

## **Rekomendacja nr 63/2016**

**z dnia 14 października 2016 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Entresto  
(sakubitryl/walsartan) tabletki powł., 24 mg/26 mg, 28 tabl.  
powł.; Entresto (sakubitryl/walsartan) tabletki powł., 49 mg/51 mg,  
56 tabl. powł.; Entresto (sakubitryl/walsartan) tabletki powł., 97  
mg/103 mg, 56 tabl. powł. we wskazaniu: dorośli pacjenci z  
przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową  
lewej komory serca (LVEF $\leq$ 35%) oraz utrzymującymi się objawami  
choroby w klasie II – III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej  
na ACEi (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz  
antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w przebiegu  
ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu  
niewydolności serca.**

**Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:**

- Entresto (sakubitryl/walsartan) tabletki powł., 24 mg/26 mg, 28 tabl. powł., EAN 5909991245443;
- Entresto (sakubitryl/walsartan) tabletki powł., 49 mg/51 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245467;
- Entresto (sakubitryl/walsartan) tabletki powł., 97 mg/103 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245498;

we wskazaniu: dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq$ 35%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II – III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w przebiegu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca; w ramach nowej grupy limitowej z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt.

## Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dane wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii względem enalaprilu.

Dostępne jest jedno randomizowane badanie przeprowadzone na dużej populacji, gdzie Entresto wykazało istotną statystycznie przewagę względem enalaprilu między innymi dla takich punktów końcowych jak: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zgony ogółem, pogorszenie objawów wg NYHA o  $\geq 1$  klasę, nasilenie HF prowadzące do intensyfikacji leczenia.

Biorąc pod uwagę zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że stosowanie wnioskowanego leku w porównaniu z enalapilem, wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia niedociśnienia. Natomiast uwzględniając ciężkie zdarzenia niepożądane wnioskowaną interwencję cechowało wyższe ryzyko wystąpienia choroby serca. Zestawienie pozostałych zdarzeń niepożądanych w powyższych grupach nie wykazało różnic istotnych statystycznie bądź też wnioskowany lek okazał się bezpieczniejszy. Jednakże analizę kliniczną cechują pewne ograniczenia np. ponad połowa pacjentów w badaniu przyjmowała MRA oraz było wcześniej hospitalizowanych, natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów u których pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy BB oraz MRA, którzy w przeciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji. Dodatkowo zgodnie z wytycznymi klinicznymi w sytuacji nietolerancji ACEi powinno zastosować się ARB, dlatego też jako komparator powinno się uznać także leki z grupy ARB. Wnioskodawca nie przedstawił badań dla takiego porównania.

Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje na kosztową opłacalność interwencji niezależnie od przyjętego wariantu (z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka czy też nie) oraz perspektywy. Jednakże interpretując jej wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia jakimi się ona cechuje. Jednym z nich jest fakt, że zanim pacjent trafił do randomizowanej fazy badania PARADIGM-HF to wcześniej otrzymywał enalapril oraz sakubitryl/walsartan. Pacjenci, którzy nie tolerowali maksymalnej dawki podawanych leków nie byli włączani do dalszej fazy (randomizowanej części). Ograniczenie to dotyczy również części klinicznej, gdyż efekt uzyskany w badaniu można interpretować jako skuteczność interwencji u pacjentów, którzy tolerują maksymalną dawkę leku, a nie w populacji zgodnej z wnioskiem. Dlatego też zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca przedstawił instrument podziału ryzyka, który pozwoli na uzyskanie przedstawionych wyników poprzez zwrot kosztów za leczenie pacjentów nietolerujących maksymalnych dawek leku.

Dodatkowym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest przyjęcie w modelu 30-letniego horyzontu czasowego (interpretowany jako dożywotni). Badanie, na którym oparto model ekonomiczny posiadało okres obserwacji równy 27 miesięcy. W przypadku gdy w modelu wnioskodawcy horyzont czasowy zostanie zmieniony z dożywotniego na równy z czasem obserwacji w badaniu, to ICUR (z perspektywy NFZ/wspólnej) wzrośnie do około 732/735 tys. PLN/QALY bez RSS i 637/640 tys. PLN/QALY z RSS, czyniąc technologię nieefektywną kosztowo. Wyniku tego nie należy interpretować jako bardziej poprawnego od przedstawionego przez wnioskodawcę, ale jako jeden z wariantów analizy wrażliwości i pokazujący obszar niepewności.

Koszty płatnika przedstawione w analizie wpływu na budżet mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych, gdyż, mimo wykorzystania danych z trzech polskich rejestrów, uzyskano 3 różne oszacowania liczebności populacji.

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych z czego 7 pozytywnych, a 1 negatywną. Pozytywne wskazywały na skuteczność sakubitrylu/walsartanu w leczeniu pacjentów z przewlekłą objawową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową oraz na istotną statystycznie różnicę w redukcji ryzyka śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji związanych z niewydolnością serca na niekorzyść ACEi. Jednakże nawet pozytywne rekomendacje zwracały również uwagę na niepewności związane z badaniem PARADIGM-HF (tj. w badaniu brali udział młodszy pacjenci z większą tolerancją na sakubitryl/walsartan). Natomiast negatywną rekomendację uzasadniono potencjalnym zastosowaniem leku u pacjentów nie spełniających wymaganych kryteriów, tj. występowanie objawów choroby w klasie II-IV NYHA z LVEF $\leq$ 35% oraz stosowanie ACEi lub ARB w stałych dawkach, aczkolwiek dopuszczono możliwość finansowania leku u pojedynczych pacjentów spełniających określone kryteria diagnostyczne.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Entresto (sakubitryl/walsartan) tabletki powł., 24 mg/26 mg, 28 tabl. powł., EAN 5909991245443 – [REDACTED]
- Entresto (sakubitryl/walsartan) tabletki powł., 49 mg/51 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245467 – [REDACTED]
- Entresto (sakubitryl/walsartan) tabletki powł., 97 mg/103 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245498 – [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### Problem zdrowotny

Niewydolność serca (ICD-10: I50) (HF - ang. *heart failure*) to stan, w którym w wyniku zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju, bądź właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższeniu ciśnienia napełniania, co powoduje objawy kliniczne (zwłaszcza ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody). Wyróżnia się niewydolność świeżą, przemijającą, przewlekłą, skurczową i rozkurczową, lewokomorową i prawokomorową. Postacie te mogą współistnieć, a określona postać oznacza tylko przewagę jej objawów w obrazie klinicznym. Przewlekłą niewydolność serca (PNS) w zależności od przebiegu określa się jako stabilną, pogarszającą się lub niewyrównaną.

