



Rekomendacja nr 104 /2012

z dnia 12 listopada 2012 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Procoralan (iwabradyna), tabl. powlekane, 5 mg, 56 tabl., kod EAN 5909990340439, we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-androlitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹ rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Procoralan (iwabradyna), tabl. powl., 5 mg, 56 tabl., kod EAN 5909990340439, we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-androlitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości¹ i uważa za uzasadnione finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Procoralan (iwabradyna) we wnioskowanym wskazaniu.

Zastosowanie iwabradyny w populacji chorych określonej wskazaniem jest interwencją skuteczną, co wykazano w dobrej jakości randomizowanym badaniu klinicznym. Wyniki badania SHIFT pozwalają wnioskować, iż terapia iwabradyną w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu do leczenia standardowego wiązała się m.in. ze znamienym statystycznie zmniejszeniem częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca. Lek posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa.



Wyniki przedstawionej analizy ekonomicznej wskazują, że lek jest efektywny kosztowo, zarówno przy zastosowaniu zaproponowanego przez Wnioskodawcę mechanizmu podziału ryzyka, jak i bez niego. Próg opłacalności, określony na poziomie 3 x PKB *per capita* nie został przekroczony zarówno dla poziomu obowiązującego na dzień złożenia wniosku (99 543 PLN), jak i poziomu aktualnie obowiązującego (105 801 PLN).

Niewydolność serca jest chorobą o złym rokowaniu, a jej zaostrzenia są najczęstszą przyczyną hospitalizacji w Polsce i generują bardzo wysokie koszty. Z uwagi na istotny problem zdrowotny jakim jest niewydolność serca w Polsce, znaczące wydatki płatnika publicznego w związku z refundacją ocenianej technologii wydają się być uzasadnione.

Odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne, w tym *European Society of Cardiology 2012* oraz przedstawione opinie ekspertów, wskazują na zasadność stosowania iwabradyny w omawianym wskazaniu.

Jednocześnie, Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady, nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w przedmiotowym kształcie, jako generującego niewspółmiernie wysokie koszty dla płatnika publicznego.

Omawiany produkt leczniczy powinien być dostępny za odpłatnością ryczałtową w ramach odrębnej, nowej grupy limitowej obejmującej jedynie dany produkt.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Procoralan (iwabradyna), tabl. powł., 5 mg, 56 tabl., kod EAN 5909990340439, we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-androlitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane.

Zgodnie z wnioskowaną kategorią dostępności refundacyjnej, lek ma być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Deklarowany poziom odpłatności- ryczałt. Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto w kwocie [REDACTED]

Problem zdrowotny

Przewlekła niewydolność serca jest zaburzeniem funkcji mięśnia sercowego, wynikającym z jego nieprawidłowej budowy lub czynności, co doprowadza do upośledzenia dostarczania tlenu do tkanek organizmu. Do objawów przedmiotowych pozwalających na rozpoznanie choroby należą: duszność, obrzęki wokół kostek, zmęczenie. Stopień zaawansowania niewydolności serca (wyróżnia się cztery stopnie) określa się na podstawie klasyfikacji NYHA (*New York Heart Association*).

Niewydolność serca jest chorobą o złym rokowaniu, a jej zaostrzenia są najczęstszą przyczyną hospitalizacji w Polsce i generują coraz wyższe koszty. Spośród wszystkich chorych na niewydolność serca, rocznie umiera około 10% (50% chorych w IV klasie NYHA). Mediana czasu przeżycia od pojawiania się objawów wynosi 6 lat. Rokowanie zależy między innymi od stopnia zaawansowania objawów.

Do czynników etiopatogenetycznych należą: choroba wieńcowa (najczęstsza przyczyna rozwoju niewydolności serca), nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, wady zastawkowe, wcześniejsza infekcja wirusowa, naużywanie alkoholu, chemioterapia oraz przyczyny genetyczne i idiopatyczne.

Typowe objawy podmiotowych choroby to: duszność, ortopnoe, napadowa duszność nocna, mniejsza tolerancja wysiłku, znużenie, zmęczenie, wydłużony czas odpoczynku po wysiłku fizycznym, obrzęk wokół kostek. Do objawów charakterystycznych przedmiotowych zaliczane są: podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, refluks wątrobowo-szyjny, trzeci ton serca, szmer sercowy, przemieszczenie w lewo uderzenia koniuszkowego.

