



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 115/2012 z dnia 12 listopada

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  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane.

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Procoralan (iwabradyna) 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  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane lub nie jest tolerowane.*

- Sugerowany [REDACTED], w ramach nowej grupy limitowej obejmującej jedynie dany produkt.
- Rada nie akceptuje [REDACTED], ponieważ generuje niewspółmiernie duże koszty dla płatnika publicznego.

#### Uzasadnienie

*Zastosowanie iwabradyny w populacji chorych określonej wskazaniem jest interwencją skuteczną, co wykazano w randomizowanym badaniu klinicznym o wysokiej jakości (badanie SHIFT), oraz [REDACTED]. Znaczące wydatki płatnika publicznego w związku z finansowaniem wnioskowanej technologii są uzasadnione z uwagi na epidemię niewydolności serca w Polsce.*

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Procoralan (iwabradyna) 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  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym



z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę, za odpłatnością ryczałtową, we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach nowej grupy limitowej, zawierającej jedynie produkty Procoralan, następujących dawek i opakowań:

- Procoralan (iwabradyna), 5 mg, tabletki powlekane, 56 tabl. kod EAN 5909990340439
- Procoralan (iwabradyna), 7.5 mg, tabletki powlekane, 56 tabl. kod EAN 5909990340477

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Procoralan (iwabradyna), 5 mg, tabletki powlekane, 56 tabl. kod EAN 5909990340439.

### **Problem zdrowotny**

Przewlekłą niewydolność serca definiuje się jako zaburzenie funkcji mięśnia sercowego wynikające z nieprawidłowości w jego budowie lub czynności, które upośledza dostarczanie tlenu do tkanek organizmu proporcjonalnie do zapotrzebowania metabolicznego.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Procoralan (grupa farmakoterapeutyczna: Leki nasercowe, inne leki nasercowe, kod ATC: C01EB17), zawiera substancję czynną iwabradynę (IVA), zmniejszającą częstość pracy serca poprzez 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 działa wyłącznie na węzeł zatokowy i nie ma wpływu na czas przewodnictwa w przedsionkach, węzle przedsionkowo komorowym lub komorach serca ani na kurczliwość mięśnia sercowego lub repolaryzację komory. Iwabradyna może mieć wpływ na prąd  $I_h$  w siatkówce, który bardzo przypomina prąd  $I_f$  w sercu. Prąd ten uczestniczy w uzyskiwaniu rozdzielczości czasowej układu wzrokowego poprzez ograniczanie reakcji siatkówki na bodźce jasnego światła.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Na podstawie opinii ekspertów można stwierdzić, iż obecnie nie istnieją technologie alternatywne dla leczenia iwabradyną. Zgodnie z wytycznymi ESC 2012 (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne), iwabradyna może być dodana do nieskutecznego leczenia (HR>70) standardową terapią wybranej populacji chorych z niewydolnością krążenia.

### **Skuteczność kliniczna**

Do przeglądu systematycznego analizy klinicznej wnioskodawcy włączono cztery pierwotne badania RCT, w których oceniano skuteczność kliniczną iwabradyny (IVA) w leczeniu chorych z niewydolnością serca. Trzy badania charakteryzowały się niską, a jedno badanie dobrą jakością w skali Jadad (odpowiednio CARVIVA HF: 1 pkt, Kanorski 2011: 1 pkt, Mansour 2011: 2 pkt., SHIFT: 4 pkt.; maksymalna możliwa liczba punktów wynosi 5). Niska ocena jakości badań wynikała m.in. a otwartego ich charakteru, braku zaślepienia lub braku informacji o zaślepieniu, braku opisu metod randomizacji, niewystarczającego opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania; należy również zwrócić uwagę na niewielką liczebność populacji pacjentów we wspomnianych badaniach. W związku powyższym, w niniejszym stanowisku przedstawiono wyniki wyłącznie dla badania SHIFT.

*Wyniki badania SHIFT – porównanie iwabradyna vs placebo, populacja chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min*

Wyniki badania SHIFT dla subpopulacji chorych z częstością akcji serca  $\geq 75$  uderzeń/min (4 150 chorych) należy interpretować z ostrożnością, ze względu na fakt, iż opracowano je w oparciu o analizę *post hoc*. Należy również zwrócić uwagę na niepewność skuteczności terapii IVA u chorych z

niewydolnością serca IV stopnia wg klasyfikacji NYHA ze względu na niski odsetek pacjentów w badaniu.