Niewydolność serca rozpoznaje się, gdy występują typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe oraz stwierdza się obiektywne cechy skurczowej (frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) < 40–45%) lub rozkurczowej dysfunkcji serca w warunkach spoczynkowych, zwykle za pomocą echokardiografii. Objawy przedmiotowe mogą nie występować we wczesnym stadium choroby, zwłaszcza w rozkurczowej PNS i u chorych leczonych diuretykami. Istotną przesłanką dysfunkcji jest zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych w osoczu, a także poprawa stanu klinicznego po leczeniu farmakologicznym typowym dla niewydolności serca.

Według szacunków w Europie i Ameryce Północnej HF występuje u 1-2% osób dorosłych, przy czym chorobowość zwiększa się gwałtownie po 75 r.ż. do 10-20% osób w wieku 70-80 lat.

Śmiertelność w objawowej dysfunkcji skurczowej lewej komory wynosi około 10% rocznie. Mediana czasu przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat.

### Alternatywna technologia medyczna

Podstawowymi lekami w terapii HF są leki z grup:

- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi – ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitor*);
- bloker receptora angiotensyny II (ARB – ang. *angiotensin II receptor blocker*) - w razie przeciwwskazań lub nietolerancji ACEi;
- leki beta-adrenolityczne (BB – ang. *beta blocker*)
- blokery (antagoniści) receptora mineralokortykoidowego (MRA – ang. *mineralocorticoid receptor antagonist*) – w przypadku utrzymujących się objawów choroby.

Z uwagi na to, że według wytycznych klinicznych i opinii ekspertów najczęściej stosuje się ACEi, natomiast ARB zalecane są w razie niepowodzenia leczenia lub nietolerancji ARB, należy przypuszczać, że w największym stopniu Entresto zastępować będzie leki z grupy ACEi (w mniejszym stopniu leki z grupy ARB). ACEi oraz ARB są refundowane w ramach następujących grup limitowych:

- 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone (poziom odpłatności – ryczałt);
- 45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone (poziom odpłatności – 30%).

### Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Entresto zawiera w swoim składzie dwie substancje czynne: sakubitryl oraz walsartan (SAK/WAL). Sakubitryl jest prolekiem Sacubitrilat (LBQ657), który hamuje działanie neprylizyny (obojętna endopeptydaza). Walsartan natomiast blokuje receptor angiotensyny II typu 1 (AT1). Poprzez hamowanie neprylizyny następuje zwiększenie stężenia peptydów natriuretycznych (NP) co może prowadzić do rozszerzenia naczyń, wydalania sodu z moczem i diurezy, zwiększenia wskaźnika przesączania kłębuszkowego i przepływu krwi przez nerki, zahamowania uwalniania reniny i aldosteronu, zmniejszenia aktywności układu współczulnego oraz działań zapobiegających przerostowi i włóknieniu.

Walsartan natomiast ma za zadanie zapobiegać długotrwałej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron, która mogłaby spowodować zwężenie naczyń, zatrzymanie sodu i płynów przez nerki, aktywację wzrostu i proliferacji komórek, a w konsekwencji nieprawidłową przebudowę układu sercowo-naczyniowego.

Zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Entresto, lek ten jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Natomiast wnioskowane wskazanie brzmi „Dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤35%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II–III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w przeciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca” Należy więc uznać, że populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskowane wskazanie skierowano do pacjentów z zaawansowanym stanem choroby.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Wnioskodawca oparł skuteczność terapii na 1 badaniu klinicznym, randomizowanym o podwójnym zaślepieniu, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Entresto w porównaniu z enalaprilem - PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure), które opisano w 5 publikacjach (McMurray 2014, Packer 2015, Desai 2015, Raport Novartis, raport z badania NCT01035255). Okres obserwacji w badaniu wynosił 27 miesięcy. Włączono do niego 8 399 pacjentów. Wiarygodność metodologiczna została oceniona na 4 z 5 możliwych punktów w skali Jadada (utrata punktu nastąpiła na skutek braku informacji na temat metody zaślepienia).

W badaniu użyto kwestionariusza Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Jest to 23-elementowy kwestionariusz opracowany w celu oceny stanu zdrowia pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. KCCQ umożliwia przedstawienie w sposób ilościowy istotnych klinicznie parametrów. Pytania w kwestionariuszu podzielone są na kilka domen, takie jak: ograniczenia fizyczne (pytanie 1); objawy – częstość (pytania 3, 5, 7, 9), nasilenie (pytania 4, 6, 8) oraz zmiany w czasie (pytanie 2); wiedza na temat objawów niewydolności serca i umiejętność radzenia sobie z nimi (pytania 10, 11); ograniczenie w funkcjonowaniu społecznym (pytanie 15) oraz jakość życia (pytania 12–14). Wszystkie pytania odnoszą się do okresu ostatnich dwóch tygodni. Kwestionariusz wypełnia pacjent, zaznaczając dla każdego pytania jedną z przytoczonych odpowiedzi, najlepiej opisującą jego aktualny stan. Punkty są sumowane w obrębie każdej domeny, uśredniane, a wynik jest wyrażony na 100-stopniowej skali, gdzie 1 oznacza najniższy poziom stanu zdrowia. Zmiana wyniku w czasie o co najmniej 5 pkt uznawana jest za istotną klinicznie.