Niewydolność serca rozpoznawana jest po zebranych wywiadzie i badaniu klinicznym. Wśród najbardziej użytecznych badań wymienia się elektrokardiografię i echokardiografię, które umożliwiają przed wszystkim ocenę rytmu serca pacjenta oraz określenie częstości pracy serca. Wskazane jest także przeprowadzenie badania mającego na celu identyfikację etiologii niewydolności serca.

Za jedyną formą wyleczenia choroby uznawana jest transplantacja serca. Celem farmakologii oraz leczenia za pomocą urządzeń wszczepialnych jest przerwanie patofizjologicznego błędnego koła, opóźnienie niekorzystnego remodelingu mięśnia sercowego, poprawa jakości życia, prewencja przedwczesnego zgonu, zmniejszenie liczby zaostrzeń i hospitalizacji. Kluczową rolę w leczeniu farmakologicznym odgrywają obecnie beta-adrenolityki i leki z grupy hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I) lub antagoniści receptora dla angiotensyny (ARB). Ważnymi lekami są również leki z grupy antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego i diuretyki. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2012 roku, w algorytmie leczenia pacjentów z niewydolnością serca uwzględniono iwabradynę, której stosownie w ocenie ESC należy rozważyć u chorych z wyrzutową frakcją lewej komory $\leq 35\%$, w klasie czynnościowej NYHA II-IV, którzy otrzymują ACE-I/ARB, beta-adrenolityk i antagonistę receptora mineralokortykosteroidowego w pełnej lub największej tolerowanej dawce oraz którzy mają rytm zatokowy o częstości $\geq 70/\text{min}$ w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby².

Opis wnioskowanego świadczenia

Iwabradyna, substancja czynna produktu Procoralan, to lek o swoistym działaniu zmniejszającym częstość pracy serca przez wybiórcze i swoiste działanie na prąd I_f rozrusznika serca, który kontroluje samoistną depolaryzację węzła zatokowego w okresie rozkurczu i reguluje częstość pracy serca. Lek nie ma wpływu na czas przewodnictwa w przedsionkach, węzle przedsionkowokomorowym lub komorach serca, ani na kurczliwość mięśnia sercowego lub repolaryzację komory (działa wyłącznie na węzeł zatokowy)².

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Procoralan działa przede wszystkim poprzez zmniejszenie częstości pracy serca o kilka uderzeń na minutę, co prowadzi do zmniejszenia zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, szczególnie gdy bardziej prawdopodobne jest wystąpienie napadu bólu dławicowego. W ten sposób lek pomaga kontrolować i zmniejszać liczbę napadów bólu dławicowego. Ponieważ zwiększona częstość akcji serca niekorzystnie wpływa na czynność serca i rokowanie odnośnie przeżycia u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, swoiste działanie iwabradyny, zmniejszające częstość akcji serca, pomaga ponadto poprawić czynność tego narządu oraz rokowanie odnośnie przeżycia³.

Postacią farmaceutyczną leku są tabletki powlekane do podawania doustnego. Lek dopuszczono do obrotu przez European Medicines Agency (EMA) w 2005 roku. Do wskazań zarejestrowanych, oprócz wnioskowanego, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) należą: leczenie objawowe przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u dorosłych z chorobą niedokrwienną serca, z prawidłowym rytmem zatokowym. Iwabradyna jest wskazana u dorosłych z nietolerancją lub z przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków lub w skojarzeniu z beta-adrenolitykami u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą optymalnej dawki beta-adrenolityku i u których częstość akcji serca jest większa niż 60 uderzeń na minutę.

W przypadku przewlekłej niewydolności serca, leczenie należy rozpoczynać tylko u pacjentów ze stabilną niewydolnością serca. Przed rozważeniem leczenia iwabradyną niewydolność serca musi być ustabilizowana. Lek należy stosować z ostrożnością u pacjentów z niewydolnością serca IV stopnia (według klasyfikacji NYHA) z uwagi na ograniczoną ilość danych dla tej populacji.

Przyjmując za wyjściową populację [REDAKTOWANE] chorych leczonych z powodu niewydolności serca oraz uwzględniając odsetek chorych spełniających kryteria do stosowania leku ze wskazania rejestracyjnego (z uwzględnieniem częstości rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min), docelową liczbę chorych oszacowano na [REDAKTOWANE].

