dobę. Dwa randomizowane, podwójnie zaślepione i kontrolowane badania placebo wykazały, że ambrisentan w dawkach 5 mg i 10 mg wykazał statystycznie istotną poprawę odległości w teście 6-MWD. Dotychczasowe wyniki badań nie wykazały żadnego większego efektu lub mniejszej liczby działań niepożądanych ambrisentanu w porównaniu do bosentanu i sitaksentanu, choć ambrisentan wydaje się mieć mniejszą tendencję do wywoływania hepatotoksyczności niż bosentan i sitaksentan.</p>
<p>Ameryka Północna</p> <p>American College of Cardiology Foundation (ACCF); American Heart Association(AHA), American Thoracic Society(ATC), 2009, USA</p> <p>Zródło: <a href="http://circ.ahajournals.org/content/119/16/2250.full.pdf+html">http://circ.ahajournals.org/content/119/16/2250.full.pdf+html</a> (data dostępu 27.07.2012 r)</p>	<p>Pacjenci z IPAH z pozytywnym wyni kiem ostrego testu wazodylatacyjnego bez objawów niewydolności prawokomorowej oraz ze zwiększoną lub niezmierną pojemnością wyrzutową serca są kandydatami do leczenia za pomocą doustnych inh ibitorów kanałów wapniowych; siła zaleceń - B, poziom wiarygodności – niski,</p> <p>Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej lub wrodzonymi wadami serca, z pozytywnym wynikiem ostrego testu wazodylatacyjnego bez objawów niewydolności prawokomorowej są kandydatami do leczenia za pomocą doustnych inhibitorów kanałów wapniowych; ( siła zaleceń – E/B, poziom wiarygodności – uzgodniona opinia ekspertów),</p> <p>Pacjenci z idioopatycznym, tętnicznym nadciśnieniem płucnym powinni otrzymywać warfarynę w ramach leczenia przeciwzakrzepowego; siła zaleceń – B, poziom wiarygodności – wystarczający,</p> <p>U pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej lub wrodzonymi wadami serca powinna zostać rozważona terapia lekami przeciwzakrzepowymi; (siła zaleceń – E/C, poziom wiarygodności – słaby),</p> <p>Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do leczenia inh ibitorami kanałów wapniowych lub nie wykazują odpowiedzi na takową terapią są kwalifikowani do długoterminowego leczenia za pomocą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•inhibitorów receptorów dla endoteliny (bozentan, ambrisentan) lub sydenafiliu; (siła zaleceń – A, poziom wiarygodności – dobry),</li> <li>• epoprostenolu podawanym drogą dożylną; (siła zaleceń – A, poziom wiarygodności – dobry),</li> <li>• iloprostu w postaci aerozolu do inhalacji; (siła zaleceń – A, poziom wiarygodności – dobry),</li> <li>• treprostyniliu w postaci wlewu podskórnego; (siła zaleceń – B, poziom wiarygodności – wystarczający),</li> <li>• iloprostu w postaci wlewu podskórnego; (siła zaleceń – B, poziom wiarygodności – wystarczający),</li> <li>• sydenafiliu; (siła zaleceń – C, poziom wiarygodności – niski),</li> <li>• treprostyniliu w postaci wlewu dożylnego; (siła zaleceń – B, poziom wiarygodności – wystarczający)</li> </ul>
	<p>Pacjenci z łagodnym nadciśnieniem płucnym w IV klasie czynnościowej są kwalif ikowani do długoterminowego leczenia za pomocą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•epoprostenolu podawanym drogą dożylną; (siła zaleceń – A, poziom wiarygodności – dobry),</li> <li>•inne opcje terapeutyczne dostępne w ramach leczenia nadciśnienia płucnego w IV klasie czynnościowej obejmują stosowanie:</li> <li>•bozentanu; (siła zaleceń – B, poziom wiarygodności – wystarczający),</li> <li>•iloprostu podawanego drogą wziewną; (siła zaleceń – B, poziom wiarygodności – wystarczający),</li> <li>•treprostyniliu w postaci wlewu podskórnego; (siła zaleceń – B, poziom wiarygodności – wystarczający),</li> <li>•sydenafiliu; (siła zaleceń – C, poziom wiarygodności – niski),</li> <li>•treprostyniliu w postaci wlewu dożylnego; (siła zaleceń – B, poziom wiarygodności – wystarczający)</li> </ul>



w ramach programu lekowego : Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego ambrisentanem w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najsukuczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce																																									
					Leczenie początkowe																																									
					Klasa zaleceń i poziom wiarygodności	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV																																						
<b>EF</b>	Sildenafil 30% Bosentan 34% Iloprost 1% Iloprost plus sildenafil 15% Treprostinil 20%	Najprawdopodobniej zastąpiona zostanie terapia bosentanem, chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu wad wrodzonych serca.	Najtańsza technologia w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego to sildenafil. Najtańsza technologia w grupie blokerów receptora dla endoteliny w innych krajach Europy - ambrisentan	Najsilniejszym działaniem charakteryzują się prostanoidy podawane parenteralnie, głównie epoprostenol. Analizując leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego trudno jednak wskazać terapię najsukuczniejszą ponieważ istota leczenia tej jednostki chorobowej jest stosowanie terapii skojarzonej z wykorzystaniem leków, oddziałujących na wszystkie trzy szlaki metaboliczne prowadzące do rozwoju nadciśnienia płucnego czyli blokerów receptorów dla endoteliny, inhibitorów 5-fosfodiesterazy oraz prostanoidów.	Ila-C	Ambrisentan, bosentan, sildenafil	Ambrisentan, bosentan, sildenafil, epoprostenol i.v., iloprost w inhalacji	epoprostenol i.v.																																						
					I-B	tadalafil	treprostinil s.c., w inhalacji		Ambrisentan, bosentan, sildenafil, tadalafil, iloprost w inhalacji																																					
					Ila-C	sildenafil	iloprost i.v., treprostinil i.v.		Ambrisentan, bosentan, sildenafil, tadalafil, iloprost w inhalacji i.v., treprostinil s.c. i.v. w inhalacji, początkowo leczenie skojarzone																																					
					Ilb-B		beraprost																																							
<p>Tabela z wyliczonych ESC/PTK z charakterystyką i klasą reprezentacji zaleceń dotyczących leków w TNP obejmujących ambrisentan</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Haasur/treatment</th> <th colspan="3">Classes of level of evidence</th> <th rowspan="2">WHO-FC IV</th> </tr> <tr> <th>WHO-FC</th> <th>WHO-FC III</th> <th>WHO-FC III</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Calcium channel blockers</td> <td>I-C<sup>2</sup></td> <td>I-C<sup>1</sup></td> <td>"</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Endothelin receptor</td> <td>Ambrisentan</td> <td>I-A</td> <td>I-A</td> <td>Ila-C</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Bosentan</td> <td>I-A</td> <td>I-A</td> <td>Ila-C</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Sildenafil</td> <td>Ila-C</td> <td>I-A</td> <td>Ila-C</td> </tr> <tr> <td>Phosphodiesterase type-5</td> <td>Sildenafil</td> <td>I-A</td> <td>I-A</td> <td>Ila-C</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Tadalafil<sup>P</sup></td> <td>I-B</td> <td>I-B</td> <td>Ila-C</td> </tr> </tbody> </table>					Haasur/treatment	Classes of level of evidence			WHO-FC IV	WHO-FC	WHO-FC III	WHO-FC III	Calcium channel blockers	I-C <sup>2</sup>	I-C <sup>1</sup>	"		Endothelin receptor	Ambrisentan	I-A	I-A	Ila-C		Bosentan	I-A	I-A	Ila-C		Sildenafil	Ila-C	I-A	Ila-C	Phosphodiesterase type-5	Sildenafil	I-A	I-A	Ila-C		Tadalafil <sup>P</sup>	I-B	I-B	Ila-C				
Haasur/treatment	Classes of level of evidence			WHO-FC IV																																										
	WHO-FC	WHO-FC III	WHO-FC III																																											
Calcium channel blockers	I-C <sup>2</sup>	I-C <sup>1</sup>	"																																											
Endothelin receptor	Ambrisentan	I-A	I-A	Ila-C																																										
	Bosentan	I-A	I-A	Ila-C																																										
	Sildenafil	Ila-C	I-A	Ila-C																																										
Phosphodiesterase type-5	Sildenafil	I-A	I-A	Ila-C																																										
	Tadalafil <sup>P</sup>	I-B	I-B	Ila-C																																										
<b>EF</b>	Sildenafil 60% Bosentan 20% Iloprost 10% Treprostinil 10% Transplantacja płuc – pojedynczy pacjent	Bosentan – częściowo (zależnie od ceny oraz efektu na enzymy wątrobowe)	Najtańszą jest pozycjonowana w fazie I terapia sildenafiliem. Bosentan lek o profilu zbliżonym o ambrisentanu kosztuje więcej.	bosentan																																										

	<p>Aktualnie terapią pierwszego rzutu jest Sildenafil, który otrzymuje około 50-60% . W drugim rzucie dominuje terapia złożona lioprostem i sildenafiliem (15%) oraz terapia treprostynil ok. 10%. Pozostali pacjenci to terapia bozentanem (ok. 20%) jednak w większości są to osoby z zespołem Eisenmengerera</p>	<p>Ambrisentan będzie konkurował z bozentanem, jednak z wyłączeniem TNP w przebiegu wad przecełkowych i zespołu Eisenmengerera</p>	<p>Sildenafil w ramach programu lekowego lub generyczne preparaty inhibitorów fosfo-di-esterazy 5 u chorych z TNP bez możliwości leczenia w ramach finansowania ze środków publicznych (nie spełniających kryteriów włączenia do programu lekowego)</p>	<p>Epoprostanol (Flolan) – syntetyczna pochodna prostacykliny – stosowana w ciągłym wlewie dożylnym przez centralny cewnik. Klasyczna praca Barst et al. Wykazała iż terapia ta zmniejsza istotnie śmiertelność w grupie chorych z ciężkim tętnicznym nadciśnieniem płucnym w ciągu 3 miesięcy terapii w porównaniu z placebo. Była to jak dotąd jedyna praca dokumentująca efekt redukcji śmiertelności. Flolan nie był rejestrowany w Polsce i nie jest w związku z tym niestety finansowany ze środków publicznych.</p>	<table border="1"> <tr> <td>Prostanoids</td> <td>Beraprost</td> <td>-</td> <td>IIb-B</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Epoprostanol</td> <td></td> <td>I-A</td> <td>I-A</td> </tr> <tr> <td></td> <td>lioprost (Inhaled)</td> <td>-</td> <td>I-A</td> <td>IIa-C</td> </tr> <tr> <td></td> <td>lioprost</td> <td>-</td> <td>IIa-C</td> <td>IIa-C</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Treprostynil</td> <td>-</td> <td>I-B</td> <td>IIa-C</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Treprostynil</td> <td>-</td> <td>IIa-</td> <td>IIa-C</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Treprostynil</td> <td>-</td> <td>I-B</td> <td>IIa-C</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Initial drugs combination</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>IIa-C</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Sequerial drugs</td> <td></td> <td>IIa-C</td> <td>IIa-B</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Balloon atrial</td> <td>-</td> <td>I-C</td> <td>I-C</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Lung transplantation</td> <td>-</td> <td>I-C</td> <td>I-C</td> </tr> </table> <p>W związku z brakiem badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych leków w TNP nie ma technologii rekomendowanej – większość dostępnych zarejestrowanych dla TNP leków ma w klasie czynnościowej III podobną pozycję. Inaczej jedynie jest w klasie czynnościowej IV gdzie najwyższy poziom rekomendacji Ia ma jedynie wspomniany poprostanol</p>	Prostanoids	Beraprost	-	IIb-B	-		Epoprostanol		I-A	I-A		lioprost (Inhaled)	-	I-A	IIa-C		lioprost	-	IIa-C	IIa-C		Treprostynil	-	I-B	IIa-C		Treprostynil	-	IIa-	IIa-C		Treprostynil	-	I-B	IIa-C		Initial drugs combination	-	-	IIa-C		Sequerial drugs		IIa-C	IIa-B		Balloon atrial	-	I-C	I-C		Lung transplantation	-	I-C	I-C
Prostanoids	Beraprost	-	IIb-B	-																																																								
	Epoprostanol		I-A	I-A																																																								
	lioprost (Inhaled)	-	I-A	IIa-C																																																								
	lioprost	-	IIa-C	IIa-C																																																								
	Treprostynil	-	I-B	IIa-C																																																								
	Treprostynil	-	IIa-	IIa-C																																																								
	Treprostynil	-	I-B	IIa-C																																																								
	Initial drugs combination	-	-	IIa-C																																																								
	Sequerial drugs		IIa-C	IIa-B																																																								
	Balloon atrial	-	I-C	I-C																																																								
	Lung transplantation	-	I-C	I-C																																																								
	<p>W obecnym kształcie Programu Lekowego w terapii TNP stosowane są : sildenafil, bosentan, lioprost i treprostynil. Dane dotyczące poszczególnych preparatów w są raportowane do SMPT i są znane Centrali NFZ-ja nie mam</p>	<p>Należy się spodziewać, że preparat Volibris zastąpi inne opcje terapii II rzutu w Programie Lekowym - zwłaszcza bosentan i lioprost. Gripa nie otrzymująca dotychczas aktywnego leczenia nie będzie populacją, gdzie nastąpi wzrost liczby chorych leczonych preparatem Volibris.</p>	<p>Sildenafil (Revatio)</p>	<p>Treprostynil (Remodulin)</p>	<p>Wszystkie leki dotyczące stosowane oraz preparat Volibris są rekomendowane przez aktualne Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.</p>																																																							

w ramach programu lekowego : Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem

dostępny do takowych danych.								
Można oszacować, że około 50 pacjentów z TNP nie otrzymuje aktywnego leczenia								

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu tętnicze nadciśnienie płucne – interwencje w obecnym programie lekowym leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego

Kategoria dostępności refundacyjnej lek stosowany w ramach programu lekowego										
Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją**	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Sildenafil	Revatio, tabl. powl., 20 mg	90 tabl.	5909990423040	1076,0, Sildenafilum	2340,67	2504,52	2504,52			
Bosentan	Tracleer , tabl. powl., 0,125 g	56 tabl. (blist.)	5909990213771	1056,0, Bosentan	9828	10515,96	10515,96			
Iloprost	Ventavis , roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 mcg	30 amp. a 1 ml	59099990609079	1063,0, Iloprost	1807,13	1933,63	1933,63	B.31.	bezpłatne	0
Treprostinil	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990046850	1083,0, treprostynilum	31726,08	33946,91	33946,91			
Treprostinil	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990046867	1083,0, treprostynilum	63453,24	67894,97	67894,97			

\*Zródło: OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?m=qd91&ms=383&ml=p&mi=383&mx=0&my=419&ma=20309> (dostęp 17.07.2012 r.)

\*\*B31 -program lekowy LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP) (ICD-10 I 27, I 27.0)

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla ambrisentanu stosowanego w przedmiotowym wskazaniu w analizie wnioskodawcy wskazano:

- bozentan (Tacleer)
- iloprost (Ventavis)
- trepostynil (Remodulin)
- duoterapię Syldenafil (Revatio) + Iloprost (Ventavis)

Zestawienie informacji o wyborze komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej:

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Bozentan (Tacleer)	„Wybór bozentanu jako komparatora dla ocenianej interwencji (ambrisentan), wydaje się najbardziej zasadny, ze względu na: taki sam sposób podawania (doustnie), taki sam mechanizm działania preparatów na poziomie receptorowym (grupa leków będących antagonistami receptorów dla endoteliny), dużą zbieżność odnośnie przeciwwskazań dla stosowania preparatów dotyczącą przede wszystkim potencjalnego działania hepatotoksycznego.”	<p><u>Komparatory prawidłowe:</u></p> <p>Wytyczne leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego oraz opinie polskich ekspertów klinicznych (praktyków) wskazują na poprawny wybór komparatora w analizie klinicznej.</p> <p>Wybór komparatora spełnia wymogi ustawowe (art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji oraz rozporządzenie ws. minimalnych wymagań)</p>
Iloprost (Ventavis)	„stanowią pochodne prostacykliny charakteryzują się odmiennym niż ambrisentan mechanizmem działania farmakologicznego, sposobem podawania (inny niż doustny), a także różnym spektrum przeciwwskazań do stosowania, niemniej jednak ze względu na bardzo zbliżone wskazania kliniczne (zgodnie z rejestracją EMA), rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, a przede wszystkim finansowanie ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego będą stanowić odpowiednie komparatory do porównania z ambrisentanem w ramach [REDAKTOWANE] tętniczego nadciśnienia płucnego.”	
Trepostynil (Remodulin)		
Syldenafil (Revatio) + iloprost (Ventavis)	„Program NFZ uwzględnił stosowanie syldenafilu [REDAKTOWANE] leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) tylko w skojarzeniu z iloprostem. <u>Oznacza to, że w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ambrisentanu w ramach programu lekowego w [REDAKTOWANE] będzie on stosowany na analogicznych zasadach, jak obecnie syldenafil w skojarzeniu z iloprostem**.</u> W związku z powyższym, terapia skojarzona za pomocą syldenafilu z iloprostem powinna być uwzględniona jako komparator do porównania z ambrisentanem w przypadku leczenia [REDAKTOWANE] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w Polsce.”	<p>**Uwagi AOTM: przestawiony projekt programu lekowego dotyczy monoterapii ambrisentanem z modyfikacją dawkowania od 5 mg do 10 mg. W projekcie brak jest zapisów dotyczących terapii skojarzonej ambrisentanem. Podobnie ChPL Volibris (ambrisentan) nie wskazuje terapii skojarzonej. Argumentacja wnioskodawcy dotycząca uzasadnienia wyboru komparatora jest nie poprawnie sformułowana i może sugerować, iż ambrisentan będzie stosowany w terapii skojarzonej. W związku z powyższym w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ambrisentanu w ramach proponowanego programu lekowego nie będzie możliwości zastosowania niniejszej terapii skojarzonej.</p>

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

#### Metodyka

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie opracowań wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych). Przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE (dostęp przez Pubmed);
- Embase;

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR);
- The Centre for Reviews and Dissemination (CRD);
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)
- European Medicines Agency (EMA)
- Health Canada.

Strategię wyszukiwania skonstruowano według kwerend oraz wykorzystano indeksację synonimów MeSH (Medical Subject Reading) i EMTRESS (Elsevier's Life Science Thesaurus). Wyszukiwanie opracowań wtórnych przeprowadzono w dniach 08.06.2012 – 10.06.2012 (data ostatniego wyszukiwania: 10.06.2012) Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania). W chwili odnalezienia opracowań wtórnych, w których uwzględniono docelową populację, interwencję oraz punkty końcowe analizowano pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań.

Hasła wprowadzono prawidłowo i połączono je prawidłowymi operatorami Boole'a. W załączonym diagramie zgodnym z PRISMA przedstawiono wyczerpujący opis selekcji doniesień na poszczególnych jej etapach. Podsumowując, metodologia przeszukiwania doniesień w podstawowych medycznych bazach danych wykonano zgodnie z wytycznymi AOTM.

### Wyniki wyszukiwania i wnioski

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania opracowań wtórnych oraz selekcji odnalezionych publikacji nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących efektów klinicznych ambrisentanu (Volibris) [REDACTED] u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Ponadto w analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano: „*Odnaleziono natomiast opracowania wtórne (raporty HTA oraz opracowania przeglądowe) dotyczące zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, a także przeglądy systematyczne badań klinicznych oraz meta-analizy, w ramach których oceniano efekty kliniczne preparatów należących do różnych klas leków stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (w tym, dotyczące m.in. ambrisentanu)*”.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono ostatecznie 14 opracowań wtórnych dotyczących efektywności klinicznej ambrisentanu stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Wśród odnalezionych publikacji przez wnioskodawcę były: 3 przeglądy systematyczne, 2 metaanalizy, 3 raporty HTA oraz 6 opracowań przeglądowych oraz raport oceniający EPAR produktu leczniczego Volibris (ambrisentan). Przeglądy systematyczne włączone przez autorów analizy to: Torres 2007, Galie 2007 oraz Gabler 2012.

Celem publikacji Gabler 2012 była ocena wyników leczenia antagonistami receptora dla endoteliny w zależności od płci oraz rasy pacjentów. W opinii analityków AOTM cel przeglądu nie było zgodny z rozważanym problemem zdrowotnym (w programie brak zapisów dotyczących różnicowania wyników osiągniętych przez pacjentów ze względu na płeć czy rasę) dlatego wyników tego opracowania nie przedstawiono szerzej. Badania włączone do tego przeglądu systematycznego w zakresie skuteczności ambrisentanu - były to badania ARIES-1 i ARIES-2 omawiane szerzej w punkcie dotyczącym wyników badań pierwotnych.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa ambrisentanu dotyczyła: informacji z Charakterystyki Produktu Leczniczego Volibris, raportu EPAR, informacji dotyczących bezpieczeństwa terapii ambrisentanem ze strony internetowej FDA, opracowania dotyczącego bezpieczeństwa farmakoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego u kobiet w ciąży oraz raportu Health Canada 2008. Informacje te zostaną przedstawione w punkcie 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Najważniejsze dla potrzeb niniejszego opracowania publikacje zostały opisane w Tabeli 13 – najwyższy stopień wiarygodności dowodów naukowych, ale należy pamiętać iż przeglądy systematyczne i metaanalizy dotyczą szerszego problemu zdrowotnego niż określony we zleceniu MZ (niż opis projektu programu lekowego). Natomiast pozostałe doniesienia przedstawiono poniżej w skróconej formie:

- Raport oceniający EPAR 2009 stanowiący ocenę substancji czynnej ambrisentan dla potrzeb wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ramach procedury centralnej. Ocena dwóch randomizowanych badań klinicznych III fazy ARIES-1 (AMB-320) oraz ARIES-2 (AMB-321)
- Raport HTA Martinez 2010 w języku hiszpańskim, hiszpańskiej agencji CAHIAQ dotyczący dostępnych dowodów naukowych efektywności klinicznej i bezpieczeństwa ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Do raportu włączono: dwa badania III fazy (ARIES-1 i ARIES-2), porównujące ambrisentan z placebo, dwa badania II fazy badań klinicznych (AMB-220 i TO-222) i



dwa będące fazą przedłużoną poprzednich prób klinicznych (ARIES-E i AMB-220-E). Nie zidentyfikowano badań dotyczących oceny ekonomicznej. Na podstawie dostępnych badań klinicznych wykazano, że ambrisentan jest substancją czynną skuteczną w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego. Wszyscy członkowie zaangażowani w proces oceny nie zadeklarowali konfliktu interesów, który mogłyby wpłynąć na naukowe i obiektywne opinie względem ocenianego leku.

- Raport Health Canada 2008 – obejmujący dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej i bezpieczeństwa ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Do raportu włączono wyniki dwóch badań III fazy (ARIES-1 i ARIES-2). Dodatkowo dokument uzupełniono o wyniki badań przedklinicznych oraz wyniki dla grupy zdrowych ochotników.
- Publikacje Frampton 2011; Croxtall 2008; Cheng 2008; Hrometz 2008; oraz Barst 2007 - dotyczące właściwości fizycznych, farmakokinetycznych mechanizmu działania oraz ogólnej oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ambrisentanu. Publikacje powyższe odnoszą się do szerszych wskazań rejestracyjnych (tzn. także do II klasy czynnościowej) niż uwzględniona w projekcie programu klasa czynnościowa III wg WHO/NYHA. W opracowaniach przedstawiono wyniki badań klinicznych dotyczące ambrisentanu, które uwzględniono w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy, a informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa opisano w aktualnie obowiązującej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego Volibris (ambrisentan).
- Ponadto, publikacja *NHSC 2007* jest jedynie podsumowaniem, a nie pełną oceną technologii medycznych – na czas jej opublikowania w kwietniu 2007 roku badanie ARIES-2 dotyczące porównania ambrisentanu z placebo było dostępne jedynie w formie abstraktu, a badanie ARIES-3 będące fazą przedłużoną nadal trwało. Sami autorzy publikacji stwierdzili, że oparli się na ograniczonych doniesieniach literaturowych i nie może stanowić jednoznacznej oceny efektywności klinicznej ambrisentanu w leczeniu PAH. W związku z powyższym wskazana powyżej pozycja w opinii analityków AOTM nie powinna być brana pod uwagę.

Wyciągnięte przez autorów opracowań wtórnych wnioski sugerują niewielkie różnice w skuteczności klinicznej analizowanych leków stosowanych w PAH. Autorzy zwracają uwagę na dużą niehomogeniczność dostępnych badań oraz olbrzymi wpływ, jaki mogą mieć metody badawcze na analizowane punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa. Dodatkowa trudność stanowi brak badań bezpośrednio porównujących aktualnie standardy terapeutyczne w leczeniu PAH oraz niewielką liczbę opublikowanych dotychczas wyników badań. Autorzy przeglądów podkreślają jednocześnie, że w pełni wiarygodna ocena długoterminowych efektów klinicznych wykazywanych przez analizowane preparaty nie jest aktualnie możliwa do oszacowania na podstawie dostępnych dowodów naukowych i niezbędne są dalsze badania, jednakże są to wnioski wg stanu wiedzy na 2007 rok (w przypadku przeglądów systematycznych).

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne w celu potwierdzenia (sprawdzenia i ewentualnego dodania nowo odnalezionych dowodów naukowych) informacji opisanych w analizie wnioskodawcy. Wyszukiwanie Agencji obejmowało opracowania wtórne porównujące stosowanie ambrisentanu z dowolnym komparatorem, opublikowanych do 2012 r. w języku polskim albo angielskim, w bazach publikacji medycznych Cochrane, Embase oraz PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 24 lipca 2012 r.). W trakcie wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych innych niż opisane w analizie wnioskodawcy.