Na ocenie stopnia pogorszenia wydolności czynnościowej opiera się klasyfikacja ciężkości PNS wg New York Heart Association (NYHA). Gdzie:

- I klasa – bez ograniczeń – zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje większego zmęczenia, duszności ani kołatania serca;
- II klasa – niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale zwykła aktywność powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność;
- III klasa – znaczne ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale aktywność mniejsza niż zwykła powoduje wystąpienie objawów;
- IV klasa – każda aktywność fizyczna wywołuje dolegliwości; objawy podmiotowe niewydolności serca występują nawet w spoczynku, a jakkolwiek aktywność nasila dolegliwości.

### Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania PARADIGM-HF stosowanie SAK/WAL w porównaniu z enalaprilem (ENA) wiązało się z istotnie statystycznie niższym:

- o 20% ryzykiem wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych – hazard względny (HR – ang. *Hazard ratio*) wyniósł 0,80 (95% CI: 0,71; 0,89), a liczba NNT (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) wyniosła 32 (95% CI: 22; 63), przy czym im większa jest liczba parametru NNT, tym moc interwencji w zakresie badanego zdarzenia jest słabsza;
- o 21% ryzykiem wystąpienia pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca – HR=0,79 (95% CI: 0,71; 0,89), a liczba NNT=36 (95% CI: 24; 77);
- o 20% ryzykiem wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca – HR=0,80 (95% CI: 0,73; 0,87), a liczba NNT=22 (95% CI: 16; 35)
- u osób stosujących MRA – o 15% ryzykiem wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca – HR=0,85 (95% CI: 0,76; 0,96);
- u osób nie stosujących MRA – o 26% ryzykiem wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca – HR=0,74 (95% CI: 0,65; 0,84);
- u pacjentów uprzednio hospitalizowanych – o 16% ryzykiem wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca – HR=0,84 (95% CI: 0,76; 0,93);
- u pacjentów uprzednio niehospitalizowanych - o 29% ryzykiem wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca – HR=0,71 (95% CI: 0,61; 0,84);
- o 16% ryzykiem wystąpienia zgonu ogółem – HR=0,84 (95% CI: 0,76; 0,93), a NNT= 36 (95% CI: 23; 85);
- ryzykiem wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych:
  - o zgon nagły – o 20 %, HR=0,80 (95% CI: 0,68; 0,94), a NNT=71 (95% CI: 41; 290);
  - o zgon w wyniku nasilenia niewydolności serca – o 21 %, HR=0,79 (95% CI: 0,64; 0,98), a NNT=117 (95% CI: 60; 3869);
  - o zgon domniemany z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV – ang. *cardiovascular*) – o 30 %, HR=0,70 (95% CI: 0,51; 0,95), a NNT=153 (95% CI: 81; 1483);
- ryzykiem hospitalizacji:
  - o ogółem – o 12%, HR=0,88 (95% CI: 0,82; 0,94), a NNT=27 (95% CI: 18; 62);
  - o z powodu HF ogółem – o 21 %, HR=0,79 (95% CI: 0,71; 0,89), a NNT=36 (95% CI: 24; 77);
  - o  $\geq 2$  hospitalizacje z powodu HF – o 29%, ryzyko względne (RR – ang. *Relative risk*) wynosiło 0,71 (95% CI: 0,59; 0,86), a NNT=62 (95% CI: 40; 140);
  - o na oddziale intensywnej terapii – o 13%, HR=0,87 (95% CI: 0,78; 0,98), a NNT=60 (95% CI: 32; 507);
  - o z przyczyn CV - o 12 %, HR=0,88 (95% CI: 0,81; 0,95), a NNT=34 (95% CI: 21; 96);
- częstością hospitalizacji, biorąc pod uwagę:

- liczbę hospitalizacji – o 16%, iloraz częstości (IRR – ang. *incidence rate ratio*) wynosił 0,84 (95% CI: 0,78; 0,91);
- liczbę hospitalizacji z powodu HF – o 23%, IRR=0,77 (95% CI: 0,67; 0,89);
- liczbę hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii – o 18%, IRR=0,82 (95% CI: 0,72; 0,94);
- liczbę hospitalizacji z przyczyn CV – o 16%, IRR=0,84 (95% CI: 0,76; 0,92);
- o 16% ryzykiem pogorszenia objawów wg NYHA o  $\geq 1$  klasę – RR=0,84 (95% CI: 0,70; 0,99), a NNT=95 (95% CI: 49; 1907);
- o 16% ryzykiem nasilenia HF prowadzącego do intensyfikacji leczenia – HR=0,84 (95% CI: 0,74; 0,94), a NNT=53 (95% CI: 30; 215);
- o 34% ryzykiem  $\geq 1$  wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR) – HR=0,66 (95% CI: 0,52; 0,85), a NNT=89 (95% CI: 54; 253).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla takich punktów końcowych jak:

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych:
  - zawał mięśnia sercowego;
  - udar mózgu;
  - domniemany nagły;
- zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe:
  - ogółem;
  - infekcja;
  - choroba nowotworowa;
  - choroba płuc;
  - choroba żołądkowo-jelitowa;
  - wypadek;
  - inny;
- zgon z nieznannej przyczyny;
- spadek punktacji KCCQ o  $\geq 5$  pkt.

W badaniu oceniano także stan zdrowia pacjentów przy pomocy kwestionariusza KCCQ. Po 8 miesiącach terapii odnotowano znamiennej statystycznie poprawę u pacjentów stosujących SAK/WAL w porównaniu z ENA w odniesieniu do średniej różnicy zmiany sumarycznego wyniku klinicznego kwestionariusza KCCQ jak (średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów wynosiła 1,64 (95% CI: 0,63; 2,65) i dla jego poszczególnych domen.