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi ESC 2012 (również zaleceniami Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego), w leczeniu skurczowej niewydolności serca, zalecane jest stosowanie Inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokerów receptora angiotensyny (ARB) jeśli inhibitory ACE nie są tolerowane, w skojarzeniu z beta-adrenolitykami (beta-blokerami). W przypadku nieskutecznego leczenia inhibitorami ACE (lub ARB) i beta-adrenolitykami (utrzymywanie się II-IV klasy według klasyfikacji NYHA), zaleca się stosowanie blokerów receptora mineralokortykoidowego (MRA). U chorych z rytmem zatokowym i LVEF $\leq 45\%$, którzy nie tolerują beta-blokerów rozważyć można zastosowanie digoksyny w skojarzeniu z inhibitorem ACE (lub ARB) oraz MRA (lub ARB). Leczenie digoksyną może być także rozważone u chorych z LVEF $\leq 45\%$ i utrzymującymi się objawami niewydolności serca (NYHA II-IV) pomimo leczenia beta-adrenolitykami, inhibitorami ACE (lub ARB) oraz MRA (lub ARB).

W opinii ekspertów, w leczeniu niewydolności serca zalecane jest stosowanie kilku leków, ze wskazaniem na: inhibitory ACE, a przy złej tolerancji: antagonistów receptora angiotensynowego (ARB), beta-adrenolityki, leki moczopędne, antagonistów receptora mineralokortykoidowego, a przy HR ≥ 70 /min iwabradynę.

Większość ekspertów stwierdziła, że nie istnieje technologia medyczna, która w praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona (całkowicie lub częściowo) przez iwabradynę, jeśli zostałaby ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu.

Wobec powyższego, wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę - kontynuacja leczenia standardowego bez iwabradyny - uznano za zasadny². Również według przywołanych przez wnioskodawcę danych *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), takie leczenie standardowe stanowi komparator odpowiedni dla iwabradyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca².

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego analizy klinicznej wnioskodawcy włączono cztery pierwotne badania RCT, w których oceniano skuteczność kliniczną iwabradyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca: CARVIVA HF, Kanorski 2011, Mansour 2011, SHIFT. Tylko jedno badanie (SHIFT) charakteryzowało się dobrą jakością w skali Jadad (uzyskało 4 pkt na możliwych do uzyskania 5 pkt). Pozostałe badania uzyskały 1-2 pkt, co wynikało m.in. z otwartego charakteru badania, braku zaślepienia lub braku informacji o zaślepieniu, braku opisu metod randomizacji, niewystarczającego opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. W związku z powyższym wnioskowanie na podstawie wyników tych badań jest ograniczone niepewnością ze względu na niską ich jakość oraz niewielką liczebność populacji pacjentów włączonych do badania.

W badaniu SHIFT (badanie typu superiority, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie) porównywano iwabradynę (w dawce 5 mg/2xd przez pierwsze 2 tyg., następnie w dawce 7,5 mg/2xd^a) z leczeniem standardowym vs placebo (leczenie standardowe bez iwabradyny).

^a chyba że spoczynkowa częstość rytmu serca (ang. *heart rate, HR*) była ≤ 60 uderzeń/min; jeżeli częstość rytmu serca była pomiędzy 50 a 60 uderzeń/min, dawka iwabradyny była utrzymywana na poziomie 5 mg/2xd; jeżeli spoczynkowa częstość rytmu serca była < 50 uderzeń/min lub chory miał objawy związane z bradykardią, dawkę zmniejszono do 2,5 mg/2xd;

Do analizy skuteczności w badaniu SHIFT włączono 6 505 chorych (wykluczono 7 chorych, których dane nie były dostępne oraz 46 chorych z ośrodków usuniętych z badania z powodu nieprawidłowych danych wykrytych podczas kontroli). Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 22,9 miesiąca.

Wyniki badania SHIFT dla subpopulacji chorych z częstością akcji serca ≥ 75 uderzeń/min. (wskazanie wnioskowane) opracowano w oparciu o analizę *post hoc*. Do obserwacji włączono 4 150 chorych z częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min., średni okres obserwacji chorych wynosił 22,5 miesiąca.

