



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**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

Nr: OT.4350.17.2016

Data ukończenia: 30 września 2016 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

**Wykaz wybranych skrótów**

<b>ACEi</b>	(ang. angiotensin-converting-enzyme inhibitor) inhibitor konwertazy angiotensyny
<b>ACC/AHA</b>	American College of Cardiology/American Heart Association
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ARB</b>	(ang. angiotensin II receptor blocker) bloker receptora angiotensyny II
<b>ARNI</b>	(ang. angiotensin-receptor/neprilysin inhibitor) antagonist receptoru angiotensyny / inhibitor neprylizyny
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BB</b>	Leki beta-adrenolityczne (beta-blokery)
<b>BC</b>	British Columbia Guidelines
<b>BNP</b>	peptyd natriuretyczny typu B
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCS</b>	Canadian Cardiovascular Society
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	(ang. confidence interval) przedział ufności
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DMA</b>	Danish Medicines Agency - Lægemiddelstyrelsen
<b>EF</b>	(ang. ejection fraction) frakcja wyrzutowa
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
<b>eGFR</b>	(ang. estimated glomerular filtration rate) szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
<b>EMA</b>	(ang. European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków
<b>ESC</b>	(ang. European Society of Cardiology) Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
<b>FDA</b>	(ang. Food and Drug Administration) Agencja ds. Żywności i Leków
<b>GIN</b>	Guidelines International Network
<b>GMMM-NTS</b>	Greater Manchester Medicines Management Group – New Therapies Sub-Group
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HF</b>	(ang. heart failure) niewydolność serca
<b>HF-rEF</b>	(ang. heart failure with reduced ejection fraction), niewydolność serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową
<b>HFSA</b>	Heart Failure Society of America
<b>HFmrEF</b>	(ang. heart failure with mid-range ejection fraction) niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową
<b>HFpEF</b>	(ang. heart failure with preserved ejection fraction), niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową
<b>H-ISDN</b>	hydrałazyna z diazotanem izosorbidu
<b>HR</b>	(ang. hazard ratio) hazard względny
<b>HTA</b>	(ang. health technology assessment) ocena technologii medycznych

<b>ICER</b>	(ang. incremental cost-effectiveness ratio) inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
<b>IRR</b>	(ang. incidence rate ratio) iloraz częstości
<b>ITT</b>	(ang. intention-to-treat analysis) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>KCCQ</b>	(ang. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) kwestionariusz oceny stanu zdrowia pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca
<b>KCE</b>	Belgian Health Care Knowledge Centre
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LSM</b>	(ang. Least Square Mean) średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów
<b>LVEF</b>	(ang. left ventricle ejection fraction) frakcja wyrzutowa lewej komory
<b>MD</b>	(ang. mean difference) różnica średnich
<b>MeSH</b>	Medical Subject Headings
<b>mEq</b>	miliekwiwalent
<b>mmHg</b>	milimetr słupa rtęci
<b>MRA</b>	(ang. mineralocorticoid receptor antagonist) blokery (antagoniści) receptora mineralokortykoidowego
<b>MSAC</b>	Medical Services Advisory Committee
<b>MTRACK</b>	Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics Ireland
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGC</b>	National Guideline Clearinghouse (USA)
<b>NHMRC</b>	National Health and Medical Research Council (Australia)
<b>NHFA</b>	National Heart Foundation of Australia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNT</b>	(ang. number needed to treat) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
<b>NT-proBNP</b>	N-końcowy fragment (pro) peptydu natriuretycznego typu B
<b>NYHA</b>	(ang. New York Heart Association) Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>pg</b>	pikogram
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (Nowa Zelandia)
<b>PTK/KLR</b>	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne/ Kolegium Lekarzy Rodzinnych
<b>QALY</b>	(ang. quality adjusted life years) lata życia skorygowane o jakość
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)

<b>RCT</b>	(ang. randomized controlled trial) badanie kliniczne z randomizacją
<b>RR</b>	(ang. relative risk, risk ratio) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
<b>RSS</b>	(ang. risk sharing scheme) instrument dzielenia ryzyka
<b>SD</b>	(ang. standard deviation) odchylenie standardowe
<b>SE</b>	(ang. standard error) błąd standardowy
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	(ang. Scottish Medicines Consortium) Szkockie Konsorcjum Lekowe
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>ZN</b>	Zorginstituut Nederland

## Spis treści

<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>13</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	13
3.1.1. Informacje podstawowe .....	13
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	13
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	14
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	22
3.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	22
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	31
3.4. Refundowane technologie medyczne .....	34
3.5. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	35
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>37</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	37
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	37
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	38
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wnioskowanym wskazaniu .....	38
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	40
4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	43
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	44
4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	45
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	45
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	45
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	52

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	54
4.3.	Komentarz Agencji.....	54
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>57</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	57
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	58
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	60
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	60
5.2.1.1.	Populacja ogólna .....	60
5.2.1.2.	Populacja pacjentów uprzednio hospitalizowanych.....	60
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	61
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	63
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	65
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	66
5.4.	Komentarz Agencji .....	66
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>68</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	68
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	68
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	69
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	73
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	75
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	75
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	77
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	78
6.4.	Komentarz Agencji .....	78
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>79</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>80</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>81</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>84</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>86</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	86
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	88
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>89</b>

<b>13. Źródła.....</b>	<b>92</b>
<b>14. Załączniki.....</b>	<b>95</b>



# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 28.07.2016 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1214.1.2016.MR

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- 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,

Wnioskowane wskazanie:

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.

---

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

- lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- za odpłatnością ryczałtową
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 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]
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny:

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park Camberley GU16 7SR  
Wielka Brytania

---

Wnioskodawca:

Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 28 lipca 2016 r., znak: PLR.4600.1214.1.2016.MR, (data wpływu do AOTMiT 29.07.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Entresto (sakubityryl/walsartan) tabletki powł., 24 mg/26 mg, 28 tabl. powł., EAN 5909991245443,
- Entresto (sakubityryl/walsartan) tabletki powł., 49 mg/51 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245467,
- Entresto (sakubityryl/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.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.08.2016 r., znak: OT.4350.17.2016.AM.4.

Pismem z dnia 23.08.2016 r., znak: PLR.4600.1214.3.2016.MR, Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.09.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1214.4.2016.MR z dnia 13.09.2016 r.

Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w kolejnym rozdziale.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza kliniczna z elementami APD. Wersja 1.0. Sakubityryl/walsartan w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, ██████████ HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2016;
- Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. Sakubityryl/walsartan w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, ██████████ HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2016;
- Analiza wpływu na budżet. Wersja 1.0. Sakubityryl/walsartan w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, ██████████ HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2016;
- Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. Sakubityryl/walsartan w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, ██████████ HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2016;
- Uzupełnienie analityków HTA Consulting do raportu HTA dla produktu leczniczego Entresto w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak PLR.4600.1214.3.2016.MR.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. AOTMiT dokonała stosownych uzupełnień, w zakresie na jaki pozwalały dostępne dowody naukowe. Szczegółowy wykaz niezgodności i podjętych działań znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Do przeglądu nie zostały włączone następujące publikacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Akshay S. Desai et al., Factors Associated With Noncompletion During the Run-In Period Before Randomization and Influence on the Estimated Benefit of LCZ696 in the PARADIGM-HF Trial, Circ Heart Fail. 2016;9.</li> <li>Alessio Galli et al., Nephilysin Inhibition for Heart Failure, N Engl J Med 371;24.</li> <li>Søren Lund Kristensen et al., Geographic variations in the PARADIGM-HF heart failure trial, European Heart Journal June 28, 2016.</li> <li>John J. V. McMurray et al., Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF), Eur J Heart Fail. 2014 doi: 10.1002/ehjhf.115.</li> <li>Scott D. Solomon et al., Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis, Eur J Heart Fail. 2016 doi:10.1002/ehjhf.603.</li> </ul>	Nie	<p>Zdaniem wnioskodawcy wskazane publikacje nie spełniają kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego lub zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku.</p> <p>W opinii Agencji część wskazanych publikacji zawierają dodatkowo istotne informacje, które powinny zostać uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy. Ponadto wszystkie wskazane publikacje opublikowano przed datą złożenia wniosku. Szczegółowa dyskusja na ten temat została przedstawiona w rozdziale 4.2.2.1.</p>
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera prawidłowo wykonanej analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie ekonomicznej oszacowano wartość ICUR w odniesieniu do złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca) zamiast uwzględnienia śmiertelności ogółem. Pomiędzy krajami, w których prowadzono badanie kliniczne, występują znaczne różnice w warunkach i kryteriach hospitalizacji, w związku z czym parametr dotyczący złożonego punktu końcowego nie powinien być podstawą oszacowań w analizie ekonomicznej.</p>	Nie	<p>Zdaniem wnioskodawcy wyznaczenie wartości ICUR na podstawie badania PARADIGM-HF (śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych) i tablic trwania życia i GUS (śmiertelność z innych przyczyn) jest poprawne.</p> <p>Zdaniem Agencji właściwsze jest uwzględnienie śmiertelności ogółem (badanie PARADIGM-HF). Szczegółowa dyskusja na ten temat została przedstawiona w rozdziale 5.4.2.</p>
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego wszystkich opublikowanych analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia (§ 5. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). Do przeglądu nie została włączona publikacja:</p> <p>Thomas A. Gaziano et al., Cost-effectiveness analysis of sacubitril/valsartan vs enalapril in patients with heart failure and reduced ejection fraction, JAMA Cardiol. doi:10.1001/jamacardio.2016.1747.</p>	Nie	<p>Zdaniem wnioskodawcy publikacja została opublikowana po dacie złożenia wniosku.</p> <p>W opinii Agencji wskazana data publikacji to 22 czerwca 2016 r., czyli przed datą złożenia wniosku.</p>
<p>W analizie ekonomicznej nie wyszczególniono założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W analizie ekonomicznej nie wyjaśniono jak obliczono standaryzowany współczynnik śmiertelności, nie podano także uzasadnienia wyjaśniającego powody odrzucenia przez ekspertów parametrycznych modeli śmiertelności, nie wyjaśniono w jaki sposób obliczono średnie ceny za dawki dobowe leków z perspektywy NFZ i perspektywy NFZ + pacjent, nie wyszczególniono założeń, na podstawie których obliczono podstawę limitu dla wnioskowanego leku a także nie wyjaśniono w jaki sposób instrument podziału ryzyka został uwzględniony w ramach przeprowadzonych obliczeń.</p>	Tak	<p>Uzupełniono o stosowne wyjaśnienia.</p>
<p>Analiza podstawowa analizy ekonomicznej nie zawiera dokumentu elektronicznego umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). Dostarczony dokument nie umożliwia weryfikacji i powtórzenia kalkulacji dotyczących np. wartości średnich cen za dawki dobowe leków. Nie jest jasne również, w jaki sposób instrument podziału ryzyka został uwzględniony w dostarczonym modelu.</p>	Tak	<p>Uzupełniono.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ceny progowej w wariancie z uwzględnieniem / bez uwzględnienia proponowanego instrumentu ryzyka (§ 5. ust. 5 pkt 1 i 2 Rozporządzenia). w analizie ekonomicznej przeprowadzono obliczenia ceny progowej ty ko dla wariantu bez uwzględnienia proponowanego instrumentu ryzyka, ponadto wartość ceny progowej dla opakowania 28 x 24 mg/26 mg podanej w analizie ekonomicznej odbiega od wartości obliczonej w dokumencie elektronicznym.</p>	Tak	Uzupełniono o stosowne wyjaśnienia.
<p>Analiza wrażliwości AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystywanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). Pominięto zmienność parametru modelu, jakim są koszty hospitalizacji oraz horyzont czasowy badania klinicznego; nie uwzględniono również innych możliwych wariantów obliczeń dotyczących podstawy limitu (tj. przyjęcia drugiej substancji czynnej za podstawę obliczeń). Dodatkowo analiza ekonomiczna również powinna uwzględniać wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z Europy Centralnej i Wschodniej (np. jako wariant analizy), jako grupy najbardziej reprezentatywnej dla warunków polskich.</p>	Tak/Nie	Częściowo uzupełniono o stosowne wyjaśnienia. Szczegółowy komentarz zamieszczono w odpowiednich rozdziałach analizy weryfikacyjnej.
<p>W analizie wpływu na budżet nie wyszczególniono założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). Nie wyjaśniono w jaki sposób obliczono średnie ceny za dawki dobowe leków z perspektywy NFZ i perspektywy NFZ + pacjent.</p>	Tak	Uzupełniono o stosowne wyjaśnienia.
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 Rozporządzenia). Nie podano nazwisk ekspertów w analizie ekonomicznej, którzy opiniowali parametry modelu</p>	Tak	Uzupełniono o stosowne wyjaśnienia.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entresto (sakubityryl/walsartan) tabletki powł., 24 mg/26 mg, 28 tabl. powł., EAN 5909991245443,</li> <li>Entresto (sakubityryl/walsartan) tabletki powł., 49 mg/51 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245467,</li> <li>Entresto (sakubityryl/walsartan) tabletki powł., 97 mg/103 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245498,</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	C09DX04
<b>Substancja czynna</b>	sakubityryl/walsartan
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	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.
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Entresto to jedna tabletki 49 mg/51 mg podawana dwa razy na dobę, z wyjątkiem opisanych niżej sytuacji. Po 2-4 tygodniach dawkę tę należy podwoić do dawki docelowej, czyli jednej tabletki 97 mg/103 mg podawanej dwa razy na dobę, w zależności od tolerancji pacjenta. Jeśli u pacjenta wystąpią problemy z tolerancją leku (skurczowe ciśnienie krwi [SBP] <math>\leq</math>95 mmHg, objawy niedociśnienia, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek), zaleca się dostosowanie jednocześnie podawanych leków, czasowe obniżenie dawki lub przerwanie podawania produktu leczniczego Entresto.</p> <p>Doświadczenie u pacjentów nieprzyjmujących obecnie inhibitora ACE lub ARB lub przyjmujących małe dawki tych produktów leczniczych jest ograniczone, dlatego u tych pacjentów zaleca się dawkę początkową 24 mg/26 mg dwa razy na dobę i powolne zwiększanie dawki (podwajanie dawki co 3-4 tygodnie).</p> <p>Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy <math>&gt;</math>5,4 mmol/l lub z SBP <math>&lt;</math>100 mmHg. U pacjentów z SBP <math>\geq</math>100 do 110 mmHg należy rozważyć podanie dawki początkowej 24 mg/26 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Nie należy podawać produktu leczniczego Entresto jednocześnie z inhibitorem ACE lub z ARB. Nie wolno rozpoczynać podawania produktu leczniczego Entresto przez co najmniej 36 godzin od przerwania leczenia inhibitorem ACE (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5) ze względu na potencjalne ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas jednoczesnego leczenia inhibitorem ACE.</p> <p>Walsartan zawarty w produkcie leczniczym Entresto ma większą biodostępność niż walsartan zawarty w innych lekach dostępnych na rynku w postaci tabletek.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze.</p>
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Produkt leczniczy Entresto charakteryzuje się mechanizmem działania właściwym dla blokera receptora angiotensyny i inhibitora neprylizyny poprzez jednoczesne hamowanie neprylizyny (obojętnej endopeptydazy; NEP) za pośrednictwem LBQ657, aktywnego metabolitu proleku sakubityrylu oraz poprzez blokowanie receptora angiotensyny II typu 1 (AT1) przez walsartan. Komplementarne korzyści dla układu sercowo-naczyniowego związane ze stosowaniem produktu leczniczego Entresto u pacjentów z niewydolnością serca przypisuje się zwiększeniu stężenia peptydów rozkładanych przez neprylizynę, takich jak peptydy natriuretyczne (NP), przez LBQ657 i jednoczesnemu zahamowaniu działania angiotensyny II przez walsartan. Działanie NP polega na aktywacji związanych z błoną receptorów sprzężonych z cyklozą guanylową, co skutkuje zwiększeniem stężenia przekaźnika II rzędu, cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), 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.</p> <p>Walsartan hamuje niekorzystne działanie angiotensyny II na układ sercowo-naczyniowy i nerki poprzez selektywną blokadę receptora AT1, a także hamuje uwalnianie aldosteronu zależne od angiotensyny II. Zapobiega to 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</p>

[Źródło: ChPL Entresto (ostatnia aktualizacja 27.07.2016 r.), [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_lbrary/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004062/WC500197536.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_lbrary/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf)].

### Mechanizm działania inhibitora neprylizyny (sakubitrylu)

Po podaniu doustnym, Entresto (LCZ696) dysocjuje na sakubitryl (prolek inhibitora neprylizyny, AHU-377, który jest enzymatycznie przekształcany po około 3,5h po podaniu w formę aktywną, LBQ657) i walsartan. Aktywny metabolit proleku sakubitrylu, LBQ657 hamuje działanie neprylizyny, która powoduje rozkład peptydów natriuretycznych. Neprylizyna katalizuje ponadto degradację wielu endogennych peptydów, takich jak: przedsionkowe peptydy natriuretyczne, peptydy natriuretyczne typu B i C, bradykininy, substancja P (krótki peptyd z grupy tachykinin), adrenomedulina, glukagon, peptyd jelitowy, angiotensyna, endotelina 1, opioidy, bradykininy i  $\beta$ -amyloid.

[Źródło: Vardeny 2014, Feldman 2015]

#### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	19 listopada 2015 (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Entresto jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

[Źródło: ChPL Entresto (ostatnia aktualizacja 27.07.2016 r.), [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_l\\_brary/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004062/WC500197536.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_l_brary/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf)].

#### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Entresto nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. W 2012 r. Agencja oceniała produkt leczniczy Procoralan (iwabradyna) we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego „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-androlitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane” pokrywającym się częściowo z obecnie wnioskowanym wskazaniem. Zarówno Rada Przejrzystości (opinia nr 115/2012 i 116/2012), jak i Prezes Agencji (rekomendacja nr 104/2012 i 105/2012) uznali za zasadne objęcie leku Procoralan refundacją.

Ponadto Agencja oceniała także produkty lecznicze we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego, u dzieci do 18 roku życia. W 2016 roku przedmiotem oceny w AOTMiT były produkty lecznicze zawierające substancję czynną enalapril - inhibitor konwertazy angiotenzyny we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: m.in. niewydolność serca inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia, który uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości (nr 44/2016). Dodatkowo w 2016 r. Agencja oceniała również beta-adrenolityki zawierające substancję czynną *metoprololum* we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: m.in. niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia (negatywna opinia Rady Przejrzystości nr 30/2016) a także beta-adrenolityki zawierające substancję czynną *carvedilolum*, we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia (pozytywna opinia Rady Przejrzystości nr 19/2016).

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entresto (sakubitryl/walsartan) tabletki powł., 24 mg/26 mg, 28 tabl. powł., EAN 5909991245443 – [redacted]</li> <li>Entresto (sakubitryl/walsartan) tabletki powł., 49 mg/51 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245467 – [redacted]</li> <li>Entresto (sakubitryl/walsartan) tabletki powł., 97 mg/103 mg, 56 tabl. powł., EAN 5909991245498 – [redacted]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Poziom odpłatności</b>	Ryczałt
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

#### Komentarz analityków Agencji dot. proponowanego RSS

Zaproponowany przez wnioskodawcę [redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	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
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	n/d

n/d – nie dotyczy

#### Komentarz analityków Agencji dot. wnioskowanego wskazania

Populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w ChPL Entresto: *produkt leczniczy Entresto jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową*. Populację wnioskowaną zawężono do grupy pacjentów z zaawansowanym stanem choroby. Z uwagi na zakładaną refundację apteczną oraz brak możliwości potwierdzenia niepowodzenia leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi), blokerem receptora angiotensyny II (ARB), beta-blokerem (BB) lub antagonistą receptora mineralokortykoidowego (MRA) czy hospitalizacji, istnieje możliwość, że lek będzie stosowany w szerszej populacji pacjentów niż wnioskowana. [redacted]

#### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

##### Grupa limitowa

Wnioskodawca wnosi o utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Entresto. W analizie klinicznej wykazano, że stosowanie SAC/VAL daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do enalaprylu, w związku z tym spełnione

są kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalające na utworzenie nowej grupy limitowej. Jednocześnie jak wskazuje wnioskodawca: „*Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do SAC/VAL. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do SAC/VAL, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków. Nie spełnione są zatem kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 oraz w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.*” Produkt leczniczy Entresto to preparat złożony, połączenie sakubitrylu i walsartanu. Inny mechanizm działania sakubitrylu wskazuje na możliwość umieszczenia Entresto w nowej grupie.

Wnioskodawca zakłada utworzenie nowej odrębnej grupy limitowej, w której znajdą się wszystkie trzy opakowania Entresto: 28 x 24 mg/26 mg; 56 x 49 mg/51 mg oraz 56 x 97 mg/103 mg. Opakowaniem limitowym będzie 56 x 97 mg/103 mg, ponieważ dawka ta stosowana 2 razy na dobę jest docelową dawką we wnioskowanej populacji. Ponadto za podstawę obliczeń dla limitu finansowania wnioskodawca przyjął dla każdej prezentacji leku inną dawkę dobową, zakładając, że bez względu na zawartość substancji czynnej najczęściej stosowaną dawką dobową będą 2 tabletki danej prezentacji leku. Należy przy tym zauważyć, że DDD nie zostało określone dla sakubitrylu ani sakubitrylu w połączeniu z walsartanem. Tym samym nie można wskazać w myśl zapisów art. 5 ustawy o refundacji ceny za DDD lub liczby DDD substancji czynnej zawartej w leku o najwyższym koszcie za DDD. Jednocześnie art. 15 ust. 9 wskazuje, że w przypadku braku DDD do wyliczenia limitu finansowania przyjmuje się koszt terapii dziennej i ilość terapii dziennej w danym opakowaniu. Nie jest jednak jasne, czy zasadne jest uwzględnienie, tak jak zrobił to wnioskodawca, różnej wartości liczby dziennych terapii w zależności od wielkości opakowania tj. czy nie należało przyjąć jednej ustalonej ilości dziennej terapii dla każdego opakowania jednakowej. Budzić to może wątpliwości ze względu na dotychczasowe postępowanie przy określaniu limitów finansowania, gdzie np. dla leku Menopur (menotropinum) zgodnie z obecnie obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r. poz. 79) dla każdej z dwóch prezentacji leku w obliczeniach uwzględniona jest liczba PDD (ang. prescribed daily dose, zalecana dawka dzienna) w opakowaniu

[Źródło: AWA AOTMiT-OT-4350-2/2015]

### Poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Entresto miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym przy odpłatności ryczałtowej.

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 2 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

### Komentarz analityków Agencji

Według opinii Konsultanta Wojewódzkiego dr hab. n. med. Marka Gierlotki: "dawka 24mg/26mg nie była analizowana w badaniu PARADIGM-HF. Jednakże biorąc pod uwagę oczekiwaną tolerancję preparatu, ta dawka będzie najczęściej stosowaną w populacji chorych z niewydolnością serca." Przy założeniu, że opakowaniem wyznaczającym limit będzie opakowanie 28 x 24 mg/26 mg Entresto, zmieni się w niewielkim stopniu wysokość dopłaty świadczeniobiorcy i NFZ. Wersja ta została uwzględniona w analizie wrażliwości analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet wnioskodawcy. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.3.4.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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.

[Źródło: Interna Szczeklika 2015]



## Epidemiologia

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.

[Źródło: Interna Szczeklika 2015]

## Diagnostyka

Niewydolność serca rozpoznaje się, gdy występują typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe oraz stwierdza się obiektywne cechy skurczowej (LVEF < 40–45%, patrz tabela poniżej) 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. Do badań pomocniczych przy rozpoznaniu choroby należą: badania laboratoryjne, elektrokardiografia (EKG), rentgen klatki piersiowej, echokardiografia, koronarografia, próba wysiłkowa, tomografia komputerowa wielorzędowa i rezonans magnetyczny, biopsja endomiokardialna.

[Źródło: Interna Szczeklika 2015]

**Tabela 6. Klasyfikacja niewydolności serca w zależności od wartości LVEF**

Rodzaj HF	Definicja		
	Kryterium 1	Kryterium 2	Kryterium 3
<b>HF ze zredukowaną frakcją wyrzutową (HF-rEF)</b>	LVEF <40%	Objawy podmiotowe ± przedmiotowe	–
<b>HF o pośredniej frakcji wyrzutowej (HF-mrEF)</b>	LVEF 40–49%	Objawy podmiotowe ± przedmiotowe	1. Podwyższony poziom peptydów natriuretycznych 2. Co najmniej jedno dodatkowe kryterium: a. istotna strukturalna choroba serca b. dysfunkcja rozkurczowa
<b>HF z zachowaną frakcją wyrzutową (HF-pEF)</b>	LVEF ≥50%	Objawy podmiotowe ± przedmiotowe	1. Podwyższony poziom peptydów natriuretycznych 2. Co najmniej jedno dodatkowe kryterium: a. istotna strukturalna choroba serca b. dysfunkcja rozkurczowa

HF-niewydolność serca, LVEF - Frakcja wyrzutowa lewej komory

[Źródło: Interna Szczeklika, ESC 2016]

## Obraz kliniczny

Objawy stanowią wypadkową tzw. niewydolności wstecznej i niewydolności rzutu, i występują w różnych konstelacjach, w zależności od tego, która komora serca jest niewydolna:

1. Objawy niewydolności lewokomorowej (zastoju w krążeniu małym):
  - a) podmiotowe – duszność (w spoczynku lub podczas wysiłku), kaszel
  - b) przedmiotowe – trzeszczenia i rżenia, którym mogą towarzyszyć świsty i fuczenia
2. Objawy niewydolności prawokomorowej (zastoju w krążeniu dużym):
  - a) podmiotowe – obrzęki zlokalizowane w najniższej położonych częściach ciała; ból lub uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej wskutek powiększenia wątroby; nykturia; brak łaknienia, nudności i zaparcie,
  - b) przedmiotowe – płyn przesiękowy w jamach ciała - jamach opłucnej i jamie brzusznej; powiększenie i tkiwość wątroby w badaniu palpacyjnym; stwardniała, zanikowa wątroba występuje w następstwie wieloletniej PNS; niewielkiego stopnia żółtaczka; nadmierne wypełnienie żył szyjnych, niekiedy refluks wątrobowo-szyjny oraz objaw Kussmaula (paradoksalne zwiększenie ciśnienia w żyłach szyjnych podczas wdechu).
3. Objawy wspólne i inne (w tym objawy małego rzutu serca):

- a) podmiotowe – zmniejszona tolerancja wysiłku, przy większym zaawansowaniu PNS skąpomocz,
- b) przedmiotowe – bladeść i ochłodzenie skóry kończyn, wzmożona potliwość, rzadko sinica obwodowa; tachykardia i III ton serca (często w dysfunkcji skurczowej lewej komory) lub IV ton serca, wzmożona akcentacja składowej płucnej II tonu; niekiedy szmer związany z wadą serca stanowiącą pierwotną przyczynę PNS lub wtórną do powiększenia serca; zmniejszenie amplitudy ciśnienia tętniczego, niewielkie podwyższenie ciśnienia rozkurczowego; tętno naprzemienne, tętno dziwaczne; oddech Cheyne'a i Stokesa<sup>1</sup>; objawy zaburzeń przepływu mózgowego, zwłaszcza u osób starszych; niekiedy stan podgorączkowy wskutek obkurczenia naczyń skórnych i ograniczenia utraty ciepła.
4. Objawy PNS ze zwiększoną pojemnością minutową serca, wynikające z krążenia hiperkinetycznego:
- a) zwiększona amplituda ciśnienia tętniczego; unoszące uderzenie koniuszkowe; duże i szybkie tętno, czasami tętno włóścikowe; tachykardia; zmiany osłuchowe; zwiększone ucieplenie i zaczerwienienie skóry; w razie przetoki tętniczo-żylny zwolnienie czynności serca po uciśnięciu przetoki.
5. Objawy kliniczne rozkurczowej PNS są podobne do objawów PNS z dysfunkcją skurczową – duszność wysiłkowa i inne objawy zastoju w krążeniu płucnym, natomiast zwykle nie występują wyraźne objawy hipoperfuzji obwodowej.

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

**Tabela 7. Klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association**

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

[Źródło: Interna Szczeklika 2015]

### Leczenie i jego cele

Podstawowe cele leczenia:

- 1) leczenie choroby podstawowej (np. rewaskularyzację wieńcową);
- 2) leczenie zaostrzeń PNS i ich profilaktyka;
- 3) zwalczanie objawów zatrzymywania wody w ustroju;
- 4) poprawa tolerancji wysiłku;
- 5) hamowanie progresji przebudowy lewej komory;
- 6) zmniejszenie ryzyka zgonu wskutek postępu niewydolności serca i nagłej śmierci sercowej.

Wyróżnia się:

1. Postępowanie niefarmakologiczne: ograniczenie podaży sodu i płynów; regularna kontrola masy ciała; ograniczenie spożycia alkoholu; zaprzestanie palenia tytoniu; unikanie (jeśli to możliwe) niektórych leków, np. glikokortykosteroidów, antracyklin; szczepienia przeciwko grypie (coroczne) i przeciwko pneumokokom; regularna, umiarkowana, codzienna aktywność fizyczna; unikanie podróży do okolic położonych na wysokości >1500 m n.p.m. lub gorących i wilgotnych; rozpoznawanie i leczenie istotnej klinicznie depresji; w przypadku współistniejącego centralnego bezdechu sennego rozważenie

<sup>1</sup> patologiczny tor oddychania, polegający na występowaniu bezdechów trwających kilkanaście sekund, po których pojawia się oddech, który jest coraz szybszy i głębszy, następnie po osiągnięciu maksimum - ulega stopniowemu zwolnieniu i spłyceniu, aż do kolejnego epizodu bezdechu

mechanicznej metody wspomaganego oddychania CPAP<sup>2</sup> (pozwalającej na utrzymanie stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych).