W trakcie wyszukiwania odnaleziono jedną metaanalizę nie włączoną do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Metaanaliza Galie 2009, dotyczyła ona zestawienia i omówienia wyników badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną podawanych interwencji stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Do powyższego opracowania włączono wyniki badań ARIES-1 i ARIES-2- wyniki przedstawione w tej publikacji nie zmieniły dotychczasowego wnioskowania przedstawionego przez autorów analizy wnioskodawcy.

w ramach programu lekowego : Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem

Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne i metaanalizy oceniające efektywność kliniczną stosowanych interwencji w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Przeglądy systematyczne			
<p><b>Torres 2007</b> (przeгляд uwzględniony w analizie wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> grant naukowy z <u>Pharmaceuticals Actelion</u></p>	<p><b>Cel:</b> zestawienie i omówienie wyników badań klinicznych oceniających efektywność kliniczną podawanych doustnie preparatów stosowanych w leczeniu PAH</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przeгляд systematyczny</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniami:</b></p> <p>Przeszukano bazę danych MEDLINE (od 1966 r. do stycznia 2007 r.)</p> <p><b>Badania dotyczące ambrisentanu:</b> publikacje dotyczące badań: ARIES-1, ARIES-2, faza przedłużona dwóch badań.</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z PAH.</p> <p><b>Interwencja:</b> Bozentan, sitaksentan, sydenafil, ambrisentan (vs placebo).</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> test 6MWD, dodatkowo stopień nasilenia duszności wg skali Borga, zmiany klasy czynnościowej wg WHONNYHA</p> <p><b>Metodyka:</b> Do przeгляdu włączono badania kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, ze szczególnym uwzględnieniem badań randomizowanych przeprowadzonych z podwójnym zamaskowaniem. Do przeгляdu włączono również otwarte badania stanowiące kontynuację badań RCT, a wykluczono przeglądy systematyczne i meta-analizy. Wykluczono również badania przeprowadzone na zdrowych ochotnikach, dotyczące właściwości farmakokinetycznych, badania, w którym preparat podano jednorazowo, a także badania, w których terapia trwała &lt;3 tygodni</p> <p><b>Inne:</b> publikacja w j. angielskim</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Do przeгляdu włączono łącznie 15 randomizowanych badań klinicznych, w których: 4 badania dotyczyły sydenafilu, 6 badań – bozentanu, 3 badania – sitaksentanu oraz 3 badania – ambrisentanu. Zidentyfikowano 1 badanie, w którym porównywano efekty kliniczne sydenafilu z bozentanem, a także 2 badania dotyczące terapii skojarzonej bozentanem z pochodnymi prostacykliny.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Przedstawione wyniki badań RCT wskazują, że wszystkie podawane doustnie preparaty (w tym m.in.: ambrisentan, sydenafil) stosowane w leczeniu PAH poprawiają wydolność wysiłkową ocenianą za pomocą testu 6-MWD.</p> <p><b>Wnioski autorów przeгляdu:</b> Autor przeгляdu zauważa, że nie wszystkie omawiane preparaty charakteryzują się taką samą wysoką skutecznością w zakresie innych analizowanych punktów końcowych takich jak, m. in. ryzyko klinicznego pogorszenia przebiegu choroby lub zmiany klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO. Kolejny fakt to większość randomizowanych, podwójnie zamaskowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania doustnych preparatów w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego charakteryzuje się relatywnie małą liczebnością populacji i krótkim okresem leczenia. Wnioski według stanu wiedzy na 2007 rok</p>
<p><b>Galle 2007</b> (przeгляд uwzględniony w analizie wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> <u>Brak informacji</u></p>	<p><b>Cel:</b> zestawienie i omówienie wyników badań klinicznych oceniających efektywność różnych grup leków stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, zarówno w krótkim (≤3-4 miesiące), jak i w długim okresie obserwacji (&gt;6 miesięcy).</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przeгляд systematyczny</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniami:</b></p> <p>Przeszukano bazę danych MEDLINE (od 1990 r. do 2007 r.)</p> <p><b>Badania dotyczące ambrisentanu:</b> abstrakt dotyczący wczesnych wyników badań ARIES-1, ARIES-2.</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z PAH.</p> <p><b>Interwencja:</b> Pochodne prostacykliny, inhibitory fosfodiesterazy 5, inhibitory tromboksanu oraz antagonisty receptorów dla endoteliny (w tym, ambrisentan).</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> test 6MWD, zmiany klasy czynnościowej wg WHONNYHA, parametry hemodynamiczne, stopień nasilenia duszności wg skali Borga, jakość życia</p> <p><b>Metodyka:</b> Do przeгляdu włączono łącznie 17 randomizowanych badań klinicznych</p> <p><b>Inne:</b> publikacja w j. angielskim</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Do przeгляdu włączono łącznie 17 randomizowanych badań klinicznych z których: 7 badań dotyczyło stosowania pochodnych prostacykliny (epoprostenolu, treprostinilu, iloprostu lub beraprostu), 1 badanie dotyczyło stosowania inh bitora tromboksanu, 5 badań klinicznych dotyczyło antagonistów receptora dla endoteliny (bozentanu, ambrisentanu i sitaksentanu), 2 badania dotyczyły zastosowania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (sydenafil), natomiast 2 badania dotyczyły stosowania terapii skojarzonej (epoprostenol + bozentan, bozentan + iloprost).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Na podstawie wyników odnalezionych i przeanalizowanych badań klinicznych autorzy niniejszego przeгляdu systematycznego wnioskują, że preparaty należące do grup leków będących pochodnymi prostacykliny, antagonistami receptora dla endoteliny oraz inh bitorami fosfodiesterazy typu 5 charakteryzują się dużą skutecznością kliniczną mierzoną poprawą wydolności wysiłkowej pacjentów, poprawą jakości życia oraz redukcją nasilenia objawów choroby w krótkoterminowym leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Wyniki kilku dostępnych, długoterminowych badań kohortowych sugerują, że korzyści kliniczne związane ze stosowaniem analizowanych preparatów raportowane w krótkoterminowych badaniach klinicznych mogą utrzymywać się w długim okresie obserwacji; wynoszącym maksymalnie 3-5 lat w przypadku wybranych leków.</p>

Metaanaliza		Wnioski autorów przeglądu: Autorzy przeglądu podkreślili jednocześnie, że w pełni wiarygodna ocena długoterminowych efektów klinicznych wykazywanych przez analizowane preparaty nie jest aktualnie możliwa do oszacowania na podstawie dostępnych dowodów naukowych (stan na rok 2007).
<p><b>Ryerson 2010</b> (metaanaliza uwzględniona w analizie wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> <u>Brak informacji</u></p>	<p><b>Cel:</b> przedstawienie i agregacja wyników badań, w ramach których oceniano efektywność kliniczną preparatów stosowanych w leczeniu PAH, ze szczególnym uwzględnieniem analizy śmiertelności w analizowanych populacjach pacjentów</p> <p><b>Synteza wyników:</b> metaanaliza</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniami:</b> Medline, EMBASE oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials – listopad 2009</p> <p><b>Badania dotyczące ambrisentanu:</b> publikacje dotyczące badań: ARIES-1, ARIES-2, publikacja McGoon 2009</p>	<p><b>Wiązane badania:</b> Do analizy włączono 24 badania kliniczne obejmujące łącznie 3 758 pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Agregacja danych z poszczególnych badań klinicznych została przeprowadzona dla 3 różnych klas teków stosowanych w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Śmiertelność w grupach kontrolnych wyniosła 4,2%, a średni czas trwania badań – 14,9 tygodnia. Agregacja danych wykazała, że stosowanie pochodnych prostacyklin wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu w porównaniu do grup kontrolnych (placebo) (RR=0,49 [I: 95%CI: 0,29; 0,82; p&lt;0,05]). Największy stopień redukcji śmiertelności obserwowano w przypadku pochodnych prostacyklin podawanych drogą dożywną (RR=0,30; 95%CI: 0,14; 0,63; p&lt;0,05). Meta-analiza wyników badań, w których oceniano efekty kliniczne antagonistów receptora dla endoteliny nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami odnośnie ryzyka zgonu (RR=0,58; [95%CI: 0,21; 1,60; p&gt;0,05]). Brak znamiennej różnicy w zakresie redukcji ryzyka zgonu stwierdzono również w przypadku stosowania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (RR=0,30; [95%CI: 0,08; 1,08; p&gt;0,05])</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Wykazano, że leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego za pomocą prostacyklin oraz jej pochodnych wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem śmiertelności wśród pacjentów z PAH. Preparaty będące antagonistami receptorów dla endoteliny oraz inhibitory 5-fosfodiesterazy wpływają na zmniejszenie zwiększenie wydolności wysiłkowej chorych, zmniejszenie objawów niewydolności krążeniowo-oddechowej oraz poprawiają parametry hemodynamiczne (analogicznie jak pochodne prostacyklin) lecz nie wykazują istotnego wpływu na redukcję ryzyka zgonu w analizowanej populacji.</p>
<p><b>Liu 2009</b> (metaanaliza uwzględniona w analizie wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> <u>Brak informacji</u></p>	<p><b>Cel:</b> przedstawienie i agregacja wyników badań, w ramach których oceniano efektywność kliniczną preparatów należących do grupy antagonistów receptora dla endoteliny w terapii PAH</p> <p><b>Synteza wyników:</b> metaanaliza</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniami:</b> Data ostatniego wyszukiwania: luty 2008 roku.</p> <p><b>Badania dotyczące ambrisentanu:</b> publikacje dotyczące badań: ARIES-1,</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci w wieku <math>\geq 12</math> lat z PAH</p> <p><b>Interwencja:</b> Antagoniści receptorów dla endoteliny (ERA) w monoterapii lub leczeniu skojarzonym</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> test 6MWD, stopień nasilenia duszności wg skali Borga, zmiany klasy czynnościowej wg WHO/NYHA, parametry hemodynamiczne, działania niepożądane, śmiertelność</p> <p><b>Metodyka:</b> Przeszukano bazy danych: CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), Medline oraz Embase i b bibliografie odnalezionych publikacji</p> <p>Do przeglądu włączono badania kliniczne przeprowadzone z randomizacją lub pseudorandomizacją dotyczące leczenia pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym za pomocą antagonistów receptorów dla endoteliny.</p>
		<p><b>Wiązane badania:</b> W wyniku przeglądu systematycznego 3 baz danych zidentyfikowano 1 068 tytułów i abstraktów. Ostatecznie do analizy włączono 11 randomizowanych badań klinicznych obejmujących łącznie 1 457 pacjentów. BREATHE-1; BREATHE-2; BREATHE-5; Chanrick 2001 oraz EARLY (porównanie bozentanu z placebo), ARIES-1; ARIES-2 (porównanie ambrisentanu z placebo), STRIDE-1; STRIDE-2 oraz STRIDE-4 (porównanie sitaksentanu z placebo), BREATHE-2 (porównanie bozentanu stosowanego w skojarzeniu z epoprostenolem z epoprostenolem podawanym z placebo), Wilkins 2005 (porównanie bozentanu z sylbenafillem). Wszystkie badania kliniczne charakteryzowały się krótkim okresem leczenia (12 – 16 tygodni).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> U pacjentów leczonych antagonistami receptora dla endoteliny raportowano istotne statystycznie wydłużenie dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego marszu średnio o 33,71 metry (95%CI: 24,9; 42,5 metra) w porównaniu do placebo. W porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo w grupie pacjentów leczonych aktywnie wykazano istotną statystycznie poprawę klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA/WHO (OR=1,60; 95%CI: 1,20; 2,10). Stosowanie preparatów ERA wiązało się również z redukcją ryzyka wystąpienia pogorszenia klasy czynnościowej według NYHA/WHO (OR=0,26; 95%CI: 0,21; 1,09), niemniej jednak różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Przeprowadzona analiza na podstawie ograniczonych danych z badań wykazała, że antagoniści receptora dla endoteliny wpływają na istotne statystycznie</p>



## w ramach programu lekowego : Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem

	ARIES-2.	Inne: publikacje w j. angielskim	<p>zmniejszenie nasilenia duszności ocenianej w skali Borga (MD= -0.64; 95CI: -0.96; -0.32), a także poprawiają parametry hemodynamiczne u pacjentów z objawowym, tętniczym nadciśnieniem płucnym. Wykazano również trend na korzyść tej grupy leków w porównaniu z placebo w zakresie redukcji ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn, niemniej jednak brak jest wystarczającej mocy statystycznej aby móc wykazać istotną różnicę między grupami (OR=0.48; 95%CI: 0.21; 1.09). Raportowano, że zarówno bozentan, ambrisentan, jak i sitaksentan były dobrze tolerowane przez pacjentów, w hepatotoksyczność nie występowała często.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> agregacja wyników badań RCT wykazała, że antagoniści receptora dla endoteliny wpływają na poprawę wydolności wysiłkowej, poprawę klasy czynnościowej w klasyfikacji NYHA/WHO, zapobiegają pogorszeniu klasy czynnościowej, zmniejszają stopień nasilenia duszności ocenianej skali Borga, a także poprawiają parametry hemodynamiczne u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Obserwowano, że największe korzyści kliniczne z terapii antagonistami receptora dla endoteliny odnoszą pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym o charakterze idopatycznym</p>
--	----------	----------------------------------	---

Wnioski z zaprezentowanych powyżej przeglądów systematycznych tj. Galie 2007 i Torres 2007 są zgodne ze sobą. Wyniki w związku z faktem, że oparto je na danych z badań ARIES-1 i ARIES-2 są zgodne z przedstawioną analizą kliniczną wnioskodawcy.

W związku z powyższym zdecydowano się na prezentację wyników pochodzących z metaanaliz odnalezionych podczas przeglądu literatury. Wnioski z metaanaliz (Ryerson 2010 i Liu 2009) są także zbiteżne z wnioskowaniem pochodzącym z przeglądów systematycznych. Antagoniści receptora dla endoteliny, do których zalicza się ambrisentan, wpływają na poprawę wydolności wysiłkowej, poprawę klasy czynnościowej w klasyfikacji NYHA/WHO, docelowo zapobiegają pogorszeniu klasy czynnościowej, zmniejszają stopień nasilenia duszności ocenianej skali Borga, u pacjentów z PAH.

W opisie wyników ww. przeglądów systematycznych nie uwzględniono: danych liczbowych dotyczących włączonych badań ponieważ przedstawiono je w pkt. 3.3.2. i 3.3.3. niniejszej analizy weryfikacyjnej

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziły:

- przeszukanie, w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania (kwerendy), baz danych informacji medycznych: MEDLINE (przez PubMed), EmBase (przez Elsevier) oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL);
- medyczne serwisy internetowe (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych)
- doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych oraz piśmiennictwo zwarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych, w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy
- konsultacje z ekspertami klinicznymi oraz wnioskodawcą w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań wtórnych.

Zaproponowana metodologia jest zgodna z Wytycznymi AOTM i adekwatna do przedmiotu analizy.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań niepublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej. Strategię wyszukiwania zaprojektowana metodą ciągu prób i korekt z zastosowaniem indeksacji synonimów MeSH oraz Emtree. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono pomiędzy 08.06.2012-10.06.2012 (data ostatniego wyszukiwania to 10.06.2012 r.)

Analizowane obszary znaczeniowe to:

- problem zdrowotny (populacja),
- interwencja,
- komparatory (bozentan/ iloprost/ trepostynil/ duo terapia: sildenafil+iloprost),
- metodyka badania (słowa kluczowe na oznaczenie badań klinicznych przeprowadzonych na ludziach),
- język (polski, angielski, francuski oraz niemiecki).
- Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych.

Hasła oraz sposób ich łączenia (łączenie w obszarach znaczeniowych za pomocą łącznika OR, łączenie obszarów znaczeniowych za pomocą łącznika AND oraz zastosowane deskryptory), a także kryteria selekcji stanowiły odpowiednio czułą strategię wyszukiwania. W analizie przedstawionej przez wnioskodawcę zamieszczono informację, iż „w pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych wiarygodnych przeglądach systematycznych”

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne w celu potwierdzenia (sprawdzenia i ewentualnego dodania nowo odnalezionych dowodów naukowych) informacji opisanych w analizie wnioskodawcy. W wyniku wyszukiwania własnego, nie odnaleziono informacji naukowych innych niż zidentyfikowane w analizie wnioskodawcy.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
----------	--------------------	----------------------	--------------------

<b>Populacja</b>	„Chorzy z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO”	„Terapia innych rodzajów nadciśnienia płucnego niż tętnicze nadciśnienie płucne (innych niż należące do 1 klasy wg klasyfikacji klinicznej TNP)”	Kryterium włączenia dotyczące populacji, będące częściowym przytoczeniem wskazań do stosowania z ChPL Volibris, literalnie pokrywa się z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, uzgodniona treść programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem” (ICD-10 I 27; I27.0)
<b>Interwencja</b>	„Stosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w ww. wskazaniu; zastosowanie terapii ambrisentanem [REDACTED]”	Brak (nie podano).	Interwencja zgodna z opisem programu lekowego.
<b>Komparatory</b>	„Podawanie bozentanu (Tracleer®), iloprostu (Ventavis®) lub treprostynilu (Remodulin®), a także zastosowanie duoterapii (syldenafil; Revatio® w skojarzeniu z iloprostem) w analizowanym wskazaniu [REDACTED] leczenia”	„Komparatory uwzględnione w analizie podawano w sposób inny niż w postaci inhalacji z nebulizatora w przypadku iloprostu lub w postaci ciągłej infuzji podskórnej w przypadku treprostynilu”.	Komparatory zgodne z praktyką kliniczną i wytycznymi leczenia
<b>Punkty końcowe</b>	„Efekty terapeutyczne (poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie dystansu pokonywanego podczas 6 minutowego marszu, zmiana klasyfikacji objawów niewydolności krążeniowo oddechowej tj. zmiana klasy czynnościowej NYHA według WHO, zmiana nasilenia duszności w skali Borga, ryzyko wystąpienia pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego, ryzyko zgonu w okresie leczenia) oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, w tym zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT/AlAT) w trakcie terapii, ryzyko zgonu, ryzyko rezygnacji z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem)”	Brak (nie podano).	Punkty końcowe poprawne w świetle zapisu projektu programu lekowego (kryteria oceny skuteczności leczenia oraz monitorowania leczenia).
<b>Typ badań</b>	„randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny bezpieczeństwa stosowania rozpatrywanych schematów leczenia”.	Stosowane w populacji dzieci, testowane przy zastosowaniu modeli zwierzęcych	Właściwe typy dowodów naukowych
<b>Inne kryteria</b>	„Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty”.	Brak (nie podano).	Brak uwag

### Wyniki wyszukiwania

W wyniku wyszukiwania medycznych baz danych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji nie zidentyfikowano żadnych pierwotnych badań klinicznych o najwyższej wiarygodności w których oceniano ambrisentan [REDACTED] pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według WHO. W wyniku ponownego wyszukiwania, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów odnaleziono 1 badanie kliniczne w którym analizowano skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa ambrisentanu w leczeniu [REDACTED] nadciśnienia płucnego w porównaniu do placebo. Autorzy analiz zdecydowali się na ponowne przeszukiwanie medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych, dotyczących zastosowania bozentanu, iloprostu, treprostynilu oraz duoterapii (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem) [REDACTED] tętniczego

nadciśnienia płucnego, potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. W efekcie powyższych prac zidentyfikowano:

- 3 badania kliniczne, w którym oceniano skuteczność i profil bezpieczeństwa bozentanu [REDACTED] [REDACTED] pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w bezpośrednim porównaniu do placebo
- 1 badanie kliniczne, w którym oceniano skuteczność i profil bezpieczeństwa iloprostu [REDACTED] [REDACTED] u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w bezpośrednim porównaniu do placebo
- 2 badanie kliniczne, w którym oceniano skuteczność i profil bezpieczeństwa trepostynilu [REDACTED] [REDACTED] u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w bezpośrednim porównaniu do placebo

W zakresie wyszukiwania i selekcji odnalezionych publikacji nie zidentyfikowano badań klinicznych, w których analizowano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa syldenaflu w skojarzeniu z iloprostem [REDACTED] [REDACTED] u pacjentów tętnicznym nadciśnieniem płucnym w bezpośrednim porównaniu do placebo.

Autorzy analizy rozpatrywali możliwość wykonania porównania pośredniego skuteczności klinicznej ambrisentanu (potencjalne badania do wykonania porównania pośredniego: ARIES-1 i ARIES-2) z bozentanem, iloprostem i trepostynilem [REDACTED] [REDACTED] tętniczego nadciśnienia płucnego. Podczas wstępnej analizy badań zakwalifikowanych do przeprowadzenia porównań pośrednich autorzy analiz zidentyfikowali różnice wskazujące na pewną heterogeniczność analizowanych populacji. Większość różnic dotyczyła: okresu leczenia, okresu obserwacji, wiarygodności badań klinicznych czy kryteriów włączenia/wykluczenia pacjentów do badań.

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wstępnie do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- Jedno nierandomizowane badanie kliniczne ([REDACTED] tętniczego nadciśnienia płucnego) ambrisentanu (AMB) vs placebo (PLC) – McGoon 2009
- Dwa randomizowane badania kliniczne ([REDACTED] tętniczego nadciśnienia płucnego) AMB vs PLC – ARIES-1 i ARIES-2. (Galie 2008; Oudiz 2006)
- Trzy randomizowane badania kliniczne ([REDACTED] tętniczego nadciśnienia płucnego) bozentan vs placebo - BREATHE-1 (Rubin 2002), Channick 2001 (Channick 2001; Badesch 2002), EARLY (Galie 2008; Simonneau 2011; Simonneau 2007; Rubin 2007)
- Jedno randomizowane badanie kliniczne ([REDACTED] tętniczego nadciśnienia płucnego) iloprost vs placebo – AIR (Olschewski 2002; Olschewski 2010)
- Dwa randomizowane badania kliniczne ([REDACTED] tętniczego nadciśnienia płucnego) trepostynil vs placebo – Simonneau 2002., McLaughlin 2003.

Ze względu na brak jakichkolwiek badań klinicznych, dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ambrisentanu z bozentanem, iloprostem i trepostynilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [REDACTED], autorzy analiz zdecydowali się na przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora, którym było placebo.

#### Charakterystyka badań zakwalifikowanych do porównań pośrednich

- Ambrisentan vs bozentan: Badania dotyczące porównania bozentanu z placebo: EARLY, BREATHE-1 oraz Channick 2001.

Krytyczna ocena charakterystyki badania EARLY tj. populacji włączonej do badania, kryteriów włączenia/wykluczenia pacjentów z badania oraz okresu obserwacji przyczyniła się do wykluczenia badania przez autorów analizy z możliwości przeprowadzenia późniejszego porównania pośredniego. Różnice, które spowodowały o wykluczeniu to charakterystyka populacji (*tętnicze nadciśnienie płucne o etiologii idiopatycznej lub związanej z zakażeniem wirusem HIV, stosowaniem leków anorektycznych chorobami tkanki łącznej lub chorobami immunologicznymi ubytkiem w przegrodzie międzykomorowej (...) otwartym przewodem tętniczym Botalia*), kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania, oraz okres obserwacji. W badaniu EARLY populację stanowili pacjenci z różnymi postaciami tętniczego nadciśnienia płucnego o różnym stopniu nasilenia objawów oraz różny okres obserwacji 6 miesięcy vs 12 tygodni w referencyjnych badaniach ARIES-1 i ARIES-2. Ostatecznie badanie zostało niedopuszczone do przeprowadzenia porównań pośrednich.

Badanie BREATHE-1 poddane krytycznej ocenie przez autorów analiz zostało włączone jak potencjalne przydatne badanie do wykonania porównania pośredniego. Zdaniem autorów analiz charakterystyka populacji pacjentów w badaniu BREATHE-1 była zbliżona do charakterystyki pacjentów z referencyjnych badań ARIES-1, ARIES-2 jednakże zidentyfikowano różnice dotyczące klas czynnościowych WHO/NYHA. W badaniu BREATHE-1 pacjenci byli zakwalifikowani do III lub IV klasy czynnościowej WHO/NYHA natomiast w badaniach ARIES-1, ARIES-2 do II i III klasy. Różnice dotyczyły także okresu leczenia 16 tygodni vs 12 tygodni. Ostatecznie autorzy analizy zakwalifikowali badanie BREATHE-1 do przeglądu systematycznego jako badanie możliwe do przeprowadzenia porównania pośredniego. Wg opinii analityków AOTM należy pamiętać o ograniczeniach wynikających z charakterystyki populacji badania BREATHE-1 – populacje o innym nasileniu choroby niż populacja w referencyjnych badaniach ARIES-1, ARIES-2 różny okres obserwacji oraz różne parametry kryteriów włączenia i wykluczenia powodują, iż porównania pośrednie obciążone są dużym ryzykiem niepewności. Wnioskowanie na podstawie ww. parametrów jest obciążone dużą niepewnością.

Badanie Channick 2001 poddane krytycznej ocenie przez autorów analiz zostało włączone jako potencjalne przydatne badanie do wykonania porównania pośredniego, mimo zidentyfikowanych różnic w zakresie szczegółowej charakterystyki populacji oraz kryteriów włączenia/wykluczenia pacjentów z badania. Wg opinii analityków AOTM należy pamiętać o ograniczeniach wynikających z charakterystyki populacji badania Channick 2001 populacje o innym nasileniu choroby (ciężkie objawowe TNP) niż populacja w referencyjnych badaniach ARIES-1, ARIES-2 oraz różne parametry kryteriów włączenia i wykluczenia powodują, iż porównania pośrednie obciążone są dużym ryzykiem niepewności. Wnioskowanie na podstawie ww. parametrów jest obciążone dużą niepewnością.

- Ambrisentan vs iloprost: Badanie dotyczące porównania iloprostu z placebo AIR, poddane krytycznej ocenie przez autorów analiz zostało włączone jak potencjalne przydatne badanie do wykonania porównania pośredniego, mimo zidentyfikowanych różnic w zakresie szczegółowej charakterystyki populacji oraz kryteriów włączenia/wykluczenia pacjentów z badania. Wg opinii analityków AOTM należy pamiętać o ograniczeniach wynikających z charakterystyki populacji badania AIR niż populacja w referencyjnych badaniach ARIES-1, ARIES-2 oraz różne parametry kryteriów włączenia i wykluczenia powodują, iż porównania pośrednie obciążone są dużym ryzykiem niepewności. Wnioskowanie na podstawie ww. parametrów jest także obciążone dużą niepewnością.