Wykazano, iż w populacji chorych z częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min. leczenie iwabradyną w porównaniu do podania placebo wiązało się z istotną statystycznie przewagą dotyczącą:

- zmniejszenia o 24% częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca (HR=0,76 [95%CI: 0,68; 0,85], $p < 0,0001$);
- zmniejszenia o 17% częstości występowania zgonu niezależnie od przyczyny (HR=0,83 [95%CI: 0,72; 0,96], $p = 0,0109$);
- redukcji o 17% częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,83 [95%CI: 0,71; 0,97], $p = 0,0166$);
- zmniejszenia o 39% częstość występowania zgonu z powodu niewydolności serca (HR=0,61 [95%CI: 0,46; 0,81], $p = 0,0006$);
- zmniejszenia o 18% częstości występowania hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny (HR=0,82 [95%CI: 0,75; 0,90], $p < 0,0001$);
- redukcji o 30% częstości występowania hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (HR=0,70 [95%CI: 0,61; 0,80], $p < 0,0001$);
- zmniejszenia o 21% częstości występowania hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,79 [95%CI: 0,71; 0,88], $p < 0,0001$);
- większej redukcji częstości rytmu serca (MD=11,80 [95%CI: 11,11; 12,49] uderzeń/min, $p < 0,00001$).

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną ocenianej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacją z CHPL, badania kliniczne nad działaniem iwabradyny przeprowadzono na grupie prawie 14 000 uczestników. Stwierdzono, że najczęściej występujące działania niepożądane iwabradyny- zaburzenia widzenia i bradykardia- związane są z dawką leku i jego działaniem farmakologicznym. Do często zgłaszanych podczas badań klinicznych działań niepożądanych należały: ból głowy, zazwyczaj podczas pierwszego miesiąca leczenia; zawroty głowy, prawdopodobnie związane z bradykardią; niewyraźne widzenie; bradykardia; blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużony odstęp PQ w zapisie EKG); niekontrolowane ciśnienie tętnicze. Zaburzenia widzenia (jako przemijające wrażenia widzenia silnego światła w ograniczonej części pola widzenia), opisywane jako lekkie lub umiarkowane, zgłaszało 14,5% pacjentów. Wszystkie zaburzenia widzenia w postaci wrażenia widzenia silnego światła ustępowały podczas leczenia (77,5%) lub po jego zakończeniu³.

W przedłożonej przez Wnioskodawcę analizie klinicznej, wnioskowanie na temat bezpieczeństwa oparto na wynikach randomizowanego badania klinicznego SHIFT. Na podstawie wyników analizy *post hoc* populacji pacjentów z częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min, można stwierdzić, iż zdarzenia niepożądane występujące częściej w grupie pacjentów przyjmujących iwabradynę w porównaniu do grupy pacjentów poddanych leczeniu standardowemu obejmowały: zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie, występowanie bradykardii objawowej, występowanie bradykardii bezobjawowej, występowanie migotania przedsionków, występowanie fosfenów, występowanie niewyraźnego widzenia. Zdarzenia niepożądane występujące rzadziej w grupie pacjentów przyjmujących iwabradynę w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących standardowe leczenie obejmowały: zdarzenia niepożądane łącznie, ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, niewydolność serca. Wnioskodawca, oprócz analizy klinicznej przedstawił również

poszerzoną analizę bezpieczeństwa. Wyniki analizy bezpieczeństwa są spójne z danymi zamieszczonymi w ChPL.

Autorzy analizy bezpieczeństwa przedstawili również informację

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analizę ekonomiczną Wnioskodawcy przeprowadzono w celu oceny opłacalności stosowania iwabradyny (Procoralan) zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością serca II do IV według skali NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej i rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w porównaniu ze standardowym leczeniem bez stosowania iwabradyny w ocenianym wskazaniu.

Na analizę ekonomiczną składały się analiza kosztów-użyteczności oraz analiza wrażliwości. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

[REDAKTOWANE]

Dane o skuteczności zaczerpnięto z analizy efektywności klinicznej.

Wyniki przedstawionej analizy wskazują, iż średni efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość, przypadający na jednego pacjenta z przewlekłą niewydolnością serca II do IV według skali NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej i rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym wyniósł [REDAKTOWANE] QALY oraz

■ QALY w grupie leczenia standardowego. Różnica w efektach na korzyść leczenia z zastosowaniem iwabradyny wyniosła ■ QALY.