W badaniu zaobserwowano wyższą szansę wystąpienia poprawy objawów ocenianych wg NYHA w grupie pacjentów stosującej SAK/WAL w porównaniu z ENA:

- dla wariantu I - gdy zgon uznano jako pogorszenie objawów - szansa była wyższa dla czasów obserwacji po 4 i 8 miesiącach, po 1 roku oraz 2 i 3 latach o odpowiednio 26%, 34%, 38%, 47% i 51%;
- dla wariantu II - gdy zgon uznano jako utratę z badania - szansa była wyższa dla czasów obserwacji po 4 i 8 miesiącach, po 1 roku oraz 2 latach o odpowiednio 30%, 39%, 38% i 33%.

Natomiast, dla czasu obserwacji wynoszącego 3 lata w wariancie II (zgon jako utrata z badania), nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w występowaniu poprawy objawów ocenianych wg NYHA.

### Bezpieczeństwo

Biorąc pod uwagę zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, zgodnie z wynikami badania klinicznego stosowanie SAK/WAL w porównaniu z enalapilem (ENA) wiązało się z istotnie statystycznie:

- wyższym ryzykiem wystąpienia niedociśnienia:
  - objawowego – o 52%, RR=1,52 (95% CI: 1,35; 1,72), a liczba NNH (ang. *number needed to harm* - oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby u jednego pacjenta wystąpił niekorzystny punkt końcowy w określonym horyzoncie czasowym) wynosiła 20 (95% CI: 16; 28), przy czym im niższa jest liczba parametru NNH, tym dana interwencja jest gorsza;
  - objawowego ze skurczowym ciśnieniem krwi poniżej <90 mm Hg – o 91% RR=1,91 (95% CI: 1,40; 2,61), a NNH=78 (95% CI: 53; 149);
- niższym ryzykiem wystąpienia:
  - utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych – o 12%, RR=0,88 (95% CI: 0,78; 0,99), a NNT=67 (36; 737);
  - utraty z badania z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych – o 13%, RR=0,87 (95% CI: 0,76; 0,98), a NNT=82 (42; 6198);
  - utraty z badania z powodu zaburzenia czynności nerek – o 51%, RR=0,49 (95% CI: 0,32; 0,77), a NNT=142 (95% CI: 88; 366);
  - podwyższonego poziomu kreatyniny w osoczu ( $\geq 2,5$  mg/dl) – o 26%, RR=0,74 (95% CI: 0,60; 0,92), a NNT=88 (95% CI: 51; 316);
  - podwyższonego poziomu potasu w osoczu – o 23%, RR=0,77 (95% CI: 0,64; 0,93), a NNT=79 (95% CI: 46; 285);
  - kaszlu – o 21%, RR=0,79 (95% CI: 0,71; 0,89), a NNT=34 (95% CI: 23; 66).

Natomiast biorąc pod uwagę ciężkie zdarzenia niepożądane, stosowanie SAK/WAL w porównaniu do ENA wiązało się z istotnie statystycznie:

- większym ryzykiem wystąpienia choroby serca – o 54%, RR=1,54 (95% CI: 1,02; 2,31), a NNH=207 (95% CI: 107; 3528)
- niższym ryzykiem wystąpienia:
  - zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem) – o 36%, RR=0,64 (95% CI: 0,51; 0,81), a NNT=68 (95% CI: 45; 143);
  - zdarzeń niepożądanych raportowanych u  $\geq 1\%$  pacjentów w ramieniu lub wykazujących istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami (ogółem) – o 9%, RR=0,91 (95% CI: 0,87; 0,95), a NNT=22 (95% CI: 15; 42);
  - zgonu sercowego – o 25%, RR=0,75 (95% CI: 0,57; 0,99), a NNT=149 (95% CI: 76; 3888);
  - ostrej niewydolności serca – o 28%, RR=0,72 (0,53; 0,99), a NNT=166 (95% CI: 85; 4351);
  - omdlenia – o 36%, RR=0,64 (95% CI: 0,44; 0,93), NNT=171 (95% CI: 94; 1013);
  - zatrzymania akcji serca – o 45%, RR=0,54 (95% CI: 0,35; 0,84), a NNT=164 (95% CI: 97; 550);



- wstrząsu kardiogenego – o 50%, RR=0,50 (95% CI: 0,29; 0,87), a NNT=224 (95% CI: 126; 1029);
- kardiomiopatii zastoinowej – o 55%, RR=0,45 (95% CI: 0,23; 0,87), a NNT=266 (95% CI: 148; 1310);
- kardiomiopatii niedokrwiennej – o 64%, RR=0,36 (95% CI: 0,13; 0,997), a NNT=472 (95% CI: 242; 9984);
- zmęczenia – o 90%, RR=0,10 (95% CI: 0,01; 0,79), a NNT=471 (273; 1694);
- hiperkaliemii – o 59%, RR=0,41 (95% CI: 0,23; 0,71), a NNT=170 (95% CI: 106; 429).

Natomiast analizując wszystkie zdarzenia niepożądane występujące w badaniu PARADIGM-HF:

- znamienne częściej w grupie SAK/WAL wystąpiły: niedociśnienie, zawroty głowy i hipokaliemia.
- znamienne rzadziej wystąpiły: hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek, kaszel, niewydolność serca, duszność, zapalenie oskrzeli, nadciśnienie, niewydolność nerek, hiperurykemia, zgon sercowy, zaparcia i ostra niewydolność serca.

Dla pozostałych punktów nie przedstawionych powyżej nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

W ramach analizy bezpieczeństwa odnaleziono list do edytora, Galli 2014 w której autorzy piszą o możliwym zwiększeniu ryzyka choroby Alzheimera i nowotworów (badania na myszach i *in vitro*) w związku z zahamowaniem działania neprylizyny przez SAK. Neprylizyna odpowiedzialna jest między innymi za degradację amyloidu beta, który może gromadzić się w mózgu. Autorzy zwracają uwagę na potrzebę monitorowania pod kątem tych chorób pacjentów leczonych SAK/WAL.