- Ambrisentan vs trepostynil: Badania dotyczące porównania trepostynilu z placebo: Simonneau 2002 oraz McLaughlin 2003.

Krytyczna ocena charakterystyki badania McLaughlin 2003. tj. populacji włączonej do badania, kryteriów włączenia z badania, okresu obserwacji oraz braku możliwości oceny wykluczenia pacjentów z badania skłoniły autorów analizy do wykluczenia badania z porównania pośredniego. obserwacji. W powyższym badaniu populację stanowili pacjenci z różnymi postaciami tętniczego nadciśnienia płucnego o różnym stopniu nasilenia objawów oraz okres obserwacji 8 tygodni vs 12 tygodni w porównaniu z referencyjnymi badaniami ARIES-1 i ARIES-2. Ostatecznie badanie zostało niedopuszczone do przeprowadzenia porównań pośrednich.

Badanie Simonneau 2002 poddane krytycznej ocenie przez autorów analiz zostało włączone jak potencjalne przydatne badanie do wykonania porównania pośredniego, mimo zidentyfikowanych różnic w zakresie szczegółowej charakterystyki populacji oraz kryteriów włączenia/wykluczenia pacjentów z badania. W opinii analityków ATOM pamiętać o ograniczeniach wynikających z charakterystyki populacji badania Simonneau 2002 oraz różne parametry kryteriów wykluczenia powodują, iż porównania pośrednie obciążone są dużym ryzykiem niepewności. Wnioskowanie na podstawie ww. parametrów jest obciążone dużą niepewnością

W opinii analityków ATOM należy pamiętać o wyniki porównań pośrednich ww. badań będą się charakteryzowały dużym ryzykiem niepewności a wnioskowanie na podstawie parametrów jest ograniczone. Należy także podkreślić iż przedmiotem niniejszej analizy jest ocena skuteczności terapii ambrisentanem dlatego odstąpiono od szczegółowej prezentacji charakterystyki badań dla poszczególnych komparatów. Informacje szczegółowe dotyczące badań zakwalifikowanych do porównań pośrednich przedstawia analiza kliniczna wnioskodawcy.

Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do porównań pośrednich, przez autorów analizy wnioskodawcy została przedstawiona w Tabeli 15

W opracowaniu wnioskodawcy przedstawiono również wyniki badań o niższej wiarygodności (badania kliniczne bez grupy kontrolnej) dotyczących oceny efektów klinicznych ambrisentanu [REDACTED]



██████████ oraz terapii ambrisentanem w skojarzeniu z syldenafilem, co w opinii analityków AOTM nie jest zgodne z przedmiotem wnioskowanego programu lekowego. Dowody powyższe zostaną omówione jedynie skrótowo w poniższej analizie.

Dodatkowa analiza profilu bezpieczeństwa to informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Volibris (ambrisentan), streszczenia EPAR, 4 raporty o działaniach niepożądanych związanych z zastosowaniem ambrisentanu ze strony internetowej FDA. W dodatkowej analizie profilu bezpieczeństwa ambrisentanu uwzględniono ponadto publikacje dotyczące badań, w których oceniano ryzyko wystąpienia interakcji lekowych w trakcie terapii ambrisentanem. Dowody te jak już wspomniano wcześniej zostaną omówione skrótowo w rozdziale 3.3.3 Wyniki analizy bezpieczeństwa.

Na stronach medycznych rejestrów badań klinicznych autorzy analiz odnaleźli łącznie 7 badań klinicznych, które zdaniem autorów mogą stanowić punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej ambrisentanu. W związku z faktem, iż są to badania w większości nadal trwające oraz o różnych kryteriach włączenia/wykluczenia, a populacje nie odpowiadają populacji z ocenianego wniosku – wyniki tych nie zostaną szerzej omówione w tekście. Brak podstaw merytorycznych do oceny oraz wnioskowania.

Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego autorów analizy wnioskodawcy została przedstawiona w Tabeli 15

w ramach programu lekowego : Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Intervencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>McGoon 2009</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Myogen Inc (Gilead Science Inc)</p>	<p>Rodzaj badania: nierandomizowane, bez grupy kontrolnej oraz randomizacji, badanie otwarte.</p> <p><u>Podtyp badania:</u> IVC</p> <p><u>Zaślepienie:</u> brak</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 17 ośrodków w USA, Australii oraz Europie</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 102 tygodnie (mediana)</p>	<p>Grupa badana: ambrisentan, N=36,</p> <p><u>Schemat podania:</u> Ambrisentan w dawce 2,5 mg/dobę podawany przez 4 tygodnie, a następnie dawce 5 mg/dobę podawanej 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.</p>	<p><b>Źródło finansowania:</b> tętniczego nadciśnienia płucnego)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•pacjenci z idiopatycznym lub rodzinnym tętnicznym nadciśnieniem płucnym lub tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej, wrodzonymi wadami w obrębie przegrod serca, stosowaniem leków anorektycznych lub infekcją wirusem HIV, którzy zaprzestali wcześniejszego leczenia bozentanem lub sitaksentanem (lub oboma) z powodu wystąpienia wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych (ALT lub/it AspAT)&gt;3x górnej granicy normy,</li> <li>•stężenie aminotransferaz wątrobowych w normie (&lt;1xULN)</li> <li>•odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu (6-MWD) ≥150,</li> <li>•w przypadku jednoczesnego stosowania sylденаfilu lub pochodnych prostacykliny (epoprostenol, iloprost, treprostinil) wymagane było ustabilizowanie dawki leków w okresie co najmniej 4 tygodni przed włączeniem do badania</li> <li>•potwierdzenie braku ciąży oraz konieczność stosowania podwójnych metod antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym oraz przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia,</li> <li>•pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•rozpoznanie nadciśnienia płucnego związanego z chorobami naczyń wieńcowych, dysfunkcją lewego serca, śródmiąższowymi chorobami płuc, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, schorzeniami zatrosłowymi żył, przewlekłymi schorzeniami zakrzepowo-zatorowymi lub bezdechem sennym,</li> <li>•rozpoznanie nadciśnienia wrotnego,</li> <li>•całkowita pojemność płuc &lt;70% normy,</li> <li>•plewoszokundowa, natężona pojemność wydechowa (FEV1) &lt;65% normy,</li> <li>•stężenie hemoglobiny &lt;10 g/dl lub hematokryt &lt;30% lub spoczynkowa saturacja tlenu w tętnicach &lt;90% oporności na tlenoterapie.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: ambrisentan, N=36. Grupa kontrola: brak, badanie jednoramienne</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> profil bezpieczeństwa, w tym ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności definiowanej jako wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych &gt;3xULN lub &gt;5xULN,</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6MWD) względem wartości początkowej, zmiany nasilenia duszności w skali Borga zmiany nasilenia objawów niewydolności oddechowo- krążeniowej tj. klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, ocena jakości życia (formularz SF-36).</p>

## w ramach programu lekowego : Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem

Randomizowane badania kliniczne: ambrisentan vs placebo		tętniczego nadciśnienia płucnego)
		Przedstawiono dane dotyczące uraty pacjentów z badania (2 osoby)
		<p>pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym; idiopatycznym lub związanym z chorobami tkanki łącznej, zakażeniem wirusem HIV lub stosowaniem leków zmniejszających tkankienie. Klasa II i III czynniciowa wg WHO/NYHA</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• objawowe, idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne lub tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobami tkanki łącznej; stosowaniem leków anorektycznych lub infekcją wirusem HIV.</li> <li>• odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu (6-MWD) <math>\geq</math> 150 metrów oraz <math>\leq</math> 450 metrów.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoczesne stosowanie bozentanu, sitaksentanu, sydnenafilu, epoprostenolu, iloprostu, treprostinilu.</li> </ul> <p>Ze względu na bezpieczeństwo zastosowanej terapii w badaniach zdefiniowano tzw. wcześnie przytoczony wykluczenia obejmujące: zmniejszenie o ponad 20% dystansu w teście 6-MWD, nasilenie objawów prawokomorowej niewydolności serca, wystąpienie lub nasilenie niewydolności wątroby lub nerek oraz skurczowe ciśnienie tętnicze <math>\lt</math> 85 mmHg.</p> <p>Przedstawiono dane dotyczące uraty pacjentów z badania (40 osób)</p>
<b>Badania zakwalifikowane przez autorów analizy do wykonania porównań pośrednich (przez wspólna referencję placebo)</b>		
<p><b>ARIES - 1</b> <b>ARIES - 2</b> (Galie 2008; Oudiz 2006)</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> <b>ARIES-1:</b> 46 ośrodków klinicznych w USA, Meksyku, RPA, Australii i Europie. <b>ARIES-2:</b> 41 ośrodków klinicznych w Europie, Izraelu oraz RPA</p> <p><b>Okres leczenia:</b> 12 tyg. <b>Okres obserwacji:</b> 12 tygodni (faza zamaskowana), 12 miesięcy → 2 lata (faza otwarta).</p>	<p><b>Liczba ośrodków:</b> <b>ARIES-1:</b> 46 ośrodków klinicznych w USA, Meksyku, RPA, Australii i Europie. <b>ARIES-2:</b> 41 ośrodków klinicznych w Europie, Izraelu oraz RPA</p> <p><b>Okres leczenia:</b> 12 tyg. <b>Okres obserwacji:</b> 12 tygodni (faza zamaskowana), 12 miesięcy → 2 lata (faza otwarta).</p>	<p><b>Planszorzędowy:</b> średnia zmiana wydolności: wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6MWD), względem wartości początkowej i skorygowana o wartości uzyskane w grupie placebo.</p> <p><b>Drugorzędowe:</b> zmiany nasilenia duszności w skali Borg'a, zmiany nasilenia objawów niewydolności oddechowo-krażeniowej tj. klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, czas do wystąpienia pogorszenia przebiegu klinicznego nadciśnienia płucnego, zmiana poziomu peptydu natriuretycznego typu B (marker postępującej niewydolności serca)</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> profil bezpieczeństwa</p>
<p><b>BRATHE -1</b> (Rubin 2002)</p> <p><b>Podtyp badania:</b> IIA <b>Ocena Jaded:</b> 3 <b>Zaślepienie:</b> tak</p> <p><b>Ośrodki:</b> 27 ośrodków klinicznych w Europie, Ameryce Północnej, Izraelu oraz Australii <b>Okres leczenia:</b> 16 tyg. <b>Okres obserwacji:</b> 28 tyg.</p>	<p><b>Podtyp badania:</b> IIA <b>Ocena Jaded:</b> 3 <b>Zaślepienie:</b> tak</p> <p><b>Ośrodki:</b> 27 ośrodków klinicznych w Europie, Ameryce Północnej, Izraelu oraz Australii <b>Okres leczenia:</b> 16 tyg. <b>Okres obserwacji:</b> 28 tyg.</p>	<p><b>Oceniane punkty końcowe:</b> średnia zmiana wydolności: wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6-MWD) względem wartości początkowej i skorygowana o wartości uzyskane w grupie placebo. Zmiany nasilenia duszności w skali Borg'a, zmiany klasy czynnościowej NYHA według przebiegu klinicznego nadciśnienia płucnego (definiowanego jako: zgon, konieczność przeszczerpienia płuc, hospitalizacja z powodu PAH, brak poprawy klinicznej, pogorszenie przebiegu choroby prowadzące do wycofania z dalszego udziału w badaniu, zabieg sepsostomii przedstonkowej, konieczność zastosowania epoprostenolu), profil bezpieczeństwa.</p>



<p><b>Chaninick 2001</b> (Chaninick 2001 ;Badesch 2002)</p>	<p>Podział badania: RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, równoległym, superiority, Podtyp badania: IIA <u>Ocena Jądadł:</u> 4 <u>Zaślepienie:</u> tak <u>Ośrodki:</u> 5 ośrodków klinicznych w USA oraz 1 ośrodek we Francji</p>	<p><u>Liczebność grup:</u> grupa badana: bozentan w dawce 62,5mg/2x dobowe, następnie 125 mg/2x dobowe, N=22, grupa kontrolna: placebo, N=11, <u>Schemat podania:</u> Bozentan w dawce 125 mg/2x dobowe lub placebo (doustnie).</p>	<p>stosowanie glibenklamidu lub cyklosporyny. Pacjenci z ciężkim, pierwotnym tętnicznym nadciśnieniem płucnym lub związanym ze sklerodermią w III lub IV klasie czynnościowej według WHO. <u>Kryteria włączenia:</u> objawowe nadciśnienie płucne pomimo wcześniejszego leczenia preparatami rozszerzającymi naczyń, lekami przeciwzakrzepowymi, diuretykami, glikozydami nasyrcowymi, lub suplementacji tlenem, odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu w zakresie: 150 – 500 m, średnie płucne ciśnienie tętnicze &gt;25 mmHg, płucne włósniczkowe ciśnienie zaklinowane &lt;15 mmHg, opór naczyni płucnych &gt;240 dyny/sek/cm-5. <u>Kryteria wykluczenia:</u> niestabilny stan kliniczny w przypadku IV klasy czynnościowej, rozpozucie lub zaprzestanie leczenia lekami przeciwzakrzepowymi, diuretykami, glikozydami nasyrcowymi, lub suplementacją tlenem w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do badania, długotrwałe leczenie epoprostenolem, leczenie glibenklamidem lub cyklosporyną w ciągu ostatniego miesiąca.</p>	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u> średnia zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6-MWTD), zmiany parametrów hemodynamicznych (sercowych, oddychowych), zmiany klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, wycofanie z badania z powodu klinicznego pogorszenia.</p>
<p><b>AIR</b> (Olischewski 2002)</p>	<p>Podział badania: RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, równoległym, superiority, Podtyp badania: IIA <u>Ocena Jądadł:</u> 3 <u>Zaślepienie:</u> tak <u>Ośrodki:</u> 37 ośrodków klinicznych w Europie</p>	<p><u>Liczebność grup:</u> grupa badana: iloprost w dawce 30 µg/dobę, N=101, grupa kontrolna: placebo, N=102, <u>Schemat podania:</u> Iloprost w dawce 30 µg/dobę lub placebo (w postaci inhalacji z nebulizatora).</p>	<p>Pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem płucnym lub związanym ze stosowaniem leków anorektycznych, chorobą tkanki łącznej (sklerodermią) lub w przebiegu nieoperacyjnej, przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej, w III lub IV klasie czynnościowej według WHO. <u>Kryteria włączenia:</u> odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu: 50-500 m; wiek &gt;18 roku życia, III lub IV klasa czynnościowa NYHA, pomimo wcześniejszego stosowania standardowej terapii, średnie ciśnienie w tętnicach płucnych (mPAP) &gt;30 mmHg. <u>Kryteria wykluczenia:</u> stosowanie leków ocenianych w badaniu, pochodnych prostacyliny lub beta-blokerów (dozwolone było stosowanie antagonistów kanałów wapniowych w ustabilizowanej dawce), płucne włósniczkowe ciśnienie zaklinowane w spoczynku &gt;15 mmHg, indeks sercowy w spoczynku &lt;1,5 lub &gt;4 l/min/m2, krwawienia, bilirubina &gt;3 mg/dl, kłrens kreatyniny &lt;30 ml/min, nasilona pojemność życiowa (FVC) &lt;50%, wartość FEV1 poniżej średniej wartości normy - 2xDS, niestabilność kliniczna.</p>	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u> zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (o co najmniej 10%), zmiany nasilenia duszności w skali Mahlera, poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO przy braku klinicznego pogorszenia przebiegu choroby lub zgonu w czasie 12 tygodni leczenia, zmiany parametrów hemodynamicznych, ocena jakości życia, wystąpienie klinicznego pogorszenia przebiegu nadciśnienia zgon, konieczność przeszczepu płuc, profil bezpieczeństwa.</p>

Volbris (ambrisentan)

OT-4351-3/2012

w ramach programu lekowego : Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem

	<p><b>Rodzaj badania:</b> RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, superloty,</p> <p><b>Podtyp badania:</b> IIA</p> <p><b>Ocena jądad:</b> 4</p> <p><b>Zasłепienie:</b> tak</p> <p><b>Środki:</b> 24 ośrodki kliniczne w Ameryce Północnej (Kanada, Meksyk, USA) oraz 16 ośrodków klinicznych w: Australii, Australii, Belgii, Francji, Niemczech, Izraelu, Włoszech, Polsce, Hiszpanii oraz Wielkiej Brytanii.</p>	<p><b>Liczoność grup:</b></p> <p>grupa badana: treprostynil w dawce początkowej 1,25, maksymalnie – 22,5 ng/kg/minutę, N=236, grupa kontrolna: placebo, N=233,</p> <p><b>Schemat podania:</b></p> <p>treprostynil lub placebo w postaci ciągłej infuzji podskórnej.</p>	<p>Pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem płucnym lub związanym z chorobami tkanki łącznej lub wrodzonymi wadami serca, w II, III lub IV klasie czynnościowej według WHO</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> wiek: 8-75 lat, II, III lub IV klasa czynnościowa NYHA, średnie ciśnienie spoczynkowe w tętnicy płucnej (mPAP) <math>\geq</math>25 mmHg, włośniczkowe ciśnienie zaklinowania <math>\leq</math>15 mmHg, naczyniowy opór płucny <math>&gt;</math>3 mmHg/Lmin, badanie potwierdzające brak choroby zatworowej.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> choroba zakrzepowo – zatorowa potwierdzona scyntyografią wentylacyjno–perfuzyjną płuc lub angiografią naczyń płucnych, nastiona stródmiazszowa choroba płuc potwierdzona testami czynnościowymi i tomografią komputerową, nadciśnienie wtórne lub związane z zakażeniem wirusem HIV, niekontrolowany bezdech senny, choroby lewej części serca w wywiadzie, inne choroby związane z nadciśnieniem płucnym (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, schistosomatoza), wprowadzenie w ciąg ostatnich miesięcy nowego rodzaju terapii, przetrwanie jakiegokolwiek terapii w ciągu ostatniego tygodnia z wyjątkiem stosowania leków przeciwwzakrzepowych, wynik testu 6-MWD: 50-450 metry, zastosowanie pochodnych prostacykliny w ciągu ostatnich 30 dni.</p>	<p><b>Oceniane punkty końcowe:</b> zmiana wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu, kliniczne pogorszenie przebiegu choroby, zgon, konieczność transplantacji płuc, rezygnacja z dalszego leczenia z powodu pogorszenia choroby, zmiany nasilenia duszności w skali Borga, ocena duszności i zmęczenia (Dyspnea – Fatigue Rating), zmiany parametrów hemodynamicznych, ocena jakości życia w skali Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, profil bezpieczeństwa.</p>
--	---	---	--	---

Tabela 16. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Tabela zawiera również uwagi w kontekście ujęcia danego punktu końcowego w zapisach przedmiotowego projektu programu lekowego.

Punkt końcowy	Badanie			Uwagi lub odniesienie do zapisów programu lekowego
	McGoon 2009	ARIES -1	ARIES-2	
Zmiana wydolności wysiłkowej (test 6-MWD)	Poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie wydłużenia dystansu pokonywanego w trakcie 6-minutowego marszu w 8 i 12 tygodniu terapii	Poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie wydłużenia dystansu pokonywanego w trakcie 6-minutowego po 12 tygodniu terapii		Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu*
Wystąpienie klinicznego pogorszenia przebiegu TNP	Nie dotyczy	Kryteria oceny klinicznego pogorszenia przebiegu TNP dotyczyły: zgonu, konieczności przeszczepienia płuc, hospitalizacji z powodu PAH, zabieg septostomii przedsionkowej, konieczność dołączenia innych leków do terapii oraz wczesne kryteria przerwania leczenia		Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu
Wczesne kryteria przerwania leczenia	Nie dotyczy	zmniejszenie o co najmniej 20% dystansu w teście 6-MWD, wzrost $\geq 1$ klasy czynnościowej wg WHO, nasilenie objawów prawej komorowej niewydolności serca, wystąpienie lub nasilenie niewydolności wątroby lub nerek oraz skurczowe ciśnienie tętnicze krwi $< 85$ mmHg		Punkt końcowy pośrednio nawiązujący do opisu programu
Zmiany nasilenia duszności	Ocena w skali Borga			
Zmiana jakości życia	Ocena na podstawie kwestionariusza SF-36			
Zmiany klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego wg WHO/NYHA	Ocena według klasyfikacji WHO/NYHA			Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu*

\*badania przy kwalifikacji do programu

Tabela 17. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Klasy czynnościowe WHO/NYHA	<p><b>Klasa I:</b> Chorzy z PH bez ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności ani zmęczenia, bólu w klatce piersiowej ani stanu przedomdleniowego.</p> <p><b>Klasa II:</b> Chorzy z PH powodującym niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje (nieproporcjonalną) duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.</p> <p><b>Klasa III:</b> Chorzy z PH powodującym umiarkowane ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Aktywność mniejsza od zwykłej powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.</p> <p><b>Klasa IV:</b> Chorzy z PH niezdolni do podejmowania jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów. Mają objawy niewydolności prawej komory w stanie spoczynku. Duszność i/lub zmęczenie mogą występować już w spoczynku i są nasilane przez każdą aktywność fizyczną.</p>	<p>Klasyfikacja ciężkości objawów nadciśnienia płucnego zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (New York Heart Association; NYHA) zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).</p> <p><i>Źródło: Pod red. Szczeklika A, Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Haława B. Nadciśnienie tętnicze płucne. Adv Clin Exp Med 2005, 14, 6, 1253–1261.</i></p>
Test 6MWD – zmiana wydolności wysiłkowej 6-minutowy test chodu (ang. 6-Minute Walk Test)	Zmienną oznaczaną w teście 6-MWT jest dystans, pokonywany przez pacjenta w ciągu 6. minut. Parametr ten odzwierciedla poziom tolerancji wysiłku lub inaczej wydolność fizyczną pacjenta. W czasie testu 6-MWT można również oznaczać inne zmienne: zmęczenie, duszność.	Zmiana dystansu w teście 6-MWD stanowi zwykle pierwszorzędowy punkt końcowy w większości pierwotnych badań klinicznych (punkt końcowy analizowany w opisie skuteczności

	Test ten nie jest dostatecznie zwalidowany dla poszczególnych podgrup tętniczego nadciśnienia płucnego, a jego wartość jest uzależniona od takich czynników jak: masa ciała, wzrost, płeć, wiek oraz stopień motywacji pacjenta	Klinicznej projektu paragramu)  <i>Źródło: Enright PL. The Six Minute Walk Test. Respiratory Care 2003;48(8):783 785.</i>
<b>Skala nasilenia duszności – skala Borga</b>	W procesie diagnozowania tętniczego nadciśnienia płucnego, jak i monitorowania leczenia choroby wykorzystuje się również test Borga pozwalający na subiektywną ocenę stopnia duszności w skali 10-stopniowej: 0 – duszność nieodczuwalna, 1 – duszność bardzo lekka, 2 – duszność lekka, 3 – duszność umiarkowana, 4 – duszność nieco cięższa, 5,6 – duszność ciężka, 7,8 – duszność bardzo ciężka, 9 – duszność b. bardzo ciężka, 10 – duszność maksymalna	Jest najczęściej wykorzystywaną skalą werbalną, przydatną w kwalifikacji i monitorowaniu tolerancji wysiłku. Obejmuje 11 możliwych odpowiedzi – od braku duszności podczas wysiłku do maksymalnego. Punkt 0 oznacza nieodczuwanie duszności a 10 – duszność maksymalną <i>Źródło: Koziełski J. Duszność w chorobach płuc. Przew Lek 2007; 1: 45-47.</i>
<b>Kwestionariusz SF-36 (ang. short form health survey)</b>	Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Wskaźnik jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Według polskiej wersji kwestionariusza najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia, natomiast najniższa wartość punktowa oznacza najwyższy poziom jakości życia. Wymiar fizyczny jakości życia – skale: I, II, IV, VIII; maksymalna liczba punktów: 103 Wymiar mentalny jakości życia – skale: III, V, VI, VII; maksymalna liczba punktów: 68 Indeks jakości życia – maksymalna liczba punktów: 171	Kwestionariusz SF-36 jest praktyczny, ponieważ jest krótki. Większość osób jest w stanie samodzielnie wypełnić formularz bez zbędnych instrukcji i udziału osób trzecich.

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zastosowano m.in. skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki badań. Poniższa tabela zawiera tabelarycznie zagregowane omówienie metodyki badań dotyczących ambrisentanu, w analizie wnioskodawcy w kontekście wiarygodności wewnętrznej tych badań.

