



**Entresto[®] (sakubitryl/walsartan) w
leczeniu dorosłych pacjentów w
objawowej, przewlekłej niewydolności
serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową**

Odpowiedź na pismo OT.423.0.13.2023.2.AKJ z dnia 13.07.2023 r.

Warszawa, lipiec 2023

Autorzy



Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

W nawiązaniu do pisma AOTMiT o sygnaturze OT.423.0.13.2023.2.AKJ z dnia 17.07.2023 r. poniżej przedstawiamy odpowiedzi i wyjaśnienia odnośnie do uwag w nim zawartych.

Ad.

I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

1. Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Wnioskodawca jako komparator dla produktu Entresto w analizowanym wskazaniu w Analizie problemu decyzyjnego (APD) obrał inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi), przy czym w tabeli 14 wskazano konkretną substancję enalapril, pomijając inne refundowane substancje z tej grupy. Jako komparatorów dla wnioskowanej technologii nie przyjęto także m.in. refundowanych beta adrenolityków.

Odpowiedź:

W ramach uzupełnienia skorygowano błędne zapisy w tabeli 14 APD. Zwracamy uwagę, że beta-adrenolityki zgodnie z wytycznymi klinicznymi (ESC 2021) **nie stanowią** technologii opcjonalnej dla wnioskowanej technologii. Zwracamy uwagę, że standardem leczenia pacjentów we wskazaniu objętym wnioskiem jest stosowania łączne wszystkich 4 grup leków zalecane u wszystkich pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (patrz Rysunek 1). Zgodnie wytycznymi klinicznymi połączenie sakubitrylu i walsartanu jest zalecane **zamiast ACEi** u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu.

Rysunek 1. Wytyczne ESC 2021.

Farmakoterapia zalecana u pacjentów z niewydolnością serca (w II–IV klasie wg NYHA) z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF ≤40%)

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
ACEI jest zalecany u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [110–113]	I	A
Beta-adrenolityk jest zalecany u stabilnych pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [114–120]	I	A
MRA jest zalecany u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [121, 122]	I	A
Dapagliflozyna lub empagliflozyna są zalecane u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [108, 109]	I	A
Połączenie sakubitrylu i walsartanu jest zalecane zamiast ACEI u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [105]	I	B

^aKlasa zaleceń; ^bpoziom wiarygodności danych

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; HF, niewydolność serca; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; MRA, antagonist receptoru mineralokortykoidowego; NYHA, Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

Ad.

I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

Należy także zwrócić uwagę na brak zgodności komparatorów pomiędzy analizami, co jest niezgodne z Wytycznymi HTA z 2016 r. W APD jako technologię wnioskowaną wskazano lek Entresto, a jako komparator leki ACEi, natomiast w analizie klinicznej i ekonomicznej jako technologię wnioskowaną wskazano „optymalne leczenie farmakologiczne z sakubitrylem/ walsartanem”, a jako komparator „optymalne leczenie farmakologiczne z ACEi”..

Odpowiedź:

W ramach uzupełniania skorygowano w APD definicję komparatora tj. przyjęto definicję zgodną z analizą kliniczną i ekonomiczną.

Ad.

I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

Jednocześnie w Analizie wpływu na budżet nie uwzględniono komparatorów. Wymagane jest uwzględnienie wszystkich zidentyfikowanych komparatorów w przeprowadzonych analizach.

oraz

IV. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

8. BIA zawiera nie w pełni uzasadnione oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie nie przedstawiono szczegółowych danych, na podstawie których dokonano prognozy wysokości sprzedaży wnioskowanej technologii. Powyższe wymaga uzupełnienia. Nie uwzględniono również potencjalnego przejęcia rynku innych produktów leczniczych, wskazywanych jako komparatory w pozostałych analizach. Jednocześnie podkreślam konieczność uwzględnienia spójnego doboru komparatorów we wniosku i uzupełnienia brakujących komparatorów.

Odpowiedź:

W ramach uzupełniania przeprowadzono w analizie wpływu na budżet symulację oszczędności wynikających z przejęcia przez wnioskowaną technologię rynku wszystkich zidentyfikowanych komparatorów. Jednocześnie zwracamy uwagę, że w naszej opinii, wytyczne kliniczne pozycjonują wnioskowaną technologię w sposób, który w praktyce nie wpłynie na rynek ACEi. Wytyczne ESC z 2021 zalecają, aby zastępować ACEi połączeniem sakubitrylu z walsartanem u ambulatoryjnych pacjentów z HFrEF, którzy pozostają objawowi pomimo optymalnego leczenia. Mając na uwadze powyższe oraz fakt obecności na rynku wnioskowanego leku od wielu lat, należy wnioskować, że w praktyce pacjenci objawowi są obecnie leczeni połączeniem sakubitrylu z walsartanem, ponieważ nie istnieje dla nich żadna alternatywna terapia. Wprowadzenie refundacji nie zmieni w naszej opinii obecnej praktyki stosowania połączeniem sakubitrylu z walsartanem a jedynie pozwoli poprawić dostępność leczenia dla pacjentów dzięki redukcji odpłatności pacjenta za lek (ze 100% na 30%).

Ad.

2. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W APD nie uwzględniono wytycznych refundacyjnych agencji Zorginstituut 2023. W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane ESC z 2017 r. istnieje konieczność, aby w przypadku dostępu do aktualniejszych danych dokonać aktualizacji powyższych źródeł.

Odpowiedź:

W ramach uzupełniania uzupełniono APD o wytyczne refundacyjne agencji Zorginstituut 2023 oraz wykorzystano dane ESC z 2021 r.

Ad.

2. *Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).*

Jednocześnie należy nadmienić, iż w czerwcu 2023 r. ChPL Entresto została zaktualizowana i obecnie lek jest zarejestrowany również do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku jednego roku i starszych w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca z zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory. Istnieje konieczność aktualizacji APD w tym zakresie, a jednocześnie odniesienia się do treści wniosku refundacyjnego, w którym zaznaczono, iż wskazanie refundacyjne obejmuje wszystkie wskazania na dzień wydania decyzji, a co za tym idzie, może odnosić się do populacji pediatrycznej.

Odpowiedź:

Uprzejmie informujemy, że nowe wskazanie refundacyjne dotyczy głównie preparatów przeznaczonych dla populacji pediatrycznej, które nie są wnioskowane w ramach niniejszego wniosku tj. Entresto 6 mg/6 mg granulat w otwieranych kapsułkach oraz Entresto 15 mg/16 mg granulat w otwieranych kapsułkach. Mimo że wnioskowane preparaty również posiadają rozszerzone wskazanie rejestracyjne, to przedmiotem niniejszego wniosku jest jedynie wskazanie obowiązujące przed czerwcem 2023 roku tj. stosowanie u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Ad.

II. *W ramach analizy klinicznej (AKL):*

3. *AKL nie zawiera prawidłowo zdefiniowanych kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit b Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: W kryteria włączenia do analizy jako interwencję wskazano „optymalne leczenie farmakologiczne z sakubitrylem/ walsartanem”, a jako komparator „optymalne leczenie farmakologiczne z ACEi”. Nie wyjaśniono jakie terapie powinny wchodzić w skład „optymalnej terapii” oraz jakie powinno być dawkowanie leków w badaniach. Przy czym załączone strategie wyszukiwania wskazują na poszukiwanie badań dotyczących skojarzenia terapii z zastosowaniem iSGLT2 z wnioskowanym produktem, co jest niezgodne z przedstawionymi kryteriami włączenia do analiz.

Wnioskodawca wskazuje, iż „populacja w badaniu PARADIGM-HF nie do końca odpowiada populacji wnioskowanej, ponieważ dotyczy stosowania leczenia farmakologicznego, które nie jest zgodne z aktualnie obowiązującą definicją optymalnego leczenia farmakologicznego zgodną z wytycznymi ESC 2021 oraz PTK 2021”. Należy jednak wskazać, iż populacja i terapia z badania w pełni odpowiadają kryteriom włączenia zdefiniowanym w APD wnioskodawcy. Natomiast badania DAPA-HF i EMPEROR Reduced stanowią dodatkowe źródło informacji o terapiach skojarzonych z dapagliflozyną i empagliflozyną.

Odpowiedź:

Uprzejmie informujemy, że optymalne leczenie farmakologiczne to leczenie zgodne z wytycznymi ESC 2021, które obejmuje stosowanie łącznie 4 leków: beta-adrenolityka, antagonisty receptora dla aldosteronu (MRA), iSGTL-2 oraz ACEi lub połączenia sakubitryl/walsartan. Zgodnie z wytycznymi ESC 2021 leki te powinny być stosowane w maksymalnych tolerowanych dawkach. Badanie PARADIGM-HF było prowadzone w czasach, w których obowiązywały wcześniejsze wytyczne ESC, które m.in. nie uwzględniały stosowania iSGTL-2 (w badaniu PARADIGM-HF pacjenci nie byli leczeni iSGTL-2). Stąd w analizie, wyszukiwano danych pozwalających na ocenę skuteczności leczenia połączenia sakubitryl/walsartan na tle ACEi w populacji otrzymującej poza beta-adrenolitykami i MRA, również iSGTL-2.

Ad.

II. W ramach analizy klinicznej (AKL):

4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera pełnej charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4 ust. 3 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia). Niespełnione są również zapisy (§ 4 ust. 3 ust. 3 pkt 5 lit. a, d, f Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W AKL nie przedstawiono w formie tabelarycznej pełnej charakterystyki badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced, a jedynie krótką charakterystykę danych wykorzystanych do analiz post-hoc, w której nie podano dawkowania skojarzenia sakubitryl/walsartan oraz czy terapia była podawana w postaci jednej tabletki. Istnieje konieczność przedstawienia pełnej charakterystyki włączonych badań. Co więcej nie dokonano pełnej oceny włączonych badań RCT z wykorzystaniem narzędzia Cochrane Collaboration.

Odpowiedź:

Zwracamy uwagę, że opis tabelaryczny badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced znajduje się w aneksach 5-9. Jednocześnie zwracamy uwagę, że dane z badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced wykorzystane w analizie, to dane post-hoc, które nie podlegały reżimowi RCT, stąd w ocenie ryzyka błędu systematycznego wykorzystano skalę NOS zamiast narzędzia Cochrane Collaboration. W naszej ocenie wykorzystywanie narzędzia Cochrane Collaboration dla RCT (RoB 2) jest niezasadne dla tego typu analiz post-hoc.

Ad.

II. W ramach analizy klinicznej (AKL):

5. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz

agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) (§ 4 ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W zakresie dodatkowych źródeł dotyczących bezpieczeństwa nie przedstawiono informacji publikowanych przez PRAC.

Odpowiedź:

AKL uzupełniono o informacje publikowane przez PRAC.

Ad.

III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

6. Analiza podstawowa nie zawiera pełnego wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

[Redacted text block]

Ponadto rysunek 2 w AE, przedstawiający graficzną reprezentację danych EQ-5D jest nieprawidłowo sformatowany, na wykresie brak jest wartości.

Odpowiedź:

[Redacted text block]

Rysunek 2 w AE stanowi jedynie ilustrację koncepcji, że wnioskowana technologia nie zmienia dynamiki zmiany jakości życia w czasie i nie przedstawia danych wykorzystanych w analizie.

Ad.

7. *Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: Do wniosku nie załączono dokumentu elektronicznego AE.

Odpowiedź:

W uzupełnieniu przekazano dokument elektroniczny AE.

Ad.

IV. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

9. *Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: Oszacowań liczebności populacji nie dokonano na podstawie danych epidemiologicznych. Powyższe wymaga uzupełnienia.

Odpowiedź:

Zwracamy uwagę, że w rozdziale 2.1.2 przedstawiono szacunki populacji docelowej oparte na danych epidemiologicznych. Jednocześnie w rozdziale 2.1.4 przedstawiono argumenty, która wyjaśniają dlaczego w oszacowaniach oparte na historycznych danych sprzedażowych są najbardziej wiarygodne. Jednocześnie, zwracamy uwagę, że jednym ze sposobów walidacji przedstawionych szacunków dotyczących liczebności populacji docelowej może być liczba hospitalizacji związanych z niewydolnością serca. Wg danych NFZ w 2020 roku hospitalizowanych było 26 617 pacjentów z niewydolnością serca (hospitalizacje w ramach JGP E52).

Ad.

V. W ramach wskazania źródeł danych:

10. *Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. pkt 2 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie: Nie przekazano plików zawierających dane sprzedażowe oraz danych ekspertów, których opinie wykorzystano w oszacowaniach analizy wpływu na budżet. W tabelach z wynikami badania PARADIGM-HF nie wskazano dokładnego źródła danych - nie wymieniono publikacji, z których pochodzą wyniki.

Odpowiedź:

Zwracamy uwagę, że analizie wpływu na budżet nie wykorzystywano opinii ekspertów klinicznych. W ramach uzupełnień przekazano plik zawierający dane sprzedażowe. Publikacje do badania PARADIGM-HF wykorzystane w analizach zestawiono w aneksie 2 AK (wykorzystano dane z głównej publikacji badania PARADIGM-HF tj. McMurray JJ, 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. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):993-1004.)

Ad.

Ponadto w APD i AKL powtarza się informacja o propozycji włączenia produktu do programu lekowego, co nie jest zgodne z wnioskiem i pozostałymi analizami.

Odpowiedź:

Poprawiono błędne zapisy w APD i AKL.

Ad.

Jednocześnie zwracam się z prośbą o uwzględnienie w BIA oszacowań z perspektywy wspólnej.

Odpowiedź:

Zwracamy uwagę, że analiza wpływu na budżet zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (§ 6. 1.) dotyczy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Zwracamy jednocześnie uwagę, że przedstawianie w BIA oszacowań z perspektywy wspólnej jest błędem merytorycznym (płatnik i świadczeniodawca nie dysponuje wspólnym budżetem) co zostało uwzględnione i zaakceptowane przez AOTMiT w pracach na wytycznymi oceny technologii medycznych dla wyrobów medycznych (AOTMiT 2021).