Wykazano, iż leczenie iwabradyną w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu do leczenia standardowego wiązało się ze znamienym statystycznie zmniejszeniem o 24% częstości występowania pierwszorzędownego punktu końcowego - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca (HR=0,76 [95%CI: 0,68; 0,85],  $p<0,0001$ ), a także zmniejszeniem o 17% częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,83 [95%CI: 0,71; 0,97],  $p=0,0166$ ) oraz zmniejszeniem o 30% częstości występowania hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (HR=0,70 [95%CI: 0,61; 0,80],  $p<0,0001$ ).

### **Skuteczność praktyczna**

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Analiza wnioskodawcy na temat bezpieczeństwa stosowania iwabradyny oparta została na wynikach badania SHIFT. Na podstawie wyników analizy *post hoc* populacji pacjentów z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min można stwierdzić, iż zdarzenia niepożądane występujące częściej w grupie pacjentów przyjmujących IVA w porównaniu do grupy pacjentów poddanych leczeniu standardowemu obejmowały: zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie, występowanie bradykardii objawowej, występowanie bradykardii bezobjawowej, migotanie przedsionków, występowanie fosfenów, niewyraźne widzenie. Zdarzenia niepożądane występujące rzadziej w grupie pacjentów przyjmujących IVA w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących standardowe leczenie obejmowały: zdarzenia niepożądane łącznie, ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, niewydolność serca. Wnioskodawca, oprócz analizy klinicznej przedstawił również analizę bezpieczeństwa, której wyniki są spójne z danymi zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Według ChPL do bardzo często występujących działań niepożądanych iwabradyny zaliczono zaburzenia widzenia i bradykardię. Ponadto, jako działania niepożądane występujące często wskazano: ból głowy, zazwyczaj podczas pierwszego miesiąca leczenia; zawroty głowy, prawdopodobnie związane z bradykardią; niewyraźne widzenie; blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużony odstęp PQ w zapisie EKG); dodatkowe skurcze komorowe; niekontrolowane ciśnienie tętnicze.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono w celu oceny opłacalności stosowania iwabradyny (Procoralan) zgodnie z wnioskowanym wskazaniem rejestracyjnym: w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością serca II do IV wg NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej i rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w porównaniu ze standardowym leczeniem bez stosowania iwabradyny. Na analizę ekonomiczną składały się: analiza kosztów-użyteczności, analiza wrażliwości. Przyjęto dożywotni horyzont analizy.

Dane o skuteczności zaczerpnięto z analizy efektywności klinicznej.

Pomimo przekazanych uzupełnień, analiza ekonomiczna, dokładniej model dołączony przez wnioskodawcę do analizy ekonomicznej, nie spełnia zapisów Rozporządzenia 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. Dołączony do analizy model ekonomiczny w postaci arkusza Ms Excel jest chroniony hasłem (na poziomie makr i solwerów), co uniemożliwia sprawdzenie przez AOTM metodyki przeprowadzonych obliczeń, co jest niezgodne z zapisami § 5. ust.2 pkt 7 rozporządzenia. Brak jest również możliwości modyfikacji struktury (tj. brak możliwości edycji formuł i powiązań pomiędzy wartościami dla makr i solwerów). Mając na uwadze czas generowania wyników po wprowadzeniu zmian do modelu (czas oczekiwania 3 godziny!) technicznie nie jest możliwe sprawdzenie wszystkich przyjętych w modelu parametrów. W związku z powyższym oszacowania przedstawione przez wnioskodawcę należy traktować z ostrożnością.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### *Cena progowa*

Analitycy AOTM odnaleźli szereg nieścisłości w metodologii szacowania ceny progowej przez wnioskodawcę. Były to między innymi błędy w podejściu metodologicznym do wyznaczenia wysokości ceny progowej. Ponadto kalkulator przekazany przez wnioskodawcę służący do wyliczania cen progowych jest zablokowany hasłami, co uniemożliwia sprawdzenie poprawności oszacowanych przez wnioskodawcę cen progowych. Arkusz ten po zmianie perspektywy analizy oraz po zmianie [REDACTED] nie generuje nowych wartości. Arkusz uniemożliwia również przeprowadzenie własnych oszacowań. Kalkulator przedstawiony przez wnioskodawcę nie przedstawia wyników dla wszystkich wariantów przedstawionych w analizie wnioskodawcy m.in. brak oszacowań dla perspektywy wspólnej oraz oszacowań bez instrumentu podziału ryzyka. Jednocześnie mając na uwadze czas generowania wyników po wprowadzeniu zmian do modelu (czas oczekiwania 3 godziny!) technicznie nie jest możliwe sprawdzenie wszystkich przyjętych w modelu parametrów. Przekazany przez wnioskodawcę model jest chroniony hasłem, co uniemożliwia sprawdzenie przez Agencję metodyki przeprowadzonych obliczeń.

W kontekście opisanych powyżej problemów weryfikacja danych wejściowych do analizy progowej odnoszących się do wyliczonych wcześniej w analizie ekonomicznej [REDACTED] jest bardzo utrudniona. W związku z czym analitycy AOTM zdecydowali się przedstawić obliczenia własne:

[REDACTED]

[Redacted text block]

Zestawienie oszacowań ceny progowej dla „starego” (99 543 zł) i aktualnego progu opłacalności (105 801 zł)

[Redacted header]

[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]	[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 header]

[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]	[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]

\*w związku z publikacją na stronie internetowej GUS informacji o obwieszczeniu Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r.

[REDACTED]

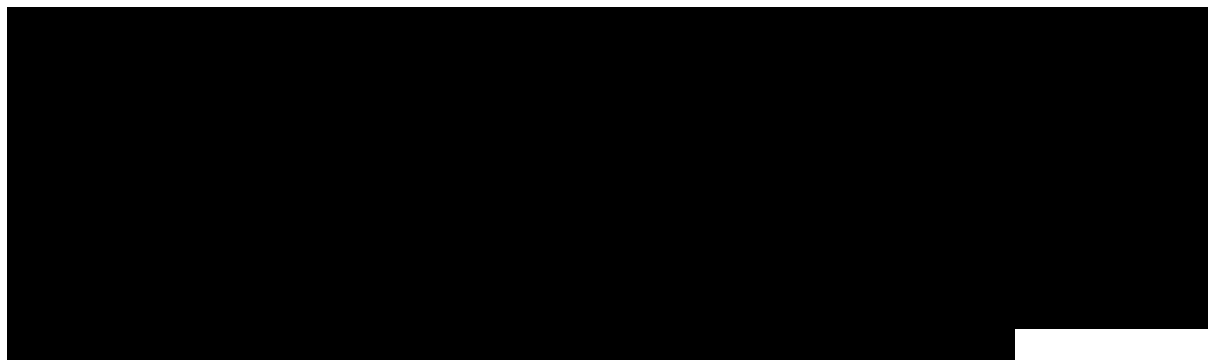
### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ wprowadzenia finansowania iwabradyny (Procoralan) we wnioskowanym wskazaniu [REDACTED]

[REDACTED]

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 wg NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej i rytmem zatokowym (...).

[REDACTED]



### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**



### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono cztery (ESC 2012, NICE 2012, IPNTS/GMMMG, 2011 oraz CSANZ, 2011) pozytywne rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania iwabradyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, jednakże są to rekomendacje z ograniczeniami w zakresie stosowania w ściśle określonej populacji docelowej. We wszystkich rekomendacjach podkreśla się, że iwabradyna stanowi uzupełnienie zoptymalizowanego leczenia podstawowego i nie powinna być traktowana jako lek pierwszej linii w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

Odnaleziono także trzy rekomendacje refundacyjne (dwie pozytywne oraz jedną negatywną). Pozytywne rekomendacje szkocka SMC 2012 oraz francuska HAS 2012, podobnie jak rekomendacje kliniczne szczegółowo określają charakterystykę populacji docelowej. Z kolei negatywna rekomendacja australijska PBAC 2011 wskazuje na wysoką niepewność związaną z dowodami dotyczącymi skuteczności klinicznej iwabradyny (rozpatrywane wskazanie obejmowało pacjentów z częstością rytmu na  $\geq 70$  uderzeń/minutę) oraz wynikającą z tego wysoką niepewność wyników analizy ekonomicznej.

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

.....





**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-OT-4350-15/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leków 1 – Procoralan, iwabradyna, tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl. kod EAN 5909990340439, 2 – Procoralan, iwabradyna, tabletki powlekane, 7.5 mg, 56 tabl. kod EAN 5909990340477 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  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane”, Warszawa, 2 listopada 2012 r.

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

1. Nie dotyczy