Tabela 18. Kryteria wiarygodności wewnętrznej badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	McGoon 2009	ARIES-1, ARIES-2
Klasyfikacja AOTM; skala Jadad	IVC; nie dotyczy	IIA; 4 pkt Jadad
Randomizacja; opis metody	brak randomizacji	tak; randomizacja ze stratyfikacją
Zaślepienie; opis metody	brak zaślepienia	tak, brak opisu metody zaślepienia
Liczebność grup; AMB vs kontrola	AMB N=36 brak grupy kontrolnej *AMB 2,5 mg/dobę podawany przez 4 tygodnie, a następnie dawce 5 mg/dobę podawanej 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.	<u>ARIES-1</u> AMB=134 (dawka 5 mg=67, dawka 10 mg=67) Kontrola (PLC)=67  <u>ARIES-2</u> AMB=127(dawka 2,5mg=64; dawka 5mg=63) Kontrola (PLC)=65
Czy liczebność prób była uzasadniona	nie przedstawiono	nie przedstawiono
Czy grupy były porównywalne klinicznie i demograficznie	Nie dotyczy - badanie otwarte bez randomizacji i grupy kontrolnej	Tak (podobne pod względem demograficznym i klinicznym)
Typ analiz (oceniata populacja)	wszyscy	Do analizy skuteczności klinicznej i oceny profilu bezpieczeństwa ambrisentanu zostali włączeni wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku
Informacja o utracie pacjentów z badania; przyczyna (AMB vs kontrola)	tak (utrata 2 pacjentów). Z powodu ciężkich działań niepożądanych palpitacje serca oraz silny ból.	tak; (utrata 41 pacjentów-20 AMB i 21 PLC) <u>Grupa AMB</u> : Z powodu działań niepożądanych tj: zapalenie żołądka i jelit, krwawienia śródczaszkowe, reakcje alergiczne, bóle głowy/obrzęk twarzy, nasilenie duszności i pogorszenie przebiegu choroby. Inne przyczyny wczesne wycofanie z badania, wycofanie zgody na udział w badaniu, naruszenie protokołu <u>Grupa PLC</u> : zator płucny, pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego, wczesne wycofanie z badania. Inne przyczyny: brak poprawy objawów klinicznych choroby, leczenie za pomocą innych metod, wycofanie gody na udział, naruszenie protokołu, niestosowanie się do zaleceń lekarskich.
Hipoteza badawcza, Schemat porównania	Nie dotyczy	Superiority, grupy równoległe

\*dawka 2,5 mg/dobę ambrisentanu jest dawką niższą niż zalecana w ChPL Volibris (ambrisentan)

W tabeli powyżej przedstawiono jedynie szczegółową charakterystykę badań dotyczących ocenianej technologii ambrisentanu. Ogólna charakterystyka badań wykorzystanych do przeprowadzenia przez autorów analizy porównań pośrednich została opisana w Tabeli 15

W analizie wnioskodawcy w rozdziale Ograniczenia analizy klinicznej, opisano następujące wpływające obniżająco na jakość wniosków płynących z analizy efektywności klinicznej, zastrzeżenia do badań włączonych do analizy:

#### Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie wnioskodawcy:

- „Podstawowym ograniczeniem badania klinicznego McGoon et al., 2009 [1]-[2] był brak grupy kontrolnej, mała liczebność analizowanej populacji wynosząca 36 pacjentów oraz krótki okres leczenia wynoszący 12 tygodni. Należy jednak podkreślić że tak niewielka i ograniczona populacja pacjentów włączonych do badania McGoon et al. [1]-[2] obejmowała względnie szeroki zakres postaci tętniczego nadciśnienia płucnego w obrębie 1. klasy według klasyfikacji klinicznej tj. chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej, związanej z różnego



rodzaju chorobami tkanki łącznej, zakażeniem wirusem HIV, stosowaniem leków zmniejszających łaknienie, a także wrodzonymi wadami serca.

- W publikacji [1] podkreślono, że niniejsze badanie nie zostało zaprojektowane w celu określenia skuteczności klinicznej, a tylko oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.
- Pacjenci biorący udział w badaniu [1]-[2] mogli stosować jednocześnie inny rodzaj terapii tj. syldenafil lub/i pochodne prostacykliny (69,4%), co mogło wpływać na obserwowane wyniki, zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu.
- Jednym z podstawowych kryteriów włączenia pacjentów do badania [1]-[2] była konieczność zaprzestania wcześniejszego leczenia za pomocą bozentanu i/lub sitaksentanu z powodu wystąpienia hepatotoksyczności (definiowanej jako  $\geq 3x$  wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej górnej granicy normy). Stanowiło to ograniczenie jedynego badania, w ramach którego oceniano efekty kliniczne ambrisentanu w [REDACTED] tętniczego nadciśnienia płucnego bez możliwości określenia skuteczności analizowanego preparatu w populacjach pacjentów, którzy kwalifikują się do [REDACTED] m.in. z powodu braku skuteczności wcześniejszego leczenia, a nie tylko z powodu jego złej tolerancji.
- Wszyscy pacjenci włączeni do badania [1]-[2] musieli mieć wyrównany poziom aminotransferaz wątrobowych (mieszczący się w granicach normy) przed podaniem pierwszej dawki ambrisentanu. W związku z powyższym uzyskanych wyników nie należy interpretować w kategoriach bezpośredniego przejścia z jednej formy terapii na drugą wśród pacjentów z istniejącymi nieprawidłowościami w funkcjonowaniu wątroby.
- Analizy pierwszorzędowego punktu końcowego (wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych) w badaniu [1]-[2] dokonano po upływie 12 tygodni leczenia, co może stanowić zbyt krótki okres czasu w odniesieniu do rozwoju hepatotoksyczności i oceny jej nasilenia. Niemniej jednak, autorzy badania wskazują na wyniki obserwacji długoterminowej (>2 lat), które były zbliżone do tych uzyskanych w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia.
- Ograniczeniem randomizowanych badań klinicznych o akronimach ARIES-1 oraz ARIES-2 [3]-[7], jak podkreślają autorzy publikacji [3], było wykluczenie pewnych grup pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym m.in. pacjentów, u których choroba związana była z nadciśnieniem wrotnym lub wrodzonymi wadami serca. Niemniej jednak reprezentatywność populacji ocenianej w badaniach o akronimach ARIES można określić jako dobrą, ze względu na fakt, że w badaniach tych uczestniczyli pacjenci w większości sklasyfikowani do III klasy czynnościowej według WHO, co odpowiada zakresowi niniejszego opracowania.
- W publikacji [3] dotyczącej randomizowanych badań o akronimie ARIES nie opisano metody zamaskowania, a liczebność poszczególnych grup włączonych do obu badań wynosiła poniżej 100 w jednym ramieniu. Dodatkowo, część wyników dotyczących skuteczności klinicznej ambrisentanu, (zarówno dane o charakterze ciągłym, jak i dychotomicznym) przedstawiono w sposób niejednokrotnie uniemożliwiający przeprowadzenie dokładnej analizy ilościowej z oszacowaniem parametrów względnych i bezwzględnych.
- Za wyjątkiem referencji [1]-[2] wszystkie badania o niższej wiarygodności (przeprowadzone bez grupy kontrolnej: [28]-[30], [31]-[34], [35]-[36], [37]-[39], [40], [41]) włączone do niniejszej analizy klinicznej dotyczyły zastosowania ambrisentanu [REDACTED] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.
- W odniesieniu do innych badań klinicznych uwzględnionych w niniejszym przeglądzie (za wyjątkiem badania o akronimie ARIES-E będącego kontynuacją prób klinicznych o akronimach ARIES-1, ARIES-2) podstawowymi ograniczeniami były: brak grup kontrolnych (badania: [28]-[30], [31]-[34], [35]-[36], [37]-[39], [40], [41]), mała liczba pacjentów włączonych do badania (analiza retrospektywna badania o akronimie ARIES-3 [27]: N=12; badanie [28]-[30]: N=64, badanie [31]-[34]: N=25, badanie [37]-[39]: N=33, badanie retrospektywne [41]: N=17), relatywnie krótki okres leczenia/obserwacji (badania: [28]-[30], [31]-[33]; 12 tygodni), brak pełnego tekstu publikacji badania o akronimie ATHENA-1 [37]-[39].

#### Ograniczenia wskazane przez analityków AOTM:

Powyżej, w sformułowanych przez siebie ograniczeniach wnioskodawca odniósł się przede wszystkim do różnic występujących między badaniami oceniającymi ocenianą interwencję. Poniżej przedstawiono najistotniejsze ograniczenia badań dotyczących zastosowania ambrisentanu wg analityków AOTM:

- Włączone do analizy badanie McGoon 2009 będące badaniem bez randomizacji i grupy kontrolnej, w którym pierwszorzędowym punktem końcowym był poziom transaminaz wątrobowych przekraczających 3- krotnie normę) oceniano po 12 tyg. badania, czyli dość krótkim okresie czasu. Należy także pamiętać, że wszyscy pacjenci w momencie kwalifikacji do badania mieli prawidłowy, wyrównany wyjściowy poziom aktywności aminotransferaz wątrobowych (<1 x ULN)

- W analizie klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę nie omówiono istotności klinicznej przedstawionych wyników badania McGoon 2009 m.in. zmian w nasileniu duszności w skali Borga. Odnotowane w badaniu zmiany nasilenia duszności oceniane w skali Borga były niewielkie (mniej niż pkt 1) dlatego można przypuszczać, że nie miały one dużego znaczenia klinicznego.
- Badania zakwalifikowane przez autorów analiz do wykonania tzw. porównań pośrednich przez wspólny komparator jakim było placebo, różniły się w zakresie: szczegółowej charakterystyki docelowych populacji (różne klasy czynnościowe, etiologia choroby, nieco odmienny okres obserwacji (różnica kilku tygodni w długości leczenia) oraz różne parametry kryteriów włączenia i wykluczenia. Powyższe różnice powodują, iż porównania pośrednie obarczone są dużym ryzykiem niepewności. Zdaniem analityków AOTM wnioskowanie na podstawie ww. porównań pośrednich jest obarczone dużą niepewnością.
- Autorzy analizy dość często (np. dyskusja oraz rozdział badania o niższej wiarygodności) odnosili się do wyników zaprezentowanych w abstraktach (np. ATHENA-1). W opinii analityków AOTM abstrakty z definicji są mniej wiarygodne od publikacji pełnotekstowych. Jednakże w przypadku ocenianej analizy w większości jej autorzy oprócz abstraktów dane czerpali z publikacji pełnotekstowych, nie jest to ograniczenie poważnie, rzutujące na jakość analizy



### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników oraz syntezę ilościową (w tym metaanalizę).

W analizach wnioskodawcy przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. Następnie przeprowadzano analizę heterogeniczności w oparciu o wyniki badań klinicznych. Autorzy analiz przyjęli, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość  $p$  przy teście Cochran Q była większa lub równa 0,1 ( $p \geq 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość  $p < 0,1$ ), przeprowadzano kumulację wyników tych badań metodą random effects. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację wyników metodą fixed effects.

Wyniki metaanaliz w analizie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono tabelarycznie oraz w formie wykresów (forest plot). W przypadku braku typowych danych, umożliwiających przeprowadzenie meta-analizy dla punktów końcowych ciągłych (średnia, odchylenie standardowe), z danych zagregowanych (wartości SE, 95% CI) wyznaczano brakujące wartości.

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. head-to-head), posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. adjusted indirect comparison) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora według Buchera.

W analizie klinicznej czytamy: „Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą odwróconej wariancji efektów stałych, metodą efektów losowych DerSimonian i Laird lub metodą efektów stałych porównującą ilorazy szans obliczane metodą Peto. Metodę porównania pośredniego dobrano w zależności od wartości współczynnika Cochran  $X^2$  i statystyki  $I^2$ .”

W analizie wnioskodawcy w rozdziale Ograniczenia analizy klinicznej opisano następujące, wpływające obniżająco na jakość wniosków płynących z analizy efektywności klinicznej, zastrzeżenia do źródeł włączonych do analizy:

#### Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- „Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych jest brak zidentyfikowania randomizowanych lub nierandomizowanych badań klinicznych pozwalających na ocenę skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ambrisentanu stosowanego [redacted] leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu z wybranymi, refundowanymi technologiami opcjonalnymi tj. bozentanem, iloprostem, treprostynilem, a także duoterapią (syldenafil podawany w skojarzeniu z iloprostem).
- Oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ambrisentanu stosowanego [redacted] tętniczego nadciśnienia płucnego dokonano w oparciu o wyniki nierandomizowanego badania klinicznego bez grupy kontrolnej i obejmującego mało liczną populację pacjentów [1]-[2].
- Ze względu na brak doniesień naukowych - randomizowanych prób klinicznych dotyczących zastosowania ambrisentanu w [redacted] u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, analiza została poszerzona o wyniki badań klinicznych dotyczących ambrisentanu stosowanego w [redacted]. Ostatecznie w niniejszym opracowaniu opisano wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych o wysokim poziomie wiarygodności (badania o akronimach ARIES-1, ARIES-2), w których oceniano efekty kliniczne ambrisentanu w bezpośrednim porównaniu do placebo w leczeniu [redacted] u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w II lub III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO [3]-[7].
- Zdecydowano się również na przeprowadzenie pośredniego porównania efektów klinicznych ambrisentanu (stosowanego w dawkach zarejestrowanych tj. 5 mg oraz 10 mg/dobę) z bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem w [redacted] u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym poprzez wspólny komparator (placebo) na podstawie wyników odnalezionych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego, które najlepiej spełniały kryteria włączenia tj. [3]-[7] (ambrisentan vs placebo) oraz [8], [9]-[10] (bozentan vs placebo), [16]-[17] (iloprost vs placebo), [18] (treprostynil vs placebo). W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono natomiast żadnych badań oceniających efekty kliniczne duoterapii (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem) w porównaniu z placebo, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego ambrisentanu z ww. schematem leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego. W ramach przeprowadzonych porównań pośrednich nie uwzględniono dwóch badań potencjalnie przydatnych:

badania klinicznego o akronimie EARLY [11]-[15], ponieważ włączono do niego tylko pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym do II klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, a okres leczenia/obserwacji wynosił 6 miesięcy; badania klinicznego McLaughlin et al. [19] ze względu na brak dokładnego opisu metod przeprowadzenia badania, charakterystyki pacjentów poddanych terapii, szczególnie w odniesieniu do etiologii nadciśnienia płucnego oraz nasilenia objawów choroby. Ponadto, okres leczenia/obserwacji w niniejszym badaniu klinicznym wynosił 8 tygodni. Warto jednak podkreślić, że przeprowadzone porównania pośrednie obciążone są dużym ryzykiem błędu, a zatem ich wyniki są mało wiarygodne ze względu na różnice w odniesieniu do analizowanych grup pacjentów, dotyczących w szczególności różnego stopnia nasilenia objawów choroby definiowanych za pomocą klasyfikacji czynnościowej NYHA według WHO (różnice w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów przedstawiono w poszczególnych rozdziałach dotyczących porównania pośredniego oraz w tabelach zbiorczych w Aneksie niniejszego opracowania). Ponadto, ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ambrisentanu w pośrednim porównaniu z bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem była możliwa tylko w przypadku nielicznych punktów końcowych analizowanych w badaniach, ze względu na ich odmienne definiowanie lub zastosowanie różnych metod lub/i skal pomiarowych ocenianych parametrów.

- W związku z powyższym wnioskowanie na podstawie przeprowadzonych porównań pośrednich odnośnie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu względem bozentanu, iloprostu oraz treprostynilu jest ograniczone.
- Ocenę efektywności klinicznej ambrisentanu przedstawiono również w oparciu o badania przeprowadzone bez grupy kontrolnej: dotyczące zastosowania ambrisentanu [redacted] dotyczące zastosowania ambrisentanu w terapii skojarzonej z syldenafilem [37]-[39], [40] oraz dotyczące zastosowania [redacted]
- Na obecnym poziomie dowodów naukowych nie ma możliwości wiarygodnej oceny efektów klinicznych ambrisentanu stosowanego zarówno w [redacted] u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z wybranymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi). Uwarunkowane jest to m.in. rzadkim występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego i trudnością przeprowadzenia miarodajnych badań klinicznych w mało licznych populacjach pacjentów, w szczególności badań porównawczych w odniesieniu do preparatów stosowanych w leczeniu tej jednostki chorobowej, mających najczęściej status leków sierocych.
- W analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku angielski, francuskim, niemieckim i polskim”.

#### Ograniczenia analizy wskazane przez analityków AOTM:

Powyżej, w sformułowanych przez siebie ograniczeniach wnioskodawca odniósł się przede wszystkim do różnic występujących między badaniami oceniającymi porównywane interwencje. Poniżej przedstawiono najistotniejsze ograniczenia zakresu analizy dotyczących wg analityków AOTM:

- Autorzy analizy dość często (np. dyskusja oraz rozdział badania o niższej wiarygodności) odnosili się do wyników zaprezentowanych w abstraktach. W opinii analityków AOTM abstrakty z definicji są mniej wiarygodne od publikacji pełnotekstowych. Jednakże w przypadku ocenianej analizy w większości jej autorzy oprócz abstraktów dane czerpali z publikacji pełnotekstowych, nie jest to ograniczenie poważnie, rzutujące na jakość analizy.
- Str 72 tabela 15 i dalej AKL – Zdaniem analityków AOTM w analizie klinicznej wnioskodawcy użyto błędnego sformułowania „poważne działania niepożądane”. Zgodnie z przyjętym nazewnictwem określenie powyższe powinno być zastąpione sformułowaniem „ciężkie działania niepożądane”. Zmianę na poprawne sformułowanie zastosowano w podrozdziale dotyczącym analizy bezpieczeństwa.
- Do analizy przedstawionej przez wnioskodawcę włączono badania dotyczące zastosowania [redacted] zdaniem Analityków AOTM postępowanie powyższe jest niezgodne z przedmiotem ocenianego wskazania pod kątem finansowania w ramach ustalonego programu terapeutycznego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego ambrisentanem.

## 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Punkty końcowe analizowane w analizie wnioskodawcy odpowiadają bezpośrednio lub pośrednio zapisom przedmiotowego projektu programu lekowego.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie punktów końcowych opisanych w analizie wnioskodawcy z uwzględnieniem wyników pojedynczych badań jak i syntezy ilościowej (metaanalizy). Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold** (czcionka pogrubiona).

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności ambrisentan – ██████████ McGoon 2009

Punkt końcowy	Badanie	AMB	(95% CI)	p
Zmiana wydolności wysiłkowej (test 6-MWD) [m]	McGoon 2009	+22 m (8 tyg.)	[6;38]	<b>0,01</b>
		+23 m (12 tyg.)	[6;40]	<b>0,009</b>
Ocena duszności w skali Borga [MD]		-0,8 punktu (8 tyg.)	[-1,4;-0,3]	<b>0,003</b>
		-0,5 punktu (12 tyg.)	[-1,0;0,0]	<b>0,046</b>
Zmiana klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego o poprawę jedną klasę WHO/NYHA		43% pacjentów (12 tyg.)	-	-
Zmiana klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego o pogorszenie o jedną klasę WHO/NYHA		6% pacjentów (12 tyg.)	-	-
Zmiana jakości życia oceniana na podstawie kwestionariusza SF-36		*Poprawa jakości życia dla 6 wskaźników (12 tyg.)	-	<b>&lt;0,05</b>

\*poprawa jakości życia w zakresie sześciu wskaźników: funkcjonowania fizycznego, braku ograniczeń w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, ogólnego stanu zdrowia, dolegliwości bólowych, vitalności oraz zdrowia psychicznego jak i ogólnej oceny stanu zdrowia

W nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym ██████████ tętniczego nadciśnienia płucnego ambrisentanem publikacja McGoon 2009 odnotowano następujące istotnie statystycznie wyniki w porównaniu z wartościami początkowymi: zmiana wydolności wysiłkowej mierzona za pomocą testu 6-MWD, zmiana nasilenia duszności w skali Borga oraz poprawa jakości życia chorych oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36. Należy także podkreślić, iż pierwotnym punktem końcowym było wystąpienie hepatotoksyczności definiowanej jako wzrost aktywności aminotranferaz wątrobowych >3x górnej granicy normy lub >5x górnej granicy normy, a nie ocena dotycząca zmiany wydolności wysiłkowej mierzonej testem 6MWD. Do głównych ograniczeń badania McGoon 2009 należały: brak grupy kontrolnej, mała liczebność analizowanej populacji wynosząca 36 pacjentów oraz krótki okres leczenia wynoszący 12 tygodni.

## Wyniki ambrisentan vs placebo

Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawili także wyniki dla dawki ambrisentanu 2,5 mg/dobę dla badania o akronimie ARIES-2. Dawka powyższa jest dawką niższą niż zalecana w dokumencie Charakterystyka Produktu Leczniczego Volibris oraz nie jest wskazana w projekcie programu lekowego dlatego w analizie odstępiono od przedstawienia jej wyników.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności AMB vs PLC – badania ARIES-1 i ARIES-2

Punkty końcowe	AMB vs PLC (ARIES-1)				AMB vs PLC (ARIES-2)		AMB 5 mg (dawki łącznie ARIES-1 i ARIES-2)	
	AMB 5 mg (n= 67)	p	AMB 10 mg (n= 67)	p	AMB 5 mg (n= 63)	p	Łącznie AMB 5mg (n=130)	p
Zmiana wydolności wysiłkowej-test 6MWD [MD] [m]	+31 [3; 59]	<b>p=0,008</b>	+51 [27; 76]	<b>p&lt;0,001</b>	+59 [30; 89]	<b>p&lt;0,001</b>	+45 [24;65]	<b>p&lt;0,001</b>
Poprawa klasy czynnościowej TNP wg WHO	<b>p=0,036*</b>				p=0,117**		<b>p=0,025</b>	
Czas do wystąpienia pogorszenia klinicznego w przebiegu TNP	p=0,292		p=0,214		<b>p=0,008</b>		<b>p=0,005</b>	
Zmniejszenie duszności wg skali Borga	bd		-0,9 [-1,6;-0,2]	<b>p=0,002</b>	-1,2[-2,0;-0,4]	<b>p=0,040</b>	-	-
Zmniejszenie duszności wg skali Borga (łącznie dwie dawki)	-0,6 [-1,2;0,00]			<b>p=0,017</b>	-1,1 [-1,8;-0,4]	<b>p=0,019</b>	-1,1 [-1,8; -0,4]^	<b>p=0,019</b>

Wpływ leczenia na ocenę jakości życia wg kwestionariusza SF-36	Brak istotności statystycznej	3,41+/-6,96 <sup>^</sup>	<b>p=0,005</b>	-
--	-------------------------------	--------------------------	----------------	---

\* łącznie dla obu dawek AMB 5 mg i AMB 10 mg (n=134); \*\*łącznie dla dawki AMB 2,5 mg i AMB 5 mg (n=127); bd - brak danych, <sup>^</sup>łącznie dla obu dawek AMB 2,5 mg i AMB 5 mg

W dwóch randomizowanych, równoległych badaniach ARIES-1 i ARIES-2 dotyczących porównania ambrisentanu (w dawkach 5 mg i 10 mg oraz dawki 2,5 mg dla której nie zaprezentowano tu wyników) z placebo wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ambrisentanu w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego jakim była zmiana wydolności wysiłkowej pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) mierzona testem 6-MWD. Wyniki obu badań ARIES-1 i ARIES-2 wykazały, iż podanie ambrisentanu w dawce 5 mg i 10 mg/dobę wiązało się z istotną statystycznie poprawą wydolności wysiłkowej – wyniki testu 6-MWD, także łączna analiza dla dawki ambrisentanu wynoszącej 5 mg/dobę z obu badań wykazała wydłużenie dystansu pokonywanego w czasie testu 6-minutowego marszu.

Ambrisentan wykazał istotną statystycznie przewagę w porównaniu z placebo, dla punktu końcowego poprawa klasy czynnościowej wg klasyfikacji WHO dla grup otrzymujących 5mg lub 10mg/dobę w porównaniu do placebo. Łączna analiza wyników z obu badań dla dawki 5 mg/dobę wykazała istotną statystycznie poprawę klasy czynnościowej w czasie 12 tygodni w porównaniu do grup przyjmujących placebo. Ambrisentan (AMB) w dawce 5 mg/dobę badanie ARIES-2 istotnie statystycznie wydłużał czas do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby. Podobnie uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść AMB w dawce 5 mg/dobę w powyższym badaniu w porównaniu do placebo, w zakresie poprawy jakości życia pacjentów.

Łączna analiza wyników dla dawki 5mg/dobę w badaniach ARIES-1 i ARIES-2 wykazała istotne statystycznie wydłużenie okresu do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby w porównaniu do grup otrzymujących placebo. Odnotowano także istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia uczucia duszności (dla dawki 10 mg/dobę badanie ARIES-1 oraz dla dawki 5mg/dobę badanie ARIES-2) w porównaniu z placebo w okresie 12 tygodni leczenia. Terapia ambrisentanem osiągnęła istotnie statystycznie zmniejszenie nasilenia duszności w porównaniu z placebo w zakresie wszystkich dawek łącznie.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności AMB vs PLC – badania ARIES-1 i ARIES-2

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	p-istotność statyst. różnicy	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		AMB	PLC				RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO	ARIES-1	AMB 5/10 mg 4/134 (3%)	PLC 11/67 (16,4%)	<b>0,18 (0,06;0,52)</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>8(5;19)</b>	-	-
	ARIES-2	AMB 2,5/5 mg 2/127 (2,9%)	PLC 12/65(18,5%)	<b>0,09(0,02;0,33)</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>6(4;12)</b>	-	-
Kliniczne pogorszenie przebiegu TNP	ARIES-1	AMB 5mg 3/67(4%)	PLC 6/67 (9% <sup>0</sup> )	0,5(0,14;1,75)	p>0,05	-	-	-
		AMB 10 mg 3/67 (4%)		0,5(0,14;1,75)	p>0,05	-	-	-
	ARIES-2	AMB 5mg 3/63 (5%)	PLC 14/65 (22%)	<b>0,22(0,07;0,67)</b>	<b>p=0,008</b>	<b>6(4;19)</b>	-	-
	ARIES-1 ARIES-2	Metaanaliza wyników dla AMB 5 mg	-	-	<b>p=0,008</b>	-	<b>0,31 (0,13;0,74)</b>	<b>10 (6;29)</b>
Hospitalizacja z powodu nasilenia objawów TNP	ARIES-1	AMB 5mg 2/67(3%)	PLC 2/67 (3%)	1,00 (0,18;5,55)	p>0,05	-	-	-
		AMB 10 mg 2/67 (3%)		1,00 (0,18;5,55)	p>0,05	-	-	-
	ARIES-2	AMB 5mg 2/63 (3%)	PLC 9/65 (14%)	<b>0,23 (0,006;0,89)</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>10(5;93)</b>	-	-
	ARIES-1 ARIES-2	Metaanaliza wyników dla AMB 5 mg	-	-	p=0,08	-	0,37 (0,12;1,14)	-
Wczesne przerwanie	ARIES-1	AMB 5mg 0/67(0%)	PLC 4/67 (6%)	<b>OR<sub>peto</sub>=0,13 (0,02;0,94)</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>17(7;289)</b>	-	-



terapii		AMB 10 mg 2/67 (3%)		0,5(0,11;2,26)	p>0,05	-	-	-
	ARIES-2	AMB 5mg 2163 (3%)	PLC 7/65 (11%)	<b>0,15</b> <b>(0,02;0,88)</b>	<b>p&lt;0,05</b>	<b>11(6;103)</b>	-	-
	ARIES-1 ARIES-2	Metaanaliza wyników dla AMB 5 mg	-	-	<b>p=0,004</b>	<b>14(8,33)</b>	<b>0,18(0,06;0,57)</b>	

W badaniach ARIES-1 i ARIES-2 dotyczących porównania ambrisentanu (w dawkach 5 mg i 10 mg oraz dawki 2,5 mg dla której nie zaprezentowano wyników) ryzyko pogorszenia klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO był istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentów przyjmujących ambrisentan (dawki 5 lub 10 mg/dobę obie dawki łącznie ARIES-1) w porównaniu do placebo, także istotnie statystycznie niższe ryzyko pogorszenia klasy czynnościowej w porównaniu z placebo uzyskano w badaniu ARIES-2 dla ambrisentanu w dawce 5 mg/dobę.