2. Leczenie farmakologiczne PNS z dysfunkcją skurczową lewej komory:

- a. ACEi (u każdego chorego z LVEF  $\leq 40\%$ ), które zwiększają przeżywalność i wydolność czynnościową oraz zmniejszają objawy podmiotowe i częstość hospitalizacji, a u chorych po zawale serca dodatkowo zmniejszają ryzyko ponownego zawału;
  - b. ARB: należy stosować, gdy LVEF  $\leq 40\%$  i NYHA II–IV, a chory nie toleruje ACEi z powodu uporczywego kaszlu, obrzęku naczynioruchowego lub reakcji uczuleniowych (ARB zamiast ACEi). Także u nietolerujących ACEi chorych z bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory. ARB są zalecane jedynie u chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ACEi. Połączenie ACEi z ARB zaleca się tylko w razie nietolerancji antagonisty aldosteronu. Nie należy stosować jednocześnie ACEi, ARB i antagonisty aldosteronu (lub innego diuretyku oszczędzającego potas) z uwagi na nadmierne ryzyko działań niepożądanych;
  - c. B-blokery: należy stosować, gdy LVEF  $\leq 40\%$  i NYHA II–IV albo bezobjawowa dysfunkcja skurczowa lewej komory po zawale serca, i chory już przyjmuje ACEi albo ARB w optymalnych dawkach, a jego stan kliniczny jest stabilny;
  - d. Blokery receptora aldosteronowego (eplerenon, spironolakton): należy stosować u chorych z LVEF  $\leq 35\%$  i NYHA II–IV lub z LVEF  $\leq 40\%$ , a chory przebył niedawno zawał serca i ma objawy kliniczne PNS lub cukrzycę;
  - e. Iwabradyna: należy rozważyć jej zastosowanie, gdy LVEF  $\leq 35\%$  przy zachowanym rytmie zatokowym  $\geq 70$ /min i II–IV klasa NYHA pomimo stosowania ACEi (albo ARB), antagonisty aldosteronu i  $\beta$ -blokerów w optymalnych dawkach, a także, gdy  $\beta$ -blokery są przeciwwskazane lub nietolerowane;
  - f. Diuretyki (pętlowe, tiazydowe/tiazydopodobne, oszczędzające potas): należy stosować, gdy występują objawy przewodnienia, następnie w najmniejszej dawce zapobiegającej zatrzymywaniu wody w ustroju;
  - g. Glikozydy naparstnicy (digoksyna, digitoksyna): jako leki pierwszego wyboru (alternatywnie do amiodaronu), wskazane u chorych z LVEF  $\leq 40\%$  z niestabilnym hemodynamicznie migotaniem lub trzepotaniem przedsionków. Jeśli chory z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków i szybką czynnością komór jest stabilny, digoksynę zaleca się w razie nietolerancji  $\beta$ -blokerów, lub przeciwwskazań do jego stosowania; jeśli efekt skojarzenia digoksyny z  $\beta$ -blokerem jest niezadowolający, należy zastąpić ją amiodaronem. Nie zaleca się stosowania równocześnie digoksyny,  $\beta$ -blokerów i amiodaronu. Można rozważyć zastosowanie digoksyny w celu zmniejszenia ryzyka zaostrzenia PNS u chorych z rytmem zatokowym, LVEF  $\leq 45\%$ , z utrzymującymi się objawami PNS (NYHA II–IV) mimo przyjmowania ACEi (albo ARB),  $\beta$ -blokerów i antagonisty aldosteronu w optymalnych dawkach (u chorych z częstotliwością rytmu zatokowego  $\geq 70$ /min preferowana w takiej sytuacji iwabradyna);
  - h. Hydralazyna z diazotanem izosorbidu: u chorych z LVEF  $\leq 35\%$  (albo LVEF  $\leq 45\%$  i powiększeniem lewej komory) jako alternatywa dla ACEi i ARB, gdy oba te leki nie są tolerowane lub z powodu przeciwwskazań (należy podać wtedy też  $\beta$ -bloker i antagonistę aldosteronu), a także ew. jako dodatkowe leki u chorych, u których objawy utrzymują się pomimo przyjmowania ACEi (albo ARB),  $\beta$ -blokerów i antagonisty aldosteronu;
  - i. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe  $\omega$ -3;
  - j. Leczenie przeciwkrzepliwe.
3. Leczenie PNS z zachowaną czynnością skurczową lewej komory (nie dotyczy wnioskowanego wskazania).
4. Leczenie inwazyjne: terapia resynchronizacyjna, wszczepienie kardiowertera-defibrylatora, rewaskularyzacja wieńcowa, przeszczepienie serca.

<sup>2</sup> metoda wspomaganego oddychania stosowana głównie w leczeniu bezdechu sennego, a także w przypadku niewydolności oddechowej.

Leczenie należy rozpoczynać od małej dawki i stopniowo ją zwiększać do dawki docelowej, której skuteczność udokumentowano w badaniach klinicznych, lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. Jeśli to możliwe, u chorych hospitalizowanych leczenie  $\beta$ -blokerem, ACEi, ARB albo antagonistą aldosteronu należy rozpocząć przed wypisaniem ze szpitala.

[Źródło: Interna Szczeklika 2015]

### Rokowanie

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

[Źródło: Interna Szczeklika 2015]

### Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej, Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem.

Opinia dr hab. n. med. Marka Gierlotki, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii: „Według szacunków własnych opartych na dostępnych publikacjach, szacowana populacja chorych w Polsce, u których możliwe będzie włączenie ocenianego preparatu będzie zawierać się w przedziale 2800-3000. Według raportu Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, liczba osób z niewydolnością serca w Polsce wynosi ok. 600-750 tysięcy osób. Współczynnik hospitalizacji z powodu niewydolności serca szacowany jest z kolei na ok. 6,0 na 1000 osób w ciągu roku. Zgodnie z wynikami europejskiego rejestru ESC-HF Pilot Registry, w populacji polskiej ok. 78,43% chorych z niewydolnością serca kwalifikowanych jest do klasy czynnościowej NYHA II lub III (Sosnowska-Pasiarska, Kardiologia Polska 2013; 71, 3: 234-240, doi: 10.5603/KP.2013.0034). Liczba chorych będzie jednakże ulegać stopniowemu zwiększeniu wraz z upływem czasu i hospitalizacjami kolejnych pacjentów. Uwzględniając wskaźnik rehospitalizacji z powodu niewydolności serca na ok. 25% rocznie, co rok przybywać będzie ok. 2100-2300 chorych spełniających kryteria refundacji. Niewykluczone, że liczba tych chorych będzie mniejsza, gdyż nawet do 40% chorych w klasie NYHA II lub III może nie tolerować leczenia i wymagać odstawienia leku.”

Roczna liczebność populacji w Polsce ze wskazaniem podanym na początku formularza, w której oceniana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

- w opinii dr hab. n. med. Marka Gierlotki: „(...) oceniana technologia będzie stosowana w mniejszej populacji chorych niż oszacowano w punkcie 3a. Należy liczyć się z próbą włączenia terapii w opisanej powyżej grupie chorych, ze znacznym odsetkiem jej zaprzestania (ok. 20-50%) wynikającym z nietolerancji leczenia (głównie objawowej hipotensji). Ponadto możliwość stosowania największej dawki preparatu wydaje się być ograniczona do pojedynczych pacjentów.”
- W opinii prof. dr hab. n. med. Hanny Szwed: „Okolo 5 000 pacjentów w roku 2017, okolo 8 000 w 2018 roku, docelowo okolo 25 000 pacjentów”

Z kolei według prof. dr hab. n. med. Andrzeja Wysokińskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii, roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana we wnioskowanym wskazaniu obejmuje „ok. 1% populacji”. Prof. Andrzej Wysokiński wskazuje także, iż preparat Entresto może być stosowany u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym: „ok. 1% populacji”.

Pismem z dnia 16 sierpnia 2016 roku zwrócono się z prośbą do NFZ o udostępnienie danych dotyczących liczby pacjentów stosujących produkty lecznicze z grupy ATC C09 – leki działające na układ renina-angiotensyna. Z uwagi na brak możliwości powiązania danych aptecznych z rozpoznaniem, nie było możliwe określenie na ich podstawie liczby pacjentów stosujących poszczególne substancje w określonym wskazaniu. Na podstawie danych NFZ określono natomiast populację osób w Polsce z niewydolnością serca (ogółem), która jest zbliżona do wskazanej przez eksperta i wnioskodawcę.

### Tabela 8. Liczba pacjentów z niewydolnością serca w Polsce

NFZ	dr hab. n. med. Marek Gierlotka	Prof. dr hab. n. med. Hanna Szwed	Wnioskodawca (analiza wpływu na budżet)
865 504*	600 000 – 750 000	ok. 400 000^	781 628

\* Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD – 10: I50 (niewydolność serca) - wraz z rozszerzeniami (I50.0, I50.1, I50.9) w roku 2015:

^ Liczba pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

### Komentarz analityków Agencji do liczebności populacji wnioskowanej

Według informacji uzyskanych od dr hab. n. med. Marka Gierlotki, należy przypuszczać, iż liczba osób leczona wnioskowanym lekiem może być niższa niż liczba wskazana przez wnioskodawcę. Z drugiej strony oszacowania wnioskodawcy są zgodne z podanymi przez prof. dr hab. n. med. Hannę Szwed. Należy więc zaznaczyć, że oszacowania ekspertów w zakresie liczebności populacji docelowej, które zostały przedstawione w przekazanych opiniach są rozbieżne, co wiąże się z dużą niepewnością dotyczącą oszacowań w zakresie liczebności pacjentów w przedmiotowym wskazaniu. Z tego też powodu w opinii analityków Agencji

### 3.3. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- American College of Cardiology Foundation, (<https://www.acc.org/guidelines>);
- American Heart Association, (<http://www.heart.org/HEARTORG/>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Heart Foundation of Australia, (<http://heartfoundation.org.au/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Dansk Cardiologisk Selskab (Duńskie Towarzystwo Kardiologiczne), (<http://nbv.cardio.dk/>);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.08.2016 r. Wykorzystano słowa kluczowe: heart failure, chronic heart failure, heart failure with reduced ejection fraction, niewydolność serca. W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono łącznie 11 rekomendacji, które uwzględniono w analizie, w tym jedną rekomendację polską - Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Kolegium Lekarzy rodzinnych (PTK/KLR) z 2015 r. 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. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania farmakologicznego w leczeniu niewydolności serca wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje								
<b>Wytyczne polskie</b>									
<p><b>PTK*/KLR 2015</b> <i>Konflikt interesów: bd</i></p>	<p>Zaleca się stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) i beta-adrenolityków (beta-blokerów, BB) w maksymalnych tolerowanych dawkach u chorych z objawową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HF-REF), u których nie stwierdza się bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania tych leków [I/A].</p> <p>Zaleca się stosowanie ACEi jako dodatku do BB u chorych z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) &lt;40% w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HF) oraz ryzyka przedwczesnego zgonu [I/A].</p> <p>Zaleca się stosowanie BB jako dodatku do ACEi (lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB), jeżeli ACEi nie są tolerowane) u chorych z LVEF &lt;40%, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu [I/A].</p> <p>Zaleca się stosowanie antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA) u pacjentów z utrzymującymi się objawami HF (w klasie II–IV NYHA) i LVEF &lt;35% mimo leczenia za pomocą ACEi (lub ARB przy nietolerancji ACEi) i BB [I/A].</p> <p>ARB zaleca się jako alternatywne leczenie u pacjentów z LVEF ≤40%, z objawami choroby (klasa II–IV NYHA), nietolerujących ACEi z powodu kaszlu lub obrzęku naczynioruchowego (ARB zamiast ACEi) albo gdy objawy utrzymują się pomimo leczenia ACEi i BB, ale ty ko jeśli chory nie toleruje MRA [I/A].</p> <p>Zastosowanie iwabradyny należy rozważyć u pacjentów z rytmem zatokowym, LVEF ≤35%, częstotliwością rytmu serca ≥70/min i utrzymującymi się objawami (klasa II–IV NYHA) mimo leczenia BB w docelowej zalecanej dawce (lub maksymalnej tolerowanej dawce) oraz ACEi (lub ARB) i MRA (lub ARB), w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF [IIa/B].</p> <p>Zastosowanie iwabradyny można rozważyć u pacjentów z rytmem zatokowym, LVEF ≤35%, częstotliwością rytmu serca ≥70/min, nietolerujących BB lub gdy jest on przeciwwskazany, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF; pacjent powinien otrzymywać także ACEi (lub ARB) i MRA [IIb/C].</p> <p>Zastosowanie digoksyny można rozważyć u pacjentów z rytmem zatokowym, LVEF ≤45%, nietolerujących BB, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF (u pacjentów z częstotliwością rytmu serca ≥70/min alternatywnym lekiem jest iwabradyna); pacjent powinien otrzymywać także ACEi (lub ARB) i MRA (lub ARB) [IIb/B].</p> <p>Zastosowanie digoksyny można rozważyć u pacjentów z LVEF ≤45%, z utrzymującymi się objawami (klasa II–IV NYHA) mimo leczenia BB, ACEi (lub ARB) i MRA (lub ARB), w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF [IIb/B].</p> <p>Wyniki badań klinicznych nad nową <b>molekułą LCZ696<sup>3</sup></b> wskazują, że LCZ696 w porównaniu z enalaprylem 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. Opublikowane wyniki badań będą miały prawdopodobnie kluczowy wpływ na sformułowanie nowych wytycznych dotyczących farmakoterapii CHF u chorych ze zmniejszoną LVEF.</p> <p><b>Poziom wiarygodności danych</b></p> <table border="1" data-bbox="409 1018 2033 1201"> <thead> <tr> <th data-bbox="409 1018 734 1074">Jakość dowodów</th> <th data-bbox="734 1018 2033 1074">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="409 1074 734 1121">Poziom A</td> <td data-bbox="734 1074 2033 1121">Dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz</td> </tr> <tr> <td data-bbox="409 1121 734 1169">Poziom B</td> <td data-bbox="734 1121 2033 1169">Dane pochodzące z jednego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji</td> </tr> <tr> <td data-bbox="409 1169 734 1201">Poziom C</td> <td data-bbox="734 1169 2033 1201">Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</td> </tr> </tbody> </table>	Jakość dowodów	Definicja	Poziom A	Dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz	Poziom B	Dane pochodzące z jednego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji	Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów
Jakość dowodów	Definicja								
Poziom A	Dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz								
Poziom B	Dane pochodzące z jednego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji								
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów								

<sup>3</sup> Sakubityl/walsartan

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	<b>Klasy zaleceń</b>		
	<b>Klasa zaleceń</b>	<b>Definicja</b>	<b>Zastosowanie</b>
	Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Zaleca się/jest wskazane
	Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
	Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
	Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Należy rozważyć
	Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się
<b>Wytyczne zagraniczne</b>			
<b>SIGN 2016</b> <b>(Szkocja)</b> <i>Konflikt interesów: nie występuje</i>	<p>Wszyscy pacjenci z HF-REF:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w klasie II-IV NYHA – powinni rozpocząć terapię od BB w chwili ustabilizowania choroby;</li> <li>we wszystkich klasach NYHA – powinni dostawać ACEi;</li> <li>w klasie II-IV NYHA, u których występuje nietolerancja na ACEi – powinni być leczeni ARB;</li> <li>z utrzymującymi się objawami choroby, w klasie II-IV NYHA, LVEF≤35%, pomimo optymalnego leczenia – powinni być leczeni MRA, o ile nie ma przeciwwskazań w postaci zaburzenia czynności nerek (przewlekła choroba nerek w stadium &gt;4-5) i/lub podwyższonego stężenia poziomu potasu w surowicy (&gt;5,0 mEq/l);</li> <li><u>z objawami choroby, w klasie II-III NYHA, LVEF≤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;</u></li> <li>z ustabilizowaną chorobą (dzięki stosowaniu standardowej terapii przez okres co najmniej 4 tyg.) w klasie II-IV NYHA, LVEF≤35%, u których w przebiegu ostatnich 12 miesięcy wymagana była hospitalizacja – powinni stosować iwabradynę.</li> </ul> <p>Ponadto w wytycznych zwrócono uwagę na częstsze występowanie obrzęku naczynioruchowego oraz objawowej hipotensji u pacjentów stosujących sakubitryl/walsartan. Nie powinno się również stosować sakubitrylu/walsartanu równocześnie z ACEi lub w ciągu 36 godzin od ostatniej dawki ACEi.</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Dla "silnych" zaleceń dotyczących działań, które "powinny" być zastosowane, zespół opracowujący wytyczne jest przekonany, że dla zdecydowanej większości ludzi, interwencja (lub interwencje) spowoduje więcej dobrego niż złego. Dla "silnych" zaleceń dotyczących interwencji, które "nie powinny" być zastosowane, zespół opracowujący wytyczne jest przekonany, że dla zdecydowanej większości ludzi, interwencja (lub interwencje) spowoduje więcej szkody niż pożytku.</li> <li>Dla "warunkowych" zaleceń dotyczących działań, które powinny być "rozważone", zespół opracowujący wytyczne jest przekonany, że interwencja spowoduje więcej dobrego niż złego dla większości pacjentów. Wybór działania jest zatem bardziej zależny od wartości i preferencji danej osoby, a więc personel medyczny powinien omówić możliwe do zastosowania opcje leczenia z pacjentem.</li> </ol>		
<b>CCS 2016</b> <b>(Kanada)</b> <i>Konflikt interesów: część autorów</i>	<p>Zalecane leczenie u pacjentów z HF-REF:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z LVEF&lt;40% powinna być zastosowana potrójna terapia: z ACEi (lub ARB w przypadku nietolerancji ACEi), BB, MRA w optymalnych dawkach (lub z maksymalną tolerowaną dawką);</li> <li>W przypadku utrzymywania się objawów choroby w klasie I NYHA należy kontynuować potrójną terapię;</li> </ul>		



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje								
zadeklarowała konflikt interesów	<ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku utrzymywania się objawów choroby w klasie II-IV NYHA oraz z rytmem zatokowym <math>\geq 70</math> uderzeń/min należy dodać iwabradynę oraz zamienić ACEi (lub ARB) na <b>LZC696 (sakubitryl/walsartan)</b>;</li> <li>W przypadku utrzymywania się objawów choroby w klasie II-IV NYHA z rytmem zatokowym <math>&lt; 70</math> uderzeń/min lub migotaniem przedsionków lub z rozrusznikiem serca należy zamienić ACEi (lub ARB) na <b>LZC696 (sakubitryl/walsartan)</b>;</li> <li>Jeśli pomimo zastosowanych terapii objawy choroby utrzymują się w klasie IV NYHA należy rozważyć hydrałazynę/nitraty, mechaniczne wspomaganie krążenia i/lub przeszczep.</li> </ul> <p><b>Siła rekomendacji:</b> brak informacji</p>								
<p><b>NICE 2016</b> (Wielka Brytania) Konflikt interesów: nie występuje</p>	<p><b>Sakubitryl/walsartan</b> jest rekomendowany jako opcja leczenia objawowej przewlekłej HF jedynie u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z objawami choroby w klasie II-IV NYHA;</li> <li>z LVEF <math>\leq 35\%</math>;</li> <li>otrzymujących ACEi lub ARB w stałych dawkach.</li> </ul> <p>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, hiperurykarii oraz zaparc.</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b> brak informacji</p>								
<p><b>ACC/AHA/HFSA 2016</b> (USA) aktualizacja wytycznych ACCF/AHA 2013 Konflikt interesów: nie występuje</p>	<p>W leczeniu pacjentów z HF-REF rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BB – bez wyraźnych przeciwwskazań do ich stosowania [klasa I, poziom dowodu: A];</li> <li>ACEi – w przypadku obecnych lub wcześniejszych objawów choroby, o ile nie ma przeciwwskazań, w celu obniżenia zachorowalności i śmiertelności [klasa I, poziom dowodu: A];</li> <li>ARB – w przypadku obecnych lub wcześniejszych objawów choroby oraz gdy występuje nietolerancja na leczenie ACEi [klasa I, poziom dowodu: A];</li> <li>MRA – w przypadku objawów w klasie II-IV NYHA oraz LVEF <math>\leq 35\%</math>, o ile nie ma przeciwwskazań [klasa I, poziom dowodu: A];</li> <li><b>inhibitory neprylizyny (ARNI)</b> – 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];</li> <li>diuretyki – w przypadku zatrzymania płynów w organizmie, o ile nie ma przeciwwskazań [klasa I, poziom dowodu: C];</li> <li>hydrałazyna z diazotanem izosorbidu (H-ISDN) – w przypadku obecnych lub wcześniejszych objawów choroby oraz nietolerancją na leczenie ACEi i ARB [klasa IIa, poziom dowodu: B];</li> <li>iwabradyna – w przypadku pacjentów z objawami choroby w klasie II-III NYHA, LVEF <math>\leq 35\%</math>, poddanych standardowej terapii zalecanej w wytycznych (również przy stosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki BB) oraz z częstością rytmu serca <math>\geq 70</math> uderzeń/min [klasa IIa, poziom dowodu: B].</li> </ul> <p>Podobnie jak w innych wytycznych zwrócono uwagę na częstsze występowanie obrzęku naczynioruchowego oraz objawowej hipotensji u pacjentów stosujących sakubitryl/walsartan. Nie powinno się również stosować sakubitrylu/walsartanu równocześnie z ACEi lub w ciągu 36 godzin od ostatniej dawki ACEi.</p> <p><b>Siła rekomendacji</b></p> <table border="1" data-bbox="409 1189 2033 1366"> <thead> <tr> <th data-bbox="409 1189 734 1241">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="734 1189 2033 1241">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="409 1241 734 1284">Klasa I</td> <td data-bbox="734 1241 2033 1284">Zdecydowanie powinno się stosować daną interwencję</td> </tr> <tr> <td data-bbox="409 1284 734 1327">Klasa IIa</td> <td data-bbox="734 1284 2033 1327">Raczej powinno się stosować daną interwencję</td> </tr> <tr> <td data-bbox="409 1327 734 1366">Klasa IIb</td> <td data-bbox="734 1327 2033 1366">Można rozważyć stosowanie</td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji	Definicja	Klasa I	Zdecydowanie powinno się stosować daną interwencję	Klasa IIa	Raczej powinno się stosować daną interwencję	Klasa IIb	Można rozważyć stosowanie
Siła rekomendacji	Definicja								
Klasa I	Zdecydowanie powinno się stosować daną interwencję								
Klasa IIa	Raczej powinno się stosować daną interwencję								
Klasa IIb	Można rozważyć stosowanie								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	Klasa III	Zdecydowanie nie należy stosować danej interwencji	
	<b>Jakość dowodów</b>		
	<b>Jakość dowodów</b>	<b>Definicja</b>	
	Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz	
	Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych	
	Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów	
<p><b>ESC 2016 (Europa)</b> Konflikt interesów: bd</p>	<p>Rekomenduje się stosowanie ACEi w połączeniu z BB u pacjentów z objawową HF-REF w celu zredukowania ryzyka hospitalizacji i śmierci [klasa zaleceń I, jakość dowodów A];</p> <p>Zalecane jest stosowanie MRA w przypadku utrzymywania się objawów mimo leczenia ACEi i BB w celu redukcji ryzyka hospitalizacji i śmierci [klasa zaleceń I, jakość dowodów A];</p> <p><b>Sakubitryl/walsartan</b> 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];</p> <p>Iwabradynę stosuje się u pacjentów z zaostrzeniem HF z rytmem zatokowym, LVEF <math>\leq</math>35%, częstością rytmu serca <math>\geq</math>70 uderzeń/min i utrzymującymi się objawami HF (NYHA: II-IV), pomimo leczenia optymalnymi dawkami BB (lub maksymalną tolerowaną dawką), ACEi (lub ARB) i MRA (lub ARB) [klasa zaleceń IIa, jakość dowodów B];</p> <p>H-ISDN może być stosowana jako terapia alternatywna u pacjentów z nietolerancją ACEi lub ARB, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF i zmniejszenia ryzyka zgonu u chorych z LVEF<math>\leq</math>45% i rozstrzenią<sup>4</sup> lewej komory (lub LVEF<math>\leq</math>35%) [klasa zaleceń IIb, jakość dowodów B].</p> <p><u>Ponadto wytyczne wskazują, że w badaniu PARADIGM-HF porównującym stosowanie SAC/VAL 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.</u> Nie powinno się stosować sakubitrylu/walsartanu równocześnie z ACEI lub w ciągu 36 godzin od ostatniej dawki ACEI.</p>		
	<b>Poziom wiarygodności danych</b>		
	<b>Jakość dowodów</b>	<b>Definicja</b>	
	Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz	
	Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych	
	Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów	
	<b>Klasy zaleceń</b>		
	<b>Klasa zaleceń</b>	<b>Definicja</b>	<b>Zastosowanie</b>
	Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Zaleca się/jest wskazane

<sup>4</sup> Pozawałowa przebudowa serca

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
	Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
	Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Należy rozważyć
	Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się
<b>DCS 2016 (Dania)</b> <i>Konflikt interesów: bd</i>	<p>Leczenie ACEi / ARB/ <b>ARNI</b>, BB oraz antagonistami aldosteronu ma potwierdzony wpływ na przedłużenie życia pacjentów z przewlekłą HF.</p> <p><b>ARNI</b> należy rozważyć u chorych, u których utrzymują się objawy choroby (klasa II-IV NYHA) z LVEF <math>\leq</math>35%, mimo zastosowania podstawowego leczenia w maksymalnych dawkach.</p> <p>Należy przestrzegać następujących środków ostrożności podczas rozpoczynania terapii z użyciem <b>sakubitrylu/walsartanu</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie powinno być prowadzone przez specjalistów w dziedzinie kardiologii;</li> <li>terapię należy rozpocząć od niskiej dawki leku;</li> <li>zalecane jest stałe kontrolowanie ciśnienia krwi, czynności nerek oraz objawów obrzęku naczynioruchowego;</li> <li>nie powinno się stosować <b>ARNI</b> równocześnie z ACEi lub w ciągu 36 godzin od ostatniej dawki ACEi.</li> </ul> <p><b>Siła rekomendacji:</b> brak informacji</p>		
<b>BC 2015 (Kanada)</b> <i>Konflikt interesów: bd</i>	<p>Wytyczne wskazują, iż celem terapii pacjentów z HF-REF jest redukcja śmiertelności/zachorowalności, kontrola objawów (np. tętno, ciśnienie, wolemia) oraz zapobieganie hospitalizacjom z powodu HF. Leczenie mające na celu redukcję śmiertelności/zachorowalności polega na stosowaniu ACEi (lub ARB), BB, MRA i H-ISDN (do rozważenia jako zamienniki dla ACEi lub ARB). Leczenie w celu złagodzenia objawów choroby polega na stosowaniu diuretyków lub digoksyny. Do nowych terapii zalicza się <b>ARNI</b> oraz iwabradynę.</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b> brak informacji</p>		
<b>ESC 2012 (Europa)</b> <i>Konflikt interesów: bd</i>	<p>Farmakoterapia wskazana u wszystkich pacjentów z HF z objawami choroby w klasie II–IV NYHA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u wszystkich pacjentów z frakcją wyrzutową (EF) <math>\leq</math> 40% zaleca się dołączenie ACEi do BB w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu [klasa zaleceń I, jakość dowodów A];</li> <li>u wszystkich pacjentów z EF <math>\leq</math> 40% zaleca się dołączenie BB do ACEi (lub ARB przy nietolerancji ACEi) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu [klasa zaleceń I, jakość dowodów A];</li> <li>u wszystkich pacjentów z utrzymującymi się objawami HF (w klasie II–IV wg NYHA) i EF <math>\leq</math> 35% mimo leczenia za pomocą ACEi (lub ARB przy nietolerancji ACEi i BB) zaleca się MRA w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu [klasa zaleceń I, jakość dowodów A].</li> <li>u pacjentów z zaostrzeniem HF z rytmem zatokowym, LVEF <math>\leq</math>35%, częstością rytmu serca <math>\geq</math>70 uderzeń/min i utrzymującymi się objawami HF (NYHA II-IV) pomimo leczenia optymalnymi dawkami BB (lub maksymalną tolerowaną dawką), ACEi (lub ARB) i MRA (lub ARB) można rozważyć stosowanie iwabradyny [klasa zaleceń IIa, jakość dowodów B];</li> <li>u pacjentów z ryzykiem hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF z rytmem zatokowym i LVEF <math>\leq</math>45%, którzy nie tolerują BB (iwabradyna stanowi alternatywę dla chorych z częstością rytmu serca <math>\geq</math>70 uderzeń/min) można rozważyć stosowanie digoksyny. Chorzy powinni otrzymywać także inh bitory ACEi (lub ARB) oraz MRA (lub ARB) [klasa zaleceń IIb, jakość dowodów B];</li> <li>u pacjentów z nietolerancją ACEi lub ARB, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF i zmniejszenia ryzyka zgonu u chorych z LVEF <math>\leq</math>45% i rozstrzenią lewej komory (lub LVEF <math>\leq</math>35%) można rozważyć stosowanie H-ISDN jako terapię alternatywną. Chorzy powinni także otrzymywać BB i MRA [klasa zaleceń IIb, jakość dowodów B].</li> </ul>		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	<b>Poziom wiarygodności danych</b>		
	<b>Jakość dowodów</b>	<b>Definicja</b>	
	Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz	
	Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych	
	Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów	
	<b>Klasy zaleceń</b>		
	<b>Klasa zaleceń</b>	<b>Definicja</b>	<b>Zastosowanie</b>
	Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Zaleca się/jest wskazane
	Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
	Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
	Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Należy rozważyć
	Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się
<b>NHFA 2011 (Australia)</b> <i>Konflikt interesów: nie występuje</i>	<p>BB są zalecane u wszystkich pacjentów z przewlekłą HF z występującymi łagodnymi lub umiarkowanymi objawami choroby, pomimo stosowania odpowiednich dawek ACEi, o ile są dobrze tolerowane i nie ma przeciwwskazań do ich stosowania [A]. Rekomendowane są także u pacjentów z zaawansowaną HF [B].</p> <p>Blokery receptora aldosteronowego są wskazane dla pacjentów z ciężkimi objawami, pomimo stosowania odpowiednich dawek ACEi oraz diuretyków [B].</p> <p>Blokery receptora aldosteronowego powinny być rozważone u pacjentów z objawami choroby w klasie II NYHA pomimo terapii standardowej (ACEi, BB) [B].</p> <p>ARB mają zastosowanie w ramach terapii alternatywnej, u pacjentów z nietolerancją ACEi [A].</p> <p><b>Stopnie rekomendacji</b></p>		
	<b>Stopień</b>	<b>Definicja</b>	
	A	Duża grupa danych pochodzących z wysokiej jakości badań randomizowanych	
	B	Ograniczona ilość danych pochodzących z badań randomizowanych lub z wysokiej jakości badań nierandomizowanych	
	C	Ograniczone dowody	
	D	Brak dowodów – orzeczenie panelu ekspertów	
<b>NICE 2010 (Wielka Brytania)</b> <i>Konflikt interesów: bd</i>	<p>U pacjentów z HF związaną z dysfunkcją skurczową lewej komory można zastosować zarówno ACEi jak i BB. W przypadku utrzymywania się objawów choroby, należy rozważyć inne leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antagoniści aldosteronu – u pacjentów z objawami choroby w klasie III-IV NYHA lub u których wystąpił zawał mięśnia sercowego w przebiegu ostatniego miesiąca;</li> <li>• ARB – u pacjentów z objawami choroby w klasie II-III NYHA;</li> <li>• hydralazyna i nitraty – szczególnie u pacjentów pochodzenia afrykańskiego i kara bskiego, i u których występują objawy choroby w klasie III-IV NYHA.</li> </ul>		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<b>Siła rekomendacji:</b> brak informacji.