Wnioskodawca przedstawił analizę ekonomiczną z uwzględnieniem zaproponowanych instrumentów dzielenia ryzyka jako analizę podstawową oraz bez uwzględnienia RSS - analiza uzupełniająca.

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

[Redacted text block]

Cena progowa

Oszacowanie ceny progowej przedstawione przez autorów analizy jest oszacowaniem nieprawidłowym ze względu na przyjęcie niewłaściwych założeń. Kalkulator przekazany przez Wnioskodawcę służący do wyliczania cen progowych jest zablokowany hasłami, co uniemożliwiło sprawdzenie poprawności oszacowanych przez wnioskodawcę cen progowych, a co za tym idzie, weryfikacja danych wejściowych do analizy progowej odnoszących się do wyliczonych wcześniej w analizie ekonomicznej kosztów ICUR była utrudniona.

Mając na uwadze powyższe zdecydowano się przedstawić obliczenia własne Agencji.

Jednocześnie, w związku z publikacją na stronie internetowej GUS, informacji o obwieszczeniu Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008-2010 w Polsce, który został określony na kwotę 35 267 zł (powyższe wskazuje na nowy próg opłacalności – 105 801 zł), poniżej przedstawiono oszacowania ceny progowej według Agencji (wariant DDD, tj. 10mg iwabradyny/dobę), z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ +pacjent). Poniższa tabela zawiera oszacowania dla dotychczas obowiązującego proggu, jak również nowego, aktualnego.

Perspektywa NFZ dla DDD=10 mg:

Dawka opakowanie	Cena zbytu netto	Koszt NFZ	ICUR	dla 99 543 PLN		dla 105 801 PLN	
				Cena progowa		Cena progowa	Cena progowa
Refundowane dwa opakowania przy założeniu podstawy limitu na dawce 7,5 mg/56 tabl.							
Cena obliczona dla każdego kodu EAN po cenie zbytu netto dostosowanej z wniosku							

- o Perspektywa wspólna NFZ+pacjent dla DDD=10 mg:

Dawka opakowanie	Cena zbytu netto	Cena detaliczna brutto	ICUR	dla 99 543 PLN		dla 105 801 PLN	
				Cena progowa		Cena progowa	
Refundowane dwa opakowania przy założeniu podstawy limitu na dawce 7,5 mg/56 tabl							

Zmiana progu opłacalności (do poziomu 105 801 PLN) dla każdego z wariantów w analizie ekonomicznej (DDD lub dodatkowego PDD) i dla każdej z perspektyw (NFZ lub wspólnej) nie zmienia wniosku dotyczącego opłacalności ww. technologii.

Dla każdego z prezentowanych wariantów (DDD i dodatkowego jakim był PDD) oraz dla obu perspektyw nie przekroczono zarówno progu opłacalności określonego na poziomie 99 543 PLN (dotychczas obowiązującego), jak również określonego na poziomie 105 801 PLN (aktualnego).

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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna przedstawiona przez Wnioskodawcę zawiera randomizowane badania dowodzące wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ refundacji iwabradyny (Procoralan) we wnioskowanym wskazaniu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) .

Wpływ na wydatki wyznaczono jako różnicę pomiędzy wydatkami generowanymi w ramach scenariusza aktualnego, stanowiącego przedłużenie aktualnej sytuacji przedmiotowych produktów leczniczych (oraz innych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu) na lata horyzontu czasowego a wydatkami generowanymi w ramach scenariusza nowego, wyznaczonego prognozą zmian w systemie ochrony zdrowia, wynikających z wprowadzenia finansowania przedmiotowych produktów leczniczych we wnioskowanym wskazaniu.

Przyjęto perspektywę [redacted] oraz [redacted] oraz [redacted] horyzont czasowy. Dodatkowo, w celu pełnego przedstawienia dynamiki rynku (stopniowe rozpoczynanie terapii przez chorych i osiągnięcie docelowego rozkładu poszczególnych dawek leku w czasie) przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w [redacted] letnim horyzoncie czasowym.

Autorzy analizy przedstawili dwa scenariusze:

scenariusz istniejący

scenariusz nowy

W analizie przyjęto, że liczebność populacji docelowej wynosi [redacted] pacjentów w pierwszym roku, [redacted] w drugim roku finansowania oraz [redacted] pacjentów w trzecim roku finansowania. Założono proporcjonalny miesięczny przyrost liczby chorych rozpoczynających leczenie iwabradyną w ciągu 2 lat od wprowadzenia finansowania leku. Według Wnioskodawcy, osiągnięcie docelowej liczby chorych kwalifikujących się do leczenia nastąpi w ostatnim miesiącu 2. roku od wprowadzenia finansowania iwabradyny.

Należy zaznaczyć, iż rozważana populacja może być wyższa, co potwierdzają informacje otrzymane od ekspertów klinicznych, oraz ogólne dane dotyczące liczby pacjentów z niewydolnością serca leczonych na terenie Polski otrzymane od Prezesa NFZ.

Wyniki analizy Wnioskodawcy wskazują, że w sytuacji wprowadzenia przedmiotowego produktu leczniczego do finansowania ze środków publicznych, należy oczekiwać wzrostu nakładów płatnika generowanych leczeniem przedmiotowej populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca II do IV według skali g NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej i rytmem zatokowym u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Rekomendacje kliniczne

Według ESC 2012 (ang. *European Society of Cardiology*), zastosowanie iwabradyny powinno być rozważone celem zmniejszenia ryzyka hospitalizacji w wyniku zaostrzenia niewydolności serca u chorych z rytmem zatokowym, LVEF $\leq 35\%$, częstością rytmu serca ≥ 70 uderzeń/min i utrzymującymi się objawami niewydolności serca (według klasyfikacji NYHA II-IV) mimo leczenia z zastosowaniem optymalnych (ang. *evidence-based dose*) dawek beta-blokerów (lub maksymalną tolerowaną dawką), inhibitorem ACE (lub ARB) i MRA (lub ARB), klasa zalecenia IIa (dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością; technologia powinna być rozważona), poziom wiarygodności B (dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych). Leczenie może być również rozważone w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzonej niewydolności serca u chorych z rytmem zatokowym, LVEF $\leq 35\%$ i częstością rytmu serca ≥ 70 uderzeń/min, którzy nie tolerują leczenia beta-adrenolitykami. Chorzy powinni otrzymywać także inhibitor ACE (lub ARB) i MRA (lub ARB). Klasa zalecenia IIb (przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie; technologia może być rozważona), poziom wiarygodności C (uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów).

W opinii NICE 2012 (ang. *National Institute for health and Clinical Excellence*), iwabradyna powinna być stosowana zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem tj. u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca klasy II-IV NYHA, częstością akcji serca ≥ 75 uderzeń/min., rytmem zatokowym, w leczeniu skojarzonym z terapią standardową, obejmującą ACE-I, betablokery lub antagonistów aldosteronu. Terapię można rozpocząć po czterotygodniowym okresie stabilnej terapii standardowej. Uznano, że terapia iwabradyną w skojarzeniu ze standardową posiadała możliwy do kontrolowania profil działań nieporządkanych w populacji objętej procedurą pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Wskazano także na niepewność skuteczności terapii iwabradyną ze wzrostem dawki beta-blokerów oraz w populacji chorych z niewydolnością serca IV klasy NYHA. Zauważono, że wyniki badania SHIFT dla subpopulacji chorych z częstością akcji serca ≥ 75 uderzeń/min. należy interpretować ostrożnie, z uwagi na to, że zostały opracowane na podstawie analizy *post hoc*.

Interface Prescribing and New Therapies Subgroup, Greater Manchester Medicines Management Group GMMMG 2011, zaleca terapię iwabradyną jedynie u chorych spełniających kryteria uwzględnione w badaniu SHIFT- np. częstość akcji serca powyżej 70 uderzeń/min, LVEF $\leq 35\%$ (ponieważ skuteczność terapii u pozostałych pacjentów nie została potwierdzona). Iwabradyna może być odpowiednia jako uzupełnienie optymalnej terapii beta-blokerami/inhibitorami ACE, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającego zmniejszenia częstości akcji serca lub u których beta-blokery są przeciwwskazane lub nie są tolerowane, ale którzy w dalszym ciągu mają wysoką częstość tętna.