Ponadto ryzyko wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby było istotnie statystycznie niższe u pacjentów otrzymujących 5mg ambrisentanu (w badaniu ARIES-2) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Także metaanaliza wyników dla dawki 5 mg z obu badań wykazała istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia klinicznego poroszenia choroby w porównaniu do grupy pacjentów przyjmującej placebo. Istotną statystycznie redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu nasilenia choroby, w trakcie leczenia ambrisentanem odnotowano dla dawki 5 mg/dobę w badaniu ARIES-2 w porównaniu do grupy pacjentów otrzymującej placebo. Ambrisentan istotnie statystycznie redukował ryzyko wystąpienia wczesnego przerwania terapii w przypadku dawek 5 mg/dobę metaanalizach danych z badań ARIES-1 i ARIES-2.

#### Inne punkty końcowe nieuwzględnione w tabelach powyżej:

- Zmiany stężenia peptydu natriuretycznego typu B - autorzy analiz podali także informacje dotyczącą zmian stężenia peptydu natriuretycznego typu B (marker niewydolności serca - punkt końcowy obecny w opisie programu lekowego). W obu badaniach początkowe wartości stężenia peptydu natriuretycznego typu B były zbliżone w grupach badanych oraz grupach kontrolnych. W 12 tygodniu badania u pacjentów w grupie placebo wartości wzrosły o 9% - ARIES-1 oraz o 13% w ARIES-2. W grupach pacjentów przyjmujących ocenianą interwencją stężenie peptydu natriuretycznego B uległo redukcji odpowiednio o 30% dla dawki 5mg i 45% dla dawki 10 mg w przypadku badania ARIES-1. Podobne wyniki redukcja o 30% uzyskano w przypadku 5 mg ambrisentanu w badaniu ARIES-2 w porównania z wartościami wyjściowymi (p<0,003)
- Kontynuacja terapii ambrisentanem – autorzy analizy także skrótowo omówili fazę przedłużoną badań ARIES-1 i ARIES-2. „Łącznie 298 pacjentów otrzymywało ambrisentan przez co najmniej 48 tygodni. Dodatkowe leczenie za pomocą pochodnych prostacyklin lub inhibitorów fosfodiesterazy otrzymywało jednocześnie 18 chorych. Analizę przeprowadzono na podstawie danych 280 pacjentów, którzy poddawani byli monoterapii ambrisentanem przez okres 48 tygodni. W tej grupie pacjentów raportowano wydłużenie dystansu pokonywanego w czasie 6.-minutowego marszu o 40 metrów (95%CI: 33; 48 metrów) w 12. tygodni terapii oraz o 39 metrów (95%CI: 29; 49 metrów) w 48. tygodniu leczenia w porównaniu z wartościami początkowymi (wartości średnie dla wszystkich dawek ambrisentanu łącznie)”.

W przypadku pozostałych punktów końcowych dotyczących zakresu skuteczności klinicznej tj: zgon, hospitalizacja (wyniki inne niż dawka 5mg/dobę ARIES-2), wczesne przerwanie terapii (dotyczy dawki 10mg/dobę) wycofania z badania z powodu konieczności zastosowania innej terapii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami badaną, a kontrolną.

#### Wyniki porównań pośrednich ambrisentan vs bozentan, iloprost, trepostynil

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych autorzy analiz nie odnaleźli żadnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa ambrisentanu z bozentanem [REDAKTOWANO] u pacjentów z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego. Z powodu braku badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ambrisentanu z bozentanem, iloprostem i trepostynilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w [REDAKTOWANO] autorzy analiz przeprowadzili porównania pośrednie z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora, którym było placebo. Poniżej zaprezentowano jedynie istotne statystycznie wyniki dotyczące poszczególnych porównań pośrednich ambrisentanu z wymienionymi wcześniej substancjami czynnymi.

Należy podkreślić, iż porównania te charakteryzują się poważnymi ograniczeniami metodologicznymi, które zostały scharakteryzowane w rozdziale 3.3.1.5 Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności AMB – porównania pośrednie

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	[m] (95%CI) SD
Zmiana wydolności wysiłkowej- test 6MWD [MD]	ARIES-1 ARIES-2	AMB 5 mg (N=130)	+45 (95%CI:24;65) SD=1,2922*
	Channick 2001	Bozentan 125 mg (N=21)	+76(95%CI:12;139) SD=1,9626*
	<b>AMB 5 mg vs BOZ 125mg/2x dobę</b>		<b>WMD = -31±2,35 (95%CI:-35,61;-26,30) p&lt;0,0001</b>
	ARIES-1	AMB mg (N=67)	+51 (95%CI:27;76) SD=1,3045*
	Channick 2001	BOZ 125 mg (N=21)	+76 (95%CI:12;139) SD=1,9626*
	<b>AMB 10 mg vs BOZ 125mg/2x dobę</b>		<b>WMD=-25 ±2,36 (95%CI:-29,62;-20,38) p&lt;0,0001</b>
	ARIES-1 ARIES-2	AMB 5 mg (N=130)	+45 (95%CI:24;65) SD=1,2922*
	Simonneau 2002	Trepstynil (N=233)	+16 (95%CI:4,4;27,6) SD=5,9184*
	<b>AMB 5mg vs TREP</b>		<b>WMD=29 ±6,606 (95%CI: 17,13;40,87) p&lt;0,0001</b>
	ARIES-1	AMB 10 mg (n=67)	+51 (95%CI:27;76) SD=1,3045*
	Simonneau 2002	TREP (N=233)	+16 (95%CI:4,4;27,6) SD=5,9184*
	<b>AMB 10 mg vs TREP</b>		<b>WMD=35 ± 6,06 (95%CI:23,12;46,88) p&lt;0,0001</b>

W odniesieniu do zmiany wydolności wysiłkowej mierzonej testem 6-MWD w porównaniu pośrednim ambrisentanu w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę stosowanych przez 12 tygodni wykazano istotną różnicę między grupami na korzyść bozentanu w dawce 125mg/2x dobę dla  $p<0,0001$ . W porównaniu pośrednim pomiędzy ambrisentanem w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę z trepostynilem w zakresie dawek 1,25-22,5 ng/kg m.c. wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść ambrisentanu zarówno dla dawki AMB 10mg oraz dla dawki AMB 5mg dla  $p<0,0001$ .

Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych we wszystkich porównaniach pośrednich (ambrisentan vs bozentan, iloprost oraz trepostynil dla wspólnego komparatora placebo) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla porównywanych technologii.

#### Ambrisentan badania o niższej wiarygodności- najważniejsze wnioski:

Ambrisentan w skojarzeniu z syldenaflem – autorzy analizy klinicznej wskazują, iż „wyniki badań, w których ambrisentan dodany został do terapii syldenaflem wskazują, że taki schemat leczenia jest również skuteczny i dobrze tolerowany przez pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym”. Jak już zostało to wcześniej wskazane przedmiot wniosku nie obejmuje terapii ambrisentanem w skojarzeniu z syldenaflem. Ambrisentan w dawce 5 mg/dobę podawany przez 4 pierwsze tygodnie, a następnie w dawce 10 mg/dobę przez kolejne 20 tygodni lub dłużej. Pacjenci otrzymywali syldenafil lub tadalafil w czasie co najmniej 12 ostatnich tygodni. Wątpliwość metodologiczną budzi fakt, iż powyższe wnioskowanie oparte jest na wynikach nieopublikowanego badania klinicznego o akronimie ATHENA-1 (Oudiz 2011)

– autorzy analizy klinicznej wskazują

Przedmiot wniosku nie obejmuje populacji

). Informacje podane przez autorów publikacji z której zaczerpnięto powyższe dane, wskazują iż istnieje konieczność przeprowadzenia dalszych badań oceniających efekty klinicznej ambrisentanem w tej populacji chorych, nie pozwalają przełożyć takiego wnioskowania na szerszą populację.

Ambrisentan w leczeniu I rzutu TNP ocena długoterminowa – autorzy analizy wskazali na wyniki długoterminowej oceny skuteczności ambrisentanu, badanie o akronimie ARIES-E (Oudiz 2007; Oudiz 2009) Do badania tego włączono 383 pacjentów analizowane dawki to m.in. 5 mg lub 10mg/dobę. „Wykazano, że



terapia ambrisentanem w dawkach: 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg/dobę przez okres 2 lat wiąże się z trwałą poprawą wydolności wysiłkowej pacjentów ocenianej za w teście 6-MWD oraz niskim ryzykiem wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu choroby, jak i niskim ryzykiem zgonu z jakichkolwiek przyczyn. Co istotne, długotrwałe stosowanie ambrisentanu nie wiązało się z klinicznie istotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności manifestującej się wzrostem aktywności aminotransferaz wątrobowych”

Ambrisentan w leczeniu TNP o różnej etiologii - Długoterminowe, otwarte badanie kliniczne bez grupy kontrolnej o akronimie ARIES-3 (Badesch 2011), w którym oceniano efekty kliniczne ambrisentanu. Ambrisentan w dawce 5 mg na dobę podawany przez 24 tygodnie. Do badania włączono 224 pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym idiopatycznym lub dziedzicznym (31%), związanym z chorobami tkanki łącznej (18%), przewlekłym niedotlenieniem (22%), przewlekłą chorobą zakrzepowo-zatorową (13%) lub o innej etiologii (16%). Leczenie za pomocą innych (poza ambrisentanem) preparatów otrzymywało łącznie 53% chorych. Wg autorów analizy „Z kolei, zastosowanie ambrisentanu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego o etiologii idiopatycznej wiązało się ze stałą poprawą wydolności wysiłkowej, podczas gdy w grupie pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej, średni dystans pokonywany w czasie 6.-minutowego marszu nie uległ klinicznie istotnemu wydłużeniu w okresie 2 lat terapii.”

Ambrisentan w leczeniu TNP badania bez grupy kontrolnej leczenie I rzutu leczenia TNP: W badaniu klinicznym przeprowadzonym bez grupy kontrolnej (Galie 2005) raportowano statystycznie istotną poprawę wydolności wysiłkowej pacjentów mierzoną wydłużeniem dystansu pokonywanego w czasie 6.-minutowego marszu. Stosowanie ambrisentanu wiązało się również z istotną statystycznie redukcją stopnia nasilenia duszności w skali Borga, poprawą klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO, a także poprawą w zakresie parametrów hemodynamicznych względem stanu początkowego. Natomiast w badaniu przeprowadzonym na populacji japońskiej (Yoshida 2011) dotyczącym ██████████ TNP raportowano: poprawę wydolności wysiłkowej, zmniejszenie nasilenia duszności ocenianej w skali Borga, poprawę klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO oraz parametrów hemodynamicznych, a także redukcję stężenia peptydu natriuretycznego typu B.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Informacje na podstawie charakterystyk produktów leczniczych Volibris (ambrisentan)

Charakterystyki produktów leczniczych Volibris zawierają następujące informacje: „Bezpieczeństwo produktu leczniczego Volibris oceniano w badaniach klinicznych z udziałem ponad 483 pacjentów z PAH. Działania niepożądane (ADR) zaobserwowane w 12 tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym są przedstawione (...) według układów narządów i częstości występowania. Podczas dłuższego okresu obserwacji w badaniach niekontrolowanych (średni okres obserwacji 79 tygodni), profil bezpieczeństwa był podobny do zaobserwowanego w badaniach krótkotrwałych”

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$  chorych) zalicza się bóle głowy (w tym bóle zatok, migrena) oraz obrzęki obwodowe, zatrzymanie płynów. Charakterystyka Produktu Leczniczego Volibris podaje także uwagi iż „częstość występowania bólów głowy wydaje się większa po zastosowaniu dawki 10 mg produktu leczniczego Volibris. Natomiast obrzęki obwodowe obserwowano częściej po zastosowaniu dawki 10 mg produktu leczniczego Volibris. W badaniach klinicznych obrzęki obwodowe obserwowano częściej i były one bardziej nasilone u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat”

Charakterystyka Produktu Leczniczego Volibris zwraca uwagę iż: „W przypadku działań niepożądanych zależnych od dawki, kategoria dostępności dotyczy wyższej dawki produktu leczniczego Volibris. Kategorie częstości nie uwzględniają innych czynników, w tym różnego czasu trwania badań, chorób współistniejących oraz wyjściowych cech pacjentów. Kategorie częstości występowania reakcji niepożądanych określone na podstawie badań klinicznych mogą nie odzwierciedlać częstości występowania zdarzeń niepożądanych występujących podczas normalnej praktyki klinicznej”

Źródło: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000839/WC500053065.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000839/WC500053065.pdf) (data dostępu 26.07.2012 r.)

w ramach programu lekowego : Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem

Ambrisentan w [REDACTED] TNP na podstawie badania bez grupy kontrolne McGoona 2009 zestawienie najważniejszych informacji - W czasie 12 tygodni leczenia u żadnego z 36 pacjentów nie raportowano wzrostu aktywności >3x górnej granicy normy, będącego jednocześnie przyczyną wycofania z dalszego udziału w badaniu. U jednego pacjenta (2,8%) obserwowano przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (3,2x ULN) związane z terapią ambrisentanem, co wiązało się z koniecznością redukcji dawki leku do 2,5 mg/dobę u jednego pacjenta. Nie raportowano żadnego przypadku zwiększenia aktywności ALAT lubi ASPAT  $\geq 5x$  górnej granicy normy w grupie pacjentów poddanych terapii ambrisentanem przez okres 12 tygodni. Po zakończeniu 12-tygodniowego okresu leczenia, 34 pacjentów nadal otrzymywało ambrisentan przez 102 tygodnie (mediana). W tym czasie, ponad połowa pacjentów przyjmowało ambrisentan w dobowej dawce wynoszącej 10 mg. W długim okresie obserwacji nie raportowano żadnych przypadków ponad trzykrotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej górnej granicy normy. Podczas trwania badania, u 2 (5,6%) pacjentów wystąpiły poważne działania niepożądane, przy czym u jednego z nich palpacje serca doprowadziły do konieczności przzerwania dalszego leczenia. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych ( $\geq 2$  pacjentów) w czasie 12 tygodni leczenia należały: obrzęki obwodowe (n=9), bóle głowy (n=8), uderzenia gorąca (n=4), niestrawność (n=3), duszności (n=3), nudności (n=3) oraz palpacje serca

Ambrisentan w [REDACTED] TNP na podstawie badań ARIES-1 i ARIES-2 - szczegółowe wyniki prezentuje tabela poniżej

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa ambrisentan vs placebo, badania ARIES-1 i ARIES-2

Punkt końcowy; jednostki wyników	Badanie (okres obserwacji 12 tyg)	AMB n/N (%)	Kontrola (PLC)	RR/OR <sub>peio</sub> (95% CI), p	NNH (95% CI)	Metanaliza AMB 5 mg (ARIES-1 i ARIES-2)	
						RR (95% CI), p;	NNH (95% CI)
Co najmniej jedno ciężkie działanie niepożądane AMB łącznie we wszystkich grupach	ARIES-1	25/261 (9,6%)	22/132 (16,7%)	0,57 (0,34;0,98) p<0,05	15 (3;366)	-	-
	ARIES-2	4/261 (1,5%)	6/132(4,5%)	0,34 (0,10;1,10)p>0,05	-	-	-
Zgon (niezwiązane z zastosowanym leczeniem) łącznie we wszystkich grupach*	ARIES-1	20/261 (7,6%)	21/132 (15,9%)	0,48(0,27;0,85) p<0,05	13(7;58)	-	-
	ARIES-2	AMB 10 mg 19 (28,4%) AMB 5mg 18/67 (26,9%)	7/67(10,8%)	2,71 (1,26; 5,98) p<0,05	6(4; 22)	-	-
Wycofanie z dalszego udziału w badaniu	ARIES-1	AMB 5 mg 6/63 (9,5%)	7/65 (10,8%)	0,88(0,33;2,38) p>0,05	-	-	-
	ARIES-2	AMB 10 mg 7 (10,4%)	2/67(3%)	3,50 (0,86; 14,50) p>0,05	-	-	-
Obrzęki obwodowe	ARIES-1	AMB 5mg 4/67 (6%)	0/65(0%)	2,00 (0,44;9,14) p>0,05	-	-	-
	ARIES-2	AMB 5 mg 3/63(4,8%)	0/67 (0,0%)	OR <sub>peio</sub> 7,88 (0,80;77,15) p>0,05	-	-	OR <sub>peio</sub> 3,18 (0,84;11,98) p>0,05
	ARIES-1	AMB 10 mg 3 (4,5%)	0/67 (0,0%)	OR <sub>peio</sub> 7,62 (0,78; 74,51) p>0,05	-	-	-
Niedrożność nosa	ARIES-1	AMB 5mg 3/67 (4,5%)	0/65 (0,0%)	OR <sub>peio</sub> 7,62 (0,78; 74,51) p>0,05	-	-	-
	ARIES-2	AMB 5 mg 1/63 (1,6%)	0/65 (0,0%)	OR <sub>peio</sub> 7,63 (0,15; 384,58) p>0,05	-	-	OR <sub>peio</sub> 7,62 (1,06; 54,71) p=0,15
Zapalenie zatok	ARIES-1	AMB 10 mg 1 (1,5%)	0/67 (0,0%)	OR <sub>peio</sub> 7,39 (0,15; 372,38) p>0,05	-	-	-
	ARIES-2	AMB 5mg 2/67 (3,0%)	1/65 (1,5%)	OR <sub>peio</sub> 7,50 (0,46; 121,20) p>0,05	-	-	-
Napady gorąca	ARIES-1	AMB 5 mg 3/63 (4,8%)	1/65 (1,5%)	3,10 (0,46; 21,32) p>0,05	-	-	OR <sub>peio</sub> 3,97 (0,79; 19,98) p=0,09
	ARIES-2	AMB 10 mg 2 (3,0%)	1/67 (1,5%)	2,00 (0,27; 15,08) p>0,05	-	-	-
Zapalenie gardła	ARIES-1	AMB 10 mg 2 (3,0%)	1/67 (1,5%)	2,00 (0,27; 15,08) p>0,05	-	-	-

w ramach programu lekowego : Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambriksentanem

Punkt końcowy:	Badanie	Wyniki analizy bezpieczeństwa AMB vs PLC				
		AMB	Kontrola	RR/OR <sub>ratio</sub> (95% CI), p	NNH	
Bóle brzucha	ARIES-2	AMB 5mg 2/63 (3,2%)	0/65 (0,0%)	5,00 (0,80; 31,88) p>0,05	-	<b>OR<sub>ratio</sub> 4,73 (1,16; 19,34) p=0,03</b> 22 (10;171)
		AMB 10 mg 2 (3,0%)	1/67 (1,5%)	2,00 (0,27; 15,08) p>0,05	-	
		AMB 5mg 2/67 (3,0%)	0/65 (0,0%)	2,00 (0,27; 15,08) p>0,05	-	
Zaparcia	ARIES-2	AMB 5 mg 2/63 (3,2%)	0/65 (0,0%)	OR <sub>ratio</sub> 7,75 (0,48; 125,34) p>0,05	-	<b>OR<sub>ratio</sub> 3,41 (0,58; 19,91) p=0,17</b>
		AMB 10 mg 4 (6,0%)	1/67 (1,5%)	4,00 (0,62; 26,28) p>0,05	-	
		AMB 5mg 3/67 (4,5%)	1/65 (1,5%)	3,00 (0,44; 20,68) p>0,05	-	
Kołatanie serca	ARIES-1	AMB 5 mg 1/63 (1,6%)	2/67 (3,0%)	1,03 (0,11; 9,76) p>0,05	-	2,02 (0,38; 10,90) p=0,41
		AMB 10 mg 3 (4,5%)	1/65 (1,5%)	1,50 (0,31; 7,35) p>0,05	-	
		AMB 5mg 0/67 (0,0%)	OR <sub>ratio</sub> 0,13 (0,01; 2,15) p>0,05	-		
Duszność	ARIES-2	AMB 5 mg 5/63 (7,9%)	1/65 (1,5%)	5,16 (0,83; 32,87) p>0,05	-	OR <sub>ratio</sub> 1,72 (0,42; 7,02) p=0,45
		AMB 10 mg 3 (4,5%)	2/67 (3,0%)	1,50 (0,31; 7,35) p>0,05	-	
		AMB 5mg 4/67 (6,0%)	2/65 (3,1%)	2,00 (0,44; 9,14) p>0,05	-	
Bóle głowy	ARIES-1	AMB 5 mg 3/63 (4,8%)	2/65 (3,1%)	1,55 (0,32; 7,37) p>0,05	-	1,78 (0,53; 5,93) p=0,35
		AMB 10 mg 13 (19,4%)	14/67 (20,9%)	0,93 (0,48; 1,80) p>0,05	-	
		AMB 5mg 12/67(17,9%)	4/65 (6,2%)	0,86 (0,43; 1,69) p>0,05	-	
	ARIES-2	AMB 5 mg18/63(2,7%)	4/65 (6,2%)	<b>4,64 (1,77; 12,61) p&lt;0,05</b>	5 (3;11)	1,91 (0,36; 10,29) p=0,45

\*zaden przypadek zgonu nie został określony jako związany z zastosowanym leczeniem

Metanalizy dotyczące analizy profilu bezpieczeństwa ambriksentanu pochodzące z badań o akronimach ARIES-1 i ARIES-2 (dane w Tabeli 23) były istotnie statystycznie w przypadku ryzyka wystąpienia zapałenia gardła. Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów przyjmujących ambriksentan w dawce 5mg/dobę w porównaniu do grupy otrzymującej placebo p=0,03. Zdaniem analityków ATOM w analizie klinicznej wnioskodawcy użyto błędnego sformułowania „*poważne działania niepożądane*”. Zgodnie z przyjętym nazewnictwem określenie powyższe powinno być zastąpione sformułowaniem „ciężkie działania niepożądane”. Zmianę na poprawne sformułowanie zastosowano w tekście powyżej. Zgłaszane działania niepożądane to obrzęki obwodowe, niedrożność nosa, zapałenia zatok, napady gorąca, zapałenia gardła, bóle brzucha, zaparcia, kołatanie serca, duszność i bóle głowy. Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawili także wyniki dla dawki ambriksentanu 2,5 mg/dobę dla badania o akronimie ARIES-2. Analiza powyższych wyników nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną otrzymującą ambriksentan, a grupą przyjmującą placebo w zakresie wszystkich punktów końcowych dla profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki badania ARIES-2. Dawka powyższa jest dawką niższą niż zalecana w dokumencie Charakterystyka Produktu Leczniczego Volibris oraz nie jest wskazana w projekcie programu lekowego dlatego w analizie odstąpiono od przedstawienia jej wyników.

Wyniki porównań pośrednich ambriksentan vs bozentan, iloprost, tepostylni profil bezpieczeństwa: w zakresie wystąpienia ryzyka względnego obrzęków obwodowych w czasie 12 tygodni terapii wykazano istotną statystycznie różnicę między porównywanymi pośrednio ambriksentanem 10 mg/dobę, a iloprostem w dawce 30µg na korzyść iloprostu RR=3,31, [95%CI: 1,16;9,42] p=0,0251

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono uzupełniającą ocenę bezpieczeństwa stosowania ambrisentanu na podstawie informacji opublikowanych przez instytucje EMA, URPL, FDA, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach klinicznych niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej

#### European Medicines Agency (EMA) streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa Volibris (ambrisentan)

Informacje przedstawiane przez EMA:

- najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Volibris (obserwowane u więcej niż 1 pacjenta na 10) bóle głowy (w tym zatokowy ból głowy i migrena), obrzęk obwodowy (obrzemienia, zwłaszcza kostek i stóp) i zatrzymywanie płynów.
- EMA zwraca uwagę, iż produktu leczniczego Volibris nie należy podawać osobom, u których może wystąpić nadwrażliwość na soję, ambrisentan lub którykolwiek składnik leku.
- Ambrisentanu nie należy podawać u kobiet w ciąży ani u kobiet które mogą zajść w ciążę, chyba że stosują skuteczną antykoncepcję. Stosowanie jest także zabronione u kobiet karmiących piersią, pacjentów z poważnymi zaburzeniami wątroby lub podwyższonym poziomem enzymów wątrobowych we krwi.
- Podczas weryfikacji Analitycy AOTM odnaleźli w European database of suspected adverse drug reaction report, publikującym informacje z systemu EudraVigilance (baza nadzorowana przez EMA), informacje dotyczące 192 pacjentów z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii produktem leczniczym Volibris (dane do czerwca 2012) <http://www.adrreports.eu/dashboards/20120703/product/VOLIBRIS.pdf> (data dostępu 30 lipca 2012)

#### Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL)

- Autorzy analizy podczas aktualizacji wyszukiwania na przełomie lipca i sierpnia 2012 roku nie odnaleźli jakichkolwiek komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ambrisentanu (Volibris).
- Podczas weryfikacji Analitycy AOTM odnaleźli: Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia Volibris (ambrisentan) nie może być stosowany u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) datowany na dzień 3 lipca 2012 roku. Komunikat powyższy wskazuje iż:
  - „Ambrisentan nie może być stosowany u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF)
  - W badaniu klinicznym przeprowadzonym u 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 grupa placebo
  - Pacjenci z IPF, którzy rozpoczęli już terapię ambrisentanem powinni być dokładnie monitorowani; w ich przypadku należy rozważyć alternatywne opcje terapeutyczne”
  - Biorąc pod uwagę dostępne dane oraz zgodnie ze stanowiskiem Europejskiej Agencji Leków (EMA), (...) ambrisentan nie może być stosowany w leczenie IPF. Należy go stosować jedynie u pacjentów z nadciśnieniem płucnym (grupa I wg WHO)

Informacje zwarte w powyższym komunikacie zostały zatwierdzone przez EMA. Druki informacyjne dla produktu Volibris zostały zaktualizowane i uzupełnione o zapis przeciwwskazania do stosowania u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF). Przeciwwskazanie to obejmuje również pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do IPF (grupa 3 wg WHO)

[http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/3415/original/DDL\\_Volibris.pdf?1342785658](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3415/original/DDL_Volibris.pdf?1342785658) (data dostępu 30 lipca 2012 roku). Do chwili ukończenia prac nad poniższą analizą weryfikacyjną nie opublikowano uaktualnionej Charakterystyki Produktu Leczniczego Volibris na stronach internetowych EMA (22 sierpnia 2012 r)



### Food and Drug Administration (FDA)

Według autorów analizy informacje przedstawiane przez FDA w raportach o działaniach niepożądanych dotyczą:

- Decyzji FDA 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
- FDA zwraca także uwagę w przypadku wystąpienia ostrego obrzęku płuc i stwierdzenia dużego prawdopodobieństwa rozwoju choroby zatorowej żył płucnych należy zaprzestać terapii ambrisentanem.
- U pacjentek w okresie rozrodczym zalecane jest stosowanie dwóch metod antykoncepcji hormonalnej i barierowej oraz konieczność odpowiedniej edukacji chorych w tym zakresie. Ambrisentan należy do leków kategorii X co oznacza, iż stosowanie w czasie ciąży jest bezwzględnie przeciwwskazane.