Także Food and Drug Administration (FDA) odniosła się do ewentualnego zwiększenia ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera w związku z teoretyczną możliwością gromadzenia się amyloidu beta w mózgu, wynikającą z zahamowania działania neprylizyny. Częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z demencją (zdefiniowanych jako *dementia broad SMQ*) była podobna w obu grupach w badaniu PARADIGM-HF (2% w każdym ramieniu, HR=1,0 (95% CI: 0,8; 1,4)). Według FDA znaczenie kliniczne badań przedklinicznych, dwutygodniowego badania z udziałem zdrowych ochotników (gdzie podawanie LCZ696 spowodowało wzrost-beta amyloidu w płynie mózgowo-rdzeniowym) oraz 39-tygodniowego badania z udziałem małp, w którym nie wykazano akumulacji amyloidu beta w mózgu, jest niejasne. W opinii FDA nie było żadnej różnicy w częstości zdarzeń niepożądanych z związanych z demencją pomiędzy grupami pacjentów stosujących SAK/WAL i ENA, aczkolwiek takie zdarzenia nie zostały określone jako zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania i mogły zostać niezauważone lub niezgłoszone. W ocenie FDA ryzyko zaburzeń poznawczych jest niepewne, i nierozsądnym byłoby opóźnienie w zatwierdzeniu leku do stosowania przez FDA biorąc pod uwagę wielkość korzyści obserwowanych w badaniu PARADIGM-HF.

#### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- faza randomizowana badania PARADIGM-HF poprzedzona była okresami sekwencyjnego przyjmowania badanych terapii, a pacjenci którzy nie tolerowali maksymalnej dawki podawanych leków (zarówno ENA jak i SAK/WAL) nie byli włączani do fazy randomizowanej badania. W związku z tym do badania nie włączano pacjentów nietolerujących ACEi lub ARB w zalecanych docelowych dawkach, co może wskazywać na to, że populacja pacjentów w badaniu obejmowała populację o mniejszym stopniu nasilenia choroby niż wnioskowana;
- zgodnie z wytycznymi klinicznymi w sytuacji nietolerancji ACEi powinno zastosować się ARB, dlatego też jako komparator powinno się uznać także leki z grupy ARB. Wnioskodawca nie przedstawił badań dla takiego porównania.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto złożony punkt końcowy uwzględniający zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszą hospitalizację z powodu HF. W badaniu uczestniczyli pacjenci z 47 krajów, i należy zauważyć, że pomiędzy krajami występują znaczne różnice w warunkach i kryteriach hospitalizacji, a także warunkach życia, co może bezpośrednio wpływać na częstość hospitalizacji w danym kraju. W związku z tym wyniki uzyskiwane w warunkach polskich mogą być różne od tych uzyskanych w badaniu;
- w badaniu uczestniczyli pacjenci z I i IV klasą nasilenia choroby wg NYHA (449 osób), oprócz populacji wnioskowanej z nasileniem choroby w klasie II i III wg NYHA (którą obejmuje wniosek);
- 56% pacjentów w badaniu przyjmowało MRA, 60% było wcześniej hospitalizowanych podczas gdy wnioskuje się o refundację u pacjentów u których pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy BB oraz MRA, którzy w przeciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji – co wskazuje na mniejszy stopień zaawansowania choroby niż populacja docelowa wskazana we wniosku;
- kryteria włączenia pacjentów do badania uwzględniały pomiar stężenia peptydów natriuretycznych w surowicy krwi, natomiast w kryteriach populacji wnioskowanej nie odniesiono się do potrzeby oceny tego parametru w przypadku przejścia pacjenta z ACEi na SAK/WAL;
- zmiana wyniku w punktacji klinicznej KCCQ była oceniana po 8 miesiącach, natomiast brak jest oceny KCCQ po całym okresie leczenia (badania);
- analiza kliniczna została oparta o 1 randomizowane badanie kliniczne, gdzie komparatorem był enalapril, nie jest znana skuteczność kliniczna względem innych ACEi.

Wszystkie powyższe ograniczenia mogą spowodować, że wyniki przedstawione przez wnioskodawcę nie będą miały odzwierciedlenia w rzeczywistej praktyce klinicznej.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

Aktualnie próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach oceny ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym (obliczenia zostały przeprowadzone przy założeniu 30-letniego horyzontu czasowego, który może być interpretowany jako dożywotni) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent). W modelu uwzględniono dyskontowanie: koszty 5%, efekty 3,5%. Uwzględniono wyłącznie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty monitorowania choroby;
- koszty hospitalizacji;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – niedociśnienia.

Uwzględniając powyższe założenia ICUR wyniósł:

- w populacji ogólnej:
  - z perspektywy NFZ:
    - 117 833 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
    - 102 964 PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS;
  - z perspektywy wspólnej:
    - 117 714 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
    - 102 845 PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS;
- w populacji pacjentów uprzednio hospitalizowanych:
  - z perspektywy NFZ:
    - 114 715 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
    - 100 219 PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS;
  - z perspektywy wspólnej:
    - 114 615 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
    - 100 119 PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS.