\*Wnioskodawca wraz z uzupełnieniami analiz przekazał również opinię Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, przygotowaną na prośbę firmy. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 4.3

**ACEi** – inhibitory konwertazy angiotensyny; **ARB** – antagoniści receptora angiotensyny; **ARNI** – inhibitory neprylizyny; **BB** – beta-blokery; **EF** – frakcja wyrzutowa; **H-ISDN** – hydralazyna z diazotanem izosorbidu; **HF** – niewydolność serca; **HF-REF** – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; **HFSA** - Heart Failure Society of America; **LVEF** – frakcja wyrzutowa lewej komory; **mEq** – miliekwiwalent; **MRA** – antagoniści receptora mineralokortykoidowego; **NYHA** – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

Wszystkie wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez: Polskie Towarzystwo Kardiologiczne / Kolegium Lekarzy Rodzinnych (PTK/KLR) z 2015 r., Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) z 2016 r., Canadian Cardiovascular Society (CCS) z 2016 r., National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2016 r. i 2010 r., American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) z 2016 r., European Society of Cardiology, (ESC) z 2016 r. i 2012 r., Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) z 2016 r., British Columbia Guidelines (BC) z 2015 r. i National Heart Foundation of Australia (NHFA) z 2011 r., jako zalecaną metodę leczenia farmakologicznego niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory wskazują na stosowanie terapii skojarzonej inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEi) w połączeniu z beta-blokerami (BB). W przypadku utrzymywania się objawów choroby lub nietolerancji pacjenta na leki, jako alternatywę dla ACEi zalecane jest wprowadzenie leczenia antagonistami receptora angiotensyny (ARB). W dalszym postępowaniu w przypadku utrzymujących się objawów HF (w klasie II–IV wg NYHA) i LVEF  $\leq$  35% większość wytycznych (PTK/KLR z 2015 r., SIGN z 2016 r., CCS z 2016 r., ACCF/AHA z 2016 r., ESC z 2016 r., BC z 2015 r., ESC z 2012 r.) rekomenduje dodanie antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA).

Wytyczne odnoszące się bezpośrednio do ocenianej technologii medycznej pochodzą z 2016 r. (jedna z 2015 r.) ze względu na niedawną rejestrację wnioskowanego produktu leczniczego (2015 r.). Wytyczne BC z 2015 r. wskazują ARNI jak nową opcję terapeutyczną u pacjentów z HF-REF. Rekomendacje SIGN, NICE i ESC z 2016 roku zalecają stosowanie sakubityrylu/walsartanu jako zamiennika dla ACEi u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową, u których utrzymują się objawy choroby mimo leczenia z wykorzystaniem ACEi, beta-blokerów oraz MRA. Wytyczne ACCF/AHA z 2016 r. wskazują na inhibitor neprylizyny ARNI (sakubityryl) jako zamiennik dla ACEi oraz ARB w przypadku pacjentów z objawami choroby w klasie II-III NYHA. Duńskie rekomendacje (DCS) z 2016 r. zalecają zachowanie środków ostrożności podczas rozpoczynania terapii z użyciem sakubityrylu/walsartanu, m.in. leczenie powinno być prowadzone przez lekarzy specjalistów, terapię należy rozpocząć od niskiej dawki leku, w trakcie leczenia należy monitorować ciśnienie krwi, czynności nerek oraz objawy obrzęku naczynioruchowego. Wytyczne ESC, NICE, SIGN oraz ACCF/AHA z 2016 r. przedstawiają ryzyko związane ze stosowaniem sakubityrylu/walsartanu – zwrócono przede wszystkim uwagę na częstsze występowanie hipotensji i obrzęku naczynioruchowego u pacjentów stosujących wskazaną terapię. Wśród działań niepożądanych wymieniane są także zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek, hiperkaliemia, hiperurykemia, kaszel, duszności oraz zawał serca (NICE z 2016 r.). Sakubityryl/walsartan pośrednio powoduje gromadzenie się amyloidu beta w mózgu, co może prowadzić do chorób neurodegeneracyjnych, i chociaż krótkoterminowe badanie 14-dniowe z udziałem zdrowych ochotników potwierdziło bezpieczeństwo wskazanej technologii lekowej w tym zakresie, potrzebne są długookresowe dane (ESC z 2016 r.)

Rekomendacje PTK/KLR z 2015 r., SIGN z 2016 r., CCS z 2016 r., ACCF/AHA z 2016 r., ESC z 2016 r., BC z 2015 r., ESC z 2012 r. wskazują także na możliwość stosowania iwabradyny u pacjentów z zaostrzeniem niewydolności serca z rytmem zatokowym, LVEF  $\leq$  35%, częstością rytmu serca  $\geq$  70 uderzeń/min i utrzymującymi się objawami niewydolności serca (NYHA II-IV) pomimo leczenia optymalnymi dawkami beta-blokerów (lub maksymalną tolerowaną dawką), inhibitorem ACE (lub ARB) i MRA (lub ARB).

Niektóre wytyczne (NICE z 2010 r., NHFA z 2011 r., BC z 2015 r., ACCF/AHA z 2016 r.) zalecają rozważenie leczenia diuretykami (antagonistami aldosteronu, m.in. spironolakton i eplerenon) u pacjentów z utrzymującymi się ciężkimi objawami choroby (III-IV NYHA), mimo zastosowania standardowej terapii, w celu złagodzenia objawów. Wg ACCF/AHA z 2016 r. diuretyki stosuje się także w przypadku zatrzymania płynów w organizmie. Digoksynę można rozważyć u pacjentów z ryzykiem hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF, którzy nie tolerują BB (ESC z 2012 r., PTK/KLR z 2015 r.) oraz w celu złagodzenia objawów (BC z 2015 r.). W kilku rekomendacjach (NICE z 2010 r., ESC z 2012 r. i 2016 r., BC z 2015 r., ACCF/AHA z 2016 r., CCS z 2016 r.) jako jedną z opcji leczenia wskazuje się hydralazynę/nitraty (H-ISDN), szczególnie u pacjentów pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego w klasie III-IV NYHA oraz w przypadku nietolerancji ACEi (lub ARB) jako terapii alternatywnej.

### 3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowiska w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego 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. Otrzymano dwie odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Według opinii ekspertów klinicznych najskuteczniejszą opcją terapeutyczną w populacji wnioskowanej jest leczenie skojarzone z użyciem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi), antagonistów receptora angiotensyny (ARB), beta-adrenolityków, antagonistów receptora aldosteronowego (MRA) lub diuretyków pętlowych. Eksperti uważają ponadto, że stosowanie Entresto we wnioskowanym wskazaniu powinno być refundowane ze środków publicznych. Dr hab. n. med. Marek Gierlotka podkreślił również, że „z uwagi na brak szerokich dowodów (tylko jedno badanie RCT) i brak doświadczeń związanych ze stosowaniem preparatu, bezpieczeństwo i skuteczność leczenia za pomocą wnioskowanej technologii powinno być okresowo monitorowane, a decyzja o refundacji weryfikowana”.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<b>Dr hab. n. med. Marek Gierlotka, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii ;Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze</b>				
„W podanym wskazaniu stosowane są technologie medyczne oparte o farmakoterapię i elektroterapię. Do pierwszej grupy zaliczane są: diuretyki pętlowe, antagoniści receptora angiotensyny (ACEi), beta-andrenolityki (beta-blokery), antagoniści receptora aldosteronowego (MRA), w wybranych podgrupach: iwabradyna, diuretyki tiazydowe, preparaty naparstnicy. Do grupy drugiej – wszczepialne kardiowertery-defibrylatory (ICD) i terapia resynchronizującą (CRT).”	„Technologią medyczną, która zostanie <u>częściowo</u> zastąpiona przez wnioskowaną technologię, będzie farmakoterapia za pomocą inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) i antagonistów receptora angiotensyny (ARB). Zmniejszeniu ulegnie także zapotrzebowanie na leki z grupy diuretyków (furosemid, torasemid).”	„Z uwagi na złożoność i heterogenność stosowanych metod leczniczych, brak jest możliwości oceny ekonomicznej podanych technologii medycznych.”	„(...) kombinowana farmakoterapia za pomocą diuretyków pętlowych (zmniejszających objawy niewydolności serca; brak badań randomizowanych w tej grupie chorych) oraz leków zmniejszających ryzyko zgonu z grup: inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi; badania CONSENSUS, SOLVD), antagonistów receptora angiotensyny (ARB; badania Val-HeFT, CHARM), beta-adrenolityków (badania: CIBIS, MERIT, COPERNICUS), antagonistów receptora aldosteronowego (MRA; badania RALES, EPHESUS, EMPHASIS).”	
<b>Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii, Klinika Kardiologii UM w Lublinie</b>				
„Leki z grupy beta-adrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny, sartany i leki moczopędne.”	„Możliwość podania chorym preparatu Entresto częściowo zastąpi (...) leki z grupy beta-adrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny, sartany i leki moczopędne.”	„Leki moczopędne, beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny”	„Leki z grupy beta-adrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny, sartany i leki moczopędne.”	„Leki z grupy beta-adrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny, sartany i leki moczopędne.”  (wytyczne ESC i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego)”
<b>Prof. dr hab. n. med. Hanna Szwed, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii, Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie</b>				
„Farmakoterapia: ACEi, ARB (przy nietolerancji ACEi), beta-blokery, MRA, bloker kanału If (iwabradyna), diuretyki, digoksyna (IIb B), implantacja CRT (u pacjentów z poszerzonym QRS, LBBB).”	„ACEi, ARB, leki te nie są łączone z Entresto. Włączenie preparatu sacubitryl/walsartan następuje po odstawieniu ACEi i ARB.”	„Farmakoterapia: ACEi, beta-blokery, ARB, diuretyki pętlowe, MRA, digoksyna.”	„Terapia pacjentów z niewydolnością serca jest złożona, zależna od etiologii, objawów, wyników badań dodatkowych. Dlatego nie można wskazać najskuteczniejszej metody. Optymalizacja terapii poza farmakoterapią i implantacji CRT obejmuje także (zwłaszcza) leczenie przyczynowe. Należy rozważyć możliwość rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca czy operacji naprawczych wad serca. W skrajnych przypadkach	„Farmakoterapia: ACEi, ARB (przy nietolerancji ACEi), beta-blokery, MRA, bloker kanału If (iwabradyna), diuretyki, digoksyna (IIb B), implantacja CRT (u pacjentów z poszerzonym QRS, LBBB).  Wytyczne ESC z 2016 roku dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca: <a href="http://www.esc.org.guidelines">www.esc.org.guidelines</a> .”



Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
			<p>wykonuje się transplantacje serca. Dlatego nie można podać jednej najskuteczniejszej metody. W HFrEF leczenie jest zawsze kompleksowe. Patrząc na to zagadnienie historycznie, na przestrzeni ostatnich dwudziestu lat wprowadzano kolejne grupy leków lub technologie, które można było uznać za „kamienie milowe”. W świetle wyników badania PARADIGM-HF i podanaliz tego badania, na obecnym etapie wiedzy za taki przełom może być uznane wprowadzenie molekuly sakubitryl/walsartan. Takiego zdania byli eksperci Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego umieszczający ten preparat w leczeniu HFrEF w ostatnich zaleceniach (z 2016 r.) dotyczących postępowania u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.”</p>	

### 3.4. Refundowane technologie medyczne

Według opinii ekspertów oraz wytycznych klinicznych, komparatorami dla sakubitrylu/walsartanu są leki z grupy ACEi lub ARB. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r. poz. 79) spośród leków ARB i ACEi obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w przewlekłej niewydolności serca są leki należące do następujących grup limitowych:

- 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone (poziom odpłatności – ryczałt):
  - benazeprilum;
  - cilazaprilum;
  - cilazaprilum + hydrochlorothiazidum;
  - enalaprilum;
  - imidaprilum;
  - lisinoprilum;
  - lisinoprilum + amlodipinum;
  - lisinoprilum + hydrochlorothiazidum;
  - perindoprilum;
  - perindoprilum + amlodipinum;
  - perindoprilum + indapamidum;
  - quinaprilum;
  - **ramiprilum<sup>5</sup>**,
  - ramiprilum + felodipinum;
  - ramiprilum + hydrochlorothiazidum;
- 45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone (poziom odpłatności – 30%):
  - candesartanum cilexetilum;
  - candesartanum cilexetilum + hydrochlorothiazidum;
  - eprosartanum;
  - irbesartanum;
  - losartanum;
  - losartanum + amlodipinum;
  - losartanum + hydrochlorothiazidum;
  - telmisartanum;
  - telmisartanum + hydrochlorothiazidum;
  - valsartanum;
  - **valsartanum + hydrochlorothiazidum<sup>6</sup>**.

Wyżej wymienione leki są refundowane w ramach listy A1 Obwieszczenia MZ tj. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż leki te są stosowane zarówno w leczeniu niewydolności serca jak i swoistego lub pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Część z nich jest refundowana także u dzieci do 18. roku życia we wskazaniach pozarejestacyjnych – w leczeniu niewydolności serca, nadciśnienia, przewlekłej choroby nerek oraz w leczeniu renoprotekcyjnym.

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Entresto, byłby on pierwszym refundowanym złożonym produktem leczniczym zawierającym walsartan (antagonistę receptora angiotensyny) w połączeniu z sakubitrylem (inhibitorem neprylizyny).

Z uwagi na znaczną liczbę refundowanych leków we wskazanych grupach limitowych, w niniejszej analizie przedstawiono jedynie informacje dotyczące leków stanowiących podstawę limitu w obu grupach limitowych.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

<sup>5</sup> Substancja czynna stanowiąca podstawę limitu w grupie 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny

<sup>6</sup> Substancja czynna stanowiąca podstawę limitu w grupie 45.0, Antagoniści angiotensyny II

**Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu wnioskowanym lub zbliżonym do wnioskowanego stanowiące podstawę limitu w danej grupie limitowej**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Ramiprilum (44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny)</b>							
Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990212248	7,88	8,27	11,25	ryczałt	6,40
<b>Valsartanum + Hydrochlorothiazidum (45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone)</b>							
Tensart HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990704132	19,82	20,81	26,43	30%	7,93

[Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r. poz. 79)]

### 3.5. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Entresto we wskazaniu, wskazał enalapril (inhibitor konwertazy angiotensyny - ACEi).

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora.

**Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator w AKL wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Enalapril	Wybór komparatora jest zgodny z minimalnymi wymogami dla analiz HTA zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia, gdyż umożliwia porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Ponadto, enalapril posiada udowodnioną skuteczność w odniesieniu do redukcji śmiertelności w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca, a także stanowi interwencję refundowaną i powszechnie stosowaną w praktyce klinicznej w Polsce.	Wybrany komparator spełnia wymagania minimalne dla analiz HTA zawarte w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia. Eksperti kliniczni wskazują, iż Entresto w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej częściowo zastąpi farmakoterapię za pomocą inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów receptora angiotensyny. Zmniejszeniu ulegnie także zapotrzebowanie na leki z grupy diuretyków i beta-blokerów.

#### Komentarz analityków Agencji

Wybór komparatora w analizie klinicznej wnioskodawcy uznany został za prawidłowy.

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla interwencji poddawanej ocenie powinna być aktualnie stosowana w danym wskazaniu praktyka, zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, którą wnioskowana technologia mogłaby zastąpić. Podstawowymi lekami w terapii HF są leki z grupy ACEi (lub w razie przeciwwskazań lub nietolerancji ARBR) i BB oraz MRA w przypadku utrzymujących się objawów choroby. Wytyczne kliniczne, w tym także zalecenia Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, zalecają stosowanie inhibitorów ACE (lub 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 wg NYHA), zalecają stosowanie blokerów receptora mineralokortykoidowego (MRA). Sakubityryl/walsartan zalecany jest jako zamiennik dla ACEi u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową, u których utrzymują się objawy choroby mimo leczenia z wykorzystaniem ACEi oraz ARB, beta-blokerów oraz MRA. Jednocześnie zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Entresto nie należy podawać produktu leczniczego jednocześnie z inhibitorem ACE lub z ARB. Opinie ekspertów są zbieżne z wytycznymi klinicznymi.

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 zastąpi leki z grupy ACEi. Brak jest danych dotyczących efektywności poszczególnych preparatów z grupy ACEi. W analizie ekonomicznej i wpływu na budżet wnioskodawcy w ramach analizy wrażliwości został uwzględniony jako komparator ramipril, najtańszy refundowany ACEi.

W opinii Agencji oraz zgodnie z wytycznymi HTA wybór komparatora do analiz powinien być przeprowadzony *a priori*, a nie jak zostało to zrobione w analizie wnioskodawcy na podstawie wyniku dostępnych publikacji naukowych (jedyne dostępne badanie kliniczne dla wnioskowanej interwencji porównuje ją z enalapilem). Grupa

kontrolna uwzględniona w badaniach klinicznych dla ocenianej interwencji nie zawsze odpowiada najlepszej praktyce klinicznej stosowanej w warunkach polskich, dla których to przeprowadzany jest raport.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Entresto zawierającego sakubitryl w połączeniu z walsartanem (SAC/VAL) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (HF) z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $\leq 35\%$ ) oraz z utrzymującymi się objawami choroby w klasie II–III NYHA, pomimo stosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków (BB) oraz antagonistach receptora mineralokortykoidowego (MRA), którzy w przeciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z enalaprilem, lekiem z grupy ACEi.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 35\%$ ) oraz z utrzymującymi się objawami choroby w klasie II–III NYHA, pomimo stosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistach receptora mineralokortykoidowego, którzy w ostatnich 12 miesiącach wymagali hospitalizacji z powodu HF*	-	Zawężenie populacji do populacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym
Interwencja	SAC/VAL stosowany w dawce docelowej 200 mg b.i.d. w terapii skojarzonej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu HF, w tym BB i/lub MRA (jeśli są tolerowane)**	-	Brak
Komparator	Enalapril stosowany w dawce docelowej 10 mg 2 x dziennie w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w terapii HF, w tym BB lub MRA (jeśli są tolerowane).**	-	Zawężenie do jednego preparatu z grupy ACEi; właściwszym na tym etapie byłoby uwzględnienie wszystkich potencjalnych komparatorów, jak opisano w rozdziale powyżej (bez względu na poprawność ostatecznego wyniku przeglądu systematycznego w tym zakresie).
Punkty końcowe	- śmiertelność, w tym z przyczyn sercowo-naczyniowych, ogółem; - hospitalizacje, w tym : z przyczyn sercowo-naczyniowych, ogółem; - pogorszenie objawów HF (skala NYHA, inne skale stosowane w badaniach); - jakość życia - inne istotne klinicznie punkty końcowe oceniane w badaniach; - działania niepożądane, w tym ciężkie, związane z leczeniem; - utrata z badania z powodu działań niepożądanych; - działania niepożądane z podziałem na zdarzenia.	-	Brak

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>- randomizowane z zaślepieniem lub bez zaślepienia,</li> <li>- przeprowadzone w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych pod warunkiem, że w badaniu przedstawiono dane z fazy przed pierwszą zmianą krzyżową,</li> <li>- badania bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z komparatorem.</li> </ul>	-	Brak
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>- publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim;</li> <li>- badania opublikowane w formie pełnych tekstów, oraz wiarygodne raporty z badań;</li> <li>- badania przeprowadzone u ludzi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych</li> <li>- badania II fazy ukierunkowane na porównanie różnych dawek ocenianej interwencji, bez porównania z komparatorem</li> </ul>	Brak

\* Z uwagi na ograniczoną dostępność dowodów naukowych odnoszących się do populacji docelowej w ramach analizy klinicznej kwalifikowano również badania, w których uprzednie stosowanie MRA oraz przebyta hospitalizacja z powodu HF nie były obligatoryjne (tzn. dotyczyły tylko części pacjentów).

\*\* Z uwagi na ograniczoną dostępność dowodów naukowych odnoszących się do ocenianej technologii medycznej do analizy klinicznej włączano również badania, w których nie wszyscy pacjenci otrzymywali MRA jako leczenie skojarzone z SAC/VAL lub enalapilem

**ACEi** – inhibitory konwertazy angiotensyny; **ARB** – antagoniści receptora angiotensyny; **BB** – beta-blokery; **b.i.d.** – dwa razy dziennie; **HF** – niewydolność serca; **MRA** – antagoniści receptora mineralokortykoidowego; **NYHA** – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; **SAC/VAL** – sakubityryl/walsartan

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukano trzy podstawowe bazy informacji medycznej: MEDLINE (via Pubmed), Embase i The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano bazę Biomed Central (przez Pubmed), strony internetowe EMA, FDA, URPL i MHRA, strony towarzystw naukowych, stronę producenta SAC/VAL oraz rejestry badań klinicznych. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień naukowych. Przeszukane źródła były zgodne z wytycznymi Agencji. Wnioskodawca wskazał, iż ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w kwietniu 2016 r, natomiast przeszukiwanie weryfikacyjne głównych baz informacji medycznej przeprowadzono 8 czerwca 2016 r.

W analizie wnioskodawcy nie wyjaśniono, w jaki sposób przeszukano bazy informacji medycznej pod kątem badań wtórnych. Strategia wyszukiwania wnioskodawcy nie była odpowiednio czuła, co zostało zweryfikowane podczas kontrolnego wyszukiwania przez Agencję. Kwerendy uwzględniały nie tylko słowa kluczowe dotyczące leku, ale odnosiły się również do wskazania, a także typu badania, co ograniczyło wykorzystanie strategii wyszukiwania jedynie do badań pierwotnych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem kwerend dotyczących leku, badań pierwotnych, wtórnych i rekomendacji klinicznych. Przeszukania zostały przeprowadzone w dniu 9 sierpnia 2016 r. W wyniku wyszukiwania własnych analitycy Agencji zidentyfikowali dodatkowe publikacje do badania włączonego do analizy klinicznej wymienione w Tabeli 1 opublikowane między datą wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę a datą złożenia przez niego wniosku refundacyjnego. Publikacje te nie zostały uwzględnione przez wnioskodawcę po wezwaniu go do uzupełnień analiz zgodnie z zapisami Rozporządzenia w spr. minimalnych wymagań. W opinii analityków Agencji wybiórcze uwzględnianie w analizie klinicznej publikacji dotyczących włączonych badań i zawierających istotne informacje dot. skuteczności i bezpieczeństwa leku, obniża jakość analizy klinicznej. Informacje z odnalezionych publikacji zostały opisane przez analityków AOTM rozdziale w rozdz. 4.2.2.1.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wnioskowanym wskazaniu

W ramach przeprowadzonego przeglądu badań pierwotnych, odnaleziono 1 badanie kliniczne, randomizowane o podwójnym zaślepieniu, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Entresto w porównaniu z enalapilem - PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEi to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure) – opisane w 5 publikacjach (McMurray 2014, Packer 2015, Desai 2015,

Raport Novartis, raport z badania NCT01035255). Ponadto zidentyfikowano raport opracowany przez NICE, w którym przedstawiono dodatkowe wyniki badania PARADIGM-HF nieopublikowane w żadnej z uprzednio odnalezionych publikacji. W analizie bezpieczeństwa wykorzystano dodatkowo ostrzeżenia bezpieczeństwa dla leków z grupy ARB, stanowiących składową leku SAC/VAL oraz odnoszące się do ACEi będących komparatorem dla ocenianej interwencji.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badania włączonego przez wnioskodawcę, odpowiadającego celowi przedłożonej analizy klinicznej.