### Raporty o bezpieczeństwie i inne źródła danych dotyczących bezpieczeństwa

- Health Canada 2008 - Raport przygotowany w oparciu o wyniki badań II i III fazy, oraz wyniki badań długoterminowych będących kontynuacją badań RCT z III fazy. 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 (wykazaną w badaniach na zwierzętach) i konieczność stosowania skutecznych metod antykoncepcji w czasie terapii –informacje powyższe zostały ujęte w aktualnej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego Volibris.
- Autorzy analizy wnioskodawcy przedstawili także zestawienie publikacji dotyczące ryzyka wystąpienia interakcji w trakcie jednoczesnego stosowania ambrisentanu oraz innych leków. Wyniki porównań z: rytonawirem, ryfampicyną, cyklosporyną A, doustnym środkiem antykoncepcyjnym, warfaryną, tadalafillem, sydenafillem, ketokonazolem, digoksyną, mykofenalem mofetilu, takrolimusem oraz omeprazolem wykazały brak konieczności modyfikacji dawkowania leków w przypadku ich jednoczesnego stosowania z ambrisentanem.

Informacje dotyczące interakcji z innymi produktami leczniczymi zostały szczegółowo przedstawione w pkt. 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji w aktualnej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego Volibris.

Podsumowując przedstawione przez autorów analizy raporty o bezpieczeństwie i inne źródła danych dotyczących bezpieczeństwa terapii ambrisentanem, informacje powyższe zostały ujęte w aktualnej wersji dokumentu Charakterystyka Produktu Leczniczego Volibris.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem przeglądu systematycznego przedstawionego przez wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej ambrisentanu stosowanego [REDAKTOWANE] leczenia u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w odniesieniu do komparatorów aktualnie finansowanych ze środków publicznych [REDAKTOWANE] u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (tj. bozentan, iloprost, trepostynil, duo terapia – sydenafil w skojarzeniu z iloprostem).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono publikację McGoona 2009 dotyczącą leczenia w [REDAKTOWANE] tętniczego nadciśnienia płucnego (badanie nierandomizowane, bez grupy kontrolnej) oraz badania dotyczące leczenia [REDAKTOWANE] – badania o akronimach ARIES-1 i ARIES-2 przeprowadzone w porównaniu z placebo. Ze względu na brak jakichkolwiek badań klinicznych, dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ambrisentanu z bozentanem, iloprostem i trepostynilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [REDAKTOWANE] zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora, którym było placebo. Nie odnaleziono natomiast badań które kwalifikowałyby się do porównań pośrednich z duoterapią tj. iloprost+sildenafil. Podczas wstępnej oceny dotyczącej jakości potencjalnych badań wskazanych do

porównania pośredniego, zidentyfikowano liczne różnice (m.in. ogólne kryteria włączenia i wykluczenia chorych do badań klinicznych, okres leczenia i obserwacji, charakterystyki pacjentów w analizowanych grupach) mimo których autorzy zdecydowali się przeprowadzić porównania pośrednie.

W związku z powyższym do ostatecznej analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączono: jedno nierandomizowane badanie kliniczne– McGoon 2009 dotyczące ██████████, dwa randomizowane badania kliniczne AMB vs PLC – ARIES-1, ARIES-2 (Galie 2008; Oudiz 2006), które przeprowadzono na populacji pacjentów ██████████ oraz badania zakwalifikowane do przeprowadzenia porównań pośrednich BRATHE -1 (Rubin 2002); Channick 2001 (Channick 2001; Badesch 2002); AIR (Olschewski 2002) oraz Simmoneau 2002. Badania ARIES-1 i ARIES-2 były badaniami rejestracyjnymi dla produktu leczniczego Volibris (ambrisentan).

Badanie McGoon 2009 było badaniem wielośrodkowym, przeprowadzonym bez grupy kontrolnej i randomizacji, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania ambrisentanu ██████████ u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, jakoś uzyskanych wyników uznano za niską. W badaniu 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.

W zakresie profilu bezpieczeństwa 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), duszności (n=3), nudności (n=3) oraz palpacje serca (n=3). Dwoch pacjentów przerwało terapię z powodu ciężkich działań niepożądanych. Nie osiągnięto pierwszorzędowego punktu końcowego jakim był wzrost aktywności >3x górnej granicy normy aktywności aminotransferaz wątrobowych, prowadzący do przerwania leczenia.

Należy podkreślić iż było to jedyne badanie które odpowiadało ściśle zdefiniowanemu problemowi decyzyjnemu jakim było ██████████ rzucie tętniczego nadciśnienia płucnego. Do najważniejszych ograniczeń metodologicznych ww. badania należały: brak grupy kontrolnej oraz randomizacji, niewielka i ograniczona populację pacjentów co rzutowało na niską jakość otrzymanych wyników.

Badania III fazy o akronimach ARIES-1 i ARIES-2 (zaprojektowane jako badania typu superiority), dotyczące zastosowania ambrisentanu ██████████ tętniczego nadciśnienia płucnego zostały ocenione na 4 pkt w skali Jadad oraz wysoki stopień dowodów naukowych wg Grade. Były to badania przeprowadzone w układzie równoległym porównujące ambrisentan z placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniach ARIES-1/2 była zmiana długości 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: 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-krażeniowej 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 oba badań o akronimie ARIES 1-2 w zakresie dawki 5 mg/dobę (p=0,005). Ambrisentan przyczynił się do redukcji ryzyka hospitalizacji w czasie leczenia badanie o akronimie ARIES-2 dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę RR 0,23 [95%CI: 0,06;0,89] p<0,05 nie potwierdzono w meta-analizie oraz wczesnej rezygnacji z terapii (meta-analiza badań o akronimie ARIES dla dawki ambrisentanu 5 mg/dobę p=0,004). 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 ( $p > 0,05$ ).

W zakresie profilu bezpieczeństwa terapii, 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 RR 2,57 [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 RR 2,71 [1,26; 5,98]  $p < 0,05$ , NNH=6(4;22) metaanaliza wyników była nieistotnie 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  $OR_{Peto}$  4,73 (1,16; 19,34) NNH=22 (10; 171) dla  $p = 0,03$ .

#### Wyniki porównań pośrednich ambrisentan vs bozentan, iloprost, trepostynil

Wyniki przeprowadzonych przez autorów analizy porównań pośrednich przez wspólną referencję jaką było placebo w większości nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi substancjami czynnymi. Istotne statystycznie różnice odnotowano w odniesieniu do zmiany wydolności wysiłkowej mierzonej testem 6MWD w porównaniu pośrednim ambrisentanu w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę stosowanych przez 12 tygodni (badania ARIES-1, ARIES-2 vs Channick 2001) wykazano istotną różnicę między grupami na korzyść bozentanu w dawce 125mg/2x dobę dla  $p < 0,0001$  odpowiednio WMD=29 ± 6,606 [95%CI: 17,13; 40,87] dla ambrisentanu 10 mg/dobę oraz WMD=35 ± 6,06 [95%CI: 23,12; 46,88] dla ambrisentanu 5 mg/dobę

W porównaniu pośrednim pomiędzy ambrisentanem w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę z trepostynilem w zakresie dawek 1,25-22,5 ng/kg m.c. (badania ARIES-1, ARIES-2 vs Simonneau 2002) wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść ambrisentanu zarówno dla dawki AMB 10mg oraz dla dawki AMB 5mg dla  $p < 0,0001$ . Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych we wszystkich porównaniach pośrednich (ambrisentan vs bozentan, iloprost oraz trepostynil dla wspólnego komparatora placebo) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla porównywanych technologii w zakresie skuteczności terapii.

W zakresie wystąpienia ryzyka względnego obrzęków obwodowych w czasie 12 tygodni terapii wykazano istotną statystycznie różnicę między porównywanymi pośrednio ambrisentanem 10 mg/dobę, a iloprostem w dawce 30µg na korzyść iloprostu RR=3,31 [95%CI: 1,16; 9,42]  $p = 0,0251$  (niekorzyść dla ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę).

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.

Wyniki dotyczące opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne i metaanalizy) w których przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego są zgodne z wnioskami w opracowań pierwotnych. Jednakże należy podkreślić, iż przeglądy systematyczne włączone do niniejszej analizy zostały przygotowane kiedy bazowano na wstępnych wynikach z badań klinicznych dotyczących zastosowania ambrisentanu i stan wiedzy prezentowany w nich dotyczy roku 2007.

Dodatkowa analiza profilu bezpieczeństwa: Podsumowując przedstawione przez autorów analizy raporty o bezpieczeństwie i inne źródła danych dotyczących bezpieczeństwa terapii ambrisentanem, informacje powyższe zostały ujęte w aktualnej wersji dokumentu Charakterystyka Produktu Leczniczego Volibris. Należy jedynie zwrócić uwagę iż podczas sprawdzającego wyszukiwania w ATOM odnaleziono *Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia Volibris (ambrisentan) nie może być stosowany u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF)* datowany na dzień 3 lipca 2012 roku. Komunikat powyższy wskazuje iż: *ambrisentan nie może być stosowany u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF)*. Wg informacji z komunikatu :*”Druki informacyjne dla produktu Volibris zostały zaktualizowane i uzupełnione o zapis przeciwwskazania do stosowania u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF). Przeciwwskazanie to obejmuje również pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do IPF (grupa 3 wg WHO)”* Do chwili ukończenia prac nad poniższą analizą weryfikacyjną nie

opublikowano uaktualnionej Charakterystyki Produktu Leczniczego Volibris na stronach internetowych EMA (22 sierpnia 2012 r)

Do najważniejszym ograniczeń samej analizy należy zaliczyć wskazane przez wnioskodawcę: brak zidentyfikowanych randomizowanych lub nierandomizowanych badań klinicznych pozwalających na ocenę skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ambrisentanu stosowanego [REDACTED] tętniczego nadciśnienia płucnego w bezpośrednim porównaniu z wybranymi komparatorami tj. bozentanem, iloprostem, treprostynilem, a także duoterapią (syldenafil podawany w skojarzeniu z iloprostem). Ograniczenie stanowi także ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ambrisentanu stosowanego [REDACTED] tętniczego nadciśnienia płucnego dokonano na podstawie wyników nierandomizowanego badania klinicznego bez grupy kontrolnej obejmującego mało liczną populację pacjentów. Przeprowadzone przez autorów analizy porównania pośrednie obarczone są dużym ryzykiem błędu, a ich wyniki są mało wiarygodne ze względu na analizowane populacje pacjentów i fakt iż analizowano jedynie niektóre punkty końcowe. Przedstawione przez autorów analizy ograniczenia analizy wydają się być słuszne także w kontekście jednostki chorobowej jaką jest tętnicze nadciśnienie płucne oraz wynikające z niego trudności przeprowadzenia badań klinicznych w niewielkich populacjach pacjentów, w szczególności badań porównawczych w odniesieniu do produktów leczniczych mających zwykle status leków sierocych.

#### 4. Ocena analizy ekonomicznej

##### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych i raportów HTA (do 17.06.2012 r. z aktualizacją w dniu 04.08.2012 r.). Przeszukano bazy informacji medycznych Cochrane Collaboration, EMBASE łącznie z MEDLINE, PubMed, Centre for Reviews and Dissemination, NIHR Health Technology Assessment programme, portale internetowe zagranicznych agencji HTA (PBAC, CADTH, NICE, HAS, IQWiG, SMC, AMWSG, SBU). Wprowadzone kwerendy dotyczyły jednostki chorobowej, ocenianej interwencji oraz słów kluczowych związanych z analizą ekonomiczną połączonych operatorami AND lub OR. [REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

**Cel analizy według wnioskodawcy:** ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris<sup>®</sup>, 5 lub 10 mg, po 30 tabl. w opakowaniu) [REDACTED] dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (tzw. kolagenozy) [REDACTED], przy założeniu finansowania jego stosowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego NFZ, przy proponowanej przez [REDACTED], w odniesieniu do stosowania bozentanu, iloprostu, treprostynilu oraz syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem w ww. wskazaniu.

**Technika analityczna:** analiza minimalizacji kosztów (wariant 1) [REDACTED]

[REDACTED]; analiza kosztów efektywności i kosztów użyteczności (wariant 2) [REDACTED]

**Porównywane interwencje:** ambrisentan (Volibris<sup>®</sup>, 5 lub 10 mg, 30 tabl.) vs. bozentan, iloprost, treprostynil lub syldenafil w skojarzeniu z iloprostem.

**Perspektywa:** płatnika publicznego (NFZ). Autorzy AE nie przedstawili perspektywy pacjenta „ze względu na brak kosztów różniących porównywane schematy terapeutyczne”, [REDACTED].

**Horyzont czasowy:** 1 rok (wariant 1), [REDACTED] (wariant 2).

**Dyskontowanie:** nie przeprowadzono (wariant 1), efekty zdrowotne 3,5% i koszty 5% (wariant 2).

**Koszty:** leków (wariant 1), leków, świadczeń pobytowych i diagnostyki (wariant 2).

**Model:** brak (wariant 1), Markowa (wariant 2).

[REDACTED] uwzględniono stan „FC II” (II klasa czynnościowa), „FC III” (III klasa czynnościowa), „FC IV” (IV klasa czynnościowa), „zgon”. Pacjenci po niepowodzeniu I linii leczenia z każdej kohorty: ambrisentan, bozentan, iloprost, syldenafil z iloprostem, treprostynil mogli pozostać w stanie „FC III”, zmienić stan na „FC II”, „FC IV” lub „zgon”.



Tabela 25. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [wg tab. 4-6, 10-11, 13 AE wnioskodawcy].

[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
Użyteczność stanów zdrowia		
II klasa czynnościowa wg WHO	0,71	badanie CAMPHOR 2008
III klasa czynnościowa wg WHO	0,46	





celu odnalezienia badań ekonomicznych porównujących przedmiotowe technologie). [REDACTED]

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) jest właściwą perspektywą, ale należy zauważyć, że PAH wiąże się również z wysokimi kosztami z perspektywy społecznej, ze względu na konieczność całodziennej opieki nad pacjentami.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	?	W analizie efektywności klinicznej wykazano wyższą skuteczność ambrisentanu w porównaniu do placebo. Przeprowadzone porównania pośrednie sugerowały brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy analizowanymi technologiami. W stosunku do uwzględnionego w analizie kosztów użyteczności punktu końcowego, tj. zmiana klasy czynnościowej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AMB vs BOZ i AMB vs ILO (różnica istotna klinicznie). Nie było możliwości porównania pośredniego w odniesieniu do ww. punktu końcowego dla porównania AMB vs TREP i AMB vs SIL+ILO.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Nie dotyczy/TAK	Wymóg nie dotyczy analizy minimalizacji kosztów. Dodatkową analizę kosztów użyteczności przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasowym.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nie dotyczy/TAK	Wymóg nie dotyczy analizy minimalizacji kosztów. W dodatkowej analizie kosztów użyteczności koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-

Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	?	W dodatkowej analizie ekonomicznej (kosztów użyteczności) włączono koszty [REDACTED] [REDACTED] natomiast zgodnie z wnioskowanym wskazaniem powinny to być koszty dotyczące III klasy NYHA.
---	---	---

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną otrzymanego skoroszytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W trakcie przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano błędów w skoroszycie kalkulacyjnym. Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane w stopniu wystarczająco dokładnym, aby zweryfikować ich wiarygodność.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

**Analiza minimalizacji kosztów należy traktować jako główną analizą ekonomiczną pozwalającą porównać koszty ocenianej interwencji z alternatywnymi technologiami stosowanymi [REDACTED]**

##### Wariant 1 – analiza minimalizacji kosztów (analiza główna)

Tabela 27. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

##### Wariant 2 – analiza kosztów użyteczności i kosztów efektywności (analiza dodatkowa)

**Analizę kosztów użyteczności należy traktować jako analizą dodatkową, ponieważ [REDACTED]**

[REDACTED] patrz uwagi opisane w ocenie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 28.



Tabela 29.



[Redacted text block]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30.







Największy wpływ na wnioskowanie z analizy podstawowej posiadają parametry dotyczące [REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

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

Wykonano **analizę minimalizacji kosztów** (wariant 1), która stanowi **główną AE** ([REDACTED]) oraz **analizę kosztów efektywności i kosztów użyteczności** (wariant 2), która stanowi **dodatkową AE** ([REDACTED]). W powyższych analizach przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ), [REDACTED].

[REDACTED]

Największy wpływ na wnioskowanie z analizy podstawowej miały parametry dotyczące [REDACTED]

[REDACTED]



## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena, w horyzoncie trzech lat, konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego stosowania produktu leczniczego ambrisentanu (Volibris®) [redacted] dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (tzw. kolagenozy) tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO”

Komentarz analityka AOTM: W tekście analizy wnioskodawcy nie uwzględniono nomenklatury wynikającej z ustawy o refundacji tj. jest „w ramach programu zdrowotnego” zamiast „w ramach programu lekowego”.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Docelową populację dla wnioskowanej technologii lekowej stanowią dorośli pacjenci z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (tzw. kolagenozy) tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO.

Analizowana populacja odpowiada zarejestrowanym wskazaniom do stosowania, ale ze względu na kształt proponowanego programu lekowego nie uwzględnia wszystkich pacjentów u których stosowanie jest wskazane.

W ramach niniejszej analizy pominięto pacjentów:



Charakterystykę populacji docelowej dla ocenianej technologii lekowej określono z [redacted], zarejestrowanych wskazań do stosowania produktu leczniczego Volibris oraz aktualnego kształtu programu zdrowotnego "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)

Wg autorów analizy: „W opracowaniu uwzględniono 'populację otwartą'; w każdym okresie horyzontu czasowego niniejszej analizy pacjent może zostać włączony do analizowanej populacji oraz zostać z niej wyłączony (tylko w sytuacji wystąpienia zgonu). W obliczeniach uwzględniono zarówno śmiertelność analizowanych pacjentów, jak i możliwość zwiększania się analizowanej populacji w wyniku progresji choroby wśród pacjentów z nadciśnieniem płucnym lub nowych rozpoznań w horyzoncie analizy”



#### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia).

#### Horyzont czasowy

Przyjęto 3 letni horyzont analizy, [redacted]

#### Kluczowe założenia

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad dorosłym pacjentem z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w przypadku braku finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej („scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w

sytuacji, gdy stosowanie produktu leczniczego Volibris® w leczeniu analizowanych pacjentów będzie uwzględnione w ramach programu lekowego NFZ "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego" - „nowy scenariusz”

Autorzy analizy wskazują iż oceny konsekwencji finansowych wynikających z podjęcia decyzji o finansowaniu ambrisentanu ze środków publicznych dokonano „w ramach czterech scenariuszy różniących się wielkością docelowej populacji dla ocenianej technologii lekowej. W przypadku [REDACTED] analizowano trzy scenariusze oceny wielkości analizowanej populacji: scenariusz najbardziej prawdopodobny, scenariusz minimalny i scenariusz maksymalny. Dodatkowo przedstawiono wyniki uwzględniające tzw. „scenariusz najlepiej dopasowanych wartości parametrów do danych NFZ”, [REDACTED]

- **Istniejący scenariusz:** uwzględnia stosowanie i finansowanie bozentanu, ilopostu, trepostynilu oraz stosowanie syldenafilu z iloprostem wśród dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym – określono na podstawie obecnie realizowanego programu lekowego [REDACTED]

- **Nowy scenariusz:** oprócz dotychczas refundowanych opcji terapeutycznych (bozentanu, ilopostu, trepostynilu oraz stosowanie syldenafilu z iloprostem wśród dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym) uwzględnia dodatkowo stosowanie [REDACTED]

#### Sposób refundacji

W ramach analizy autorzy założyli „że stosowanie ambrisentanu [REDACTED] dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (tzw. kolagenozy) tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO będzie finansowane ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego NFZ „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”.

#### Koszty

Kategorie kosztów uwzględnione w analizie.

- Koszty stosowania ambrisentanu i aktualnie finansowanych ze środków publicznych komparatorów

#### Koszt produktu leczniczego Volibris

Tabela 32 [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Koszt komparatorów

Tabela 33. Koszty jednostkowe komparatorów w 2012 wg APD wnioskodawcy

Nazwa leku	Grupa limitowa	Limit finansowania	Zawartość opakowania	Koszt jednostkowy
Tracleer® (56 tabletek á 125 mg)	1056.0, Bosentan	10 515,96	7 000 mg	1,50 [REDACTED]/mg
Ventavis® (30 ampulek)	1063.0, Iloprost	1 933,63	30 ampulek	64,45 [REDACTED] amp.
Revatio® (90 tabletek á 20 mg)	1076.0, Sildenafilum	2 504,52	1 800 mg	1,39 [REDACTED]/mg
Remodulin®, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1083.0, treprostynilum	13 578,3	20 mg	678,92 [REDACTED]/mg
Remodulin®, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml		33 946,91	50 mg	678,94 [REDACTED]/mg
Remodulin®, roztwór do infuzji, 5 mg/ml		67 894,97	100 mg	678,95 [REDACTED]/mg

Tabela 34 [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Analiza wrażliwości

Autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny nie przeprowadzili analizy wrażliwości argumentując ten fakt „ponieważ w ramach analizy podstawowej rozpatrywano skrajne scenariusze wpływu rozważanej decyzji na budżet płatnika publicznego. W ramach przedstawionych scenariuszy zakresu wpływu rozważanej decyzji na budżet płatnika publicznego uwzględniono wszystkie parametry niepewne zidentyfikowane w ramach niniejszej analizy. Uwzględnione w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet scenariusze minimalny i maksymalny odpowiadają wynikom wielokierunkowej analizy skrajnych wartości (ang. extreme values analysis).”

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

Autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny nie określili ograniczeń analizy.

**Ograniczenia analizy wg analityków AOTM:**

[REDAKTOWANE]

- W analizie wpływu na system ochronia zdrowia przedstawionej przez wnioskodawcę nie przedstawiono założeń dotyczących kwalifikacji do leku odrębnej grupy limitowej zgodnych z art. 15 ustawy o refundacji. Jedyne informacje dotyczące kwalifikacji do grup limitowych odnaleziono w dokumencie analiza problemu decyzyjnego (!) i zostały one przedstawione w punkcie 5.2. Ocena metodyka analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.
- W tekście analizy wnioskodawcy nie uwzględniono nomenklatury wynikającej z ustawy o refundacji tj. jest sformułowanie „w ramach programu zdrowotnego” zamiast „w ramach programu lekowego”.

**5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Podano źródła danych wykorzystanych do oszacowania liczebności populacji docelowej.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Wprowadzenie przedmiotowego programu lekowego powinno skutkować rozpoczęciem leczenia ambrisentanem u pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu w dość krótkim okresie stabilizując sytuację populacji docelowej.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[REDAKTOWANE]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wprowadzenie kolejnej opcji terapeutycznej w leczeniu TNP (finansowanie ambrisentanu) spowoduje zastosowanie ambrisentanu u pacjentów spełniających kryteria włączenia.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Brak danych	Dotąd ambrisentan nie był finansowany ze środków publicznych.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Założenia: program lekowy, odpłatność „bezpłatnie”.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK/NIE	W analizie wpływu na system ochronia zdrowia przedstawionej przez wnioskodawcę <u>nie przedstawiono</u> założeń dotyczących kwalifikacji do leku odrębnej grupy limitowej. Jedyne informacje dotyczące kwalifikacji do grup limitowych odnaleziono w dokumencie analiza problemu decyzyjnego. W analizie APD wnioskodawcy przytoczono następujące argumenty :  „W ramach nowej grupy limitowej uwzględnione będą dwie prezentacje leków ambrisentanu: Volibris® 5MG i Volibris® 10 MG. O zasadności utworzenia osobnej grupy limitowej dla leków Volibris® świadczy fakt, iż zastosowanie każdej z analizowanych substancji czynnych może być skuteczne u pacjentów u których wcześniej odnotowano brak skuteczności na dany lek z





	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

[REDACTED]









Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Volibris (ambrisentan) w ramach programu lekowego



### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

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

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego dla 3-letniego horyzontu czasowego [redacted]

[redacted] 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.