Uwzględniając powyższe wartości ICUR cena progowa wnioskowanego leku wynosi:

- populacja ogólna:
  - perspektywa NFZ:
    - Entresto, 28 x 24 mg/26 mg – 290,25 PLN;
    - Entresto, 56 x 49 mg/51 mg – 580,49 PLN;
    - Entresto, 56 x 97 mg/103 mg – 580,49 PLN;
  - perspektywa wspólna:
    - Entresto, 28 x 24 mg/26 mg – 290,52 PLN;
    - Entresto, 56 x 49 mg/51 mg – 581,04 PLN;

- Entresto, 56 x 97 mg/103 mg – 581,04 PLN;
- populacja pacjentów uprzednio hospitalizowanych:
  - perspektywa NFZ:
    - Entresto, 28 x 24 mg/26 mg – 298,13 PLN;
    - Entresto, 56 x 49 mg/51 mg – 596,25 PLN;
    - Entresto, 56 x 97 mg/103 mg – 596,25 PLN;
  - perspektywa wspólna:
    - Entresto, 28 x 24 mg/26 mg – 298,36 PLN;
    - Entresto, 56 x 49 mg/51 mg – 586,73 PLN;
    - Entresto, 56 x 97 mg/103 mg – 586,73 PLN.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wartość ICUR ma: czas utrzymywania się efektów zdrowotnych (5 lat) oraz horyzont czasowy analizy (8 lat) – wartość ICUR wzrastała o 94%-84%.

W ramach analizy probabilistycznej wnioskodawca uwzględnił niepewność oszacowania wybranych parametrów modelu. Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej 58%-78% punktów znalazło się poniżej progu opłacalności dla analizy uwzględniającej populację ogólną i wariantu bez RSS/z RSS dla perspektywy NFZ/wspólnej. Natomiast w przypadku pacjentów uprzednio hospitalizowanych, od 62% do 80% punktów znalazło się poniżej progu opłacalności w wariantach bez RSS/z RSS dla perspektywy NFZ/wspólnej.


#### *Ograniczenia analizy*

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii, mają zastosowanie do oceny efektywności.

Dodatkowo na wiarygodność przedstawionych wyników ma wpływ fakt, że ze względu na brak danych długoterminowych założono, że efekt terapeutyczny związany z terapią SAK/WAL utrzymuje się dożywotnio. W ocenie Agencji efekt ten jest trudny do przewidzenia, z uwagi na brak danych dotyczących skuteczności długookresowej terapii SAK/WAL.

Natomiast na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- populacja pacjentów, do których adresowany jest oceniany lek, może odznaczać się gorszym rokowaniem, a co za tym idzie prognozowanym przeżyciem całkowitym krótszym niż wynikałoby to z przedstawionego badania klinicznego, na podstawie którego modelowane były wyniki w analizie ekonomicznej. Trzeba wziąć pod uwagę, że populację docelową stanowią pacjenci z utrzymującymi się objawami choroby w klasie II –III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w przeciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Tym samym jest to populacja pacjentów wcześniej nieskutecznie leczonych. Jednocześnie w badaniu dla Entresto uczestniczyli zarówno pacjenci wcześniej leczeni jaki i nieleczeni, co może faworyzować skuteczność wnioskowanego leku modelowaną na tej podstawie w analizie ekonomicznej, poprzez oczekiwane dłuższe przeżycie w tej grupie chorych, tj. wcześniej nie leczonych (dłużej utrzymujące się zyski zdrowotne związane z leczeniem). W populacji tej prognozowana mediana przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych zgodnie z danymi literaturowymi wynosi ok 6 lat. Warto przy tym zauważyć, że mediana przeżycia w modelu wnioskodawcy wyniosła 8,3 i 7,3 roku odpowiednio dla SAK/WAL i ENA;

- wnioskodawca założył utworzenie nowej grupy limitowej. Wątpliwości budzi sposób obliczania cen dla poszczególnych prezentacji leku. Wnioskodawca w obliczeniach przyjmuje dla każdej prezentacji leku inną dawkę dobową leku co wpływa na podział kosztów pomiędzy pacjenta a płatnika publicznego;
- ze względu na brak danych dotyczących udziałów poszczególnych hospitalizacji w Polsce, zużycie zasobów w zakresie hospitalizacji określono na podstawie badania PARADIGM-HF, więc może ono odbiegać od rzeczywistego;
- w modelu przyjęto upraszczające założenie, że pacjenci leczeni są SAK/WAL lub enalaprylem dożywotnio;
- śmiertelność z przyczyn niezwiązanych z układem sercowo-naczyniowym określono na poziomie jak w populacji ogólnej. W rzeczywistości śmiertelność pacjentów z HF może być wyższa;
- w modelu wnioskodawcy założono, że częstość hospitalizacji pozostaje na stałym poziomie, jednakże brak jest danych potwierdzających takie założenie;
- 
- jako komparator został wybrany ENA. Wybór ten jest zgodny z pozostałymi analizami wnioskodawcy. Należy jednak zauważyć, że komparatorem dla leku Entresto mogą być wszystkie preparaty z grupy ACEi i ARB, a ENA nie jest najtańszy w swojej grupie.

Wszystkie powyższe ograniczenia mogą spowodować, że wyniki przedstawione przez wnioskodawcę nie znajdą odzwierciedlenia w rzeczywistości płatnika publicznego.

#### *Obliczenia Agencji*

Z uwagi na wątpliwości związane z przyjętym w analizie ekonomicznej wnioskodawcy dożywotnim horyzontem czasowym, zdecydowano się uzupełnić analizę wnioskodawcy o dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości uwzględniający horyzont czasowy badania klinicznego PARADIGM-HF. Pozostałe parametry modelu pozostawiono bez zmian.

Przy uwzględnieniu horyzontu czasowego badania klinicznego (27 miesięcy) stosowanie preparatu Entresto zamiast ENA z perspektywy wspólnej / NFZ prowadzi do większych efektów zdrowotnych przy wyższych kosztach dla płatnika publicznego. Oszacowany ICUR wyniósł około 732 / 735 tys. PLN zł/QALY bez RSS i 637 / 640 tys. PLN zł/QALY z RSS, zarówno w przypadku perspektywy wspólnej jak i NFZ. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie refundowaną, dlatego też nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków

spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345).

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

W ramach oceny wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenci). W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty hospitalizacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów, którzy będą stosować Entresto wynosić będzie: 5 535 w 1 roku, 8 765 w 2 roku.

Uwzględniając powyższe założenia lek Entresto z perspektywy płatnika publicznego spowoduje wzrost wydatków w wysokości:

- bez uwzględnienia RSS:
  - 44,3 mln PLM w 1 roku;
  - 70,1 mln PLN w 2 roku;
- z uwzględnieniem RSS:
  - ████████ PLN w 1 roku;
  - ████████ PLN w 2 roku.

Ze względu na odpłatność ryczałtową pacjenta do leku Entresto, wyniki z perspektywy wspólnej różniły się nieznacznie od wyżej przedstawionych, dlatego odstąpiono od ich prezentacji w niniejszym dokumencie.

#### *Ograniczenia analizy*

U podstaw wiarygodnej analizy wpływu na budżet jest oszacowanie populacji jak najbliższe rzeczywistego, natomiast wartość przedstawiona przez wnioskodawcę może nie odzwierciedlać

rzeczywistości płatnika publicznego, gdyż wielkość populacji docelowej oszacowano bazując m.in. na danych z trzech polskich rejestrów, otrzymując w ten sposób 3 różne oszacowania. To w opinii Agencji potwierdza, że dokładna wartość populacji jest nieznaną.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- wartości rozpowszechnienia zostały oszacowane na podstawie rozpowszechnienia klopidoogrelu, w rzeczywistości rozpowszechnienie SAK/WAL w populacji docelowej może być inne;
- odsetek pacjentów hospitalizowanych został określony na podstawie statystyk JGP odnoszących się całkowitej populacji pacjentów z HF w Polsce (brak uwzględnienia szczegółowych kryteriów opisanych wnioskowanym wskazaniem do stosowania leku Entresto);
- przyjęto, że prawdopodobieństwo hospitalizacji pacjentów podczas terapii jest stałe w horyzoncie czasowym analizy, nie podając dowodów potwierdzających to założenie;
- podobnie jak w pozostałych analizach, komparatorem był ENA jako reprezentant ACEi, podczas gdy możliwe jest zastosowanie także innych leków.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Przed badaniem, na którym wnioskodawca oparł ocenę skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii, była przeprowadzona faza *run-in*, której celem było włączenie do głównej fazy pacjentów dobrze tolerujących wnioskowaną technologię. Dlatego też zasadnym wydaje się zaproponowanie przez wnioskodawcę RSS, który polegałby na odzwierciedleniu fazy *run-in* i zwrocie kosztów za leczenie u pacjentów, którzy ze względu na nietolerancję nie mogą stosować leku Entresto.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie, które ma na celu wygenerowanie oszczędności umożliwiających pokrycie kosztów refundacji preparatu Entresto, polega na zawarciu umowy podziału ryzyka (RSS) oraz wprowadzeniu na rynek leku generycznego zawierającego trastuzumab (grupa limitowa 1082.0) oraz leku generycznego zawierającego rytuksymab (grupa limitowa 1035.0).

Zgodnie z przedstawionymi wyliczeniami wnioskodawcy, wprowadzenie tych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych wydanych po dacie rejestracji leku Entresto, a odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne i Kolegium Lekarzy rodzinnych (PTK/KLR) z 2015 r. – w porównaniu z ENA prowadzi do istotnie większej redukcji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF. Terapia LCZ696 zmniejszyła objawy kliniczne i była dobrze tolerowana;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2016 – rekomendacja wskazuje, że pacjenci z objawami choroby, w klasie II-III NYHA, LVEF $\leq$ 40%, pomimo optymalnego leczenia – powinni otrzymywać sakubitryl/walsartan zamiast terapii opartej na ACEi lub ARB, o ile nie ma przeciwwskazań. Terapia może być także rozważona u pacjentów z objawami choroby w klasie IV NYHA;
- Canadian Cardiovascular Society (CCS) 2016:
  - o w przypadku utrzymywania się objawów choroby w klasie II-IV NYHA oraz z rytmem zatokowym  $\geq$ 70 uderzeń/min należy dodać iwabradynę oraz zamienić ACEi (lub ARB) na LZC696 (sakubitryl/walsartan);
  - o w przypadku utrzymywania się objawów choroby w klasie II-IV NYHA z rytmem zatokowym  $<$ 70 uderzeń/min lub migotaniem przedsionków lub z rozrusznikiem serca należy zamienić ACEi (lub ARB) na LZC696 (sakubitryl/walsartan);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016 – Sakubitryl/walsartan jest rekomendowany jako opcja leczenia objawowej przewlekłej HF jedynie u pacjentów:
  - o z objawami choroby w klasie II-IV NYHA;
  - o z LVEF  $\leq$ 35%;
  - o otrzymujących ACEi lub ARB w stałych dawkach.

W wytycznych zwraca się uwagę na możliwe działania niepożądane terapii z zastosowaniem sakubitrylu/walsartanu, tj. częstsze występowanie hipotensji, zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, hiperkaliemii, zawału serca, kaszlu, duszności, hiperurykemii oraz zaparc.

- American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society of America (ACC/AHA/HFSA) 2016 – w ramach leczenia jedną z rekomendowanych grup leków są inhibitory neprylizyny (ARNI) traktowane jako zamiennik ACEi lub ARB w przypadku objawów choroby w klasie II-III NYHA w celu dalszego obniżania zachorowalności i śmiertelności (klasa I, poziom dowodu: B). Nie powinny być stosowane równocześnie z ACEi lub w ciągu 36 godzin od ostatniej dawki ACEi (klasa III, poziom dowodu: B). ARNI nie powinny być stosowane u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie (klasa III, poziom dowodu: C);
- European Society of Cardiology (ESC) 2016 – Sakubitryl/walsartan jest rekomendowany jako zamiennik ACEi w celu dalszej redukcji ryzyka hospitalizacji i śmierci u pacjentów ambulatoryjnych z HF-REF z objawami choroby mimo zastosowania leczenia z wykorzystaniem ACEi, BB oraz MRA [klasa zaleceń I, jakość dowodów B]. Ponadto wytyczne wskazują, że w badaniu PARADIGM-HF porównującym stosowanie SAK/WAL z enalaprylem, odnotowywano częstsze występowanie objawowej hipotensji w grupie stosującej sakubitryl/walsartan. Istnieje także większe ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (w wytycznych zwrócono uwagę na możliwość zmniejszenia ryzyka występowania obrzęku w populacji pacjentów z badania PARADIGM-HF z powodu fazy run-in, z której wybrano osoby dobrze tolerujące terapię). Sakubitryl/walsartan pośrednio powoduje gromadzenie się amyloidu beta w mózgu, co może prowadzić do chorób neurodegeneracyjnych. Nie powinno się stosować sakubitrylu/walsartanu równocześnie z ACEi lub w ciągu 36 godzin od ostatniej dawki ACEi;
- Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) 2016 – stowanie ARNI należy rozważyć u chorych, u których utrzymują się objawy choroby (klasa II-IV NYHA) z LVEF  $\leq$ 35%, mimo zastosowania



podstawowego leczenia w maksymalnych dawkach. Należy przestrzegać następujących środków ostrożności podczas rozpoczynania terapii z użyciem sakubitrylu/walsartanu:

- leczenie powinno być prowadzone przez specjalistów w dziedzinie kardiologii;
- terapię należy rozpocząć od niskiej dawki leku;
- zalecane jest stałe kontrolowanie ciśnienia krwi, czynności nerek oraz objawów obrzęku naczynioruchowego;
- nie powinno się stosować ARNI równocześnie z ACEi lub w ciągu 36 godzin od ostatniej dawki ACEi klasa II-IV NYHA z LVEF  $\leq$ 35%, mimo zastosowania podstawowego leczenia w max dawkach;

- British Columbia Guidelines (BC) 2015 – wytyczne wskazały na możliwość zastosowania ARNI.

Wyżej wymienione rekomendacje są spójne pod kątem siły zaleceń i, o ile w zaleceniach wskazano siłę rekomendacji, są to głównie wysokiej jakości dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz.

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych:

- 7 pozytywnych:
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2016;
  - Haute Autorité de Santé (HAS) 2016;
  - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016;
  - NICE 2016;
  - National Centre for Pharmacoeconomics Ireland (NCPE) 2016;
  - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016;
  - Zorginstituut Nederland (ZN) 2016;
- 1 negatywną:
  - Danish Medicines Agency (DMA) 2016

W rekomendacjach pozytywnych, wskazuje się głównie na skuteczność sakubitrylu/walsartanu w leczeniu pacjentów z przewlekłą objawową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową oraz na istotną statystycznie różnicę w redukcji ryzyka śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji związanych z niewydolnością serca na niekorzyść ACEi. W rekomendacjach CADTH oraz NICE z 2016 r. dodatkowo zwraca się uwagę na niepewności związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii medycznej, m.in. populacja w badaniu PARADIGM-HF (tj. młodszy pacjenci z większą tolerancją na sakubitryl/walsartan) może różnić się od populacji docelowej, co może wiązać się z niższą skutecznością leku w praktyce klinicznej.

W rekomendacji negatywnej DMA zwrócono głównie uwagę na potencjalne stosowanie leku u pacjentów nie spełniających wymaganych kryteriów, tj. występowanie objawów choroby w klasie II-IV NYHA z LVEF  $\leq$ 35% oraz stosowanie ACEi lub ARB w stałych dawkach. Jednak dopuszczono możliwość finansowania sakubitrylu/walsartanu dla pojedynczych pacjentów w ściśle określonych przypadkach.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Entresto jest obecnie refundowany w 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Danii, Holandii, Niemczech, Norwegii, Szwajcarii, Szwecji i Wielkiej Brytanii. Wnioskowany lek nie jest finansowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*.

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.07.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1214.1.2016.MR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Entresto (sakubitryl/walsartan) tabletki powł., 24 mg/26 mg, 28 tabl. powł., EAN 5909991245443; Entresto (sakubitryl/walsartan) tabletki powł., 49 mg/51 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245467; Entresto (sakubitryl/walsartan) tabletki powł., 97 mg/103 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245498; we wskazaniu: dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq$ 35%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II – III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w przeciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca., na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 105/2016 z dnia 10 października 2016 roku w sprawie oceny leku Entresto (sakubitryl/walsartan kod EAN: 5909991245443, we wskazaniu: dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq$ 35%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II–III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 106/2016 z dnia 10 października 2016 roku w sprawie oceny leku Entresto (sakubitryl/walsartan kod EAN: 5909991245467, we wskazaniu: dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq$ 35%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II–III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 107/2016 z dnia 10 października 2016 roku w sprawie oceny leku Entresto (sakubitryl/walsartan kod EAN: 5909991245498, we wskazaniu: dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq$ 35%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II–III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2016 z dnia 10 października 2016 roku w sprawie oceny leku Entresto (sakubitryl/walsartan kod EAN: 5909991245443, we wskazaniu: dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq$ 35%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II–III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2016 z dnia 10 października 2016 roku w sprawie oceny leku Entresto (sakubitryl/walsartan kod EAN: 5909991245467, we wskazaniu: dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq$ 35%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II–III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 107/2016 z dnia 10 października 2016 roku w sprawie oceny leku Entresto (sakubitryl/walsartan kod EAN: 5909991245498, we wskazaniu: dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq$ 35%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II–III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi

(lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca

4. Raport nr OT.4350.17.2016. Wniosek o objęcie refundacją leku Entresto (sakubitryl/walsartan) we wskazaniu: dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq$ 35%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II – III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w przeciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Analiza weryfikacyjna.