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>PARADIGM-HF (McMurray 2014, Packer 2015, Desai 2015, Raport Novartis, raport z badania NCT01035255)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p>- wieloośrodkowe, międzynarodowe (984 ośrodki w 47 krajach);</p> <p>- randomizowane (komputerowo);</p> <p>- podwójnie zaślepienie, ITT;</p> <p>- hipoteza – superiority;</p> <p>- Jadad 4/5</p> <p><b>Okres interwencji</b> (mediana): 27 miesięcy*</p> <p><b>Okres obserwacji</b> (mediana): 27 miesięcy</p> <p><b>Schemat leczenia</b></p> <p>1 etap (2 tyg.): u wszystkich pacjentów zastąpiono dotychczasowe leczenie ACEi (lub ARB) na ENA w dawce 10 mg b.i.d. podawany w reżimie pojedynczego zaślepienia.</p> <p>2 etap (4-6 tyg.): pacjentom, u których w tym czasie nie obserwowano nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych, przerwano podawanie ENA i wdrożono SAC/VAL podawany przez kolejne 4–6 tyg. w dawce początkowej 100 mg b.i.d., a następnie 200 mg b.i.d. w reżimie pojedynczego zaślepienia.</p> <p>3 etap: randomizowana, podwójnie zaślepiena faza badania, do której kwalifikowali się pacjenci, u których nie obserwowano nieakceptowalnych AE podczas terapii ENA lub SAC/VAL we wcześniejszych etapach. Docelowe dawki leków wynosiły 200 mg b.i.d. w ramieniu SAC/VAL oraz 10 mg b.i.d. w grupie ENA, przy czym mogły być zredukowane w przypadku stwierdzenia AE.</p> <p><b>Średnie dawki wyniosły</b> średnia (SD): SAC/VAL: 375±71 mg ; ENA: 18,9±3,4 mg.<sup>^^</sup></p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p>- dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą niewydolnością serca w klasie II–IV wg NYHA, ze zredukowaną LVEF (początkowo do badania włączano chorych z LVEF ≤40%, po czym wartość tę obniżono na podstawie poprawki do protokołu do ≤35%), oraz stężeniem BNP ≥150 pg/ml (lub NT-proBNP ≥600 pg/ml) w surowicy krwi**;</p> <p>- pacjenci przyjmujący ACEi lub ARB niezależnie od wysokości dawki, jednakże przez okres 4 tygodni poprzedzających włączenie do badania wymagano przyjmowania stabilnych dawek leków, równoważnych co najmniej 10 mg ENA dziennie. Ponadto, w tym okresie pacjenci musieli przyjmować również stabilne dawki BB, z wyjątkiem osób z przeciwwskazaniami lub nietolerancją;</p> <p>- rozważenie zastosowania innych terapii rekomendowanych przez wytyczne praktyki klinicznej, w tym MRA.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p>- objawowe niedociśnienie, obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie;</p> <p>- pacjenci nietolerujący ACEi lub ARB w zalecanych docelowych dawkach;</p> <p>- nadwrażliwość lub alergia na SAC/VAL, ENA, ACEi, ARB, inh bityry NEP lub znane/przypuszczalne przeciwwskazania do stosowania tych leków<sup>^</sup>;</p> <p>- SBP &lt;100 mm Hg podczas okresu przesiewowego lub &lt;95 mm Hg podczas randomizacji;</p> <p>- eGFR &lt;30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> powierzchni ciała podczas okresu przesiewowego lub randomizacji; lub spadek eGRF &gt;25% między okresem przesiewowym a randomizacją (w trakcie badania zmieniono na &gt;35%);</p> <p>- stężenie potasu w surowicy &gt;5,2 mmol/l podczas okresu przesiewowego lub &gt;5,4 mmol/l podczas randomizacji;</p> <p>- konieczność zastosowania terapii skojarzonej z ACEi i ARB;</p> <p>- ostra zdekompensowana niewydolność serca (objawy wymagające podania terapii dożyłnej);</p> <p>- nieakceptowalne AE podczas zażywania ACEi lub ARB;</p> <p>Dodatkowe kryteria wykluczenia, zidentyfikowane przez analityka AOTMiT, nieuwzględnione w analizie wnioskodawcy (McMurray 2013):</p> <p>- ostry zespół wieńcowy, udar, przemijający napad niedokrwienności, serca, tętnicy szyjnej lub inne poważne zabiegi chirurgiczne sercowo-naczyniowe, przeszskórne interwencje wieńcowe lub angioplastyka tętnic szyjnych w ciągu 3 miesięcy przed 1 etapem badania;</p>	<p><u>Skuteczność i bezpieczeństwo</u></p> <p><u>Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy:</u></p> <p>- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja z powodu pogorszenia niewydolności serca;<sup>##</sup></p> <p>- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;</p> <p>- pierwsza hospitalizacja z powodu pogorszenia niewydolności serca</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <p>- zgon z jakiegokolwiek przyczyny,</p> <p>- wystąpienie migotania przedsionków (w grupie pacjentów, u których w momencie randomizacji wcześniej tego nie odnotowano),</p> <p>- zmniejszenie sprawności nerek<sup>#</sup>,</p> <p>- zmiana wyniku w punktacji klinicznej KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) po 8 miesiącach w stosunku do oceny wyjściowej;</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>- zdarzenia niepożądane</p> <p>- dodatkowa ocena bezpieczeństwa,</p>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																																				
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- choroba wieńcowa lub tętnicy szyjnej mogąca wymagać chirurgicznej lub przezskórnej interwencji w ciągu 6 miesięcy po 1 wizycie;</li> <li>- wszczęcie stymulatora resynchronizującego pracę serca w ciągu 3 miesięcy poprzedzających 1 wizytę lub zamiar jego wszczęcia;</li> <li>- transplantacja serca w wywiadzie lub na liście przeszczepu lub urządzenia do mechanicznego wspomaganie lewej komory;</li> <li>- ciężka choroba płuc w wywiadzie;</li> <li>- diagnoza kardiomiopatii pęcherzowej lub kardiomiopatii wywołanej chemioterapią w ciągu 12 miesięcy poprzedzających 1 wizytę;</li> <li>- udokumentowana nieleczone arytmia komorowa z epizodami omdleń w ciągu 3 miesięcy poprzedzających 1 wizytę;</li> <li>- objawowa bradykardia lub blok przedsionkowo-komorowy bez rozrusznika drugiego lub trzeciego stopnia;</li> <li>- obecność hemodynamicznie istotnej choroby zastawki mitralnej i / lub zastawki aortalnej, z wyjątkiem niedomykalności mitralnej wtórnej do rozstrzeni lewej komory;</li> <li>- obecność innych istotnych hemodynamicznie zmian obturacyjnych z drogi odpływu lewej komory, w tym ze zwężeniem zastawki aortalnej i podzastawkowym;</li> <li>- wybrane zabiegi chirurgiczne lub stan zdrowia, mogące znacząco zmienić wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalanie badanych leków</li> <li>- obecność innych chorób z oczekiwaną długością życia &lt;5 lat.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji:</u></p> <table border="1" data-bbox="920 724 1581 850"> <thead> <tr> <th></th> <th>ENA</th> <th>SAC/VAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ogółem</td> <td>4187</td> <td>4212</td> </tr> <tr> <td>centralna Europa</td> <td>1393 (33,3%)</td> <td>1433 (34,0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Wiek w latach, średnia (SD):</u> SAC/VAL: 63,8 (11,5); ENA: 63,8 (11,3)</p> <p><u>LVEF [%], średnia (SD):</u> SAC/VAL: 29,6 (6,1); ENA: 29,4 (6,3)</p> <p><u>Nasilenie objawów wg: NYHA (%):</u></p> <table border="1" data-bbox="920 959 1581 1211"> <thead> <tr> <th></th> <th>ENA</th> <th>SAC/VAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>209 (5,0)</td> <td>180 (4,3)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>2921 (69,3)</td> <td>2998 (71,6)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>1049 (24,9)</td> <td>969 (23,1)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>27 (0,6)</td> <td>33 (0,8)</td> </tr> <tr> <td>Brak danych</td> <td>6 (0,1)</td> <td>7 (0,2)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Stosowana farmakoterapia w momencie randomizacji (%):</u></p> <table border="1" data-bbox="920 1254 1581 1375"> <thead> <tr> <th></th> <th>ENA</th> <th>SAC/VAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diuretyki</td> <td>80,1</td> <td>80,3</td> </tr> <tr> <td>Glikozydy naparstnicy</td> <td>31,2</td> <td>29,2</td> </tr> </tbody> </table>		ENA	SAC/VAL	ogółem	4187	4212	centralna Europa	1393 (33,3%)	1433 (34,0%)		ENA	SAC/VAL	I	209 (5,0)	180 (4,3)	II	2921 (69,3)	2998 (71,6)	III	1049 (24,9)	969 (23,1)	IV	27 (0,6)	33 (0,8)	Brak danych	6 (0,1)	7 (0,2)		ENA	SAC/VAL	Diuretyki	80,1	80,3	Glikozydy naparstnicy	31,2	29,2	
	ENA	SAC/VAL																																					
ogółem	4187	4212																																					
centralna Europa	1393 (33,3%)	1433 (34,0%)																																					
	ENA	SAC/VAL																																					
I	209 (5,0)	180 (4,3)																																					
II	2921 (69,3)	2998 (71,6)																																					
III	1049 (24,9)	969 (23,1)																																					
IV	27 (0,6)	33 (0,8)																																					
Brak danych	6 (0,1)	7 (0,2)																																					
	ENA	SAC/VAL																																					
Diuretyki	80,1	80,3																																					
Glikozydy naparstnicy	31,2	29,2																																					

Badanie	Metodyka	Populacja		Punkty końcowe
		Beta-blokery	92,9	93,1
		MRA	57,0	54,2
<u>Wcześniejsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca:</u> 62,3% (SAC/VAL) i 63,3% (ENA)				
<u>Liczba pacjentów utraconych z badania (bez uwzględnienia zgonów):</u> SAC/VAL: 17,8%; ENA: 19,8%				

\* Badanie zostało przedterminowo przerwane po medianie czasu obserwacji równej 27 miesięcy, w której wykazano wyższą korzyść SAC/VAL nad ENA w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, spełniającą predefiniowane kryteria istotności statystycznej.

\*\* U pacjentów hospitalizowanych z powodu HF w przeciągu ostatnich 12 miesięcy wartości stężenia peptydów natriuretycznych wynosiły odpowiednio: BNP  $\geq 100$  pg/ml lub NT-proBNP  $\geq 400$  pg/ml.

# Zdefiniowany jako schyłkowa niewydolność nerek lub zmniejszenie wartości eGFR o przynajmniej 50% lub zmniejszenie o ponad 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> od randomizacji do mniej niż 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## Według publikacji McMurray 2013, badanie o wystarczającej mocy statystycznej aby wykryć względne zmniejszenie ryzyka o 15% zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

^ Informacja z protokołu badania.

^^ Z wyłączeniem chorych, którzy zmarli, 87% pacjentów w grupie SAC/VAL jak i ENA otrzymywało docelową dawkę leku po 8 miesiącach leczenia, a na końcu badania odpowiednio 76% i 75%.

**ACEi** - inhibitory konwertazy angiotensyny; **ARB** - antagoniści receptora angiotensyny; **BB** – beta-blokery; **b.i.d.** - dwa razy dziennie; **BNP** - peptyd natriuretyczny typu B; **eGFR** - szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; **ENA** - enalapril; **KCCQ** - skala oceny nasilenia choroby od 0 do 100, wyższy wynik wskazuje na mniejszą liczbę objawów i fizycznych ograniczeń związanych z niewydolnością serca; **LVEF** - frakcja wyrzutowa lewej komory; **MRA** - antagoniści receptora mineralokortykoidowego; **NT-proBNP** - N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; **NYHA** - Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; **SAC/VAL** – sakubitryl/walsartan; **SBP** - skurczowe ciśnienie tętnicze

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w aneksie A analizy klinicznej wnioskodawcy.

### Kwestionariusz KCCQ (ang. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)

KCCQ 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. Dla ułatwienia interpretacji, istnieją dwa sposoby przedstawienia wyniku końcowego. Ocena statusu funkcjonalnego powstaje z połączenia domen odnoszących się do ograniczeń fizycznych oraz symptomów (z pominięciem pytania o zmiany symptomów w czasie). Natomiast sumaryczny wynik kliniczny (ang. Clinical Summary Score – CSS) wylicza się z oceny statusu funkcjonalnego oraz z domen odnoszących się do jakości życia i ograniczeń w funkcjonowaniu społecznym. Pełna treść kwestionariusza KCCQ znajduje się w aneksie A3 analizy klinicznej wnioskodawcy.

#### 4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję, do analizy oceniającej skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania leku Entresto włączono 1 badanie – wieloośrodkowe, randomizowane i podwójnie zaślepienie badanie PARADIGM-HF oraz raport NICE, zawierający dodatkowe informacje dotyczące badania.

Wnioskodawca dokonał oceny jakości przeprowadzonego badania w skali Jadad, przyznając mu 4/5 punkty. Analitycy Agencji uważają tę ocenę za prawidłową. Badanie opisano jako podwójnie zaślepienie, przy czym nie podano informacji na temat zastosowanej metody zaślepienia. Podano pełną informację na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji wraz z omówieniem przyczyn utraty. Badanie zostało zakwalifikowane jako typ IIA wg AOTMiT. Wyniki przedstawiono w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów zgodnie z intencją leczenia (ITT - ang. *intention to treat*), przy czym w analizie skuteczności nie uwzględniono pacjentów, u których randomizacja została przeprowadzona w sposób błędny oraz pacjentów z ośrodków, w których odnotowano istotne naruszenie zasad prawidłowego prowadzenia badań klinicznych.

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Faza randomizowana badania PARADIGM-HF poprzedzona była okresami sekwencyjnego przyjmowania badanych terapii, a pacjenci którzy nie tolerowali maksymalnej dawki podawanych leków nie byli włączani do fazy randomizowanej badania. Ewentualny wpływ faz run-in na wyniki uzyskane w trakcie fazy randomizowanej jest trudny do określenia.”
- W badaniu ENA stosowany był w dawce 20 mg/dobę, podczas gdy maksymalna zalecana dawka wynosi 40 mg/dobę. (...) zgodnie z zapisami ChPL, zwykle stosowaną dawką podtrzymującą jest 20 mg/dobę.”

##### Ograniczenia jakości badań według ekspertów:

Dr hab. n. med. Marek Gierlotka, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii: „Do istotnych ograniczeń powyższego badania należy populacja ograniczona do chorych tolerujących stosunkowo duże dawki enalaprilu. W praktyce osiągnięcia dobowej dawki ACEi porównywalnej z 20 mg enalaprilu jest możliwe tylko u wybranych chorych. Ponadto populacja badania obejmowała chorych z relatywnie łagodną niewydolnością serca, za czym przemawiać może śmiertelność roczna ok. 10%. Szacowana śmiertelność roczna w rejestrach niewydolności serca oscyluje zwykle w granicach 20-30%, a w bardziej zaawansowanych postaciach choroby sięga nawet 50%. Świadczyć to może o włączeniu do badania chorych, którzy w warunkach rzeczywistych nie są włączani do rejestrów niewydolności serca (brak rozpoznania niewydolności serca, brak leczenia niewydolności serca opisanego w punkcie 7.).<sup>7</sup>

Ponadto dawka 24mg/26mg nie była analizowana w badaniu PARADIGM-HF.”

Prof. dr hab. n. med. Hanna Szwed, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii:

- „Stosunkowo krótki okres obserwacji odległej, średnio 27 miesięcy (wynikający z wcześniejszego przerwania badania z powodu osiągnięcia pozytywnych punktów końcowych).”
- Ograniczone dane odnośnie stosowania u chorych z ciężką niewydolnością nerek ( $E_{GFR} < 30$  ml/min)
- Ograniczone dane odnośnie stosowania u chorych z NYHA IV (choć program badania PARADIGM zakładał rekrutację pacjentów z NYHA II-IV, LCZ696 otrzymało zaledwie 33 chorych).”

##### Komentarz analityków Agencji

- Wątpliwości analityków budzi projekt badania, zakładający jako pierwszorzędowy punkt końcowy 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;

<sup>7</sup> „(...) kombinowana farmakoterapia za pomocą diuretyków pętlowych (zmniejszających objawy niewydolności serca; brak badań randomizowanych w tej grupie chorych) oraz leków zmniejszających ryzyko zgonu z grup: inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi; badania CONSENSUS, SOLVD), antagonistów receptora angiotensyny (ARB; badania Val-HeFT, CHARM), beta-adrenolityków (badania: CIBIS, MERIT, COPERNICUS), antagonistów receptora aldosteronowego (MRA; badania RALES, EPHEBUS, EMPHASIS).”

- 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;
- 56% pacjentów w badaniu przyjmowało MRA, 60% było wcześniej hospitalizowanych – 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 SAC/VAL;
- Do badania nie włączano pacjentów nietolerujących ACEi lub ARB w zalecanych docelowych dawkach, co również wskazuje na to, że populacja pacjentów w badaniu obejmowała pacjentów o mniejszym stopniu nasilenia choroby;
- Zmiana wyniku w punktacji klinicznej KCCQ była oceniana po 8 miesiącach, natomiast brak jest oceny KCCQ po całym okresie leczenia (badania).

#### 4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *wnioskowanie w analizie oparte jest tylko na 1 badaniu randomizowanym;*
- *„populacja docelowa analizy nie była w pełni zgodna z populacją badania PARADIGM-HF w odniesieniu do terapii MRA oraz wcześniejszej hospitalizacji. Mając jednak na uwadze, iż ponad połowa chorych stosowała w trakcie badania leki z grupy MRA (56%), wcześniejszą hospitalizację raportowano u 63% pacjentów, a wyniki analizy w podgrupach konsekwentnie wskazują na wyższą skuteczność SAC/VAL względem ENA niezależnie od wcześniejszej hospitalizacji oraz leczenia MRA, należy przypuszczać, iż zaobserwowana w badaniu korzyść ze stosowania SAC/VAL odnosi się również do populacji docelowej wskazanej we wniosku. (...) Ponadto, ograniczenia wpływające na ostateczny kształt oraz wielkość populacji docelowej wynikają w dużej mierze z ograniczonych możliwości finansowych płatnika publicznego.”*
- *„Faza randomizowana badania PARADIGM-HF poprzedzona była okresami sekwencyjnego przyjmowania badanych terapii, a pacjenci którzy nie tolerowali maksymalnej dawki podawanych leków nie byli włączani do fazy randomizowanej badania. Ewentualny wpływ faz run-in na wyniki uzyskane w trakcie fazy randomizowanej jest trudny do określenia.”*
- *W badaniu ENA stosowany był w dawce 20 mg/dobę, podczas gdy maksymalna zalecana dawka wynosi 40 mg/dobę. Należy jednak podkreślić, iż ENA w dawce 40 mg/dobę stosowany był zwykle w badaniach, w których uczestniczyli pacjenci w zaawansowanym stadium choroby (w IV klasie wg NYHA), co więcej w badaniach tych maksymalne dawki ENA stosowane były u stosunkowo niewielkiego odsetka chorych, np. w badaniu CONSENSUS 22% pacjentów otrzymywało dawkę 40 mg/dobę, a średnia dobową dawkę wynosiła 18,4 mg. Z kolei w badaniach, w których uczestniczyli chorzy w mniej zaawansowanych stadiach (NYHA II–III), odpowiadający populacji docelowej niniejszej analizy, maksymalna dawka ENA wynosiła 20 mg/dobę. Ponadto zgodnie z zapisami ChPL, zwykle stosowaną dawką podtrzymującą jest 20 mg/dobę.”*
- *„Dostępne dane kliniczne nie pozwalają na ocenę efektywności klinicznej SAC/VAL względem pozostałych leków z grupy ACEi. Jednakże wybór ENA jako komparatora jest w pełni uzasadniony, gdyż spośród wszystkich leków z grupy ACEi jako jedyny posiada wysokiej jakości dowody naukowe potwierdzające skuteczność w odniesieniu do redukcji śmiertelności u pacjentów w populacji ogólnej HF REF.”*

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie wykorzystano wszystkich dostępnych źródeł informacji na temat wyników badania PARADIGM-HF. Analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe informacje, nieprzedstawione w głównej publikacji badania, zawarte w dodatkowo odnalezionych publikacjach wskazanych w Tabeli 1. Informacje te przedstawiono w rozdziale 4.2.2.1.

## 4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Entresto na podstawie publikacji McMurray 2014, Packer 2015, Desai 2015, raportu Novartis oraz raportu z badania NCT01035255. Wszystkie wyniki zweryfikowane zostały przez analityków Agencji. Wyniki w tabelach, dla których wnioskodawca wskazał, iż uzyskano IS różnicę pomiędzy grupami, zapisano pogrubioną czcionką. Mediana okresu obserwacji wyniosła 27 miesięcy, chyba że wskazano inaczej.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki analizy skuteczności przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy zebrano w tabelach poniżej.

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności porównania sakubitrylu/walsartanu z enalapilem dla głównie punktu końcowego w badaniu PARADIGM-HF**

Punkt końcowy	n / N (%)		HR (95% CI)	NNT (95% CI)	
	SAC/VAL	ENA			
Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych	558/4187 (13,3)	693/4212 (16,5)	<b>0,80 (0,71; 0,89)</b> p < 0,001	<b>32 (22; 63)</b>	
Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca	537/4187 (12,8)	658/4212 (15,6)	<b>0,79 (0,71; 0,89)</b> p < 0,001	<b>36 (24; 77)</b>	
Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca	914/4187 (21,8)	1117/4212 (26,5)	<b>0,80 (0,73; 0,87)</b> p < 0,001	<b>22 (16; 35)</b>	
<b>Wyniki analizy w podgrupach dla pierwszorzędowego punktu końcowego</b>					
Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca (analiza w podgrupie pacjentów stosujących / lub nie MRA)	TAK	515/2271 (22,7)	623/2400 (26,0)	<b>0,85 (0,76; 0,96)</b>	-*
	NIE	399/1916 (20,8)	494/1812 (27,3)	<b>0,74 (0,65; 0,84)</b>	
Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca (analiza w podgrupie pacjentów uprzednio hospitalizowanych lub nie)	TAK	652/2607 (25,0)	769/2667 (28,8)	<b>0,84 (0,76; 0,93)</b>	-
	NIE	262/1580 (16,6)	348/1545 (22,5)	<b>0,71 (0,61; 0,84)</b>	

ENA – enalapril; SAC/VAL – sakubitryl/walsartan

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść sakubitrylu/walsartanu w porównaniu do enalaprilu w odniesieniu do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz złożonego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca. W przypadku analiz wykonanych w podgrupach pacjentów: stosujących lub nie MRA, albo uprzednio hospitalizowanych lub nie, również zaobserwowano różnice znamienne statystycznie na korzyść sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z enalapilem.

**Tabela 16. Wyniki analizy dla porównania sakubitrylu/walsartanu z enalapilem, dla dodatkowo ocenianych punktów końcowych w badaniu PARADIGM-HF**

Punkt końcowy	n / N (%)		HR (95% CI)	RD / NNT (95% CI)	p
	SAC/VAL	ENA			
Zgony ogółem	711/4187 (17,0)	835/4212 (19,8)	<b>0,84 (0,76; 0,93)</b>	<b>36 (23; 85)</b>	<b>0,001</b>
<b>Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych</b>					
Nagły	250/4187 (6,0)	311/4212 (7,4)	<b>0,80 (0,68; 0,94)</b>	<b>71 (41; 290)</b>	<b>0,008</b>
Nasilenie niewydolności serca	147/4187 (3,5)	184/4212 (4,4)	<b>0,79 (0,64; 0,98)</b>	<b>117 (60; 3869)</b>	<b>0,034</b>
Zawał mięśnia sercowego	24/4187 (0,6)	33/4212 (0,8)	0,73 (0,43; 1,23)	-	0,24

Punkt końcowy	n / N (%)		HR (95% CI)	RD / NNT (95% CI)	p
	SAC/VAL	ENA			
Udar mózgu	30/4187 (0,7)	34/4212 (0,8)	0,88 (0,54; 1,44)	-	0,24
Domniemany nagły	26/4187 (0,6)	23/4212 (0,5)	1,12 (0,64; 1,96)	-	0,69
Domniemany CV	67/4187 (1,6)	95/4212 (2,3)	<b>0,70 (0,51; 0,95)</b>	<b>153 (81; 1483)</b>	<b>0,024</b>
<b>Zgony z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe</b>					
Ogółem	120/4187 (2,9)	109/4212 (2,6)	1,09 (0,84; 1,41)	-	0,53
Infekcja	36/4187 (0,9)	34/4212 (0,8)	1,04 (0,65; 1,67)	-	0,85
Choroba nowotworowa	41/4187 (1,0)	41/4212 (1,0)	0,99 (0,64; 1,52)	-	0,96
Choroba płuc	7/4187 (0,2)	13/4212 (0,3)	0,53 (0,21; 1,33)	-	0,18
Choroba żołądkowojelitowa	16/4187 (0,4)	9/4212 (0,2)	1,77 (0,78; 4,01)	-	0,17
Wypadek	13/4187 (0,3)	6/4212 (0,1)	2,12 (0,81; 5,59)	-	0,13
Inny	7/4187 (0,2)	6/4212 (0,1)	1,15 (0,39; 3,43)	-	0,80
<b>Zgony o nieznannej przyczynie</b>					
Ogółem	33/4187 (0,8)	33/4212 (0,8)	0,99 (0,61; 1,61)	-	0,97
<b>Hospitalizacje</b>					
Ogółem	1660/4187 (39,7)	1827/4212 (43,4)	<b>0,88 (0,82; 0,94)</b>	<b>27 (18; 62)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Z powodu HF ogółem	537/4187 (12,8)	658/4212 (15,6)	<b>0,79 (0,71; 0,89)</b>	<b>36 (24; 77)</b>	<b>&lt;0,001</b>
≥2 hospitalizacje z powodu HF (%)	170/4187 (4,1)	240/4212 (5,7)	<b>RR=0,71 (0,59; 0,86)</b>	<b>62 (40; 140)</b>	<b>0,001</b>
Na oddziale intensywnej terapii	549/4187 (13,1)	623/4212 (14,8)	<b>0,87 (0,78; 0,98)</b>	<b>60 (32; 507)</b>	<b>0,019</b>
Z przyczyn CV	1210/4187 (28,9)	1344/4212 (31,9)	<b>0,88 (0,81; 0,95)</b>	<b>34 (21; 96)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Częstość hospitalizacji</b>					
Liczba hospitalizacji ogółem	3564	4053	<b>IRR=0,84 (0,78; 0,91)</b>		<b>&lt;0,001</b>
Liczba hospitalizacji z powodu HF	851	1079	<b>IRR=0,77 (0,67; 0,89)</b>		<b>&lt;0,001</b>
Liczba hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii	768	879	<b>IRR=0,82 (0,72; 0,94)</b>		<b>0,005</b>
Liczba hospitalizacji z przyczyn CV	2216	2537	<b>IRR=0,84 (0,76; 0,92)</b>		<b>&lt;0,001</b>
<b>Pozostałe punkty końcowe</b>					
Spadek punktacji KCCQ o ≥5 pkt*	964/4187 (29,0)	1029/4212 (31,5)	RR = 0,94 (0,87; 1,02)	-	0,03
Pogorszenie objawów wg NYHA o ≥1 klasę*	225/4187 (6,1)	271/4212 (7,4)	<b>RR = 0,84 (0,70; 0,99)</b>	<b>95 (49; 1907)</b>	<b>0,023</b>
Nasilenie HF prowadzące do intensyfikacji leczenia**	520/4187 (12,4)	604/4212 (14,3)	<b>0,84 (0,74; 0,94)</b>	<b>53 (30; 215)</b>	<b>0,003</b>
Pacjenci z ≥1 wizytą na SOR (%)^	102/4187 (2,4)	150/4212 (3,6)	<b>0,66 (0,52; 0,85)</b>	<b>89 (54; 253)</b>	<b>0,001</b>
Nowe przypadki migotania przedsionków	84/2670 (3,1)	83/2638 (3,1)	0,97 (0,72; 1,31)	-	0,83
Pogorszenie funkcji nerek	94/4187 (2,2)	108/4212 (2,6)	0,86 (0,65; 1,13)		0,28

\* Raportowane u pacjentów, którzy przeżyli 12 miesięcy

\*\* Nasilenie HF wymagające wdrożenia nowego leku, terapii dożylniej, bądź zwiększenia dziennej dawki diuretyku przez >1 miesiąc

^ Bez przyjęcia do szpitala

**CV** – sercowo-naczyniowe; **ENA** – enalapril; **HF** – niewydolność serca; **IRR** - Iloraz częstości (incidence rate ratio); **SAC/VAL** – sakubitryl/walsartan; **SOR** – szpitalny oddział ratunkowy

Ryzyko wystąpienia zgonu ogółem w grupie SAC/VAL zmniejszyło się znamienne o 16% w porównaniu do grupy ENA. Istotnie statystycznie różnice na korzyść SAC/VAL w porównaniu do ENA wykazano także w odniesieniu do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych: o charakterze nagłym, spowodowanego nasileniem niewydolności serca, oraz domniemanego. Ponadto wykazano, że leczenie SAC/VAL w porównaniu z ENA wiązało się z istotną statystycznie przewagą dotyczącą:

- zmniejszenia o 12% ryzyka wystąpienia hospitalizacji ogółem;
- zmniejszenia o 21% ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca ogółem;
- zmniejszenia o 29% ryzyka wystąpienia  $\geq 2$  hospitalizacji z powodu niewydolności serca określonej procentowo;
- zmniejszenia o 13% ryzyka wystąpienia hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii;
- zmniejszenia o 12% ryzyka wystąpienia hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Analiza częstości hospitalizacji również wykazała znamienne statystycznie niższą częstość hospitalizacji (ogółem; z powodu niewydolności serca; na oddziale intensywnej terapii; z przyczyn sercowo-naczyniowych) w grupie pacjentów stosujących SAC/VAL w porównaniu do grupy stosującej ENA. Stosowanie SAC/VAL wiązało się także ze znamienne statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia pogorszenia objawów ocenianym wg skali NYHA i zdefiniowanym jako redukcja o  $\geq 1$  klasę u pacjentów, którzy przeżyli 12 miesięcy, czy też nasileniem choroby prowadzącym do intensyfikacji leczenia. W grupie stosującej SAC/VAL znamienne rzadziej raportowano także przypadki pacjentów z  $\geq 1$  wizytą w szpitalnym oddziale ratunkowym czy też pacjentów ze spadkiem punktacji KCCQ o  $\geq 5$  pkt (przy czym zaobserwowana różnica znajduje się na granicy istotności statystycznej. Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

**Tabela 17. Ocena pogorszenia objawów na podstawie wyników kwestionariusza KCCQ dla porównania SAC/VAL z ENA po 8 miesiącach terapii**

Punkt końcowy	N / Zmiana (SE)		LSM (95% CI)	p
	SAC/VAL	ENA		
Ocena pogorszenia objawów				
Sumaryczny wynik kliniczny	3643 / -2,99 (0,36)	3638 / -4,63 (0,36)	<b>1,64 (0,63; 2,65)</b>	<b>0,001</b>
Ograniczenie sprawności fizycznej	3588 / -2,59 (0,39)	3589 / -4,13 (0,39)	<b>1,54 (0,46; 2,62)</b>	<b>0,0052</b>
Stabilność objawów	3631 / -6,10 (0,40)	3632 / -7,92 (0,40)	<b>1,82 (0,71; 2,93)</b>	<b>0,0014</b>
Częstość objawów	3637 / -3,00 (0,40)	3632 / -5,22 (0,40)	<b>2,22 (1,10; 3,33)</b>	<b>0,0001</b>
Obciążenie objawami	3640 / -3,59 (0,40)	3635 / -5,29 (0,40)	<b>1,70 (0,59; 2,81)</b>	<b>0,0027</b>
Wynik całkowity (objawy)	3640 / -3,32 (0,39)	3635 / -5,23 (0,39)	<b>1,91 (0,83; 2,99)</b>	<b>0,0005</b>
Ocena jakości życia				
Ocena własnych umiejętności radzenia sobie z objawami niewydolności serca	3638 / -1,70 (0,40)	3632 / -3,11 (0,40)	<b>1,41 (0,29; 2,53)</b>	<b>0,0138</b>
Jakość życia	3635 / -1,11 (0,39)	3632 / -3,23 (0,39)	<b>2,11 (1,03; 3,20)</b>	<b>0,0001</b>
Ograniczenia w funkcjonowaniu społecznym	3448 / -2,06 (0,43)	3454 / -4,62 (0,43)	<b>2,56 (1,36; 3,76)</b>	<b>0,0000</b>
Wynik ogólny	3643 / -2,35 (0,36)	3638 / -4,27 (0,36)	<b>1,91 (0,92; 2,91)</b>	<b>0,0002</b>

ENA – enalapril; LSM – średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów; SAC/VAL – sakubitryl/walsartan; SE – błąd standardowy

W badaniu oceniano także stan zdrowia pacjentów przy pomocy kwestionariusza KCCQ. Po 8 miesiącach terapii odnotowano znamienne statystycznie poprawę u pacjentów stosujących SAC/VAL w porównaniu z ENA w odniesieniu do średniej różnicy zmiany sumarycznego wyniku klinicznego kwestionariusza KCCQ jak i dla jego poszczególnych domen. Szczegóły przedstawiono w tabeli powyżej.

**Tabela 18. Zmiana nasilenia objawów wg klasyfikacji NYHA dla porównania SAC/VAL vs ENA**

Wizyta	Szansa wystąpienia poprawy objawów ocenianych wg NYHA dla porównania SAC/VAL vs ENA			
	Wariant I: zgon uznany jako pogorszenie objawów		Wariant II: zgon uznany jako utrata z badania	
	OR (95% CI)	Wartość p	OR (95% CI)	Wartość p
po 4 miesiącach	<b>1,26 (1,07; 1,49)</b>	<b>0,0057</b>	<b>1,30 (1,08; 1,56)</b>	<b>0,0047</b>

Wizyta	Szansa wystąpienia poprawy objawów ocenianych wg NYHA dla porównania SAC/VAL vs ENA			
	Wariant I: zgon uznany jako pogorszenie objawów		Wariant II: zgon uznany jako utrata z badania	
	OR (95% CI)	Wartość p	OR (95% CI)	Wartość p
po 8 miesiącach	<b>1,34 (1,13; 1,58)</b>	<b>0,0006</b>	<b>1,39 (1,15; 1,67)</b>	<b>0,0005</b>
po 1 roku	<b>1,38 (1,17; 1,63)</b>	<b>0,0002</b>	<b>1,38 (1,14; 1,67)</b>	<b>0,0008</b>
po 2 latach	<b>1,47 (1,23; 1,76)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>1,33 (1,07; 1,64)</b>	<b>0,0097</b>
po 3 latach	<b>1,51 (1,22; 1,87)</b>	<b>0,0002</b>	1,31 (0,98; 1,75)	0,0696

ENA – enalapril; SAC/VAL – sakubityryl/walsartan

Również w przypadku oceny zmiany nasilenia objawów wg NYHA w obu grupach, szansa wystąpienia poprawy w ocenie nasilenia objawów wg NYHA w grupie pacjentów stosującej SAC/VAL była znamienne statystycznie większa w porównaniu do grupy ENA w okresie od 4 miesięcy do 3 lat po randomizacji (wariant uwzględniający zgon jako pogorszenie objawów) i w okresie od 4 miesięcy do 2 lat po randomizacji (wariant uwzględniający zgon jako utratę z badania).

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Punkt końcowy	Definicja	SAC/VAL	ENA	RR (95% CI)	NNT/NNH (95%CI)	Wartość p
		n/N (%)	n/N (%)			
	Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	450/4203 (10,7)	516/4229 (12,2)	<b>0,88 (0,78; 0,99)</b>	<b>67 (36; 737)</b>	<b>0,03</b>
	Utrata z badania z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych	345/4203 (8,2)	399/4229 (9,4)	<b>0,87 (0,76; 0,98)</b>	<b>82 (42; 6198)</b>	0,047
	Utrata z badania z powodu niedociśnienia zdefiniowanego przed badaniem	36/4187 (0,9)	29/4212 (0,7)	1,25 (0,77; 2,03)		0,38
	Utrata z badania z powodu zaburzenia czynności nerek zdefiniowanych przed badaniem	29/4187 (0,7)	59/4212 (1,4)	<b>0,49 (0,32; 0,77)</b>	<b>142 (88; 366)</b>	<b>0,002</b>
	Utrata z badania z powodu hiperkaliemii zdefiniowanej przed badaniem	11/4187 (0,3)	15/4212 (0,4)	0,74 (0,34; 1,60)		0,56
	Utrata z badania z powodu niewydolności serca	63/4203 (1,50)	65/4229 (1,54)	0,98 (0,69; 1,38)		bd
Niedociśnienie	objawowe	588/4187 (14,0)	388/4212 (9,2)	<b>1,52 (1,35; 1,72)</b>	<b>20 (16; 28)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	objawowe z SBP <90 mm Hg	112/4187 (2,7)	59/4212 (1,4)	<b>1,91 (1,40; 2,61)</b>	<b>78 (53; 149)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Podwyższony poziom kreatyniny w osoczu	≥2,5 mg/dl	139/4187 (3,3)	188/4212 (4,5)	<b>0,74 (0,60; 0,92)</b>	<b>88 (51; 316)</b>	<b>0,007</b>
	≥3,0 mg/dl	63/4187 (1,5)	83/4212 (2,0)	0,76 (0,55; 1,06)		0,10



Punkt końcowy	Definicja	SAC/VAL n/N (%)	ENA n/N (%)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95%CI)	Wartość p
Podwyższony poziom potasu w osoczu	>5,5 mmol/l	674/4187 (16,1)	727/4212 (17,3)	0,93 (0,85; 1,03)		0,15
	>6,0 mmol/l	181/4187 (4,3)	236/4212 (5,6)	<b>0,77 (0,64; 0,93)</b>	<b>79 (46; 285)</b>	<b>0,007</b>
Kaszel		474/4187 (11,3)	601/4212 (14,3)	<b>0,79 (0,71; 0,89)</b>	<b>34 (23; 66)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Obrzęk naczynioruchowy	bez konieczności leczenia lub leczenie tyko środkami antyhistaminowymi	10/4187 (0,2)	5/4212 (0,1)	2,01 (0,69; 5,88)		0,19
	leczenie katecholaminami lub glukokortykoidami bez konieczności hospitalizacji	6/4187 (0,1)	4/4212 (0,1)	1,51 (0,43; 5,34)		0,52
	hospitalizacja bez obturacji dróg oddechowych	3/4187 (0,1)	1/4212 (<0,1)	3,02 (0,31; 29,00)		0,31
	obturatoria dróg oddechowych	0/4187 (0,0)	0/4212 (0,0)	0 vs 0	ND	ND

ENA – enalapril; ND – nie dotyczy; SAC/VAL – sakubityryl/walsartan; SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze

U pacjentów stosujących SAC/VAL w porównaniu do stosujących ENA odnotowano znamienne większe ryzyko wystąpienia niedociśnienia, zarówno objawowego jak i objawowego z SBP < 90 mmHg, a także znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia:

- utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
- utraty z badania z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- utraty z badania z powodu zaburzeń czynności nerek zdef. przed badaniem;
- podwyższonego poziomu kreatyniny w osoczu  $\geq 2,5$  mg/dl;
- podwyższonego poziomu potasu w osoczu >6,0 mmol/l;
- kaszlu.

W przypadku oceny ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

**Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa z uwzględnieniem ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Punkt końcowy	SAC/VAL	ENA	RR (95% CI)	NNT/NNH (95%CI)
	n/N (%)	n/N (%)		
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem				
Ogółem	<b>111/4203 (2,6)</b>	<b>174/4229 (4,1)</b>	<b>0,64 (0,51; 0,81)</b>	<b>68 (45; 143)</b>
Choroba serca	<b>58/4203 (1,4)</b>	<b>38/4229 (0,9)</b>	<b>1,54 (1,02; 2,31)</b>	<b>207 (107; 3528)</b>
Niewydolność serca	26/4203 (0,6)	19/4229 (0,5)	1,38 (0,76; 2,48)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 1\%$ pacjentów w ramieniu lub wykazujące istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami				
Ogółem	<b>1937/4203 (46,1)</b>	<b>2142/4229 (50,7)</b>	<b>0,91 (0,87; 0,95)</b>	<b>22 (15; 42)</b>
Niewydolność serca	588/4203 (14,0)	649/4229 (15,4)	0,91 (0,82; 1,01)	
Zapalenie płuc	155/4203 (3,7)	181/4229 (4,3)	0,86 (0,70; 1,06)	

Punkt końcowy	SAC/VAL	ENA	RR (95% CI)	NNT/NNH (95%CI)
	n/N (%)	n/N (%)		
Przewlekła niewydolność serca	112/4203 (2,7)	135/4229 (3,2)	0,83 (0,65; 1,07)	
Zastoinowa niewydolność serca	112/4203 (2,7)	140/4229 (3,3)	0,80 (0,63; 1,03)	
Migotanie przedsionków	108/4203 (2,6)	113/4229 (2,7)	0,96 (0,74; 1,25)	
Zgon sercowy	<b>85/4203 (2,0)</b>	<b>114/4229 (2,7)</b>	<b>0,75 (0,57; 0,99)</b>	<b>149 (76; 3888)</b>
Ostra niewydolność serca	<b>67/4203 (1,6)</b>	<b>93/4229 (2,2)</b>	<b>0,72 (0,53; 0,99)</b>	<b>166 (85; 4351)</b>
Częstoskurcz komorowy	66/4203 (1,6)	85/4229 (2,0)	0,78 (0,57; 1,07)	
Ostra niewydolność nerek	74/4203 (1,8)	79/4229 (1,9)	0,94 (0,69; 1,29)	
Udar naczyniowy mózgu	71/4203 (1,7)	72/4229 (1,7)	0,99 (0,72; 1,37)	
Ostry zawał mięśnia sercowego	69/4203 (1,6)	68/4229 (1,6)	1,02 (0,73; 1,42)	
Nagły zgon sercowy	67/4203 (1,6)	69/4229 (1,6)	0,98 (0,70; 1,36)	
Nagły zgon	66/4203 (1,6)	78/4229 (1,8)	0,85 (0,62; 1,18)	
Zawał mięśnia sercowego	65/4203 (1,6)	72/4229 (1,7)	0,91 (0,65; 1,27)	
Niedociśnienie	59/4203 (1,4)	68/4229 (1,6)	0,87 (0,62; 1,23)	
Zgon	56/4203 (1,3)	78/4229 (1,8)	0,72 (0,51; 1,02)	
Dusznicza bolesna	55/4203 (1,3)	62/4229 (1,5)	0,89 (0,62; 1,28)	
Dusznicza bolesna niestabilna	53/4203 (1,3)	51/4229 (1,2)	1,05 (0,71; 1,53)	
Duszność	51/4203 (1,2)	57/4229 (1,4)	0,90 (0,62; 1,31)	
Zaburzenia czynności nerek	46/4203 (1,1)	57/4229 (1,4)	0,81 (0,55; 1,19)	
Niewydolność nerek	43/4203 (1,0)	54/4229 (1,3)	0,80 (0,54; 1,19)	
Omdlenie	<b>43/4203 (1,0)</b>	<b>68/4229 (1,6)</b>	<b>0,64 (0,44; 0,93)</b>	<b>171 (94; 1013)</b>
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	40/4203 (1,0)	46/4229 (1,1)	0,87 (0,57; 1,33)	
Anemia	31/4203 (0,7)	47/4229 (1,1)	0,66 (0,42; 1,04)	
Zatrzymanie akcji serca	<b>30/4203 (0,7)</b>	<b>56/4229 (1,3)</b>	<b>0,54 (0,35; 0,84)</b>	<b>164 (97; 550)</b>
Wstrząs kardiogeny	<b>19/4203 (0,5)</b>	<b>38/4229 (0,9)</b>	<b>0,50 (0,29; 0,87)</b>	<b>224 (126; 1029)</b>
Kardiomiopatia zastoinowa	<b>13/4203 (0,3)</b>	<b>29/4229 (0,7)</b>	<b>0,45 (0,23; 0,87)</b>	<b>266 (148; 1310)</b>
Kardiomiopatia niedokrwienna	<b>5/4203 (0,1)</b>	<b>14/4229 (0,3)</b>	<b>0,36 (0,13; 0,997)</b>	<b>472 (242; 9984)</b>
Zmęczenie	<b>1/4203 (0,0)</b>	<b>10/4229 (0,2)</b>	<b>0,10 (0,01; 0,79)</b>	<b>471 (273; 1694)</b>
Hiperkaliemia	<b>17/4203 (0,4)</b>	<b>42/4229 (1,0)</b>	<b>0,41 (0,23; 0,71)</b>	<b>170 (106; 429)</b>

ENA – enalapril; SAC/VAL – sakubityl/walsartan;

Przy ocenie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu PARADIGM-HF, stosowanie SAC/VAL w porównaniu do ENA wiązało się ze znamienne większym ryzykiem wystąpienia choroby serca i znamienne mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem);
- zdarzeń niepożądanych raportowanych u  $\geq 1\%$  pacjentów w ramieniu lub wykazujących istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami (ogółem);
- zgonu sercowego;
- ostrej niewydolności serca;
- omdlenia;
- zatrzymania akcji serca;
- wstrząsu kardiogennego;
- kardiomiopatii zastoinowej;
- kardiomiopatii niedokrwiennej;
- zmęczenia;
- hiperkaliemii;

W przypadku oceny ryzyka pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

**Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa z uwzględnieniem zdarzeń niepożądanych**

AE	SAC/VAL	ENA	RR (95% CI)	NNT/NNH (95%CI)
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>				
Ogółem	910/4203 (21,7)	976/4229 (23,1)	0,94 (0,87; 1,02)	
Niedociśnienie	430/4203 (10,2)	293/4229 (6,9)	<b>1,48 (1,28; 1,70)</b>	<b>30 (22; 47)</b>
Hiperkaliemia	193/4203 (4,6)	237/4229 (5,6)	<b>0,82 (0,68; 0,99)</b>	<b>99 (52; 1359)</b>
Zaburzenia czynności nerek	117/4203 (2,8)	179/4229 (4,2)	<b>0,66 (0,52; 0,83)</b>	<b>70 (45; 151)</b>
Kaszel	64/4203 (1,5)	161/4229 (3,8)	<b>0,40 (0,30; 0,53)</b>	<b>44 (34; 63)</b>
<b>Zdarzenia niepożądane raportowane u <math>\geq 5\%</math> pacjentów z którejkolwiek grup</b>				
Ogółem	3419/4203 (81,4)	3503/4229 (82,8)	0,98 (0,96; 1,002)	
Niedociśnienie	740/4203 (17,6)	506/4229 (12,0)	<b>1,47 (1,33; 1,63)</b>	<b>17 (13; 24)</b>
Niewydolność serca	730/4203 (17,4)	832/4229 (19,7)	<b>0,88 (0,81; 0,97)</b>	<b>44 (26; 155)</b>
Hiperkaliemia	488/4203 (11,6)	592/4229 (14,0)	<b>0,83 (0,74; 0,93)</b>	<b>42 (27; 104)</b>
Zaburzenia czynności nerek	426/4203 (10,1)	487/4229 (11,5)	<b>0,88 (0,78; 0,995)</b>	<b>73 (37; 1846)</b>
Kaszel	369/4203 (8,8)	533/4229 (12,6)	<b>0,70 (0,61; 0,79)</b>	<b>27 (20; 40)</b>
Zawroty głowy	266/4203 (6,3)	206/4229 (4,9)	<b>1,30 (1,09; 1,55)</b>	<b>68 (40; 209)</b>
Migotanie przedsionków	251/4203 (6,0)	236/4229 (5,6)	1,07 (0,90; 1,27)	
Zapalenie płuc	227/4203 (5,4)	237/4229 (5,6)	0,96 (0,81; 1,15)	
Obrzęk obwodowy	215/4203 (5,1)	213/4229 (5,0)	1,02 (0,84; 1,22)	
Duszność	213/4203 (5,1)	306/4229 (7,2)	<b>0,70 (0,59; 0,83)</b>	<b>47 (32; 88)</b>
Zapalenie oskrzeli	183/4203 (4,4)	224/4229 (5,3)	<b>0,82 (0,68; 0,99)</b>	<b>107 (54; 3541)</b>
Hipokaliemia	139/4203 (3,3)	107/4229 (2,5)	<b>1,31 (1,02; 1,68)</b>	<b>128 (66; 1709)</b>
Nadciśnienie	126/4203 (3,0)	193/4229 (4,6)	<b>0,66 (0,53; 0,82)</b>	<b>64 (43; 133)</b>
Niewydolność nerek	112/4203 (2,7)	144/4229 (3,4)	<b>0,78 (0,61; 0,998)</b>	<b>136 (68; 12063)</b>

AE	SAC/VAL	ENA	RR (95% CI)	NNT/NNH (95%CI)
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Hiperurykemia	108/4203 (2,6)	151/4229 (3,6)	<b>0,72 (0,56; 0,92)</b>	<b>100 (58; 378)</b>
Zgon sercowy	86/4203 (2,1)	114/4229 (2,7)	<b>0,76 (0,58; 1,001)</b>	<b>154 (77; 310520)</b>
Zaparcia	86/4203 (2,1)	124/4229 (2,9)	<b>0,70 (0,53; 0,92)</b>	<b>113 (65; 452)</b>
Ostra niewydolność serca	72/4203 (1,7)	100/4229 (2,4)	<b>0,72 (0,54; 0,98)</b>	<b>154 (80; 2059)</b>

Przy ocenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w badaniu PARADIGM-HF znamienne częściej w grupie SAC/VAL wystąpiły: niedociśnienie, zawroty głowy i hipokaliemia, natomiast znamienne rzadziej: hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek, kaszel, niewydolność serca, duszność, zapalenie oskrzeli, nadciśnienie, niewydolność nerek, hiperurykemia, zgon sercowy, zaparcia i ostra niewydolność serca. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych występujących z częstością <5% pacjentów z którejkolwiek grup nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy ocenianymi interwencjami: zapalenie nosogardzieli, infekcja górnych dróg oddechowych, infekcja dróg moczowych, biegunka, dusznica bolesna, anemia, ból pleców, grypa, przewlekła niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, ból stawów, zmęczenie, cukrzyca, dna moczaniowa, częstoskurcz komorowy, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, ból głowy, ostra niewydolność nerek, omdlenie, przewlekła obturacyjna choroba płuc, bezsenność, bóle kończyn, astenia, nudności, gorączka, wymioty).

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W toku wyszukiwania kontrolnego odnaleziono 5 publikacji dotyczących badania PARADIGM-HF, które nie zostały uwzględnione w uzupełnionej wersji analizy klinicznej:

- Akshay S. Desai et al., Factors associated with noncompletion during the run-in period before randomization and Influence on the estimated benefit of LCZ696 in the PARADIGM-HF trial, *Circ Heart Fail.* 2016;9;
- Alessio Galli et al., Nephilysin inhibition for heart failure, *N Engl J Med* 371;24;
- Søren Lund Kristensen et al., Geographic variations in the PARADIGM-HF heart failure trial, *European Heart Journal* June 28, 2016;
- Scott D. Solomon et al., Combined neprilysin and renin–angiotensin system inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis, *Eur J Heart Fail.* 2016 doi:10.1002/ejhf.603.

Zdaniem wnioskodawcy wskazane publikacje nie spełniają kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego lub zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku. W opinii analityków Agencji wskazane publikacje zawierają dodatkowe istotne informacje, które powinny zostać uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy. Ponadto wszystkie wskazane publikacje opublikowano przed datą złożenia wniosku. Poniżej zebrano wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione w odnalezionych publikacjach.

W publikacji Desai 2016 przedstawiono informacje dotyczące pierwszego i drugiego etapu badania PARADIGM-HF, tzw. fazy run-in, prowadzonej w reżimie pojedynczego zaślepienia. Pacjenci, którzy podczas tej fazy dobrze tolerowali leczenie enalapremem w dawce 10 mg/2x dziennie a następnie sakubityrylem/walsartanem we wzrastających dawkach 49mg/51mg 97mg/103mg podawanym 2 razy dziennie zostali włączani do trzeciego etapu badania, podwójnie zaślepienie. Na etapie fazy run-in wyłączono z badania 1102 (10,5%) pacjentów przyjmujących enalapril i 977 (9,3%) przyjmujących sakubityryl/walsartan. Powodem wyłączenia podczas leczenia enalapremem a potem sakubityrylem/walsartanem najczęściej były zdarzenia niepożądane takie jak: hiperkaliemia (odpowiednio 29% i 23%), zaburzenia czynności nerek (31% i 32%) i hipotensja (25% i 30%). Stwierdzono, iż pacjenci z niższym ciśnieniem krwi, wyższymi poziomami peptydów natriuretycznych we krwi, chorobą niedokrwinną serca lub eGFR <60 mL/min na 1,73 m<sup>2</sup> ciała byli narażeni na ryzyko przerwania badania na etapie run-in. Jednocześnie w opinii autorów wynik symulacji uwzględniającej pacjentów, którzy zostali wyłączeni z badania na etapie run-in i pacjentów zakwalifikowanych do etapu z podwójnym zaślepieniem, nie spowodował zmiany wnioskowania odnośnie wyników dotyczących pierwszorzędkowych punktów końcowych w badaniu.

W publikacji Galli 2014 autorzy piszą o możliwym zwiększeniu ryzyka choroby Alzheimera i nowotworów (badania na myszach i in vitro) w związku z zahamowaniem działania neprylizyny przez SAC/VAL, której zadaniem jest między innymi degradacja amyloidu beta, który może gromadzić się w mózgu i która pełni rolę ochronną przed tymi chorobami. Autorzy zwracają uwagę na potrzebę monitorowania pod kątem tych chorób pacjentów leczonych SAC/VAL.

W publikacji Kristensen 2016 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa Entresto w podziale na regiony geograficzne, w tym także dla populacji pacjentów z Europy Wschodniej i Środkowej oraz Rosji (CEER<sup>8</sup>). Charakterystyka wyjściowa pacjentów CEER różniła się od pozostałych, pacjenci CEER mieli gorsze objawy choroby i bardziej poważne ograniczenia funkcjonalne oceniane przez badaczy (klasa NYHA) i zgłoszone przez pacjentów (KCCQ-CSS), częściej występowały też u nich duszności, obrzęki, rzężenia i uprzednie hospitalizacje. Z drugiej strony pacjenci CEER mieli najwyższą średnią wartość LVEF i najniższy poziom NT-proBNP. Wnioskowanie odnośnie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla głównych punktów końcowych w badaniu PARADIGM-HF dla populacji CEER nie różni się względem wyników dla populacji ogólnej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Porównanie wyników dot. skuteczności dla populacji ogólnej i populacji CEER w badaniu PARADIGM-HF**

Punkt końcowy	Populacja ogólna	Populacja CEER
	HR (95% CI)	
Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych	0,80 (0,71 - 0,89)	0,80 (0,66 - 0,97)
Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca	0,79 (0,71 - 0,89)	0,80 (0,66 - 0,98)
Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca	0,80 (0,73 - 0,87)	0,78 (0,67 - 0,91)
Zgony ogółem	0,84 (0,76 - 0,93)	0,80 (0,67 - 0,95)
Znaczące pogorszenie wyniku w skali KCCQ $\geq 5$ pkt	OR=0,83 (0,75 - 0,92)	OR=0,83 (0,70 - 0,97)

Publikacja Solomon 2016 przedstawia wyniki metaanalizy badań z niewydolnością serca, w których inhibitor neprylizyny i inhibitor układu renina-angiotensyna (ACEi lub ARB) porównano z ACEi lub ARB. Do metaanalizy włączono badania, które spełniały zdefiniowane uprzednio kryteria: badania RCT porównujące preparaty złożone: inhibitor neprylizyny i inhibitor układu renina-angiotensyna (ACEi lub ARB) z ACEi lub ARB przeprowadzone z udziałem pacjentów z niewydolnością serca ze zredukowanym EF, i liczebnością  $\geq 50$  osób. Badania były wykluczone jeśli zgony nie były składową pierwszorzędnego lub drugorzędowego punktu końcowego. Pierwszorzędnym punktem końcowym metaanalizy był zgon lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Do metaanalizy włączono badania IMPRESS (z udziałem 573 pacjentów, porównujące omapatrilat<sup>9</sup> vs lizinopril, o okresie obserwacji 24 tygodnie), OVERTURE (z udziałem 5770 pacjentów, porównujące omapatrilat vs enalapril o okresie obserwacji 14,5 miesiąca) i PARADIGM-HF (z udziałem 8399 pacjentów, porównujące sakubityl/walsartan vs enalapril o okresie obserwacji 27 miesięcy). Badania różniły się między sobą pod względem ocenianych interwencji, projektu badania, charakterystyki pacjentów, terapii podstawowej, i punktów końcowych. Wyniki metaanalizy tych trzech badań wykazały, iż stosowanie preparatu złożonego: inhibitora neprylizyny (omapatrilat lub sakubityl/walsartan) i inhibitora układu renina-angiotensyna (ACEi lub ARB) wiąże się ze znamienne rzadszym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon lub hospitalizacja z powodu HF) i zgonu ogółem w porównaniu z ACEi (ARB). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 23. Wyniki metaanalizy badań IMPRESS, OVERTURE i PARADIGM-HF**

Punkt końcowy	HR (95% CI) dla porównania ARNI+ACEi (ARB) vs ACEi (ARB)
Zgon (ogółem) lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (metaanaliza 3 badania)	0,86 (0,76 - 0,97), p=0,01
Zgon (ogółem) lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca* (3 badania)	0,85 (0,77 - 0,93), p<0,001
Zgony ogółem (2 badania: OVERTURE i PARADIGM-HF)	0,88 (0,80 - 0,98), p=0,021

<sup>8</sup> Obejmowała pacjentów z następujących krajów: Bułgaria, Czechy, Estonia, Węgry, Łotwa, Litwa, Polska, Rumunia, Rosja, Słowacja, Turcja.

<sup>9</sup> Omapatrilat nie został dopuszczony na rynek farmaceutyczny, hamował oprócz neprylizyny, również konwertazę angiotensyny i zwiększał w sposób istotny ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego

Zgony ogółem (3 badania)	OR=0,86 (0,79 – 0,94), p=0,001
--------------------------	--------------------------------

\*zmieniony punkt końcowy w badaniu OVERTURE, gdzie raczej doustne leki moczopędne niż podawane dożylnie miały wpływ na decyzję o hospitalizacji

Ponadto terapia z udziałem inhibitora neprylizyny w połączeniu z ACEi (ARB) wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia niedociśnienia, zmniejszoną częstością zaburzeń czynności nerek lub podniesionym stężeniem kreatyniny w surowicy krwi oraz mniejszą częstością wystąpienia podwyższonego stężenia potasu w surowicy krwi (wszystkie 3 badania).

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wnioskodawca przedstawił informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne w oparciu o dane zawarte w ChPL Entresto. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa stosowania preparatu Entresto, w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Żywności i Leków (FDA) i Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). W wyniku przeszukiwania stron internetowych agencji i urzędów nie zidentyfikowano ostrzeżeń na temat bezpieczeństwa SAC/VAL, z wyjątkiem informacji przedstawionych w charakterystyce produktu leczniczego. W wyniku przeszukania informacji odnoszących się do bezpieczeństwa leków z grupy ACEi i ARB odnaleziono 12 komunikatów bezpieczeństwa opublikowanych przez MHRA, EMA, FDA i URPL. Szczegóły przedstawiono w AKL wnioskodawcy.

#### ChPL Entresto

Nie należy stosować produktu leczniczego Entresto w leczeniu skojarzonym z ACEi ze względu na ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie należy rozpoczynać leczenia SAC/VAL w ciągu mniej niż 36 godzin od zakończenia leczenia ACEi (i odwrotnie). Nie należy stosować produktu leczniczego Entresto jednocześnie z innym produktem zawierającym ARB.

Nie należy rozpoczynać leczenia do momentu, gdy SBP wyniesie  $\geq 100$  mmHg. Podczas stosowania produktu istnieje ryzyko wystąpienia objawowego niedociśnienia.

Entresto nie jest zalecany u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, gdyż podlegają oni największemu ryzyku niedociśnienia. Istnieje ryzyko klinicznie istotnego pogorszenia czynności nerek, szczególnie u pacjentów odwodnionych lub stosujących niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Nie zaleca się wdrażania Entresto, jeżeli stężenie potasu w surowicy jest  $>5,4$  mmol/l. Należy monitorować stężenie potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, cukrzycą lub hiperaldosteronizmem oraz u pacjentów leczonych MRA, a także u tych, którzy stosują dietę bogatą w potas.

U pacjentów stosujących SAC/VAL zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego. W takich sytuacjach należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Entresto, gdyż obrzęk może stanowić zagrożenie życia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej. Zaleca się monitorowanie czynności nerek, gdyż stosowanie Entresto może spowodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy w tej grupie pacjentów.

Nie należy stosować Entresto u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, marskością żółciową lub cholestazą (stopnia C w skali Child-Pugh). Należy zachować ostrożność, podając lek pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby stopnia B w skali Child-Pugh lub z wartościami AST/ALT powyżej dwukrotności górnej granicy normy.

### 4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł raport opracowany przez NICE w celu sformułowania rekomendacji odnośnie finansowania leku w Wielkiej Brytanii, w którym przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa SAC/VAL w terapii pacjentów z przewlekłą HF. Do analizy włączono 1 badanie bezpośrednio porównujące SAC/VAL względem ENA w terapii dodanej do BB i/lub MRA (PARADIGM-HF) oraz 1 badanie II fazy oceniające tolerancję oraz bezpieczeństwo różnych dawek SAC/VAL (TITRATION). Wnioski analizy klinicznej dla porównania

bezpośredniego SAC/VAL z ENA są tożsame z wnioskami niniejszej analizy i wskazują na wyższą korzyść kliniczną SAC/VAL nad ENA w odniesieniu do ryzyka zgonu ogółem, w tym śmierci z przyczyn CV, a także prawdopodobieństwa hospitalizacji z powodu HF. Ponadto w raporcie przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania SAC/VAL z grupą leków ARB i ACEi. Wykazano, że SAC/VAL w sposób istotny zmniejsza ryzyko zgonu (ogółem oraz z przyczyn CV) w porównaniu z ACEi oraz z ARB, jak również zmniejsza ryzyko hospitalizacji w porównaniu z ACEi. Autorzy raportu NICE podkreślają jednak, że wyniki metaanalizy mogą być obarczone dużą niepewnością z uwagi na szerokie przedziały ufności wynikające z heterogeniczności włączonych badań. Wyniki i wnioski autorów ww. przeglądów są zbieżne z informacjami zawartymi w AKL.

Dodatkowo w raporcie przedstawiono także informacje dotyczące wyników dla podgrupy pacjentów w wieku 75 lat i starszych odnośnie głównego punktu końcowego w badaniu. W tym przypadku stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do oceny ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca: HR=0,86 (95% CI: 0,72; 1,04), a także w podgrupie pacjentów z klasą NYHA III lub IV: HR= 0,92 (95% CI: 0,79; 1,08). Należy przy tym zauważyć, że populacja uczestnicząca w badaniu cechowała się (jak już to podkreślano wcześniej) ogólnie lepszym rokowaniem, niż jest to obserwowane w rejestrach klinicznych. Średnia wieku pacjentów uczestniczących w przedstawionym badaniu również odbiegała od wieku prognozowanej populacji docelowej w Polsce. W związku z czym jest możliwe, iż wyniki otrzymane dla populacji ogólnej w badaniu nie będą miały odzwierciedlenia dla populacji wskazanej we wniosku, a bliższe będą te otrzymane dla subpopulacji przedstawionej powyżej.

Wraz z uzupełnieniami analiz do wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, wnioskodawca przekazał opinię Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) z dnia 22 sierpnia 2016 r., przygotowaną na prośbę firmy. PTK w swojej opinii odnosi się do wyników badania PARADIGM-HF, podkreślając korzyści z leczenia wiążące się z redukcją śmiertelności i hospitalizacji oraz bezpieczeństwem leczenia. PTK zaleca także ostrożność, związaną z udziałem w badaniu PARADIGM-HF pacjentów dobrze tolerujących leczenie enalapilem w dawce 10 mg/2x dziennie a następnie sakubitrylem/walsartanem we wzrastających dawkach 49mg/51mg 97mg/103mg podawanym 2 razy dziennie w fazie run-in, co może powodować niedoszacowanie częstości działań niepożądanych analizowanego leku. PTK wskazał również, że „rozważa się teoretyczną możliwość zwiększenia ryzyka choroby Alzheimera w związku z zahamowaniem działania neprylizyny, której zadaniem jest między innymi degradacja amyloidu beta, który może gromadzić się w mózgu. Jak na razie nie ma pewności, czy lek penetruje do ośrodkowego układu nerwowego u ludzi. W badaniu PARADIGM-HF nie stwierdzono zwiększenia objawów związanych z demencją w grupie LCZ696 w porównaniu z enalapilem. Niektórzy naukowcy spekulują również, że walsartan (poprzez poprawę przepływu krwi w naczyniach mózgowych) może odwracać negatywne efekty sakubitrylu.” W opinii PTK zwrócono także uwagę na wytyczne ESC, które zalecają stosowanie Entresto w ściśle określonej grupie chorych i wskazują na środki ostrożności, jakie należy podjąć podczas leczenia tym lekiem. Wytyczne te zostały opisane w rozdziale 3.3.1.

Opinia PTK jest zbieżna z informacjami zawartymi w AKL jak i informacjami zawartymi w publikacjach odnalezionych w wyniku wyszukiwania kontrolnego.

Także 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 SAC/VAL 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.

[Źródło: FDA 2015]

Wpływ na funkcje poznawcze SAC/VAL został ujęty w planie zarządzania ryzykiem zatwierdzonym przez EMA i firmę.

[NICE 2016]

Obecnie trwa duże badanie trzeciej fazy (4300 pacjentów) PARAGON-HF (NCT01920711), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SAC/VAL w porównaniu z walsartanem stosowanych u pacjentów z

niewydolnością serca i zachowaną frakcją wyrzutową, u których nie ma obecnie dowodów na skuteczność terapii SAC/VAL.

Ponadto w analizie wnioskodawcy nie podano danych wyjściowych do obliczeń wartości ilorazu szans (OR) przy ocenie punktu końcowego: zmiana nasilenia objawów wg klasyfikacji NYHA dla porównania SAC/VAL vs ENA (Tabela 18).



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności preparatu ENTRESTO w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (HF), 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 inhibitorze konwertazy angiotensyny (ACEi) (lub antagoniście receptora angiotensyny [ARB]), lekach z grupy beta-adrenolityków (BB) oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA), którzy w przeciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu HF.

##### Interwencje

SAC/VAL w dawce docelowej 200 mg / 2x dziennie w terapii skojarzonej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu HF, w tym BB i/lub MRA (jeśli są tolerowane).

Enalapryl (ENA) w dawce docelowej 10 mg / 2 x dziennie w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w terapii HF, w tym BB i/lub MRA (jeśli są tolerowane).

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ + pacjenta).

##### Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności.

##### Horyzont czasowy

Dożywotni (obliczenia zostały przeprowadzone przy założeniu 30-letniego horyzontu czasowego, który może być interpretowany jako dożywotni).

##### Model

Model dostarczony został przez wnioskodawcę w postaci skoroszytu programu MS Excel, stanowi on adaptację do warunków polskich modelu symulacyjnego, opracowanego przez Abacus International na zlecenie firmy Novartis. Wnioskodawca przedstawił kohortowy model Markowa o dwóch stanach, w którym pacjenci przechodzą ze stanu „choroba” do stanu „śmierć” z odpowiednim prawdopodobieństwem. Wyniki analizy przedstawiono dla dwóch populacji: populacji ogólnej, zgodnej z kryteriami włączenia do badania randomizowanego dla SAC/VAL (PARADIGM-HF) oraz populacji pacjentów uprzednio hospitalizowanych, w celu uwzględnienia populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji docelowej. W modelu przyjęto cykl długości 1 miesiąca i uwzględniono korektę połowy cyklu. Charakterystyka populacji w modelu oparta jest o charakterystykę pacjentów w badaniu PARADIGM-HF.



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

Koszty ACEi zostały oszacowane na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 roku oraz danych NFZ dotyczących wielkości sprzedaży w okresie od marca 2015 do lutego 2016. W ramach analizy podstawowej uwzględniono średnią cenę za dawkę dobową enalaprylu. Częstość stosowania leków określono zgodnie z badaniem PARADIGM-HF, z wyjątkiem leków beta-adrenolitycznych (udziały określono na podstawie danych sprzedażowych NFZ i danych z publikacji Straburzyńska-Migaj 2015).

#### Pozostałe koszty

Koszty monitorowania choroby określono na podstawie odnalezionej publikacji Czech 2013. Koszty hospitalizacji wyceniono z uwzględnieniem częstości i przyczyn hospitalizacji pacjentów z niewydolnością serca z badania PARADIGM-HF, na podstawie statystyk NFZ dotyczących grup JGP w 2015 r. Koszty zabiegów chirurgicznych i niechirurgicznych określono na podstawie zarządzenia nr 106/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. W ramach kosztów leczenia niedociśnienia uwzględniono koszt hospitalizacji związanej z leczeniem niedociśnienia na podstawie zarządzenia nr 23/2016/DSOZ.

#### **Użyteczności stanów zdrowia.**

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie badania PARADIGM-HF. W celu modelowania wartości użyteczności stanów zdrowia opracowano model regresyjny i określono zależności pozwalające na prognozę wartości użyteczności w zależności od charakterystyk początkowych, hospitalizacji, zdarzeń niepożądanych i czasu od randomizacji.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### 5.2.1.1. Populacja ogólna

##### Perspektywa NFZ

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Wariant	Bez RSS		Z RSS	
	SAC/VAL	ENA	SAC/VAL	ENA
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	117 833		102 964	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Entresto zamiast ENA prowadzi do większych efektów zdrowotnych przy wyższych kosztach dla płatnika publicznego. Oszacowany ICUR wyniósł 117 833 zł/QALY bez RSS i 102 964 zł/QALY z RSS. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, który wynosi aktualnie 125 955 zł.

##### Perspektywa wspólna

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej

Wariant	Bez RSS		Z RSS	
	SAC/VAL	ENA	SAC/VAL	ENA
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	117 714		102 845	

Wyniki z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie od uzyskanych z perspektywy płatnika publicznego i również wskazują na większe efekty zdrowotne i większe koszty związane z zastosowaniem preparatu Entresto.

#### 5.2.1.2. Populacja pacjentów uprzednio hospitalizowanych

##### Perspektywa NFZ

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Wariant	Bez RSS		Z RSS	
	SAC/VAL	ENA	SAC/VAL	ENA
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				

Wariant	Bez RSS		Z RSS	
	SAC/VAL	ENA	SAC/VAL	ENA
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	114 715		100 219	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Entresto zamiast ENA prowadzi do większych efektów zdrowotnych przy wyższych kosztach dla płatnika publicznego. Oszacowany ICUR wyniósł 114 715 zł/QALY bez RSS i 100 219 zł/QALY z RSS. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, który wynosi aktualnie 125 955 zł.

### Perspektywa wspólna

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej

Wariant	Bez RSS		Z RSS	
	SAC/VAL	ENA	SAC/VAL	ENA
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	114 615		100 119	

Wyniki z perspektywy wspólnej różnią się nieznacznie od uzyskanych z perspektywy płatnika publicznego i również wskazują na większe efekty zdrowotne i większe koszty związane z zastosowaniem preparatu Entresto.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

#### Populacja ogólna

Przy wartości ICUR obliczonej w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji wynoszą odpowiednio 580,49 zł z perspektywy NFZ oraz 581,04 zł z perspektywy wspólnej dla opakowań 56 x 49 mg/51 mg i 56 x 97 mg/103 mg. W celu oszacowania ceny progowej dla opakowania 28 x 24 mg/26 mg założono, że jego cena jest dwukrotnie niższa (zachowana zostanie relacja cen zbytu netto).

Tabela 29. Wyniki analizy progowej (cena zbytu netto) dla preparatu Entresto [zł]

Opakowanie	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Entresto, 28 x 24 mg/26 mg	290,25	290,52
Entresto, 56 x 49 mg/51 mg	580,49	581,04
Entresto, 56 x 97 mg/103 mg	580,49	581,04

#### Populacja pacjentów uprzednio hospitalizowanych

Przy wartości ICUR obliczonej w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji wynoszą odpowiednio 596,25 zł z perspektywy NFZ oraz 596,73 zł z perspektywy wspólnej dla opakowań 56 x

49 mg/51 mg i 56 x 97 mg/103 mg. W celu oszacowania ceny progowej dla opakowania 28 x 24 mg/26 mg założono, że jego cena jest dwukrotnie niższa.

**Tabela 30. Wyniki analizy progowej (cena zbytu netto) dla preparatu Entresto [zł]**

Opakowanie	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Entresto, 28 x 24 mg/26 mg	298,13	298,36
Entresto, 56 x 49 mg/51 mg	596,25	596,73
Entresto, 56 x 97 mg/103 mg	596,25	596,73

#### Komentarz analityków Agencji:

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badania z randomizacją potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała zarówno analizę jednokierunkową jak i wielokierunkową analizę probabilistyczną.

#### **Analiza jednokierunkowa**

W ramach analizy jednokierunkowej badano wpływ zmian następujących parametrów modelu: stóp dyskontowych, użyteczności, śmiertelności niezwiązanej z układem sercowo-naczyniowym, przerywania leczenia, utrzymywania się efektów leczenia, horyzontu analizy, kosztów leków, częstości stosowania przez pacjentów leków innych niż SAC/VAL, sposobu modelowania, kosztów hospitalizacji.

Przedłożone oszacowania wskazują, że dla populacji ogólnej w wariancie z RSS największy wpływ na wynik analizy mają: uwzględnienie 5-letniego czasu utrzymywania się efektów zdrowotnych i krótszy horyzont czasowy analizy (8 lat) – wzrost ICUR o około 94-91% względem analizy podstawowej oraz wartości stóp dyskontowych (5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych) - spadek ICUR o około 31% (zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej).

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla populacji ogólnej w wariancie bez RSS wskazują iż największy wpływ na wynik analizy mają: uwzględnienie 5-letniego czasu utrzymywania się efektów zdrowotnych i krótszy horyzont czasowy analizy (8 lat) – wzrost ICUR o około 94-91% względem analizy podstawowej oraz wartości stóp dyskontowych (5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych) - spadek ICUR o około 31% (zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej).

W przypadku wyników dla populacji pacjentów uprzednio hospitalizowanych z perspektywy NFZ/wspólnej z uwzględnieniem / lub bez RSS, największy wpływ na wynik analizy mają: czas utrzymywania się efektów zdrowotnych (5 lat) oraz horyzont czasowy analizy (8 lat) – wzrost ICUR o około 88-84% wartości ICUR względem analizy podstawowej) oraz wartości stóp dyskontowych (5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych) - spadek ICUR o około 30%.

Analizę wrażliwości oceniono jako prawidłową, jednak wobec wątpliwości co do przyjętego horyzontu czasowego analizy, zdecydowano się uzupełnić analizę wnioskodawcy o dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości uwzględniający horyzont czasowy badania klinicznego (patrz rozdział 4.3.4. *Obliczenia własne Agencji*).

#### **Analiza probabilistyczna**

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.

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.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego i wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (30 lat). Z uwagi na wiek pacjentów w badaniu i stopień zaawansowania choroby, a także niepewność związaną z przyjętym modelowaniem, zdecydowano się uzupełnić analizę wnioskodawcy o dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości uwzględniający horyzont czasowy badania klinicznego (patrz rozdział 4.3.4. Obliczenia własne Agencji).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, i analizę probabilistyczną.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę:

- Parametry dotyczące śmiertelności, częstości hospitalizacji oraz jakości życia określono na podstawie danych z badania PARADIGM-HF. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie dożywotnim konieczna była ich ekstrapolacja.
- Zużycie zasobów w zakresie hospitalizacji określono na podstawie badania PARADIGM-HF. Brak jest danych dotyczących udziałów poszczególnych hospitalizacji w Polsce.
- W modelu przyjęto upraszczające założenie, że pacjenci leczeni są SAC/VAL 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. Analiza wrażliwości wskazuje, że wpływ przyjętego założenia na wyniki analizy jest niewielki.
- Założono, że częstość hospitalizacji jest stała w czasie.
- Dawkowanie leków ACEi oraz innych leków stosowanych jako uzupełnienie terapii SAC/VAL lub ENA określono na stałym poziomie na podstawie ChPL lub DDD.
- Zdarzenia niepożądane uwzględnione w analizie zostały zawężone do zdarzeń dostępnych w oryginalnym modelu. Pominięto w związku z tym kilka zdarzeń niepożądanych, dla których stwierdzono istotne statystycznie różnice. Wpływ zdarzeń niepożądanych na wyniki analizy jest jednak znikomy.
- Koszty niemedyczne oraz koszty pośrednie nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności. Podejście to jest w opinii analityków Agencji właściwe. Jako komparator został wybrany enalapryl. 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.

W analizie ekonomicznej oszacowano wartość ICUR w odniesieniu do złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca) zamiast uwzględnienia śmiertelności ogółem. Pomiędzy krajami, w których prowadzono badanie kliniczne, występują znaczne różnice w warunkach i kryteriach hospitalizacji, w związku z czym parametr dotyczący złożonego punktu końcowego nie powinien być podstawą oszacowań w analizie ekonomicznej. Zdaniem Agencji właściwsze byłoby uwzględnienie śmiertelności ogółem na podstawie wyników z badania PARADIGM-HF. Założenie to zostało uwzględnione w analizie wrażliwości. Przedłożone oszacowania wskazują, że dla populacji ogólnej/pacjentów uprzednio hospitalizowanych zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS przyjęcie parametru uwzględniającego śmiertelność ogółem na podstawie wyników z badania PARADIGM-HF powoduje wzrost ICUR o około 19%, zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Wartości ICUR w wariancie z RSS / bez RSS znajdują się poniżej / powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wnioskodawca założył utworzenie nowej grupy limitowej (rozdział 3.1.2). Wątpliwości budzi sposób obliczania cen dla poszczególnych prezentacji leku. Wnioskodawca w obliczeniach przyjmuje dla każdej prezentacji leku inną dawkę dobową leku (szczegółowy komentarz w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3.). Należy przy tym zauważyć, że zmiana zasad obliczania limitu finansowania dla poszczególnych opakowań wnioskowanych leków znacząco wpływa na wysokość dopłat pacjenta oraz wartość refundacji NFZ. Jednocześnie nie ma to wpływu na wyniki oszacowań analizy ekonomicznej w perspektywie wspólnej, a w przypadku perspektywy NFZ spowodowałoby to dodatkowe obniżenie wyniku ICUR. W związku z tym, uznano że nie istnieje potrzeba przeprowadzenia obliczeń własnych w tym zakresie.

Wartości cen poszczególnych opakowań Entresto przy uwzględnieniu jednej, zdefiniowanej dawki leku niezależnie od wielkości opakowań przedstawiono w tabeli poniżej. Opakowaniem wyznaczającym limit pozostaje opakowanie 56 x 97 mg/103 mg.

**Tabela 32. Ceny poszczególnych opakowań Entresto przy uwzględnieniu jednej, zdefiniowanej dawki leku bez RSS**

██████████	██████	██████████	██████	██████████	██████	██████████	██████████	██████	██████████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Jak wspomniano wyżej, w analizie wnioskodawcy przyjęto, że opakowaniem wyznaczającym limit będzie opakowanie 56 x 97 mg/103 mg. 28 x 24 mg/26 mg. Według opinii eksperta, dr hab. n. med. Marka Gierlotki: „możliwość stosowania największej dawki preparatu wydaje się być ograniczona do pojedynczych pacjentów.” Założenie to zostało uwzględnione w analizie wrażliwości wnioskodawcy, gdzie przyjęto, że dzienny koszt



stosowania SAC/VAL odpowiada opakowaniu 28 x 24 mg/26 mg, jednakże zmiana tego parametru praktycznie nie powoduje zmiany wartości ICUR (przy niezmiennych założeniach w zakresie limitów finansowania z analizy podstawowej wnioskodawcy).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wnioskodawcy zostały zaczerpnięte z Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r., ChPL, danych DGL, badania klinicznego oraz innych publikacji.

Wątpliwości budzi uzasadnienie wyboru czasu utrzymywania się efektów zdrowotnych, jako najbardziej wrażliwej wartości wejściowej w modelu. Wnioskodawca ze względu na brak danych długoterminowych założył, że efekt terapeutyczny związany z terapią SAC/VAL utrzymuje się dożywotnio. W analizie wrażliwości wnioskodawcy przyjęto, że efekt zdrowotny SAC/VAL utrzymuje się odpowiednio 5 i 10 lat. W rozdziale 5.2.3 przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dotyczące tego parametru.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną, walidację konwergencji i walidację zewnętrzną. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w przedstawionym modelu.

Analitycy Agencji zauważają, że populacja pacjentów do których adresowany jest oceniany lek może odznaczać się gorszym rokowaniem, a co za tym idzie prognozowanym przeżyciem całkowitym 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 (rozdział 3.2.). Warto przy tym zauważyć, że mediana przeżycia w modelu wnioskodawcy wyniosła 8,3 i 7,3 roku odpowiednio dla SAC/VAL i ENA. Ponadto, biorąc pod uwagę ograniczenia dotyczące badania opisane szczegółowo w części klinicznej, dotyczące przede wszystkim pacjentów tolerujących duże dawki ocenianych leków, których przeżycie całkowite znacząco odbiegało od danych z rejestrów klinicznych dla populacji ogólnej (o czym pisze ekspert kliniczny Agencji) można wnioskować, że efektywność kosztowa oszacowana przez wnioskodawcę jest znacznie przeszacowana. Wyznaczona w analizie wartość współczynnika ICUR dotyczy chorych o znacznie lepszym rokowaniu niż populacja wnioskowana dla leku Entresto.

Dodatkowo, w opinii Agencji wartościowe byłoby przedstawienie wyników analizy ekonomicznej z uwzględnieniem charakterystyki wyjściowej pacjentów i wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z Europy Wschodniej. Takie podejście pozwoliłoby na lepsze dopasowanie modelu do warunków polskich (Tabela 22).

Wyżej wymienione uwagi pokrywają się z uwagami z raportu NICE. W opinii ekspertów NICE badanie było dobrze przeprowadzone, aczkolwiek NICE zwrócił także uwagę na następujące aspekty:

- Pacjenci w badaniu byli młodszy (49% w wieku  $\geq 65$  lat, 32% pacjentów  $< 55$  lat, średnia wieku w badaniu wyniosła 63,8 lat) niż populacja chorych w Wielkiej Brytanii. W praktyce klinicznej średni wiek pacjentów jest znacznie wyższy i wynosi około 76 lat u mężczyzn i 80 lat u kobiet. Ponadto w badaniu brał udział niewielki odsetek kobiet (około 22%). Taka charakterystyka pacjentów jest związana z lepszymi wynikami leczenia, aczkolwiek należy zauważyć, że będzie to zauważalne w obu grupach pacjentów (SAC/VAL i ENA).
- Dawka walsartanu w badaniu jest wyższa, niż stosowana w praktyce klinicznej w UK; w praktyce rzadko spotyka się, aby pacjent tolerował tak wysokie dawki leku. Dawki walsartanu w badaniu miały wpływ na obserwowaną w badaniu częstość odstawienia leku, która występowała rzadziej niż w praktyce klinicznej w UK. Dawka SAC/VAL również była wyższa, niż dawka która będzie zazwyczaj tolerowana w

rzeczywistości, ale ponieważ w obu ramionach dawki były wyższe, efekt względny z badania będzie miał przełożenie na rzeczywistą praktykę kliniczną,

- NICE zwrócił także uwagę na wybór komparatora, który nie odzwierciedla praktyki leczniczej w UK i był podyktowany (według firmy) dużą liczbą badań, w których był oceniany, natomiast w praktyce w UK najczęściej stosuje się ramipril.

- Śmiertelność w badaniu odnosi się do pacjentów z ustabilizowaną postacią choroby i jest niższa niż prognozy NICE. W badaniu 10% pacjentów zmarło przed końcem 1-go roku i 20% przed końcem 2-go roku w obu ramionach badania. Według NICE od 30% do 40% pacjentów z niewydolnością serca umrze w przeciągu roku.

- SAC/VAL może nie być tak samo skuteczny u pacjentów z niższymi poziomami peptydów natriuretycznych typu B.

Ponadto NICE przedstawił uwagi dotyczące przedstawionej przez firmę analizy ekonomicznej. W opinii NICE wiek początkowy pacjentów w analizie jest kluczowym parametrem i ma implikacje w kosztach i korzyściach w czasie, aczkolwiek jest podobny jak w innych badaniach oceniających skuteczność leków stosowanych w niewydolności serca. Ponadto eksperci uważają, że skuteczność SAC/VAL w zapobieganiu hospitalizacjom w porównaniu z enalaprylem jest spójna w różnych grupach wiekowych, chociaż otrzymane wartości HR były nieistotne statystycznie w starszych grupach wiekowych. Ponadto przyjęty w modelu ekonomicznym odsetek hospitalizacji był stały w czasie i nie uwzględniał progresji choroby.

Autorzy raportu zauważają również, że w analizie wrażliwości nie testowano użycia innych modeli niż model Gompertza, w opinii NICE model ten może zawyżać efekty leczenia w porównaniu do innych. Eksperci NICE wyrazili także obawy, związane z tym, iż wiek początkowy pacjentów w modelu może mieć wpływ na oszczędności związane z mniejszą liczbą hospitalizacji. W opinii ekspertów NICE charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu ma kluczowe znaczenie dla całego modelu, ponieważ wpływa na czynniki prognostyczne związane ze śmiertelnością, hospitalizacjami, jakością życia i kosztami.

Analitycy Agencji zauważają, że uwagi generalne zgłoszone przez NICE są również aktualne w stosunku do przedstawionego modelu wnioskodawcy.

[NICE 2016]

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na wątpliwości związane z długookresowym modelowaniem wyników zdrowotnych przyjętym w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, zdecydowano się uzupełnić analizę wnioskodawcy o dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości uwzględniający horyzont czasowy badania klinicznego PARADIGM-HF z wykorzystaniem modelu dostarczonego przez wnioskodawcę. 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 proggu opłacalności.

### 5.4. Komentarz Agencji

Analiza wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo, a wybór techniki analitycznej – analiza kosztów-użyteczności jest uzasadniony. Z przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań wynika, iż stosowanie preparatu Entresto w miejsce terapii enalaprylem, finansowanego w ramach nowej grupy limitowej wiąże się z wyższymi kosztami i większymi efektami zdrowotnymi z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

Wątpliwości budzą przyjęte przez wnioskodawcę założenia dotyczące danych wejściowych do modelu:

- ze względu na brak danych długoterminowych założono, że efekt terapeutyczny związany z terapią SAC/VAL utrzymuje się dożywno. W ocenie Agencji efekt ten jest trudny do przewidzenia, z uwagi na brak danych dotyczących skuteczności długookresowej terapii SAC/VAL;
- przyjęto modelowanie efektów zdrowotnych w dożywnym horyzoncie czasowym, wynoszącym 30 lat. Z uwagi na wątpliwości związane z długookresowym modelowaniem wyników zdrowotnych oraz biorąc pod uwagę przeciętny wiek pacjentów z populacji docelowej, stopień zaawansowania choroby a także

dostępne dane literaturowe dotyczące przeżycia chorych w analizowanym wskazaniu, analitycy AOTM uzupełnili analizę wnioskodawcy o dodatkowy scenariusz analizy wrażliwości uwzględniający horyzont czasowy badania klinicznego.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych sakubitrylu/walasartanu (SAC/VAL) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (HF) z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF  $\leq 35\%$ ) oraz z utrzymującymi się objawami choroby w klasie II–III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków (BB) oraz antagonistach receptora mineralokortykoidowego (MRA), którzy w przeciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu HF.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej: płatnika i pacjentów.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2–letnim horyzoncie czasowym.

##### Populacja

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 BB oraz MRA, którzy w przeciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. Wyniki analiz przedstawiono w wariancie uwzględniającym RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji sakubitrylu/walasartanu (SAC/VAL). Zgodnie z założeniami tego scenariusza 100% pacjentów będzie stosować leki z grupy ACEi, a także leki beta-adrenolityczne (beta-blokery) oraz leki z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA).

Scenariusz nowy zakłada refundację sakubitrylu/walasartanu, przy założeniu, że SAC/VAL będzie finansowany ze środków publicznych od 1 stycznia 2017 roku. Zgodnie z założeniami tego scenariusza leki z grupy ACEi będą zastępowane przez SAC/VAL zgodnie z oszacowanym rozpowszechnieniem w pierwszych dwóch latach refundacji. Przyjęto, że lek będzie finansowany w ramach leczenia otwartego z ryczałtową odpłatnością pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskowaną kategorią dostępności refundacyjnej jest lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

##### Analiza wrażliwości

Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, w której wykorzystano różne wartości poszczególnych oszacowań (w tym populacyjnych i kosztowych).

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Populację docelową określono na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych, danych z polskich rejestrów, badań klinicznych oceniających skuteczność MRA oraz statystyk JGP.

Z uwagi na brak polskich danych dotyczących chorobowości przewlekłej niewydolności serca, średnią chorobowość niewydolności serca wyznaczono na podstawie raportów Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego z lat 2009-2016 oraz danych GUS z 2015 r.

**Tabela 33. Chorobowość niewydolności serca oszacowana w analizie wnioskodawcy– dla populacji polskiej**

Przedział wiekowy	Chorobowość	
	Mężczyźni	Kobiety
20-39 lat	0,2%	0,6%
40-59 lat	1,5%	1,2%
60-79 lat	6,6%	4,8%
>80 lat	10,6%	13,5%

Zgodnie z powyższym łączną liczbę chorych na niewydolność serca w Polsce określono na 781 628 osób, co pokrywa się z oszacowaniami ekspertami i danymi NFZ. Analiza dostępnych danych epidemiologicznych pozwoliła na określenie odsetka pacjentów z LVEF  $\leq$  35% na poziomie 34,3%.

Dane dotyczące odsetków pacjentów podzielonych na klasy NYHA zaczerpnięto z trzech dużych badań POLKARD (2003–2005), DATA-HELP Registry (2009) i ESC-HF Pilot (2009–2011).

**Tabela 34. Podział pacjentów z HF wg skali NYHA w Polsce**

Publikacja	Badanie	Liczba pacjentów	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	NYHA II-III
Rewiuk 2011	POLKARD (2003–2005)	3682	4,2%	50,9%	39,8%	4,4%	<b>90,7%</b>
Jankowska 2014	DATA-HELP Registry (2009)	5318	8,5%	51,5%	34,4%	5,6%	<b>85,9%</b>
Sosnowska-Pasiarska 2013	ESC-HF Pilot (2009–2011)	1159	3,8%	34,2%	44,3%	17,7%	<b>78,4%</b>

Z kolei do określenia odsetka pacjentów stosujących refundowane preparaty MRA wśród wszystkich pacjentów stosujących te leki oraz odsetka pacjentów z niewydolnością serca wśród pacjentów leczonych MRA wykorzystano nie tylko dane z publikacji naukowych, ale również dane sprzedażowe NFZ oraz dane wnioskodawcy. Ponadto w celu wyznaczenia odsetka pacjentów hospitalizowanych skorzystano z danych JGP dla lat 2009–2015 dotyczących hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Otrzymane dane posłużyły do wyznaczenia populacji docelowej pacjentów, wskazanej we wniosku refundacyjnym.

**Tabela 35. Liczebność populacji docelowej**

Parametr	Analiza podstawowa
Liczba dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową LVEF $\leq$ 35% oraz NYHA II-III stosujących MRA w Polsce	139 386
Odsetek pacjentów z utrzymaniem się objawów choroby w stopniu II-III w skali NYHA pomimo stosowania MRA	77,6%

Parametr	Analiza podstawowa
Odsetek pacjentów hospitalizowanych w ciągu ostatnich 12 miesięcy	23,5%
<b>Populacja docelowa</b>	<b>25 397</b>

W obliczeniach przyjęto, że liczba pacjentów jest stała i nie zmienia się w kolejnych latach horyzontu czasowego. Z uwagi na fakt, że SAC/VAL nie jest refundowany aktualnie w Polsce w żadnym wskazaniu, brak jest odpowiednich danych pozwalających na bezpośrednie określenie rozpowszechnienia SAC/VAL w populacji docelowej. Nie odnaleziono również adekwatnych danych z innych krajów dotyczących stosowania SAC/VAL. W związku z powyższym rozpowszechnienie SAC/VAL oszacowano na podstawie danych polskich dla innego leku kardiologicznego o podobnej charakterystyce. W tym celu przeanalizowano historię sprzedaży leków, które spełniały zdefiniowane kryteria: (*lek na chorobę przewlekłą, stosowany do końca życia, duża liczebność populacji docelowej, znacząca przewaga efektywności leku względem aktualnie stosowanej terapii*). Ostatecznie rozpowszechnienie preparatu SAC/VAL wyznaczono na podstawie danych sprzedażowych kłopidogrelu (tabela poniżej).

**Tabela 36. Rozpowszechnienie SAC/VAL oszacowane w analizie wnioskodawcy**

Okres	2017	2018
<b>Populacja docelowa (obejmuje wnioskowane wskazanie)</b>	25 397	25 397
<b>Spodziewane rozpowszechnienie w rynku</b>	21,8%	34,5%
<b>Średnia liczba pacjentów stosujących SAC/VAL</b>	<b>5 535</b>	<b>8 765</b>

### Rozpowszechnienie innych leków

Zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym przyjęto, że 100% pacjentów stosuje leki beta-adrenolityczne (beta-blokery) oraz leki z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA). Ponadto na podstawie danych z badania PARADIGM-HF określono udział pozostałych leków w obydwu scenariuszach analizy (tabela poniżej).

**Tabela 37. Rozpowszechnienie pozostałych leków uwzględnione w analizie**

Grupa leków	Częstość stosowania
Digoksyna	30%
Leki wpływające na gospodarkę lipidową	59%
Furosemid	84%
Doustne leki przeciwplatekcyjne	10%
Leki przeciwzakrzepowe	33%

### Prawdopodobieństwo hospitalizacji

Miesięczne prawdopodobieństwo hospitalizacji w populacji ogólnej z niewydolnością serca w zależności od stosowanej terapii zostało określone na podstawie analizy ekonomicznej i wyniosło w grupie ACEi 3,42% a w grupie SAC/VAL 2,89%.

### Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty hospitalizacji.

#### Koszty leków:

Koszty leków w analizie wnioskodawcy zostały oszacowane na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 roku. Od 1 września 2016 roku obowiązuje nowe obwieszczenie MZ, które wprowadza jedynie nieznaczne zmiany w zakresie niektórych spośród uwzględnionych w analizie leków.

W analizie przyjęto, że opakowaniem Entresto wyznaczającym limit będzie opakowanie 56 x 97 mg /103 mg. Uznano też, że ze względu na fakt, iż dawka 97 mg/103 mg stosowana 2 x na dobę jest dawką docelową, opakowanie zawierające tę dawkę będzie charakteryzować się najwyższą sprzedażą. Dzienny koszt stosowania SAC/VAL oszacowano następująco:

**Tabela 38. Dzienny koszt SAC/VAL**

Opakowanie	Dawka dobową (LDD)	Dzienny koszt – wariant bez RSS [zł]		Dzienny koszt – wariant z RSS [zł]	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Entresto, 28 x 24 mg/26 mg	2 x 24 mg/26 mg	■	■	■	■
Entresto, 56 x 49 mg/51 mg	2 x 49 mg/51 mg	■	■	■	■
Entresto, 56 x 97 mg/103 mg	2 x 97 mg/103 mg	■	■	■	■

W ramach analizy podstawowej, jako koszt ACEi uwzględniono koszt enalaprylu. Ponadto w analizie uwzględniono także koszty pozostałych leków stosowanych wraz z Entresto, tj. leków beta-adrenolitycznych, MRA (spironolakton), digoksyny, leków wpływających na gospodarkę lipidową, furosemidu, doustnych leków przeciwplatek i leków przeciwzakrzepowych.

Koszty monitorowania terapii:

Uwzględnione w analizie wnioskodawcy koszty monitorowania choroby pochodzą publikacji Czech 2013 gdzie wyróżniono następujące kategorie: wizyty ambulatoryjne, domowe oraz badania ambulatoryjne. Uwzględniono również wpływ inflacji (GUS) na miesięczny koszt monitorowania pacjenta.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych:

Metodyka wyznaczenia kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych jest tożsama z przyjętą w analizie ekonomicznej, w której uwzględniono dwa działania niepożądane: niedociśnienie i kaszel. Przyjęte koszty przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 39. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych**

Zdarzenie niepożądane	Koszt związany z leczeniem zdarzenia niepożądanego	
	NFZ	NFZ + pacjent
Niedociśnienie	2 494,16 zł	2 494,16 zł
Kaszel	0,00 zł	0,00 zł

Koszty hospitalizacji:

Przyjęty w analizie koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca wynosi 5 529,98 zł. Do oszacowań wykorzystano dane pochodzące z badania PARADIGM-HF dotyczące przyczyn i prawdopodobieństw hospitalizacji pacjentów z niewydolnością serca. W celu ich wyceny skorzystano ze statystyk NFZ na temat grup JGP, skąd dobierano najbardziej odpowiednie procedury do każdego wskazania.

RSS

**Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

W analizie wrażliwości testowano parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością tj. liczebność populacji docelowej, skuteczność MRA, koszt ACEi, koszty SAC/VAL, uwzględnienie kosztów hospitalizacji, monitorowania i zdarzeń niepożądanych, prawdopodobieństwo hospitalizacji pacjentów.

**Tabela 40. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości**

Parametr	Wariant	Wartość parametru	
		2017	2018
Liczebność populacji docelowej	Rok		
	Wariant podstawowy	25 397	25 397
	Wariant A1	25 669	25 669
	Wariant A2	21 275	21 275
Skuteczność MRA	Wariant podstawowy	78%	
	Wariant B1	65%	
Koszt ACEi (dawka dobową)		NFZ	NFZ+pacjenci
	Wariant podstawowy	0,14 zł	0,36 zł
	Wariant C1	0,14 zł	–
	Wariant C2	0,08 zł	0,25 zł
	Wariant C3	0,05 zł	0,19 zł
Koszty SAC/VAL (dawka dobową)		NFZ	NFZ+pacjenci
	Wariant podstawowy		
	Wariant D1		
Uwzględnienie kosztów hospitalizacji, monitorowania i zdarzeń niepożądanych	Wariant podstawowy	Koszty uwzględnione	
	Wariant E1	Koszty nieuwzględnione	
Prawdopodobieństwo hospitalizacji pacjentów	Interwencja	SAC/VAL	ACEi
	Wariant podstawowy	2,9%	3,4%
	Wariant F1	3,3%	3,9%
Rozpowszechnienie SAC/VAL	Rok	2017	2018
	Wariant podstawowy	21,8%	34,5%
	Wariant G1	19,6%	31,1%
	Wariant G2	24,0%	38,0%



## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

**Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Min: 21 275 Prawd: 25 397 Max: 25 669	Min: 21 275 Prawd: 25 397 Max: 25 669
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Min: 4 169 Prawd: 5 535 Max: 6 160	Min: 6 616 Prawd: 8 765 Max: 9 754

### Wydatki płatnika publicznego

W wariancie analizy bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Entresto (sakubityryl/walsartan) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 44,3 mln zł i 70,1 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariancie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Entresto (sakubityryl/walsartan) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. ██████████ w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

We wszystkich wariantach analizy AWB wnioskodawcy największą składową wydatków inkrementalnych stanowią koszty refundacji preparatu Entresto. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ: oszacowania wnioskodawcy**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	████████	████████	████████	████████
Koszty pozostałe	████████	████████	████████	████████
Koszty sumaryczne	████████	████████	████████	████████
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	████████	████████	████████	████████
Koszty pozostałe	████████	████████	████████	████████
Koszty sumaryczne	████████	████████	████████	████████
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	████████	████████	████████	████████
Koszty pozostałe	████████	████████	████████	████████
Koszty sumaryczne	44,3 mln zł	70,1 mln zł	████████	████████

### Wydatki płatnika publicznego i pacjenta

Uwzględniając perspektywę płatnika publicznego i pacjentów (wspólną), wyniki analizy w wariancie zarówno bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, jak i z uwzględnieniem zaproponowanego RSS różnią się nieznacznie od wyników oszacowanych dla perspektywy NFZ.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	44,1 mln zł	69,8 mln zł	■	■

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia i oszacowania wnioskodawcy dotyczące populacji zostały wystarczająco opisane i uzasadnione.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał wybrany horyzont czasowy wraz z uzasadnieniem. 2-letni horyzont jest zgodny z Wytycznymi AOTMiT.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Uwzględnione dane są aktualne na dzień złożenia wniosku, jednakże od dnia 1 września 2016 r. dostępne jest nowe Obwieszczenie MZ.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W analizie dobrze uzasadniono założenia dotyczące przejmowania udziałów w rynku przez SAC/VAL, jednakże wyniki uzyskane na podstawie przyjętych oszacowań mogą budzić wątpliwości (rozpowszechnienie klopidogrelu jako grupy reprezentatywnej).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Założenia zostały wystarczająco uzasadnione, założono iż SAC/VAL będzie zastępował leki z grupy ACEi.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	ND	Na podstawie przekazanych przez NFZ danych nie jest możliwe oszacowanie wielkości populacji
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Założenia wnioskodawcy są spójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży (wystarczająca ilość opakowań).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- *Wielkość populacji docelowej oszacowano bazując m.in. na danych z trzech polskich rejestrów, otrzymując w ten sposób 3 różne oszacowania. Przyjęto konserwatywne założenie o niezmiennej liczebności populacji docelowej w całym horyzoncie czasowym analizy;*
- *Skuteczność MRA została oszacowana na podstawie badania na stosunkowo małej liczbie pacjentów;*
- *Odsetek pacjentów hospitalizowanych został określony na podstawie statystyk JGP odnoszących się całkowitej populacji pacjentów z HF w Polsce;*

- Wartości rozpowszechnienia zostały oszacowane na podstawie rozpowszechnienia kłopidogrelu, w rzeczywistości rozpowszechnienie SAC/VAL w populacji docelowej może być inne;
- Koszty niemedyczne oraz koszty pośrednie nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie;
- W analizie uwzględniono prawdopodobieństwo hospitalizacji w zależności od stosowanej terapii na podstawie danych dla populacji ogólnej, co stanowi podejście konserwatywne. W analizie wrażliwości uwzględniono wartości specyficzne dla pacjentów uprzednio hospitalizowanych;
- Przyjęto, że prawdopodobieństwo hospitalizacji pacjentów podczas terapii jest stałe w horyzoncie czasowym analizy;
- Jako koszt ACEi przyjęto koszt enalaprylu w celu zachowania spójności z analizą ekonomiczną. W rzeczywistości stosowane są również inne substancje z grupy ACEi. Jednakże ze względu na znacznie niższy dzienny koszt stosowania ACEi w porównaniu z SAC/VAL, sposób uwzględnienia kosztów ACEi ma marginalny wpływ na wyniki inkrementalne analizy;
- Dostępne źródła danych podają rozbieżne częstości stosowania leków innych niż ACEi, BB, MRA. W analizie uwzględniono odsetki z badania PARADIGM-HF. Jednakże, ze względu na to, iż leki te są dodawane zarówno do schematu leczenia ACEi, jak i SAC/VAL, częstość stosowania pozostałych leków nie ma wpływu na wyniki inkrementalne analizy.

Ograniczenia BIA według analityków AOTMiT:

Zastrzeżenia budzi sposób obliczenia limitu finansowania leków w zakładanej nowej grupie limitowej – dla każdej prezentacji leku przyjęto inną dawkę dobową SAC/VAL. Szczegółowy komentarz w tym zakresie umieszczono w rozdziale 5.3.1. Należy jednak zwrócić uwagę, że podobnie jak w analizie ekonomicznej założenie to nie będzie miało wpływu na wyniki w perspektywie wspólnej, a jedynie w perspektywie NFZ, przy czym uwzględnienie oszacowań zgodnie z metodyką Agencji spowodowałoby mniejsze wydatki dla płatnika publicznego a większe dla pacjenta. Szczegółowe obliczenia cen oraz limitów finansowania w tym wariantcie przedstawiono w analizie ekonomicznej w rozdziale 5.3.1.

Wśród ograniczeń analizy, kluczowy wpływ na wyniki ma precyzja oszacowań wielkości populacji docelowej. Poprawność oszacowań populacji docelowej zweryfikowano poprzez porównanie z przekazanymi przez ekspertów klinicznych opiniami, których oszacowania zestawiono poniżej:

**Tabela 45. Oszacowanie liczby pacjentów, którzy będą stosować SAC/VAL w scenariuszu nowym**

Ekspert kliniczny	Oszacowana liczba pacjentów
Dr hab. n. med. Marek Gierlotka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii; Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu	2800-3000
Prof. dr hab. n. med. Hanna Szwed Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii Instytut Kardiologii w Warszawie	5000-8000
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii; Klinika Kardiologii UM w Lublinie	Ok. 1% populacji

W opinii dr hab. n. med. Marka Gierlotki, Entresto po objęciu refundacją mógłby być stosowany u około 2800-3000 osób, z zastrzeżeniem, że co roku przybywać będzie ok. 2100-2300 chorych spełniających kryteria refundacji. Dodatkowo ekspert uważa, że „liczba tych chorych będzie mniejsza, gdyż nawet do 40% chorych w klasie NYHA II lub III może nie tolerować leczenia i wymagać odstawienia leku (...) wynikającym z nietolerancji leczenia (głównie objawowej hipotensji)”. Dane te wskazują na niższą liczbę pacjentów stosujących Entresto w przypadku objęcia leku refundacją w porównaniu do populacji wskazanej przez wnioskodawcę.

Z kolei prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński uważa, że Entresto po objęciu refundacją mógłby być stosowany u około 1% populacji z wnioskowanym wskazaniem, jednak z uwagi na brak szczegółowych danych w przekazanej opinii (ekspert nie wskazał ile osób obejmuje wnioskowana populacja), nie można oszacować dokładnej liczby pacjentów.

Ponadto prof. dr hab. n. med. Hanna Szwed określiła wielkość populacji docelowej w zakresie od ok. 5000 do 8000 pacjentów. Oszacowania te pokrywają się z założeniem przyjętym przez wnioskodawcę (5 535 w pierwszym roku refundacji oraz 8 765 w drugim roku refundacji). Należy mieć jednak na uwadze, że kalkulacje ekspertów, których opinie zostały dostarczone Agencji są rozbieżne, co wiąże się z dużą niepewnością dotyczącą oszacowań w zakresie liczebności pacjentów w przedmiotowym wskazaniu.

Od 1 września 2016 roku obowiązuje nowe obwieszczenie MZ, które wprowadza jedynie nieznaczne zmiany w zakresie niektórych spośród uwzględnionych w analizie leków, dlatego też odstąpiono od aktualizacji wyników.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Spośród parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, największy wpływ na wyniki mają: uwzględnienie kosztów hospitalizacji, monitorowania i zdarzeń niepożądanych; liczebność populacji docelowej; skuteczność MRA oraz rozpowszechnienie SAC/VAL.

W poniższej tabeli przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, w przypadku zmian poszczególnych parametrów z uwzględnieniem / bez uwzględnienia RSS.

**Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie z RSS**

Wariant	Całkowite wydatki inkrementalne			
	2017		2018	
	Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>				
<u>Analiza podstawowa</u>		44,3 mln zł		70,1 mln zł
Wariant A1: liczebność populacji: 25 669		44,8 mln zł		70,9 mln zł
Wariant A2: liczebność populacji: 21 275		37,1 mln zł		58,7 mln zł
Wariant B1: Skuteczność MRA: 65%		37,2 mln zł		59,0 mln zł
Wariant E1: brak uwzględnienia kosztów hospitalizacji, monitorowania i zdarzeń niepożądanych		46,0 mln zł		72,8 mln zł
Wariant G2: rozpowszechnienie SAC/VAL: 24% i 38%		48,7 mln zł		77,1 mln zł
<b>Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów</b>				
<u>Analiza podstawowa</u>		44,1 mln zł		69,8 mln zł
Wariant A1: liczebność populacji: 25 669		44,5 mln zł		70,5 mln zł
Wariant A2: liczebność populacji: 21 275		36,9 mln zł		58,4 mln zł
Wariant B1: skuteczność MRA: 65%		37,1 mln zł		58,7 mln zł
Wariant E1: brak uwzględnienia kosztów hospitalizacji, monitorowania i zdarzeń niepożądanych		45,7 mln zł		72,4 mln zł
Wariant G2: rozpowszechnienie SAC/VAL: 24% i 38%		48,5 mln zł		76,7 mln zł

Zgodnie z przedłożoną AWB wnioskodawcy największy wpływ na wyniki analiz wrażliwości ma: brak uwzględnienia kosztów hospitalizacji, monitorowania i zdarzeń niepożądanych oraz rozpowszechnienie SAC/VAL. Założenia te powodują wzrost kosztów inkrementalnych w wariancie z uwzględnieniem RSS o ok. 4,4% i 5,5% w pierwszym roku oraz o ok. 4,3% i 5,4% w drugim roku refundacji, odpowiednio z perspektywy NFZ / wspólnej.

W wariancie bez uwzględnienia RSS koszty inkrementalne wzrastają odpowiednio o 3,8% i 9,9% w pierwszym roku oraz o ok. 3,9% i 10% w drugim roku refundacji odpowiednio z perspektywy NFZ / wspólnej.

Z kolei przyjęcie wariantu minimalnego analizy wrażliwości dla liczebności populacji docelowej (wariant A2) lub przyjęcie skuteczności MRA na poziomie 65% (wariant B1) powoduje spadek całkowitych wydatków inkrementalnych o 9% dla każdego z nich w każdym roku horyzontu czasowego analizy w wariancie z RSS oraz bez RSS, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjentów).

Pozostałe testowane w analizie wrażliwości parametry mają niewielki wpływ na całkowite wydatki inkrementalne zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej (spadek/wzrost wydatków na poziomie 1-4%).

Uwzględnienie kosztu najtańszego ACEi (ramiprylu) powoduje nieznaczne zmiany w otrzymanych kosztach inkrementalnych.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika ██████████ w pierwszym roku oraz ██████████ w drugim roku refundacji preparatu Entresto przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS oraz odpowiednio o ok. 44,3 5 mln zł i o ok. 70,1 5 mln zł bez uwzględnienia zaproponowanego RSS.

Warianty analizy wrażliwości nie wskazują na znaczne rozbieżności wyników oszacowań w przypadku testowania różnych parametrów (różnice wynoszą maksymalnie 10% względem kosztów inkrementalnych otrzymanych w analizie podstawowej).

Analiza wnioskodawcy wydaje się być przeprowadzona prawidłowo, aczkolwiek załączony kalkulator utrudnia wykonanie niezbędnych obliczeń, z uwagi na wprowadzone ograniczenia w kodzie programu. Należy jednak zwrócić uwagę na niepewność oszacowań dotyczących prognozowanego rozpowszechnienia stosowania preparatu Entresto, związanego z wyborem danych sprzedażowych klopidogrelu jako grupy reprezentatywnej. Założenia, na podstawie których wybrano klopidogrel jako grupę reprezentatywną są niepewne, a jednocześnie kluczowe dla obliczeń. W związku z tym wpływ tego parametru na wyniki jest bardzo istotny do oszacowań wielkości populacji docelowej, a tym samym wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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). Proponowany przez wnioskodawcę RSS został wcześniej opisany w rozdz. 4.3.2.

Dla leku Herceptin, preparatu zawierającego trastuzumab, ochrona patentowa wygasła w lipcu 2014 r., natomiast dla leku Mabthera, preparatu zawierającego rytuksymab, ochrona patentowa wygasła w listopadzie 2013 r. Przyjęto, że odpowiedniki dla powyższych leków zostaną wprowadzone do refundacji od stycznia 2017 r., a ich cena będzie o 25% niższa od cen wyjściowych preparatów. Na podstawie danych dotyczących liczby sprzedanych opakowań preparatów Herceptin i Mabthera w okresie od lipca 2012 r. do lutego 2016 r. wnioskodawca oszacował średnie miesięczne zużycie trastuzumabu i rytuksymabu, dzięki czemu możliwa była prognoza wydatków płatnika publicznego w dwuletnim horyzoncie czasowym, czyli analogicznym do horyzontu czasowego przyjętym w BIA wnioskodawcy. Wygenerowane oszczędności porównano z kosztami inkrementalnymi w wariantcie uwzględniającym koszty hospitalizacji, monitorowania i zdarzeń niepożądanych (wariant E1 analizy wrażliwości, bez RSS), gdyż mają one największy wpływ na wyniki dotyczące wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego. Założono, iż zużycie trastuzumabu i rytuksymabu będzie identyczne w kolejnych latach analizy. Przyjmując powyższe założenie, szacowane łączne oszczędności przewyższają koszty inkrementalne leku Entresto o ok. 2 mln zł, z czego w pierwszym roku refundacji o ok. 12 mln zł, natomiast w drugim roku są niższe o ok. 10 mln zł.

Tabela 47. Oszacowania przeprowadzone w analizie racjonalizacyjnej

Źródło oszacowania	2017 r.	2018 r.	Łącznie
Koszty inkrementalne z BIA (wariant E1 analizy wrażliwości bez RSS) [mln zł]	46,0	72,8	118,7
<b>Oszczędności oszacowane w AR [mln zł]</b>			
Oszczędności związane z wprowadzeniem RSS	5,8	9,1	14,9
Oszczędności związane z wprowadzeniem leku generycznego w grupie limitowej 1082.0	41,2	41,2	82,3
Oszczędności związane z wprowadzeniem leku generycznego w grupie limitowej 1035.0	11,7	11,7	23,4
Suma	58,6	62,0	120,6
Oszczędności łącznie	12,7	-10,8	1,9

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W dniu 07.09.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili przeszukanie następujących stron internetowych zagranicznych agencji HTA w celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych sakubitrylu/walsartanu stosowanego w leczeniu przewlekłej niewydolności serca:

- Australia:
  - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), <http://www.pbs.gov.au>;
  - Australia – Medical Services Advisory Committee (MSAC), <http://www.msac.gov.au>;
- Francja: HAS, <http://www.has-sante.fr>;
- Kanada:
  - Ontario-Ministry of Health and Long-Term Care, <http://www.health.gov.on.ca/en>;
  - CADTH, <https://www.cadth.ca/>;
- Nowa Zelandia: Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), <http://www.pharmac.govt.nz>;
- Wielka Brytania:
  - NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance>;
  - Scottish Medicines Consortium (SMC), <http://www.scottishmedicines.org.uk>;
  - Department of Health, <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>;
  - Greater Manchester Medicines Management Group – New Therapies Sub-Group (GMMM–NTS), <http://gmmmg.nhs.uk/>;
  - Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee (MTRACK), <http://centreformedicinesoptimisation.co.uk/mtrack/>;
  - NHS - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia: National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) Ireland, <http://www.ncpe.ie>;
- IQWiG, <https://www.g-ba.de>;
- DMA, <http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/>;
- Holandia: Zorginstituut Nederland (ZN), <http://www.zorginstituutnederland.nl>.

Wyszukiwanie przeprowadzono przy zastosowaniu słów kluczowych *sacubitryl/walsartan* oraz *Entresto*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji pozytywnych i 1 rekomendację negatywną. Wszystkie opinie pochodzą z 2016 r., ze względu na niedawną rejestrację wnioskowanego produktu leczniczego (2015 r.).

W rekomendacjach pozytywnych, tj.: CADTH, HAS, SMC, NICE, NCPE, IQWiG, ZN 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 (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≤35% oraz stosowanie ACEi lub ARB w stałych dawkach. Jednak dopuszczono możliwość finansowania sakubitrylu/walsartanu dla pojedynczych pacjentów w ściśle określonych przypadkach.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Entresto (sakubitryl/walsartan)

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
CADTH 2016 (Kanada)	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> dla leku Entresto (sakubitryl/walsartan) w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca z objawami choroby w klasie II-III NYHA w celu obniżenia częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca.</p> <p>W rekomendacji zwrócono uwagę na możliwość występowania różnicy między populacją z badania PARADIGM-HF a populacją chorych na niewydolność serca w Kanadzie, przez co skuteczność sakubitrylu/walsartanu w praktyce klinicznej może być niższa. Również czas trwania badania jest za krótki, aby wykryć wszystkie potencjalne zdarzenia niepożądane.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Podwójnie zaślepienie badanie RCT wykazało, że terapia z wykorzystaniem sakubitrylu/walsartanu istotnie statystycznie redukuje ryzyko śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 20% w porównaniu z enalaprylem.</p>
HAS 2016 (Francja)	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> dla wpisania leku Entresto na listę leków refundowanych we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą objawową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową, kategoria dostępności refundacyjnej: 65%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rzeczywiste korzyści ze stosowania Entresto w przewlekłej niewydolności serca oceniono jako znaczne.</p>
SMC 2016 (Szkocja)	Pozytywna	<p>Sakubitryl/walsartan jest finansowany ze środków publicznych w ramach leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą objawową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Sakubitryl/walsartan w porównaniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny wykazał znacznie obniżone współczynniki zgonów z powodów sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca.</p>
NICE 2016 (Wielka Brytania)	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> dla leku Entresto jako opcji leczenia pacjentów z objawową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową pod warunkiem spełnienia odpowiednich kryteriów: występowanie objawów choroby w klasie II-IV NYHA z LVEF<math>\leq</math>35% oraz stosowanie ACEi lub ARB w stałych dawkach.</p> <p>Zwrócono także uwagę na niepewności związane z analizowaną technologią medyczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- W badaniu PARADIGM-HF wyniki nie przekładają się na realną populację (m.in. dotyczą pacjentów w młodszym wieku oraz z większą tolerancją na lek);</li> <li>- Nie ma badań bezpośrednio porównujących sakubitryl/walsartan z antagonistami receptora angiotensyny (ARB);</li> <li>- W badaniu PARADIGM-HF populacja pacjentów z objawami choroby w klasie IV wg NYHA była ograniczona.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie wyników badania PARADIGM-HF stwierdzono, iż sakubitryl/walsartan ma istotną statystycznie wyższą skuteczność niż enalapryl w redukcji hospitalizacji oraz śmiertelności i umieralności z powodów sercowo-naczyniowych. Uznano także, iż ze względu na innowacyjny charakter technologii medycznej, refundacja leku będzie zasadna, pomimo, że zweryfikowany przez NICE (grupę ERG) współczynnik ICER wskazywał na górną granicę progu opłacalności w Anglii tj. w granicach 26-30 tys. £.</p>
NCPE 2016 (Irlandia)	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> dla leku Entresto w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Uznano, iż sakubitryl/walsartan stosowany w obecnie zarejestrowanym wskazaniu jest efektywny kosztowo.</p>
IQWiG 2016 (Niemcy)	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> dla leku Entresto stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą chorobą niedokrwinną serca z obniżoną frakcją wyrzutową.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wykazano, że stosowanie sakubitrylu/walsartanu przynosi dodatkowe korzyści w porównaniu z komparatorem – ACEi (enalapryl).</p>

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
<b>DMA 2016 (Dania)</b>	Negatywna	<p><b>Rekomendacja negatywna*</b> dla finansowania sakubitylu/walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Duńska Agencja ds. Leków wyraziła obawę, że lek Entresto może być nadużywany u pacjentów, którzy nie spełniają wymaganych kryteriów.</p> <p>*Wydano opinię o możliwości finansowania leku dla pojedynczych pacjentów spełniających szczegółowe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie objawów choroby w klasie II-IV NYHA;</li> <li>• LVEF <math>\leq</math>35%;</li> <li>• Stosowanie terapii standardowej w maksymalnych dawkach;</li> <li>• Ciśnienie skurczowe <math>\geq</math>95mmHg oraz wartość przesączania kłębuszkowego <math>\geq</math>30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>• Stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP) &gt;150 pg/ml lub stężenie N-końcowego fragmentu (pro) peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) &gt;600 pg/ml;</li> <li>• W przypadku, gdy pacjent był hospitalizowany w powodu niewydolności serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy: stężenie BNP &gt;100 pg/ml lub NT-proBNP &gt;400 pg/ml.</li> </ul>
<b>ZN 2016 (Holandia)</b>	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> dla produktu leczniczego Entresto (sakubityl/walsartan) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Preparat Entresto jest innowacyjną technologią medyczną i nie może być zastąpiony przez inne dostępne produkty lecznicze, a efekt terapeutyczny jest efektywny kosztowo.</p>

**ACEi** – inhibitory konwertazy angiotensyny; **ARB** – antagoniści receptora angiotensyny; **BNP** – peptyd natriuretyczny typu B; **LVEF** – frakcja wyrzutowa lewej komory; **mmHg** – milimetr słupa rtęci; **NT-proBNP** – N-końcowy fragment (pro) peptydu natriuretycznego typu B; **NYHA** – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; **pg** – pikogram; **RCT** – badanie kliniczne z randomizacją

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Wnioskodawca przedstawił zestawienie dotyczące refundacji leku Entresto w krajach członkowskich UE i EFTA.

**Tabela 49. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	wymagana zgoda płatnika	nie
Estonia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	100%	wymagana zgoda płatnika	nie
Portugalia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	100%	brak ograniczeń	nie
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Węgry</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

\*pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB

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. W krajach ze zbliżonym do Polski poziomem PKB *per capita*<sup>10</sup> (Chorwacja, Grecja, Litwa, Łotwa, Węgry) wnioskowana technologia medyczna nie jest refundowana. Wnioskowany produkt leczniczy nie jest dostępny w 13 krajach, w tym w 4 o zbliżonym do Polski PKB (Belgia, **Chorwacja**, Francja, **Grecja**, Hiszpania, Irlandia, Islandia, Liechtenstein, **Litwa**, Rumunia, Słowacja, **Węgry**, Włochy).

<sup>10</sup> <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>

Ograniczenia warunków refundacji zostały wprowadzone w Danii i Norwegii, gdzie lek jest refundowany jedynie dla pojedynczych pacjentów spełniających szczegółowe kryteria, m.in. u których występują objawy choroby w klasie II-IV NYHA oraz LVEF<40%, mimo wcześniejszego leczenia ACEi lub ARB.

We wszystkich krajach finansujących lek Entresto ze środków publicznych refundacja wynosi 100%.

Z danych przekazanych przez wnioskodawcę dotyczących warunków objęcia refundacją w innych krajach UE i EFTA wynika, iż proponowana cena zbytu netto, wynosząca ██████ zł jest wyższa niż maksymalna cena zbytu netto jedynie w Wielkiej Brytanii, natomiast w porównaniu do pozostałych państw, cena proponowana przez wnioskodawcę jest niższa.

## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano 2 opinie ekspertów klinicznych w zakresie finansowania preparatu Entresto.

Tabela 50. Opinie ekspertów

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p><b>Dr hab. n. med. Marek Gierlotka, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii; Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze</b></p>	<p>„Stosowanie skojarzonego preparatu sacubitril/walsartan w wybranej grupie chorych z przewlekłą niewydolnością serca powinno być refundowane ze środków publicznych. Zgodnie z wynikami jedyne opublikowanego badania randomizowanego (PARADIGM-HF), zamiana inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi) u chorych leczonych lekami z grupy beta-adrenolityków i antagonistów receptora aldosteronu (MRA) pozwoliło zmniejszyć ryzyko zgonu, hospitalizacji z powody niewydolności serca i poprawić wydolność fizyczną w obserwacji odległej.</p> <p>Dawka 24mg/26mg nie była analizowana w badaniu PARADIGM-HF. Jednakże biorąc pod uwagę oczekiwaną tolerancję preparatu, ta dawka będzie najczęściej stosowaną w populacji chorych z niewydolnością serca.”</p>	<p>„Brak.”</p>	<p>„Finansowanie powinno zostać wdrożone wyłącznie w podgrupie chorych z niewydolnością serca opisanej we wstępie. Ponadto, z uwagi na brak szerokich dowodów (tylko jedno badanie RCT) i brak doświadczeń związanych ze stosowaniem preparatu, bezpieczeństwo i skuteczność leczenia za pomocą wnioskowanej technologii powinno być okresowo monitorowane, a decyzja o refundacji weryfikowana.”</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński</b>  <b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii; Klinika Kardiologii UM w Lublinie</b></p>	<p>„Entresto to unikalne i jedyne połączenie sakubitrylu z walsartanem. Preparat jest lekiem złożonym i połączeniem antagonistów receptora angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (sakubitril jako mlek prosty nie jest dostępny na rynku farmaceutycznym).”</p>	<p>„Nie dotyczy.”</p>	<p>„Lek powinien być stosowany jako preparat drugiego rzutu u chorych z ciężką niewydolnością serca, u których mało skuteczne były wcześniej stosowane leki z grupy beta-adrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny, sartany i leki moczopędne.”</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Hanna Szwed</b>  <b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii; Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie</b></p>	<p>„Entresto, preparat zawierający walsartan (inhibitor receptorów angiotensyny) i sakubitril (inhibitor neprylizyny)(sacubitril-valsartan: SAC/VAL) ma udowodnione korzystne działanie u chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzucania lewej komory (HFrEF). W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu PARADIGM-HF (...) w porównaniu z enalaprylem, badany preparat LCZ696 (SAC/VAL) istotnie wpływał na redukcję pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja powodu niewydolności serca)(...).</p> <p>Badanie PARADIGM-HF było doskonale zaprojektowane z użyciem wiarygodnego komparatora – Enalaprylu w dawce średniej 19mg. Przeważająca liczba chorych (ok.70%) była w klasie II wg NYHA. Chorzy przed okresem randomizacji mieli prowadzoną optymalną farmakoterapię HF. Działania niepożądane SAC/VAL były porównywane z</p>	<p>-</p>	<p>„Problem pacjentów z niewydolnością serca w Polsce jest narastający ze względu na starzenie się społeczeństwa. Także wprowadzenie nowych form leczenia farmakologicznego i zabiegowego pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi powoduje przedłużenie życia ale równocześnie zwiększa liczbę chorych z przewlekłą niewydolnością serca z objawami utrzymującymi się pomimo optymalnej farmakoterapii. Choroba ta, obciążona złym rokowaniem stanowi także duży problem społeczny ze względu na koszty związane z nakładami na leczenie i powtarzające się hospitalizacje. Leczenie farmakologiczne niewydolności serca w Polsce prowadzone jest zgodnie ze wskazaniami ESC,</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p><i>Enalaprylem. Najczęstsza była hipotonia występująca w dwukrotnie większym odsetku pacjentów w grupie SAC/VAL (nieznamienne statystycznie), ale rzadko powodująca odstawienie leku. Najwyższy odsetek hipotonii obserwowano u osób powyżej 75 r.ż. (...). Korzystne wyniki badania PARADIGM-HF spowodowały zamieszczenie tego leku w wytycznych ESC dotyczących postępowania w przewlekłej niewydolności serca, z roku 2016 (<a href="http://www.escardio.org/guidelines">www.escardio.org/guidelines</a>). SAC/VAL rekomendowany jest u chorych z HFrEF w klasie NYHA II-IV do zastąpienia ACEi dla redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu u pacjentów ambulatoryjnych, którzy mają objawy niewydolności serca pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego z zastosowaniem ACEi, ARB, MRA (klasa zaleceń IB).</i></p> <p><i>Podanalizy badania PARADIGM-HF wykazały, że SAC/VAL wpływa na:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej w każdym zakresie wartości frakcji wyrzucania LV (15-40%), Circ Heart Fail 2016, 9:e002744. Doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002744</i></li> <li>- <i>Poprawę rokowania pacjentów, niezależnie od tego, czy byli hospitalizowani wcześniej z powodu HF. Równocześnie stwierdzono, że u pacjentów wcześniej hospitalizowanych z powodu dekomensacji krążenia częściej występował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub konieczność hospitalizacji. JACC, 2016 – przyjęte do druku</i></li> <li>- <i>Zahamowanie progresji objawów niewydolności serca w grupie pacjentów, którzy przeżyli okres obserwacji. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748</i></li> <li>- <i>Redukcję zgonów z powodu progresji niewydolności serca (stanowiących większość) i nagłych zgonów. European Heart Journal (2015), 36, 1990-1997</i></li> <li>- <i>Poprawę rokowania niezależnie od wieku pacjentów (&lt;55 r.ż. i &gt;75 r.ż.). European Heart J. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv330</i></li> <li>- <i>Redukcję śmiertelności w każdej klasie wg NYHA, przy czym największe różnice wystąpiły u chorych w II klasie wg NYHA – najliczniej reprezentowanej</i></li> <li>- <i>Redukcję śmiertelności niezależnie od profilu demograficznego</i></li> <li>- <i>Przeprowadzono analizę charakterystyki populacji badania PARADIGM-HF w porównaniu z populacją najważniejszych badań dotyczących chorych z CHF: SOLVD, CHARM, HEALL, RAFT, SHIFT, EMPHASIS-HF. European Journal of Heart Failure(2014), doi: 10.1002/ejhf.115</i></li> </ul>		<p><i>jednakże w praktyce klinicznej obserwuję wielu pacjentów nawracających do szpitala z powodu wyczerpania możliwości farmakoterapii i z zastosowanym już leczeniem zabiegowym, w tym rewaskularyzacja, operacje naprawcze zastawek, CRT. Dlatego pozytywne wyniki badania PARADIGM-HF dają nadzieję na poprawę przeżycia i jakości życia najciężej chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzucania. Niestety dużym problemem w zastosowaniu leczenia z użyciem sakubitryl/walsartan (Entresto) jest jego cena. Dlatego dotychczas liczba leczonych pacjentów w Polsce jest niewielka. Osobiście obserwuję jednego pacjenta z pozawałową niewydolnością serca NYHA III, EF 15%, z nadciśnieniem płucnym, wielokrotnie hospitalizowanego, ostatnio z objawami wodobrzusza, pomimo optymalnej farmakoterapii, u którego włączenie Entresto zredukowało objawy niewydolności serca i poprawiło jakość życia.”</i></p>

## 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W procesie przygotowywania Analizy nie zwrócono się o opinię do organizacji reprezentujących pacjentów.



## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 28 lipca 2016 r., znak: PLR.4600.1214.1.2016.MR, (data wpływu do AOTMiT 29.07.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- 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.

Wnioskodawca wnioskuje o utworzenie nowej odrębnej grupy limitowej, w której znajdują się wszystkie trzy opakowania Entresto: 28 x 24 mg/26 mg; 56 x 49 mg/51 mg oraz 56 x 97 mg/103 mg. Opakowaniem limitowym będzie opakowanie 56 x 97 mg/103 mg.

Populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w ChPL Entresto, i dotyczy pacjentów z bardziej zaawansowanym stanem choroby.

Zgodnie z wnioskiem w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Entresto miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym przy poziomie odpłatności ryczałtowej. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 2 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek. Wątpliwości budzi natomiast sposób obliczania cen dla poszczególnych prezentacji leku. Wnioskodawca w obliczeniach przyjmuje dla każdej prezentacji leku inną dawkę dobową leku. Należy przy tym zauważyć, że zmiana zasad obliczania limitu finansowania dla poszczególnych opakowań wnioskowanych leków znacząco wpływa na wysokość dopłat pacjenta oraz wartość refundacji NFZ. Jednocześnie nie ma to wpływu na wyniki oszacowań analizy ekonomicznej w perspektywie wspólnej, a w przypadku perspektywy NFZ spowodowałoby to dodatkowe obniżenie wyniku ICUR. Analogiczny wpływ będzie w analizie wpływu na budżet.

### Problem zdrowotny

Niewydolność serca (ICD-10: I50) 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 napętniania, 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. Objawy stanowią wypadkową tzw. niewydolności wstecznej i niewydolności rzutu, i występują w różnych konstelacjach, w zależności od tego, która komora serca jest niewydolna (objawy niewydolności lewokomorowej / prawokomorowej / wspólne / ze zwiększoną pojemnością minutową serca / rozkurczowej przewlekłej niewydolności serca). Na ocenie stopnia pogorszenia wydolności czynnościowej opiera się klasyfikacja ciężkości przewlekłej niewydolności serca wg New York Heart Association (NYHA).

Szacuje się, że w Europie i Ameryce Północnej niewydolność serca 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.

W leczeniu farmakologicznym przewlekłej niewydolności serca z dysfunkcją skurczową lewej komory u chorych z LVEF  $\leq$ 40% stosuje się głównie terapię skojarzoną inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEi) w połączeniu z beta-blokerami (BB). W przypadku utrzymywania się objawów choroby lub nietolerancji pacjenta na leki, jako alternatywę dla ACEi zaleca się wprowadzenie leczenia antagonistami receptora angiotensyny (ARB). W dalszym postępowaniu w przypadku utrzymujących się objawów HF można rozważyć dodanie antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA), iwabradyny i diuretyków.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla produktu złożonego Entresto (sakubityryl/walsartan) we wnioskowanym wskazaniu wskazał enalapril (inhibitor konwertazy angiotensyny - ACEi).

Treść dostępnych rekomendacji klinicznych w leczeniu przewlekłej niewydolności serca wskazuje, iż terapia enalaprilem stanowi odpowiedni komparator. Słuszność wyboru potwierdzają także opinie eksperckie otrzymane na prośbę Agencji. Wybór uznano za poprawny. Należy jednak zaznaczyć, że komparatorem dla Entresto mogą być wszystkie preparaty z grupy ACEi i ARB.

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania, w tym 7 z 2016 r. odnoszących się do sakubityrylu/walsartanu i wskazujących ten preparat jako nową opcję terapeutyczną. Wytyczne zwracają również uwagę na zachowanie środków ostrożności podczas rozpoczynania terapii z użyciem sakubityrylu/walsartanu z uwagi na możliwe działania niepożądane (niedociśnienie, objawy obrzęku naczynioruchowego, zaburzenia czynności nerek, hiperkaliemia, hiperurykemia, kaszel, duszności oraz zawał serca).

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna.**

Analiza kliniczna wykazała znamienne wyższą przewagę produktu leczniczego Entresto w porównaniu do enalaprilu we wnioskowanym wskazaniu w odniesieniu do śmiertelności ogółem, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, częstości hospitalizacji czy też oceny stanu zdrowia pacjentów przy pomocy kwestionariusza KCCQ.

Podstawowym ograniczeniem badania RCT uwzględnionego w analizie w opinii AOTM jest ograniczenie populacji pacjentów w badaniu do chorych tolerujących duże dawki enalaprilu i sakubityrylu/walsartanu, aczkolwiek wynik symulacji uwzględniającej pacjentów, którzy zostali wyłączeni z badania na etapie run-in i pacjentów zakwalifikowanych do etapu z podwójnym zaślepieniem, nie spowodował zmiany wnioskowania odnośnie wyników dotyczących pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu (Desai 2016). Wątpliwości analityków AOTM budzi również projekt badania, zakładający jako pierwszorzędowy punkt końcowy złożony punkt końcowy uwzględniający zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszą hospitalizację z powodu HF, który nie uwzględnia różnic w warunkach i kryteriach hospitalizacji oraz warunkach życia w różnych krajach. Według danych z publikacji Kristensen 2016 wnioskowanie odnośnie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla głównych punktów końcowych w badaniu PARADIGM-HF dla populacji pacjentów z Europy Wschodniej i Środkowej oraz Rosji nie różni się względem wyników dla populacji ogólnej.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Analiza wnioskodawcy wykazała, że terapia sakubityrylem/walsartanem w porównaniu do enalaprilu charakteryzuje się gorszym profilem bezpieczeństwa w zakresie wystąpienia niedociśnienia (zarówno objawowego jak i objawowego z SBP < 90 mmHg), chorób serca, zawrotów głowy i hipokaliemii, a także lepszym profilem bezpieczeństwa w zakresie wystąpienia utraty z badania (z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, z powodu zaburzeń czynności nerek zdef. przed badaniem), podwyższonego poziomu kreatyniny w osoczu i podwyższonego poziomu potasu w osoczu >6,0 mmol/l, kaszlu, zgonu sercowego, ostrej niewydolności serca; omdlenia; zatrzymania akcji serca; wstrząsu kardiogenego; kardiomiopatii zastoinowej lub niedokrwiennej; zmęczenia, hiperkaliemii, zaburzeń czynności nerek, duszności, zapalenia oskrzeli, nadciśnienia, hiperurykemii, zgonu sercowego i zapor.

Zgodnie z ChPL Entresto podczas stosowania leku należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek a także ze zwięźeniem tętnicy nerkowej. Nie należy stosować produktu leczniczego Entresto w leczeniu skojarzonym z ACEi ze względu na ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie należy rozpoczynać leczenia SAC/VAL w ciągu mniej niż 36 godzin od zakończenia leczenia ACEi (i odwrotnie). Nie należy stosować produktu leczniczego Entresto jednocześnie z innym produktem zawierającym ARB. Podczas terapii należy monitorować stężenie potasu w surowicy. Ponadto podczas stosowania Entresto istnieje ryzyko wystąpienia objawowego niedociśnienia.

Dodatkowo autorzy opinii PTK przygotowanej na prośbę firmy, zalecają ostrożność związaną z udziałem w badaniu PARADIGM-HF pacjentów dobrze tolerujących leczenie enalaprilem w dawce 10 mg/2x dziennie a następnie sakubityrylem/walsartanem we wzrastających dawkach 49mg/51mg 97mg/103mg podawanym 2 razy dziennie w fazie run-in, co może powodować niedoszacowanie częstości działań niepożądanych analizowanego leku.

Ponadto w opinii PTK przedstawionej na prośbę firmy a także w publikacji Galli 2014 autorzy piszą o możliwym „zwiększeniu ryzyka choroby Alzheimera w związku z zahamowaniem działania neprylizyny”, aczkolwiek „jak na razie nie ma pewności, czy lek penetruje do ośrodkowego układu nerwowego u ludzi”.

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności SAC/VAL vs ENA przyjmując dożywotni horyzont czasowy. W opinii analityków nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ustawy refundacyjnej.

Z przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań wynika, iż stosowanie preparatu Entresto w miejsce ENA jest droższe i skuteczniejsze. Z perspektywy NFZ oszacowany ICUR dla porównania SAC/VAL vs ENA wyniósł 117 833 PLN bez RSS i 102 964 PLN z RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej oszacowany ICUR dla porównania SAC/VAL vs ENA wyniósł 117 714 PLN bez RSS i 102 845 PLN z RSS (wyniki dla populacji ogólnej). Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Z kolei przy uwzględnieniu populacji pacjentów uprzednio hospitalizowanych i perspektywie NFZ, oszacowany ICUR dla porównania SAC/VAL vs ENA wyniósł 114 715 PLN bez RSS i 100 219 PLN z RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej oszacowany ICUR dla porównania SAC/VAL vs ENA wyniósł 114 615 PLN bez RSS i 100 119 PLN z RSS. Wartości te również znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wnioskowanie na podstawie otrzymanych wyników jest ograniczone z uwagi na charakterystykę wyjściową pacjentów w badaniu, która obejmowała osoby młodsze, o mniej zaawansowanej postaci choroby i dłuższym oczekiwanym przeżyciu niż populacja pacjentów, którym preparat jest dedykowany.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej: płatnika i pacjentów w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Entresto w ramach nowej grupy limitowej bez uwzględnienia RSS spowoduje według szacunków wnioskodawcy wzrost wydatków po stronie płatnika publicznego wynoszący ok. 44,3 mln zł i 70,1 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Z kolei w wariantcie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Entresto (sakubitryl/walasartan) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [REDACTED] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

We wszystkich wariantach analizy wnioskodawcy największą składową wydatków inkrementalnych stanowią koszty refundacji preparatu Entresto.

Uwzględniając perspektywę płatnika publicznego i pacjentów (wspólną), wyniki analizy w wariantcie zarówno bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, jak i z uwzględnieniem zaproponowanego RSS różnią się nieznacznie od wyników oszacowanych dla perspektywy NFZ.

Należy mieć jednak na uwadze, że oszacowania ekspertów w zakresie liczebności populacji docelowej, które zostały przedstawione w przekazanych opiniach są rozbieżne, co wiąże się z dużą niepewnością dotyczącą oszacowań w zakresie liczebności pacjentów w przedmiotowym wskazaniu. [REDACTED]

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

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 7 rekomendacji pozytywnych i 1 rekomendację negatywną, odnoszące się do ocenianej interwencji. W rekomendacjach pozytywnych, tj.: CADTH, HAS, SMC, NICE, NCPE, IQWiG, ZN z 2016 r. zwraca się głównie uwagę 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 rekomendacji negatywnej DMA zwrócono głównie uwagę na potencjalne stosowanie leku u pacjentów nie spełniających wymaganych kryteriów, aczkolwiek dopuszczono możliwość finansowania sakubitrylu/walsartanu dla pojedynczych pacjentów w ściśle określonych przypadkach.

## 13. Źródła

Problem zdrowotny	
<b>Interna Szczeklika 2015</b>	Interna Szczeklika 2015, Medycyna praktyczna Kraków 2015, pod red. P. Gajewskiego
Badania pierwotne i wtórne	
<b>Desai 2015</b>	Desai AS, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, Gong J, Rizkala AR, Brahimi A, Claggett B, Finn PV, Hartley LH, Liu J, Lefkowitz M, Shi V, i in. (2015) Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. <i>Eur. Heart J.</i> 36(30):1990–1997
<b>Desai 2016</b>	Akshay S. Desai et al., Factors Associated With Noncompletion During the Run-In Period Before Randomization and Influence on the Estimated Benefit of LCZ696 in the PARADIGM-HF Trial, <i>Circ Heart Fail.</i> 2016;9
<b>Galli 2016</b>	Alessio Galli et al., Neprilysin Inhibition for Heart Failure, <i>N Engl J Med</i> 371;24
<b>Kristensen 2016</b>	Søren Lund Kristensen et al., Geographic variations in the PARADIGM-HF heart failure trial, <i>European Heart Journal</i> June 28, 2016
<b>McMurray 2014</b>	John J. V. McMurray et al., Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF), <i>Eur J Heart Fail.</i> 2014 doi: 10.1002/ejhf.115
<b>McMurray 2014</b>	McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. (2014) Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. <i>N. Engl. J. Med.</i> 371(11):993–1004
<b>Packer 2015</b>	Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile M, Andersen K, Arango JL, Arnold JM, Böhlhávek J, i in. (2015) Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. <i>Circulation</i> 131(1):54–61
<b>Raport Novartis</b>	A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction [CLCZ696B2314]. Novartis Pharmaceuticals Corporation Dostęp: <a href="https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=13786">https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=13786</a>
<b>raport z badania NCT01035255</b>	NCT01035255. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Active-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Enalapril on Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Dostęp: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01035255?term=paradigm+hf&amp;rank=2">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01035255?term=paradigm+hf&amp;rank=2</a>
<b>Solomon 2016</b>	Scott D. Solomon et al., Combined neprilysin and renin–angiotensin system inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis, . <i>Eur J Heart Fail.</i> 2016 doi:10.1002/ejhf.603
Wytyczne kliniczne	
<b>ACCF/AHA 2013</b>	2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines <a href="https://www.guideline.gov/summaries/summary/47343/2013-accfaha-guideline-for-the-management-of-heart-failure-a-report-of-the-american-college-of-cardiology-foundationamerican-heart-association-task-force-on-practice-guidelines">https://www.guideline.gov/summaries/summary/47343/2013-accfaha-guideline-for-the-management-of-heart-failure-a-report-of-the-american-college-of-cardiology-foundationamerican-heart-association-task-force-on-practice-guidelines</a> , 01.09.2016 r.

<b>ACCF/AHA 2016</b>	2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA, Guideline for the Management of Heart Failure, A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America <a href="http://circ.ahajournals.org/content/early/2016/05/18/CIR.0000000000000435">http://circ.ahajournals.org/content/early/2016/05/18/CIR.0000000000000435</a> , 02.09.2016 r.
<b>BC 2015</b>	Chronic Heart Failure Diagnosis and Management Province of British Columbia <a href="http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/heart-failure-chronic">http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/heart-failure-chronic</a> , 06.09.2016 r.
<b>CCS 2016</b>	The Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Companion: Bridging Guidelines to Your Practice <a href="http://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(15)00475-4/pdf">http://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(15)00475-4/pdf</a> , 06.09.2016 r.
<b>ESC 2012</b>	Wytyczne ESC dotyczące rozpoznania oraz leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca na 2012 rok, Grupa Robocza 2012 Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) ds. Rozpoznania oraz Leczenia Ostrej i Przewlekłej Niewydolności Serca działająca we współpracy z Asocjacją Niewydolności Serca ESC (HFA) <a href="http://www.ptkardio.pl/Europejskie_wytyczne_dotyczące_rozpoznania_i_leczenia_ostrej_oraz_przewlekłej_niewydolności_serca_wersja_polskojezyczna-490">http://www.ptkardio.pl/Europejskie_wytyczne_dotyczące_rozpoznania_i_leczenia_ostrej_oraz_przewlekłej_niewydolności_serca_wersja_polskojezyczna-490</a> , 01.09.2016 r.
<b>ESC 2016</b>	2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure <a href="http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129">http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/27/2129</a> , 02.09.2016 r.
<b>KLR/PTK 2015</b>	Zasady postępowania w niewydolności serca, Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego <a href="http://www.niewydolnosc-serca.pl/sprawozdanie/LR%20WS%20-%20Zasady%20post_powania%20w%20niewydolno%5Bci%20serca-1.pdf">http://www.niewydolnosc-serca.pl/sprawozdanie/LR%20WS%20-%20Zasady%20post_powania%20w%20niewydolno%5Bci%20serca-1.pdf</a> , 05.09.2016 r.
<b>NHFA 2011</b>	National Heart Foundation of Australia, Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia <a href="https://heartfoundation.org.au/images/uploads/publications/Chronic_Heart_Failure_Guidelines_2011.pdf">https://heartfoundation.org.au/images/uploads/publications/Chronic_Heart_Failure_Guidelines_2011.pdf</a> , 01.09.2016 r.
<b>NICE 2010</b>	National Institute for Health and Care Excellence, Chronic heart failure in adults: management <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg108">https://www.nice.org.uk/guidance/cg108</a> , 01.09.2016 r.
<b>NICE 2016</b>	Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction, Technology appraisal guidance <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta388/resources/sacubitril-valsartan-for-treating-symptomatic-chronic-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-82602856425157">https://www.nice.org.uk/guidance/ta388/resources/sacubitril-valsartan-for-treating-symptomatic-chronic-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-82602856425157</a> , 02.09.2016 r.
<b>SIGN 2016</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of chronic heart failure, A national clinical guideline <a href="http://sign.ac.uk/pdf/SIGN147.pdf">http://sign.ac.uk/pdf/SIGN147.pdf</a> , 01.09.2016 r.
<b>Rekomendacje finansowe</b>	
<b>CADTH 2016</b>	Common Drug Review, CADTH, Canadian Drug Expert Committee, Final recommendation sacubitril/valsartan (Entresto — Novartis Pharmaceuticals), Indication: Heart Failure With Reduced Ejection Fraction <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0447_complete_Entresto-Mar-22_e.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0447_complete_Entresto-Mar-22_e.pdf</a> , 09.09.2016 r.
<b>DMA 2016</b>	Lægemiddelstyrelsen, Danish Medicines Agency, Medicintilskudsnævnets indstilling – Entresto <a href="http://laegemiddelstyrelsen.dk/~/-/~/media/F807B905E52A4C228ED3E90D2EB631D4.ashx">http://laegemiddelstyrelsen.dk/~/-/~/media/F807B905E52A4C228ED3E90D2EB631D4.ashx</a> , 09.09.2016 r.
<b>HAS 2016</b>	Synthese d'avis de la Commission de la Transparence, Entresto (sacubitril / valsartan), antagoniste de l'angiotensine II en association à un inhibiteur de l'endopeptidase neutre <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-09/entresto_synthese_ct14835.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-09/entresto_synthese_ct14835.pdf</a> , 09.09.2016 r.

<b>IQWiG 2016</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss, Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Sacubitril/Valsartan <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2614/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2614/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_BAnz.pdf</a> , 09.09.2016 r.
<b>NICE 2016</b>	Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction, NICE technology appraisal guidance [TA388] <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta388">https://www.nice.org.uk/guidance/ta388</a> , 09.09.2016 r.
<b>NCPE 2016</b>	National Centre for Pharmacoeconomics, Old Stone Building, Trinity Centre for Health Sciences, St. James's Hospital, Ireland <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/sacubitrilvalsartan-entresto/">http://www.ncpe.ie/drugs/sacubitrilvalsartan-entresto/</a> , 09.09.2016 r.
<b>SMC 2016</b>	Scottish Medicines Consortium <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/sacubitril_val sartan_Entresto_FINAL_February_2016_for_website.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/sacubitril_val sartan_Entresto_FINAL_February_2016_for_website.pdf</a> , 09.09.2016 r.
<b>ZN 2016</b>	Zorginstituut Nederland <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2016/1604-sacubitril-valsartan-entresto/1604-sacubitril-valsartan-entresto/sacubitril-valsartan+%28Entresto%29.pdf">https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2016/1604-sacubitril-valsartan-entresto/1604-sacubitril-valsartan-entresto/sacubitril-valsartan+%28Entresto%29.pdf</a> , 09.09.2016 r.
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>AWA AOTMiT-OT-4350-2/2015</b>	Analiza weryfikacyjna „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Menopur (menotropinum) we wskazaniu: brak owulacji u kobiet, u których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu oraz u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym”, Nr: AOTMiT-OT-4350-2/2015, 9.03.2015 r.
<b>ChPL Entresto</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Entresto (27.07.2016)
<b>Czech 2013</b>	Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, Dubiel JS, Wizner B, Bolisęga D, Fedyk-Łukasik M, Grodzicki T. (2013) The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. <i>Kardiol Pol</i> 71(3):224–232
<b>FDA 2015</b>	Center for drug evaluation and Research, Medical review, 2015
<b>Feldman 2015</b>	A. M. Feldman, J. A. Haller, S. T. DeKosky; Valsartan/Sacubitril for Heart Failure Reconciling Disparities Between Preclinical and Clinical Investigations; <i>JAMA</i> December 7, 2015.
<b>Raport NICE</b>	Single Technology Appraisal. Sacubitril valsartan for treating heart failure with systolic dysfunction [ID822]. Committee Papers. National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
<b>Straburzyńska-Migaj 2015</b>	Straburzyńska-Migaj E, Kałużna-Oleksy M, Maggioni AP, Grajek S, Opolski G, Ponikowski P, Jankowska E, Balsam P, Poloński L, Drożdż J. (2015) Patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease participating in the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) - Polish population. <i>Arch Med Sci</i> 11(4):743–750
<b>Vardeny 2014</b>	Orly Vardeny, Ryan Miller, Scott D. Solomon, Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure; <i>JACC: HEART FAILURE</i> VOL. 2, NO. 6, 2014

## 14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza kliniczna z elementami APD. Wersja 1.0. Sakubityryl/walsartan w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, [REDACTED] HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2016;
- Zał. 2. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. Sakubityryl/walsartan w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, [REDACTED], HTA Consulting. Kraków, czerwiec 2016;
- Zał. 3. Analiza wpływu na budżet. Wersja 1.0. Sakubityryl/walsartan w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, [REDACTED] HTA Consulting. Kraków, czerwiec 2016;
- Zał. 4. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. Sakubityryl/walsartan w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2016;