Zgodnie z oszacowaniami autorów analizy wprowadzenie do refundacji produktu leczniczego Volibris w ramach programu lekowego [redacted]





## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Komentarz Agencji do proponowanego instrumentu podziału ryzyka**

[Redacted text block]

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekserci kliniczni do których zwrócił się AOTM nie kwestionowali zapisów zaproponowanego projektu programu lekowego. Jedynie [REDAKTOWANE] we własnym stanowisku w kwestii finansowania ze środków publicznych ambrisentanu wskazał: „*Propnuję dołączenie preparatu Voibris jako kolejnej opcji w ramach terapii II rzutu programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z sildenafilem*”

Zdaniem analityków ATOM obecny projekt programu nie dotyczy terapii skojarzonej z sildenafilem, a taka opcja terapeutyczna nie była poddana analizie. Pozostali Eksperti kliniczni nie odwiesili się w swoich stanowiskach do kwestii terapii skojarzonej.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę, nie wskazywały na wzrost kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, nie wymagana jest analiza racjonalizacyjna.

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 5 lat (2007-2012), opublikowane w j. polskim lub angielskim

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 39. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
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), 2009. Polska  <i>Źródła finansowania: „Wydano dzięki grantowi edukacyjnemu firmy GlaxoSmithKline i Fundacji Nadciśnienia Płucnego. Sponsorzy nie byli zaangażowani w powstanie publikacji w żaden sposób nie wpływały na jej treść”.</i>	Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego	Wyznaczeni w danej dziedzinie eksperci dokonują szczegółowego przeglądu piśmiennictwa dotyczącego postępowania w danej sytuacji klinicznej lub jej zapobiegania. Nieopublikowane wyniki badań klinicznych nie są uwzględniane. Dokonuje się krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych z uwzględnieniem stosunku korzyści do ryzyka.  Stopień wiarygodności danych i siła zaleceń odnoszących się do danej metody leczniczej są oceniane wg zdefiniowanej uprzednio skali.	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 klasy czynnościowej IV wg WHO/NYHA dla ambrisentanu to klasa IIa-C  Rekomendacja podkreśla: Chorzy leczeni ambrisentanem wymagają jednak comiesięcznej kontroli czynności wątroby. Opisano też częstsze występowanie obrzęków obwodowych u osób leczonych ambrisentanem.  Stopień A- Dane pochodzą z licznych badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz. Stopień C- Zgodność opinii ekspertów i/lub dane z niewielkich badań, badań retrospektywnych lub rejestrów. Klasa II - istnieją sprzeczne dowody i rozbieżne opinie na temat przydatności/skuteczności danego sposobu leczenia lub procedury.
European Society of Cardiology	Wytyczne	Jak wyżej - analogiczne	Jak wyżej - analogiczne zapisy

(ESC) the European Respiratory Society (ERS), przy udziale International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) <u>Źródła finansowania: brak informacji</u>	dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego	zapisy	
American College of Cardiology Foundation (ACCF); American Heart Association(AHA), American Thoracic Society(ATC), 2009, USA  <u>Źródła finansowania: ACCF, AHA, ATC.</u>	Uzgodniony Dokument - panel ekspertów w dziedzinie nadciśnienia płucnego	Uzgodniony Dokument	W przypadku pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg NYHA 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 sylденаfilu (A) -epoprostenolu podawanego w drodze dożylnej (A) -iloprostu podawanego w drodze inhalacji(A) -trepostynilu w postaci wlewu podskórnego (B) Siła rekomendacji A-silny stopień rekomendacji B- umiarkowany stopień rekomendacji
Francja, Prescrire, 2009  <u>Źródła finansowania: brak informacji</u>	Volibris (ambrisentan) 5mg lub 10 mg tabletki	Przegląd dowodów naukowych.	U pacjentów z łagodnymi objawami tętniczego nadciśnienia płucnego (II klasa WHO/NYHA) nie ma niezbitych 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. Stan wiedzy na rok 2009

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
CED (Kanada) 2010	Ambrisentan (Volibris®) w leczeniu nadciśnienia płucnego.	<u>Zalecenia:</u> Komitet rekomenduje finansowanie ambrisentanu (Volibris) w zakresie dedykowanego programu (ang. Exceptional Access Program) przy określeniu specyficznych kryteriów, na podstawie których wykazano że ambrisentan oferuje krótkoterminowe korzyści kliniczne u pacjentów będących 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 sildenafilem, CED zaleca aby ambrisentan być finansowany u pacjentów, którzy nie są lub tolerują terapii sildenafilem. <u>Uzasadnienie:</u> stanowią wyniki dwóch badań klinicznych ARIES-1 i ARIES-2
AWMSG (Walia) 2009	Ambrisentan (Volibris®) w leczeniu nadciśnienia płucnego.	<u>Zalecenia:</u> Ambrisentan (Volibris®) jest rekomendowany do finansowania 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 klasy czynnościowej. Stosowanie ambrisentanu powinno być ograniczone do zalecania jedynie przez lekarzy doświadczonych w leczeniu nadciśnienia płucnego i stosowane w centrach opieki zdrowotnej (National Commissioning Group (NCG)).
CEDAC (Kanada) 2009	Ambisentran	<u>Zalecenia:</u> Rekomenduje się umieszczenie ambisentranu na listach refundacyjnych w dawce do 10 mg dziennie do leczenia pacjentów z nadciśnieniem płucnym III klasy czynnościowej wg. WHO zarówno idiopatycznego jak i związanego z chorobami tkanki łącznej. Finansowanie ambisentranu powinno być ograniczone do pacjentów którzy nie odpowiedzieli na leczenie sildenafilem lub u których występują przeciwwskazania

		<p>do jego stosowania. Jednoczesne refundowanie leczenia ambisentanem i innych ETRA (epoprostenolu, treprostinilu czy sildenafilu) nie jest rekomendowane.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ambisentan posiada udowodnioną skuteczność kliniczną względem placebo.</li> <li>2. Nie ma dowodów dotyczących efektywności klinicznej ambisentanem względem innych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia płucnego ani stosowania ambisentanem w terapii skojarzonej.</li> <li>3. Stosowanie ambisentanem jest nieco tańsze niż analogicznych komparatorów (np. bosentanu). Jednak ambisentanem jest znacznie droższy niż sildenafil.</li> </ol>
HAS (Francja) 2008	Włączenie ambisentanem Volibris 5 mg i 10 mg. Na listę produktów leczniczych refundowanych w ochronie zdrowia na poziomie szpitali.	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Ambisentanem jest rekomendowany do wpisania na listę refundowanych produktów leczniczych stosowanych w szpitalnej opiece zdrowotnej zgodnie z dawkowaniem i wskazaniami zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>
SMC (Szkocja) 2009	ambisentan, 5mg and 10mg tablets (Volibris®)	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Ambisentanem jest rekomendowany do ograniczonego stosowania w systemie ochrony zdrowia NHS w Szkocji do leczenia pacjentów z nadciśnieniem płucnym o klasie czynnościowej II i III wg WHO.</p> <p>Efektywność kliniczna została wykazana w odniesieniu do idiopatycznego nadciśnienia płucnego jak również w odniesieniu do nadciśnienia płucnego będącego wynikiem schorzeń tkanki łącznej.</p> <p>Zalecane jest ograniczenie stosowania ambisentanem do terapii inicjującej oraz zawężenie do stosowania jedynie przez specjalistów w zakresie pulmonologii.</p>
PBAC (Australia) 2009	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Ambisentan, tablets, 5 mg and 10 mg, Volibris®	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Ambisentanem 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 wg WHO. Rekomendacje wydano na podstawie analizy minimalizacji kosztów ambisentanem 5 mg /dz w porównaniu do bosentanu 125 mg 2/dz.</p>
PTAC (Nowa Zelandia) 2009	Ambisentan (Volibris) for Pulmonary Arterial Hypertension	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Ambisentanem jest rekomendowany do wpisania na listę refundowanych produktów leczniczych.</p>
NCPE (Irlandia) 2009	Ocena efektywności kosztowej ambisentanem w leczeniu nadciśnienia płucnego w stopniu II lub III.	<p><u>Wnioski:</u></p> <p>Dostępne dowody sugerują kosztową efektywność ambisentanem. W leczeniu pacjentów z nadciśnieniem płucnym w stopniu II i III w porównaniu do bosentanem i sitaksentanem. Obserwowano podobnie jak w przypadku innych leków z tej klasy efekt hepatotoksyczności, który wpływał negatywnie na jakość życia pacjentów poddawanych leczeniu. Analiza wrażliwości wykazała dużą zależność wniosków od założenia o równości ceny ambisentanem i komparatorów dlatego dla zapewnienia efektywności kosztowej zalecane jest ustalenie ceny dla ambisentanem poniżej ceny komparatorów.</p> <p><u>Uwaga:</u> rekomendacja powołuje się na inny lek z grupy antagonistów ETA Thelin (sitaksentan) od 2011 roku nie jest on dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej</p>
IRF (Dania) 2008	ambisentan	<p>Dotychczasowe wyniki badań nie wykazały żadnego większego efektu lub mniejszej liczby działań niepożądanych ambisentanem w porównaniu do bosentanem i sitaksentanem, choć ambisentanem wydaje się mieć mniejszą tendencję do wywoływania hepatotoksyczności niż bosentanem i sitaksentanem</p> <p>Cena produktu leczniczego Volibris (ambisentanem) jest odpowiedniem cen dwóch innych antagonistów receptora endoteliny Tracleer (bosentanem) i Thelin (sitaksentanem) które kosztuje 1058 koron duńskich/ DDD.</p> <p><u>Uwaga:</u> rekomendacja powołuje się na inny lek z grupy antagonistów ETA Thelin (sitaksentanem) od 2011 roku nie jest on dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej</p>

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

## 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 41. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące ambrisentanu (Volibris) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) 2009		+		Rekomendacja wzorowana na wytycznych ESC z 2009 roku
	Europa	Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) 2009		+		Wytyczne zwracają uwagę na comiesięczną kontrolę czynności wątroby u pacjentów przyjmujących ambrisentan
	Ameryka Północna	American College of Cardiology Foundation (ACCF); American Heart Association(AHA), American Thoracic Society(ATC), 2009,	+			Brak szczególnych ograniczeń
	Francja	Prescrire 2009			+	-
Rekomendacje refundacyjne	Dania	Institut for Rationel Farmakoterapi Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose (IRF), 2008				Ambrisentan to nowy antagonist receptoru endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest dostępny w postaci tabletek 5 mg lub 10 mg raz na dobę. Dwa randomizowane, podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo wykazały, że ambrisentan w dawkach 5 mg i 10 mg wykazał statystycznie istotną poprawę odległości w teście 6-MWD Dotychczasowe wyniki badań nie wykazały żadnego większego efektu lub mniejszej liczby działań niepożądanych ambrisentanu w porównaniu do bosentanu i sitaksentanu, choć ambrisentan wydaje się mieć mniejszą tendencję do wywoływania hepatotoksyczności niż bosentan i sitaksentanu
	Kanada	CED 2010		+		Dedykowany program (ang. Exceptional Access Program) przy określeniu specyficznych kryteriów.
	Walia	AWMSG 2009		+		Specjaliści w ośrodkach referencyjnych. II i III klasa czynnościowa wg. WHO
	Kanada	CEDAC 2009		+		Nieskuteczność lub przeciwwskazania do leczenia sildenafilem. III klasa czynnościowa wg. WHO
	Francja	HAS 2008	+			Zgodnie z zapisami z Charakterystyki Produktu Leczniczego
	Szkocja	SMC 2009		+		Terapia inicjująca, do stosowania przez specjalistów pulmonologów. . II i III klasa czynnościowa wg. WHO
	Australia	PBAC 2009		+		III lub IV klasa czynnościowa wg. WHO
	Nowa Zelandia	PTAC 2009	+			Brak szczególnych ograniczeń
	Irlandia	NCPE 2009	+			Brak szczególnych ograniczeń

Odnaleziono trzy rekomendacje klinicznie odnośnie rozpatrywanego zagadnienia – wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego powstałe we współpracy z European Respiratory Society (ERS) oraz International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) 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 wskazują ambrisentanu 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. W tabeli uwzględniono także artykuł poglądowy pochodzący z Prescrire International z 2009 roku.





--	--	--	--	--

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



<sup>4</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.



[Redacted text block]

## 11. Opinie ekspertów

W tabeli poniżej przedstawiono otrzymane opinie ekspertów klinicznych.

---

<sup>5</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

w ramach programu lekowego : Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem

Tabela 44. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Vollbris (ambrisentan) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykładzeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykładzu gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
EF	<p>„Udowodniona skuteczność ambrisentanu u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym Ambrisentan był oceniany w badaniu pilotażowym oraz dwóch randomizowanych badaniach klinicznych: ARIES-1 i ARIES-2. Wykazano jego skuteczność u chorych z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym, tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej oraz zakażeniem wirusem HIV, po 16 tyg. leczenia stwierdzono zmniejszenie objawów klinicznych, poprawę wydolności, wysiłkowej, hemodynamiki i czasu do pogorszenia klinicznego. Dobra tolerancja, mała hepatotoksyczność leku W badaniu AMB-222 wykazano dobrą tolerancję ambrisentanu oraz prawidłową funkcję wątroby u chorych, u których konieczne było odstawienie bosentanu lub sitaksentanu z uwagi na podwyższony poziom transaminaz spowodowany leczeniem w/w lekami.”</p>	<p>„Brak.”</p>	<p>„Z uwagi na udowodnioną w badaniach ARIES-1 i ARIES-2 skuteczność ambrisentanu oraz profil bezpieczeństwa (niskie ryzyko upośledzenia funkcji wątroby) w porównaniu do innych leków z grupy blokerów receptorów dla endoteliny ambrisentan powinien być finansowany ze środków publicznych”.</p>
EF	<p>„Ambrisentan to nowoczesny selektywny antagonistą receptora A endoteliny 1 należący do jednej z trzech zasadniczych klas leków stosowanych w tętniczym nadciśnieniu płucnym (TNP). Lek istotnie poprawia wydolność fizyczną. Jego skuteczność w porównaniu do placebo została udokumentowana w dwóch niezależnych badaniach ARIES 1 i ARIES 2, obejmującym odpowiednio 202 i 192 pacjentów z TNP. Badania te oparte były o dobór losowy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. Wyniki opublikowano w czasopiśmie kardiologicznym, „Circulation” w 2008 roku. W stosunku do placebo stwierdzono przyrost dystansu w teście chodu o odpowiednio 31 m (p&lt;0,008) i 51 m (p&lt;0,001) dla 5 i 10 mg ambientanu (ARIES 1) oraz 32 m (p&lt;0,22) i 59 m (p&lt;0,001) dla 2,5 i 5 mg ambrisentanu (ARIES 2). Poprawa dotycząca czasu wystąpienia pogorszenia klinicznego (ARIES 2) oraz klas czynnościowej (ARIES 1) były najbardziej istotnymi klinicznymi wynikami wśród dodatkowych punktów końcowych. Wśród 280 pacjentów którzy pozostawali na leczeniu 48 tygodni odnotowano przyrost dystansu pokonywanego w ciągu 6 min o 39 m. Na podstawie wspomnianych badań oraz bardzo korzystnego profilu bezpieczeństwa ambrisentan został zarejestrowany do leczenia TNP przez EMA i FDA. Lek wskazany do leczenia pacjentów w II i III klasie czynnościowej TNP wg WHO aby poprawić tolerancję wysiłku. Skuteczność leku została udokumentowana w TNP idiopatycznym jak i związanym z chorobami tkanki łącznej.”</p>	<p>„Nie ma istotnych argumentów przeciwnych za takim stwierdzeniem”</p>	<p>„Ambrisentan stanowi wartościowe uzupełnienie listy leków finansowanych w ramach programów NFZ w TNP. Jeśli koszty jednokosmkowe leczenie ambrisentanem nie będą przewyższały kosztów leczenia bosentanem z punktu widzenia farmakoekonomiki będzie to również uzasadnione.”</p>
EF	<p>„Ambrisentan należy do grupy antagonistów receptora endoteliny-1. Działa na jeden z trzech obecnie wykorzystywanych w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego szlaków patofizjologicznych (obok inhibitorów fosfo-di-esterazy 5 oraz pochodnych prostacykliny). Jest więc lekiem zbliżonym w działaniu do stosowanego od szeregu lat i refundowanego w Polsce w ramach programu terapeutycznego leku bosentan (Tracleer). Skuteczność ambrisentanu została wykazana w badaniach ARIES, obejmujących łącznie ok. 400 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) i spełniających badania medycyny faktów. W porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono statystycznie istotny przyrost dystansu w teście marszu dla wszystkich testowanych dawek leku (2,5 mg, 5mg i 10mg) od 31 do 59 m. Stosowanie ambrisentanu wiązało się ponadto z istotnym statystycznie opóźnieniem wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego co należy obecnie do cennych punktów końcowych.</p> <p>Przedłużona obserwacja 280 pacjentów, którzy pozostawali na leczeniu 48 tygodni wskazywała na utrzymywanie się efektu leczniczego - odnotowano przyrost dystansu pokonywanego w ciągu 6 minut o 39 m. Na podstawie wspomnianych badań oraz bardzo korzystnego profilu bezpieczeństwa ambrisentan został zarejestrowany do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego zarówno w Stanach”</p>	<p>„Nie widzę istotnych argumentów merytorycznych przeciwnych przeciwko włączeniu ambrisentanu do grupy leków dostępnych dla pacjentów z nadciśnieniem płucnym w ramach finansowanego ze środków NFZ programu lekowego. Ewentualnym argumentem przeciwko mogłoby być argument ekonomiczny w</p>	<p>„Uważam, że ambrisentan powinien znaleźć się wśród opcji finansowanej ze środków publicznych terapii II rzutu dla pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, jeśli cena leku nie będzie istotnie wyższa niż podobnego, dostępnego już w ramach takiego finansowania bozentanu. Poza wprowadzeniem elementu sprzyjającego konkurencji, dwu podobnych leków zmierzającej do ewentualnych korzystnych zmian w cenach leku pozwoli to na utrzymanie dostupnej terapii antagonistą receptora endoteliny u niektórych spośród pacjentów reagujących wzrostem transaminaz na skuteczne skądinąd leczenie bosentanem. W odrożnieniu od bosentanu ambrisentan daje również możliwość doboru dawki (5 mg lub 10 mg) co można wykorzystać zarówno dla eskalacji leczenia w przypadku jego niepełnej skuteczności jak i redukcji dawki w przypadku objawów ubocznych”</p>

w ramach programu lekowego : Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem

<p>Zjednoczonych jak i Europie i zgodnie z rejestracją od kilku lat jest stosowany w praktyce klinicznej u pacjentów. Był to pierwszy lek zarejestrowany do leczenia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym nie tylko w III ale również w II klasie czynnościowej wg WHO, co wynikało z dużego udziału tych pacjentów wśród populacji pacjentów badań ARIES. Ambrisentan wydawał się w początkowym okresie być pozawionym niekorzystnego wpływu na miąższ wątroby występującego u pewnego odsetka pacjentów w trakcie terapii bosentanem. Jednak w dalszej obserwacji, podobne chociaż jak się wydaje znacznie mniej częste epizody wzrostu poziomu enzymów wątrobowych (ALT i Aspart) obserwowano. Spowodowało to ten sam co w bosentanie wymóg comiesięcznego monitorowania stężenia tych transaminaz u pacjentów podczas leczenia. Jednocześnie opisywano przypadki udanego przestawiania na ambrisentan pacjentów, u których w przebiegu terapii bosentanem doszło do konieczności jego odstawienia leku z powodu wzrostu stężenia transaminaz</p>	<p>przydadku wyższej niż bosentan ceny leku”.</p>	<p>„Preparat Volibris mógłby być cennym uzupełnieniem dotychczasowego zestawu leków stosowanych w II rzucie terapii w Programie Lekowym TNP. Ma również mniej interakcji z innymi lekami stosowanymi w PL TNP - dotyczy to zwłaszcza sildenafilu, z którym mógłby być stosowany w opcji terapii skojarzonej. Volibris w połączeniu z sildenafilem mógłby być pierwszą formą duoterapii doustnej charakteryzującej się wysokim bezpieczeństwem, wysokim compliance (wyższym niż połączenie sildenafilu z iloprostem w inhalacjach), wygodą stosowania dla chorych, skutecznością potwierdzoną w badaniach klinicznych dotyczących obu leków oraz niższym kosztem terapii w stosunku do duoterapii sildenafilu+iloprost</p> <p>Proponuję dołączenie preparatu Volibris jako kolejnej opcji w ramach terapii II rzutu programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w monoterapii oraz terapii skojarzonej z sildenafiliem.”</p>
	<p>„Brak”</p>	
<p>1. poszerza liczbę dostępnych opcji w Programie Terapeutycznym przez co może prowadzić do obniżenia cen leków na zasadzie konkurencji rynkowej</p> <p>2. pozwala na leczenie pacjentów, u których wystąpiły objawy hepatotoksyczności związane z terapią bosentanem, ponieważ Volibris charakteryzuje się mniejszą toksycznością wątrobową niż podobny w zakresie mechanizmu działania bosentan.</p> <p>3. Volibris jest stosowany w postaci tabletek, co czyni go wygodniejszym w stosowaniu niż analogi prostaćkiłiny (inhalacje, stały wlew podskórny) i jest wygodniejszy w stosowaniu niż inne leki doustne, dzięki „dawkowaniu jedna tabletką na dobę”</p> <p>4. Volibris ma unikalną możliwość zwiększenia dawki u pacjentów, u których nie odpowiadają na leczenie dawką standardową - z zachowaniem stałych kosztów leczenia</p> <p>5. terapia Volibrisem jest istotnie tańsza od analogów prostaćkiłiny i porównywalna cenowo z terapią bosentanem</p> <p>6. wprowadzenie Volibrisu mogłoby zatem zmniejszyć koszty terapii II rzutu w Programie Lekowym</p> <p>7. Volibris nie ma niekorzystnych interakcji farmakologicznych co predysponuje go jako składnik terapii skojarzonej”</p>		

Przekazane do ATOM opinie w sprawie finansowania ze środków publicznych ambrisentanu (Volibris) są zgodne, wszyscy eksperci podkreślają, iż stanowi on wartościowe uzupełnienie produktów leczniczych finansowanych w ramach programów NFZ w TNP. Eksperti podnoszą, iż pozwala na leczenie pacjentów, u których wystąpiły objawy hepatotoksyczności związane z terapią bosentanem, ponieważ Volibris charakteryzuje się mniejszą toksycznością wątrobową niż podobny w zakresie mechanizmu działania bosentan. Volibris jest stosowany w postaci tabletek, co czyni go wygodniejszym w stosowaniu niż analogi prostaćkiłiny (inhalacje, stały wlew podskórny) i jest wygodniejszy w stosowaniu niż inne leki doustne, dzięki „dawkowaniu jedna tabletką na dobę”. Jednocześnie podkreślają, że jeśli koszty jednostkowe leczenia ambrisentanem nie będą przewyższały kosztów leczenia bosentanem z punktu widzenia farmakoeconomiki będzie to również uzasadnione.

**Opinie organizacji reprezentujących pacjentów:** W toku prac wystąpiono do [REDACTED], który wskazał jako Eksperta [REDACTED]



## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, dotyczących wniosków o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- 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.

### Problem zdrowotny

Tętnicze nadciśnienie płucne 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 ultrazadką* „

### Alternatywne technologie medyczne

Alternatywne technologie medyczne to stosowane i refundowane ze środków publicznych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce to: 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. Wybór komparatora spełnia wymogi ustawowe (art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji oraz rozporządzenie ws. minimalnych wymagań).

### Skuteczność kliniczna

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono publikację McGoona 2009 dotyczącą leczenia w [redacted] nadciśnienia płucnego (badanie nierandomizowane, bez grupy kontrolnej) oraz badania dotyczące leczenia [redacted] – badania o akronimach ARIES-1 i ARIES-2 przeprowadzone w porównaniu z placebo. Ze względu na brak jakichkolwiek badań klinicznych, dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ambrisentanu z bozentanem, iloprostem i trepostynilem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [redacted] zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora, którym było placebo. Nie odnaleziono natomiast badań które kwalifikowałyby się do porównań pośrednich z terapią skojarzoną tj. iloprost+syldenafil. Podczas wstępnej oceny dotyczącej jakości potencjalnych badań wskazanych do porównania pośredniego, zidentyfikowano liczne różnice (m.in. ogólne kryteria włączenia i wykluczenia chorych do badań klinicznych, okres leczenia i obserwacji, charakterystyki pacjentów w analizowanych grupach), mimo których autorzy zdecydowali się przeprowadzić porównania pośrednie.

Do ostatecznej analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączono: jedno nierandomizowane badanie kliniczne – McGoona 2009 dotyczące leczenia [redacted] nadciśnienia płucnego, dwa randomizowane badania kliniczne ambrisentan vs placebo – ARIES-1, ARIES-2 (Galie 2008; Oudiz 2006), które przeprowadzono na populacji pacjentów [redacted] 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 [redacted] 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 [redacted] 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 długości 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. Istotne statystycznie różnice odnotowano w odniesieniu do zmiany wydolności wysiłkowej mierzonej testem 6-MWD. W porównaniu pośrednim ambrisentanu w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę z bozentanem w dawce 125 mg/2x dobę stosowanych przez 12 tygodni (badania ARIES-1, ARIES-2 vs Channick 2001) wykazano istotną różnicę między grupami na korzyść bozentanu w dawce 125mg/2x dobę dla p<0,0001. Wyniki odpowiednio WMD = -31±2,35 (95%CI:-35,61;-26,30) p<0,0001 dla dawki 5mg/dobę ambrisentanu oraz WMD=-25 ±2,36 (95%CI:-29,62;-20,38) p<0,0001 dla dawki 10m/dobę ambrisentanu.