Cardiac Society of Australia and New Zeland 2011 zaleca rozważenie podawania iwabradyny u chorych z przewlekłą niewydolnością serca i upośledzeniem funkcji skurczowej serca i niedawno hospitalizowanych, z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca utrzymuje się na poziomie ≥ 70 uderzeń/min. mimo podawania maksymalnej dawki beta-adrenolityków (klasa zalecenia B: niewielka ilość danych pochodzących z badań randomizowanych lub z wysokiej jakości badań nierandomizowanych).

Rekomendacje refundacyjne

Konsorcjum SMC 2012 (ang. *Scottish Medicines Consortium*), rekomenduje stosowanie iwabradyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca klas II-IV NYHA z upośledzeniem funkcji skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym i częstością rytmu ≥ 75 uderzeń na minutę, w połączeniu ze standardową terapią z beta-blokerami lub kiedy terapia beta-blokerami jest przeciwwskazana lub nietolerowana. Jako ograniczenie wskazano rozpoczęcie terapii tylko u pacjentów, których częstość rytmu utrzymuje się ≥ 75 uderzeń na minutę pomimo zoptymalizowanej terapii standardowej. W analizie *post-hoc* subpopulacji chorych z częstością akcji serca ≥ 75 uderzeń/min, terapia iwabradyną była znamienne statystycznie efektywniejsza porównując do podania placebo w

odniesieniu do ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, jednak u pacjentów otrzymujących docelową dawkę betablokerów, leczenie iwabradyną nie było istotnie statystycznie efektywniejsze.

HAS 2012 (fr. *Haute Autorité de Santé*) rekomenduje iwabradynę w leczeniu przewlekłej niewydolności serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-blokerem lub gdy leczenie betablokerem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane. Komitet chciałby uzyskać dane dotyczące stosowania produktu Procoralan we wskazaniu przewlekła niewydolność serca, zebrane w warunkach rzeczywistej praktyki, które pozwoliłyby opisać leczonych pacjentów z uwzględnieniem- wieku, płci, kasyfikacji choroby, wcześniejszego leczenia, powodów przepisania Procoralanu i innych leków.

Australijski PBAC 2011 (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), wydał rekomendację negatywną wskazując na wysoką niepewność związaną z dowodami w zakresie skuteczności klinicznej we wnioskowanym wskazaniu oraz wynikającą z tego wysoką niepewnością wyników analizy ekonomicznej. Główne zastrzeżenia PBAC dotyczyły populacji badania SHIFT- pacjenci głównie z krajów Europy Wschodniej (10% z krajów Europy Zachodniej i Australii), wobec czego części wyników nie można było odnieść bezpośrednio do populacji australijskiej. Ponadto średnia wieku pacjentów objętych wskazaniem jest w Australii o 10 lat wyższa niż populacji objętej badaniem SHIFT. Zwrócono również uwagę na brak istotnej statystycznie korzyści pod względem występowania pierwszorzędnego punktu końcowego, w subpopulacji chorych otrzymujących beta-blokery powyżej 50% ustalonej dziennej dawki. Stwierdzono, że dane sugerują, że leczenie iwabradyną nie daje dodatkowych korzyści w przypadku, gdy pacjenci otrzymują beta-blokery w dawce większej niż 50% ustalonej dawki oraz, że pacjenci z badania SHIFT nie przyjmowali maksymalnej tolerowalnej dawki beta-blokerów. Podniesiono także niepewną rolę terapii iwabradyną u pacjentów, mających przeciwwskazania do stosowania beta-blokerów lub u których nie są one tolerowane. PBAC zwrócił również uwagę na to, że ograniczenie leczenia do pacjentów z częstością akcji serca powyżej 70 BPM lub 75 BPM będzie trudne do zastosowania, mając na względzie znaczny potencjał zmienności tego pomiaru.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja Prezesa Agencji w przedmiocie objęcia refundacją leku Procoralan (iwabradyna), tabl. powł., 5 mg, 56 tabl., kod EAN 5909990340439, we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-androlitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane, została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2012 r. (znak pisma MZ-PLR-460-16321-27/JM/12), na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r., Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 115/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie w sprawie zasadności finansowania leku Procoralan (EAN 5909990340439) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 115/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.
2. Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4350-15/2012
3. Charakterystyka produktu leczniczego Procoralan (iwabradyna).