W porównaniu pośrednim pomiędzy ambrisentanem w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę z trepostynilem w zakresie dawek 1,25-22,5 ng/kg m.c. dla tego samego punktu końcowego (badania ARIES-1, ARIES-2 vs Simonneau 2002) wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść ambrisentanu zarówno dla dawek ambrisentanu 10mg i 5mg/dobę dla p<0,0001 odpowiednio WMD=29 ±6,606 [95%CI: 17,13;40,87] dla ambrisentanu 10 mg/dobę oraz WMD=35 ± 6,06 [95%CI:23,12;46,88] dla ambrisentanu 5 mg/dobę. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych we wszystkich porównaniach pośrednich

(ambrisentan vs bozentan, iloprost oraz trepostynil dla wspólnego komparatora placebo) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla porównywanych technologii w zakresie skuteczności terapii. Analiza efektów klinicznych stosowania ambrisentanu względem duoterapii była niemożliwa do wykonania ze względu na brak jakichkolwiek dowodów naukowych dotyczących bezpośredniego ich porównania, jak i umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego ww. preparatów [redacted] pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

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 analiz ograniczenia takich porównań są zasadne i wpływają na wiarygodność prezentowanych wyników.

Wyniki dotyczące opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne i metaanalizy), w których przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ambrisentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego są zgodne z wnioskami z opracowań pierwotnych. Jednakże należy podkreślić, iż przeglądy systematyczne włączone do niniejszej analizy oparto o wyniki badań klinicznych dotyczących zastosowania ambrisentanu (stan wiedzy 2007 r.).

### Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy

### Bezpieczeństwo stosowania

W zakresie profilu bezpieczeństwa w badaniu McGoon 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 palpitacje serca (n=3). Dwoch 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 McGoon 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 nieistotnie 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  $OR_{Peto}$  4,73 (1,16;19,34) NNH=22 (10;171) dla p=0,03.

Wyniki przeprowadzonych przez autorów analizy porównań pośrednich przez wspólną referencję jaką było placebo w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa w większości nie wskazywały na istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi technologiami. W zakresie wystąpienia ryzyka względnego obrzęków obwodowych w czasie 12 tygodni terapii wykazano istotną statystycznie różnicę między porównywanymi pośrednio ambrisentanem 10 mg/dobę, a iloprostem w dawce 30µg na korzyść iloprostu RR=3,31 [95%CI:1,16;9,42] p=0,0251 (tj. niekorzyść dla ambrisentanu w dawce 10 mg/dobę).

Podsumowując przedstawione przez autorów analizy raporty o bezpieczeństwie i inne źródła danych dotyczących bezpieczeństwa terapii ambrisentanem, zostały ujęte w aktualnej wersji dokumentu Charakterystyka Produktu Leczniczego Volibris. Należy jedynie zwrócić uwagę iż podczas sprawdzającego wyszukiwania w ATOM odnaleziono: „Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia Volibris (ambrisentan) nie może być stosowany u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF)” datowany na dzień 3 lipca 2012 roku. Komunikat powyższy wskazuje iż: ambrisentan nie może być stosowany u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF). Wg informacji z komunikatu: ”Druki informacyjne dla produktu Volibris zostały zaktualizowane i uzupełnione o zapis przeciwwskazania do stosowania u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc (IPF). Przeciwwskazanie to obejmuje również pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do IPF (grupa 3 wg WHO)” Do chwili ukończenia prac nad

poniższą analizą weryfikacyjną nie opublikowano uaktualnionej Charakterystyki Produktu Leczniczego Volibris na stronach internetowych EMA (22 sierpnia 2012 r)

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

Celem AE wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris<sup>®</sup>, 5 lub 10 mg, po 30 tabl. w opakowaniu) [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 sydenafilu w skojarzeniu z iloprostem w ww. wskazaniu.

Wykonano analizę minimalizacji kosztów (wariant 1), która stanowi główną AE ([redacted]) oraz analizę kosztów efektywności i kosztów użyteczności (wariant 2), [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]  
Największy wpływ na wnioskowanie z analizy podstawowej miały parametry dotyczące [redacted]

Wyniki analizy kosztów użyteczności wykazały [redacted]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena w horyzoncie trzech lat, konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego stosowania produktu leczniczego ambrisentanu (Volibris<sup>®</sup>) w [redacted] z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej

<sup>6</sup> Patrz przypis na str. 64 niniejszej AWA.

tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego dla 3-letniego horyzontu czasowego ( [REDACTED] ). [REDACTED]. 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.

Zgodnie z oszacowaniami autorów analizy wprowadzenie do refundacji produktu leczniczego Volibris w ramach programu [REDACTED]

Autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny nie określili ograniczeń analizy. Jednakże analitycy AOTM zidentyfikowali pewne obszary niepewności. [REDACTED]

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia przedstawionej przez wnioskodawcę nie przedstawiono założeń dotyczących kwalifikacji leku do odrębnej grupy limitowej zgodnych z art. 15 ustawy o refundacji. Jedyne informacje dotyczące kwalifikacji do odrębnej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii medycznej odnaleziono w dokumencie analiza problemu decyzyjnego. Wnioskodawca przedstawił następujące argumenty za utworzeniem odrębnej grupy limitowej dla ambrisentanu „W ramach nowej grupy limitowej uwzględnione będą dwie prezentacje leków ambrisentanu: Volibris® 5MG i Volibris® 10 MG. O zasadności utworzenia osobnej grupy limitowej dla leków Volibris® świadczy fakt, iż zastosowanie każdej z analizowanych substancji czynnych może być skuteczne u pacjentów u których wcześniej odnotowano brak skuteczności na dany lek z analizowanego grona, co oznacza, że indywidualna odpowiedź na leczenie może zależeć od rodzaju zastosowanej substancji czynnej (np. pacjent nieodpowiadający na leczenie sildenafilem może uzyskać odpowiedź na leczenie bozentanem lub iloprostem; pacjent nieodpowiadający na leczenie bozentanem może uzyskać odpowiedź na leczenie ambrisentanem, itd.”.

Zdaniem analityków ATOM powyższa argumentacja nie wyczerpuje w pełni zapisów wynikających z art. 15 ustawy o refundacji (np. droga podania).

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]



### Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspertom klinicznym do których zwrócił się AOTM nie kwestionowali zapisów zaproponowanego projektu programu lekowego. Jedynie [REDAKTOWANE] we własnym stanowisku w kwestii finansowania ze środków publicznych ambrisentanu wskazał: „*Proponuję dołączenie preparatu Voibris jako kolejnej opcji w ramach terapii II rzutu programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z sildenafilem*”

Zdaniem analityków ATOM obecny projekt programu nie dotyczy terapii skojarzonej z sildenafilem i ta opcja terapeutyczna nie była poddana analizie. Pozostali Ekspertom klinicznym nie odwołali się w swoich stanowiskach do kwestii terapii skojarzonej. Wszyscy Ekspertom klinicznym przedstawili stanowiska za finansowaniem ambrisentanu ze środków publicznych w monoterapii – zgodnie z zaproponowanym projektem programu.

### 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.

### Uwagi dodatkowe

Należy podkreślić, iż w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy przedstawiono tylko jedno badanie które odpowiadało ściśle zdefiniowanemu problemowi decyzyjnemu jakim było leczenie [REDAKTOWANE]



[REDAKOWANE]. Zarówno odnalezione wytyczne postępowania klinicznego jak i zdaniem Ekspertów klinicznych do których zwrócił się AOTM „ambrisentan na podstawie wspomnianych wyżej badań oraz bardzo korzystnego profilu bezpieczeństwa został zarejestrowany do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego zarówno w Stanach Zjedoczonych jak i Europie i zgodnie z rejestracją od kilku lat jest stosowanych w praktyce klinicznej. Był to pierwszy lek zarejestrowany do leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego nie tylko w III ale również w II klasie czynnościowej wg WHO,co wynikało z dużego udziału tych pacjentów wśród populacji pacjentów badań AIREŚ”. Rekomendacje kliniczne jak i finansowe w większości wskazują finansowanie ambrisentanu odnosząc się do klas czynnościowych WHO/NYHA (co także jest zdefiniowane w dokumencie Charakterystyka Produktu Leczniczego) niż do rzutów leczenia.

## 13. Źródła

## Piśmiennictwo

- McLaughlin VV, Archer S, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53:1573-1619.  
<http://circ.ahajournals.org/content/119/16/2250.full.pdf+html> (data dostępu 27.07.2012 r)
- Wytyczne dotyczące rozpoznania i leczenia nadciśnienia płucnego. 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). *Kardiol. Pol.* 2009; 67 (11) supl. 7: 491-544).  
[http://www.ptkardio.pl/Wytyczne\\_dotyczace\\_rozpoznawania\\_i\\_leczenia\\_nadcisnienia\\_płucnego\\_2009-280](http://www.ptkardio.pl/Wytyczne_dotyczace_rozpoznawania_i_leczenia_nadcisnienia_płucnego_2009-280) (data dostępu 27.07.2012 r)
- Angalakuditi 2010  
Angalakuditi M. Buysman E. Bancroft T. Beardsworth A. Treatment patterns, resource utilization and costs of patients with pulmonary arterial hypertension in the US. *Value in Health* (2010) 13:3 (A178-A179).
- Arreola-Ornelas 2010  
Arreola-Ornelas H. Rosado-Buzzo A. Garcia-Mollinedo L. Dorantes-Aguilar J. Mucino-Ortega E. Mould-Quevedo J.F. Cost-effectiveness of sildenafil in the management of pulmonary arterial hypertension in mexican adult patients. *Value in Health* (2010) 13:3 (A5).
- AWMSG 2009  
All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Report: Ambrisentan (Vol ibris) for pulmonary arterial hypertension. April 2009  
<http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Ambrisentan%20%28Volibris%29%20PAH.pdf> (data dostępu 27.07.2012 r.)
- Badanie ankietowe AOTM 2007  
"Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce – istniejąca praktyka", badanie ankietowe przeprowadzone na zlecenie Agencji Oceny Technologii Medycznych (grudzień 2007 roku);  
[http://aotm.gov.pl/assets/files/publikacje-prezentacje/09.05.06\\_Badanie\\_Ankietowe\\_PL.pdf](http://aotm.gov.pl/assets/files/publikacje-prezentacje/09.05.06_Badanie_Ankietowe_PL.pdf)
- Badesch 2002  
Badesch DB., Bodin F., Channick RN., et al. Complete results of the first randomized, placebo-controlled study of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, in pulmonary arterial hypertension. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 2002. Vol. 63, Issue 4, pp 227-246
- Badesch 2011  
Badesch D.B., Feldman J., Keogh A. et al. ARIES-3: Ambrisentan Therapy in a Diverse Population of Patients with Pulmonary Hypertension. *Cardiovascular Therapeutics* 2011; 1-7
- Barst 2007  
Barst R.J. A review of pulmonary arterial hypertension: role of ambrisentan. *Vasc Health and Risk Management* 2007;3(1) 11-22
- BIA AOTM 2007  
Analiza wpływu na budżet pod tytułem: "Zastosowanie bozentanu, epoprostenolu, iloprostu, sildenafilu i treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce" przeprowadzona na zlecenie Agencji Oceny Technologii Medycznych (grudzień 2007 roku) [www.aotm.gov.pl/assets/files/publikacje-prezentacje/09.05.06\\_Analiza\\_Wplywu\\_na\\_Budzet.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/publikacje-prezentacje/09.05.06_Analiza_Wplywu_na_Budzet.pdf)
- CAMPHOR 2008  
Meads DM, McKenna SP, Doughty N, Das C, Gin-Sing W, Langley J, Pepke-Zaba J. The responsiveness and validity of the CAMPHOR Utility Index. *Eur Respir J.* 2008 Dec;32(6):1513-9. Epub 2008 Sep 3.
- CED 2010  
Committee to Evaluate Drugs (CED) AMBRISENTAN (Vol ibris®) 5mg and 10mg Tablets <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/volibris.pdf> (data dostępu 27.07.2012 r)
- CEDAC 2009  
CEDAC FINAL RECOMMENDATION and REASONS for RECOMMENDATION CEDAC Meeting – November 19, 2008 [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_volibris\\_complete-dec17-08.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_volibris_complete-dec17-08.pdf) (data dostępu 27.07.2012 r)
- Channick 2001  
Channick RN., Simonneau G., Sitbon O. et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001 Oct 6;358(9288):1119-23.
- Cheng 2008  
Cheng J.W. Ambrisentan for the management of pulmonary arterial hypertension. *Clin Ther.* 2008 May;30(5):825-833.
- ChPL Remodulin  
Charakterystyki Produktów Leczniczych Remodulin  
[http://www.urpl.gov.pl/drugs?drug\[slovo\\_kluczowe\]=Remodulin&drug\[nazwa\\_produkту\\_leczniczego\]=&drug\[podmiot\\_odpowiedzialny\]=&drug\[kod\\_atc\]=&drug\[numer\\_pozwolenia\]=&commit=Szukaj](http://www.urpl.gov.pl/drugs?drug[slovo_kluczowe]=Remodulin&drug[nazwa_produkту_leczniczego]=&drug[podmiot_odpowiedzialny]=&drug[kod_atc]=&drug[numer_pozwolenia]=&commit=Szukaj)
- ChPL Volibris  
Charakterystyka Produktu Leczniczego Volibris  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_lbrary/EPAR\\_Product\\_Information/human/000839/WC500053065.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_lbrary/EPAR_Product_Information/human/000839/WC500053065.pdf) (data dostępu 27.07.2012 r)
- Croxtall 2008  
Croxtall J.D., Keam S.J. Ambrisentan. *Drugs.* 2008;68(15):2195-204.
- Dranitsaris 2009  
Dranitsaris G. Mehta S. Oral therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension: A population-based cost-minimization analysis. *Applied Health Economics and Health Policy* (2009) 7:1 (43-59).
- Enright 2003  
Enright PL. *The Six Minute Walk Test. Respiratory Care* 2003;48(8):783-785.
- EPAR  
Raport oceniający EPAR – produkt leczniczy Vol ibris®.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_lbrary/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000839/WC500053060.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_lbrary/EPAR_Summary_for_the_public/human/000839/WC500053060.pdf) (data dostępu 27.07.2012 r)
- ESC 2009  
European Society of Cardiology European Respiratory Society (przy udziale International Society of Heart and Lung Transplantation)  
Źródło: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/30/20/2493.full.pdf+html> (data dostępu 27.07.2012 r)

	FDA Drug Safety Communication, Safety Labeling <a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245852.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245852.htm</a> Liver injury warning to be removed from Letairis (ambrisentan) tablets. <a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm233391.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm233391.htm</a> (Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - October 2010, March 2011 and February 2012). <a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm165575.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm165575.htm</a> <a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/EnforcementActivitiesbyFDA/WarningLettersandNoticeofViolationLettersToPharmaceuticalCompanies/ucm113105.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/EnforcementActivitiesbyFDA/WarningLettersandNoticeofViolationLettersToPharmaceuticalCompanies/ucm113105.pdf</a>
FDA	
Frampton 2011	Frampton J.E. Ambrisentan. <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> . 2011 Aug 1;11(4):215-26.
Gabler 2012	Gabler NB, French B, Strom BL. et al. Race and sex differences in response to endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. <i>Chest</i> . 2012 Jan;141(1):20-6.
Galie 2005	Galie N., Badesch D., Oudiz R. et al.: Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2005, 46:3:529-535.
Galie 2007	Galiè N., Hirani N., Manes A., et al. Long-term therapeutic outcomes in pulmonary arterial hypertension. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2007 23:SUPPL. 2 (S11-S18).
Galie 2008	Galie N., Olschewski H., Oudiz R., Torres F. et al.: Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter efficacy (ARIES) study 1 and 2. <i>Circulation</i> 2008;117:3010-3019.
Galie 2008	Galiè N., Rubin L Hoepfer M. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2008 Jun 21;371(9630):2093-100.
Galie 2009	Galie N, Manes A, Negro L et al.:A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension <i>European Heart Journal</i> (2009) 30, 394–403 doi:10.1093/eurheartj/ehp022
Garin 2009	Garin MC, Clark L, Chumney EC, Simpson KN, Highland KB. Cost-utility of treatments for pulmonary arterial hypertension: a Markov state-transition decision analysis model. <i>Clin Drug Investig</i> . 2009;29(10):635-46. doi: 10.2165/11317820-000000000-00000.
HAS 2008	Haute Autorite de Sante (Volibris); Commission de Transparence. Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. 16 juillet 2008 <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-08/ct-5603_volibris.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-08/ct-5603_volibris.pdf</a> (data dostępu 27.07.2012 r)
Health Canada 2008	SUMMARY BASIS OF DECISION (SBD) Pr VOLIBRIS ambrisentan, 5 mg and 10 mg, tablet GlaxoSmithKline Inc. Submission Control No. 113287 <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/sbd_smd_2008_vol_bris_113287-eng.pdf">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/sbd_smd_2008_vol_bris_113287-eng.pdf</a> (data dostępu 27.07.2012 r)
Hrometz 2008	Hrometz S.L., Shields K.M. Role of ambrisentan in the management of pulmonary hypertension. <i>Ann Pharmacother</i> . 2008;42(11):1653-9.
Humbert 2010	Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaïci A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Cottin V, Degano B, Jaïs X, Montani D, Souza R, Simonneau G. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. <i>Circulation</i> . 2010 Jul 13;122(2):156-63. Epub 2010 Jun 28.
IRF 2008	Institut for Rationel Farmakoterapi Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose <a href="http://www.irf.dk/en/reviews/volibris_ambrisentan.htm">http://www.irf.dk/en/reviews/volibris_ambrisentan.htm</a> (data dostępu 27.07.2012 r)
Kozielski 2007	<i>Kozielski J. Duszność w chorobach płuc. Przew Lek</i> 2007; 1: 45 47.
Liu 2009	Liu Ch., Chen J., Gao Y. et al. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2009, Issue 3. Art. No.: CD004434.
Martinez 2010	Martinez L., Paladio N. Ambrisentan (Volibris) en el tratamiento de la hipertension arterial pulmonar. [Ambrisentan (Volibris) in the treatment of pulmonary arterial hypertension] Barcelona: Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ) - formerly CAHTA. 2010
McGoon 2009	McGoon MD., Frost AE., Oudiz RJ. et al. Ambrisentan Therapy in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Who Discontinued Bozentan or Sitaxsentan Due to Liver Function Test Abnormalities. <i>Chest</i> 2009; 135:122-129.
McLaughlin 2003	McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ. et al. (Treprostinil Study Group). Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. <i>J Cardiovasc Pharmacol</i> . 2003 Feb;41(2):293-9.
Mutebi 2011	Mutebi A. Malone D. A bayesian multiple treatment comparison of pulmonary arterial hypertension drug classes based on the risk of mortality reported in clinical trials. <i>Value in Health</i> (2011) 14:3 (A35).
NCPE 2009	National Centre for Pharmacoeconomics February 2009 Assessment of the cost-effectiveness of ambrisentan (Volibris®) for the treatment of patients with Functional Class II or III Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/03/Ambrisentan-Volibris-summary.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/03/Ambrisentan-Volibris-summary.pdf</a> (data dostępu 27.07.2012 r)
NHSC 2007	National Horizon Scanning Centre. Ambrisentan (Volibris) for pulmonary arterial hypertension: horizon scanning technology briefing Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). 2007.
Obwieszczenie MZ – 28.06.2012 r.	OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.
Olschewski 2002	Olschewski H, Simonneau G, Galiè N. et al. (Aerosolized Iloprost Randomized Study Group.) Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. <i>N Engl J Med</i> . 2002 Aug 1;347(5):322-9.
Olschewski 2010	Olschewski H, Hoepfer MM, Behr J et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. <i>Respir Med</i> . 2010 May;104(5):731-40

Opis programu lekowego - obowiązującego	Załącznik do OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP) (ICD-10 I 27, I 27.0) <a href="http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_leki_28062012.pdf">http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_leki_28062012.pdf</a> (ostatni dostęp 22.08.2012 r.)
Oudiz 2006	Oudiz R.J., Torres F., Frost AE. et al. Aries a placebo controlled efficacy and safety study of ambrisentan in patients with pulmonary arterial hypertension [Abstract]. Chest. 2006. Vol. 130, 4 Suppl, pp. 121s.
Oudiz 2007	Oudiz R.J. Long-term ambrisentan therapy provides sustained benefit in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2007. Vol. 132, Issue 4, pp. 474a.
Oudiz 2009	Oudiz R.J., Galie N., Olschewski H. et al. Long-Term Ambrisentan Therapy for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:1971–81.
Oudiz 2011	Oudiz R, Shapiro S, Torres E. et al. ATHENA-1: Hemodynamic Improvements Following the Addition of ambrisentan to Background PDE5i Therapy in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Chest 2011, vol. 140 (4). Meeting Abstracts 905A (77TH Annual Meeting of the American College of Chest Physicians (ACCP). PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Ambrisentan, tablets, 5 mg and 10 mg, Volibris July 2009 <a href="http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/0D188A8FE1A52132CA2576550007A9EE/\$File/Ambrisentan%20VOLIBRIS%20GSK%20PBAC%20PSD%205-1%202009-07_GSK%20FINAL%20merged.pdf">http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/0D188A8FE1A52132CA2576550007A9EE/\$File/Ambrisentan%20VOLIBRIS%20GSK%20PBAC%20PSD%205-1%202009-07_GSK%20FINAL%20merged.pdf</a>
PBAC 2009	(data dostępu 27.07.2012 r)
Pepe 2012	Pepe C., Olimpio A., Meyer G., Machado M. Economic analysis of treatments for pulmonary arterial hypertension from the Brazilian public health system perspective. Value in Health 2012 15:4 (A120). <a href="http://english.prescrire.org/en/BB8F34615285CC90783E5BBA84EA962C/Telecharger.aspx">http://english.prescrire.org/en/BB8F34615285CC90783E5BBA84EA962C/Telecharger.aspx</a>
Prescrire 2009	(data dostępu 27.07.2012 r)
PTAC 2009	PTAC meeting held 13 & 14 August 2009 (minutes for web publishing) <a href="http://www.pharmac.govt.nz/2009/10/15/2009-08-14%20PTAC%20minutes%20for%20web%20publishing.pdf">http://www.pharmac.govt.nz/2009/10/15/2009-08-14%20PTAC%20minutes%20for%20web%20publishing.pdf</a>
Redmond 2009	(data dostępu 27.07.2012 r)
Redmond 2009	Redmond S. Bozkaya D. The cost effectiveness of ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension in Ireland. Value in Health (2009) 12:7 (A329).
RK nr 55/17/2010	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 55/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie tętniczej nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego ambrisentan (Volibris®)” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego
Rubin 2002	Rubin L.J., Badesch DB., Barst RJ. et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2002 Mar 21;346(12):896-903.
Rubin 2007	Rubin L.J., Simonneau G., Hoepfer M.M. et al. Bosentan improves hemodynamics in patients receiving background sildenafil treatment: results from early, a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension. Chest 2007. Vol. 132, Issue 4, pp. 487. <a href="http://meeting.chestpubs.org/cgi/content/abstract/132/4/487">http://meeting.chestpubs.org/cgi/content/abstract/132/4/487</a> , marzec 2012.
Ryerson 2010	Ryerson C.J., Nayar S. Swiston J.R. et al. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. Respiratory Research 2010 11:12.
Simonneau 2011	Simonneau G., Galie N., Hoepfer M.M. et al. An Interim Analysis Of Long-Term Outcomes In Patients Treated With Bosentan In The Double-Blind Or Open-Label Extension To The Early Trial [Abstract]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2011. Vol. 183, Issue Meeting Abstracts, pp. A5886.
Simonneau 2002	Simonneau G, Barst RJ, Galie N. et al. (Treprostinil Study Group). Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Mar 15;165(6):800-4.
Simonneau 2007	Simonneau G., Galie N., Hoepfer M.M. et al. Bosentan delays time to clinical worsening (TTCW) and improves haemodynamics in who class II pulmonary arterial hypertension (PAH) patients: EARLY study results [Abstract]. European Respiratory Journal 2007. Vol. 30, Issue Suppl 51, pp. 249s [1591].
SMC 2009	Scottish Medicines Consortium 10 October 2008 (data dostępu 27.07.2012 r) <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ambrisentan_Volibris_FINAL_October_2008_website.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ambrisentan_Volibris_FINAL_October_2008_website.pdf</a>
Strange 2011	Strange G. Keogh A. Dalton B. Gabbay E. Pharmacoeconomic evidence of bosentan for pulmonary arterial hypertension. Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (2011) 11:3 (253-263).
Szczekli k 2011	Torbicki A, Kurzyńska M. Nadciśnienie płucne w Szczekli k A.[red.] Choroby wewnętrzne, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011
Torres 2007	Torres F. Systematic review of randomised, double-blind clinical trials of oral agents conducted in patients with pulmonary arterial hypertension. Int J Clin Pract, October 2007, 61, 10, 1756-1765.
URPL 2012	Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia <a href="http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3415/original/DDL_Volibris.pdf?1342785658">http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3415/original/DDL_Volibris.pdf?1342785658</a> (data dostępu 27.07.2012 r)
Vega-Coca 2011	Vega-Coca M.D. Flores S. Bautista J. Budget impact of the implementation of a treatment protocol for pulmonary arterial hypertension in a referral hospital. Value in Health (2011) 14:7 (A372).
Yoshida 2011	Yoshida S., Shirato K., Shimamura R. et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of ambrisentan in Japanese adults with pulmonary arterial hypertension. Curr Med Res Opin. 2011;27(9):1827-34.
Zarządzenie NFZ 27/2012/DGL	Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) z załącznikami

Zukermann 2011      Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA. et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. Am J Cardiol. 2011 May 1;107(9):1381-5.

## 14. Załączniki

Zal. 1. [REDACTED]. Zastosowanie produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w [REDACTED] u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED]

Zal. 2. [REDACTED] Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan) w porównaniu z bozentanem (Tracleer®), iloprostem (Ventavis®), treprostynilem (Remodulin®) oraz duoterapią (syldenafil oraz iloprost) [REDACTED] u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań. [REDACTED]

Zal. 3. [REDACTED]. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania ambrisentanu (Volibris®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w [REDACTED] w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów. Analiza ekonomiczna. [REDACTED]

Zal. 4. [REDACTED] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Volibris (ambrisentan) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDACTED]