



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Entresto (sakubitryl + walsartan)
we wskazaniu:
objawowa, przewlekła niewydolność serca
ze zmniejszoną frakcją wyrzutową u dorosłych pacjentów**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.13.2023

Data ukończenia: 31 sierpnia 2023 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem nie dotyczy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane nie dotyczy 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ACC	American College of Cardiology
ACEi	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AF	Migotanie/trzepotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation/flutter)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	American Heart Association
AIC	Kryterium informacyjne Akaike'a
AKL	Analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AR	Analiza racjonalizacyjna
ARB	Antagoniści receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blocker)
ARNI	Antagonista receptora dla angiotensyny II i inhibitor neprylizyny
ASN PTK	Grupa Asocjacji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
AST	Aminotransferaza asparaginowa
AT1	Angiotensyna II typu 1 (ang. <i>angiotensin II type 1</i>);
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BCS	British Cardiovascular Society
BIA	Analiza wpływu na budżet
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
BNP	Peptyd nartiuuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptide)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CD	Cena detaliczna
CEA	Analiza kosztów efektywności
cGMP	Cykliczny guanozyno-3',5'-monofosforan
CHB	Cena hurtowa brutto
CHFS	Canadian Heart Failure Society
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CKD	Przewlekła niewydolność nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i>)
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
CRT	Terapia resynchronizująca
CSANZ	Cardiac Society of Australia and New Zealand
CUA	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)

CV	Sercowo-naczyniowe (ang. cardio-vascular)
CZN	Cena zbytu netto
DAPA	Dapagliflozyna
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i>)
eGFR	Współczynnik przesączenia kłębuszkowego/wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EMPA	Empaflozyna
EQ-5D	Kwestionariusz dotyczący oceny jakości życia (ang. <i>Euro – Quality of Life Questionnaire</i>)
ESC	European Society of Cardiology
FAS	Pełny zakres analiz (ang. <i>full analyse set</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń (ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
HF	Niewydolność serca (ang. heart failure)
HFSA	Heart Failure Society of America
HFmrEF	Niewydolność serca z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową
HFpEF	Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca
HFrEF	Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. <i>heart failure with reduced ejection fraction</i>)
HR	Hazard względny (ang. hazard ratio)
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health related quality of life</i>)
HRV	Zmniejszenie zmienności rytmu zatokowego
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD	Wszczepialny kardiowerter-defibrylator
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
JGP	Jednorodna grupa pacjentów
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KCCQ-CSS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score
KCCQ-TSS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score (ocena objawów)
KLRwP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r., poz. 2301 z późn. zm.)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricle ejection fraction)
MD	Różnica średnich (ang. mean difference)
MRA	Antagonista receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor antagonists)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
Na	Nie dotyczy (ang. not applicable)

NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
Nd	Nie dotyczy
NEP	Neprelizyna
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NHFA	National Heart Foundation of Australia
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNTB	Liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. <i>numer needed to treat for an additional beneficial endpoint</i>)
NP	Peptydy natriuretyczne (ang. <i>natriuretic peptides</i>)
NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. <i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i>)
NYHA	New York Heart Association
OMT	Optymalna terapia farmakologiczna
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PDD	Przepisywana dobową dawką (ang. <i>Prescribed Daily Dose</i>)
PO	Poziom odpłatności
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTMR	Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QRS	Długość zespołu QRS w badaniu EKG
RAAS	Układ renina-angiotensyna-aldosteron
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie 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 (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
SAKU/WAL	Sakubitryl + walsartan
SBP	Skurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SGLT2/iSGLT2	Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (ang. <i>sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium

SMR	Standaryzowane współczynniki umieralności (ang. <i>standardised mortality ratios</i>)
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
Technologia	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
TSS	Całkowity wynik nasilenia objawów
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHF	World Heart Federation
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
WMD	Ważona średnia różnica (ang. <i>weighted mean difference</i>)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	11
2.1. Korespondencja w sprawie	11
2.2. Kompletność dokumentacji	11
3. Problem decyzyjny	13
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	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	16
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	29
3.5. Refundowane technologie medyczne	35
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	36
4. Ocena analizy klinicznej	38
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	38
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	39
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	40
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	40
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	44
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	46
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	47
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	47
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	47
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	53
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	56
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	56

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	56
4.3.	Komentarz Agencji	57
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	60
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	60
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	61
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	69
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	69
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	70
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	74
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	74
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	76
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	76
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	76
5.4.	Komentarz Agencji	76
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	78
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	78
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	78
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	82
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	83
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	86
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	87
6.4.	Komentarz Agencji	88
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	90
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	91
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	92
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	95
11.	Kluczowe informacje i wnioski	98
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	104
13.	Źródła.....	106
14.	Załączniki.....	110

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

15.06.2023
PLR.4500.850.2023.3.DŻY
PLR.4500.851.2023.3.DŻY
PLR.4500.852.2023.3.DŻY

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), tabl. powl., 24 mg + 26 mg, 28, tabl., GTIN: 05909991245443;
 - Entresto (sakubitryl + walsartan), tabl. powl., 49 mg + 51 mg, 56, tabl., GTIN: 05909991245467;
 - Entresto (sakubitryl + walsartan), tabl. powl., 97 mg + 103 mg, 56, tabl., GTIN: 05909991245498
 - Wnioskowane wskazanie:
w leczeniu dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową
-






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:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Entresto (sakubitryl+walsartan), tabl. powl., 24 mg + 26 mg, 28 tabl., GTIN: 05909991245443 – ;
 - Entresto (sakubitryl+walsartan), tabl. powl., 49 mg + 51 mg, 56 tabl., GTIN: 05909991245467 – ;
 - Entresto (sakubitryl+walsartan), tabl. powl., 97 mg + 103 mg, 56 tabl., GTIN: 05909991245498 – 
-
- 

-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

Wnioskodawca:

Novartis Poland Sp. z o.o.

Marynarska 15
02-674 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.06.2023 r., znak: PLR.4500.850.2023.3.DŻY, PLR.4500.851.2023.3.DŻY, PLR.4500.852.2023.3.DŻY (data wpływu do AOTMiT 15.06.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powl., 24 mg + 26 mg, 28 tabl., GTIN: 05909991245443;
- Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powl., 49 mg + 51 mg, 56 tabl., GTIN: 05909991245467;
- Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powl., 97 mg + 103 mg, 56 tabl., GTIN: 05909991245498

we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.07.2023 r., znak OT.423.0.13.2023.2.AKJ. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 11.08.2023 r.

Ze względu na fakt rejestracji produktu Entresto w czerwcu 2023 r. w dodatkowym wskazaniu „do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku jednego roku i starszych w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca z zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory” dokonanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego (15.09.2023 r.), pismem z dnia 23.08.2023 r., znak: OT.423.0.13.2023.15.AKJ Agencja wystąpiła z prośbą do Ministra Zdrowia o potwierdzenie zakresu wnioskowanego wskazania refundacyjnego dla ocenianej technologii medycznej.

W odpowiedzi udzielonej Agencji pismem z dnia 28.08.2023 r. znak: PLR.4500.852.2023.9.DŻY uzyskano informację, iż przedmiotem wniosku jest jedynie wskazanie obowiązujące przed czerwcem 2023 r. tj. stosowanie u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

W związku z powyższym, MZ wskazało na zasadność modyfikacji elementów wniosku refundacyjnego w następującym zakresie:

- „Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej” - *W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym;*
- „Wskazanie refundacyjne” – *Leczenie dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.*

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Entresto (sakubitryl + walsartan) w leczeniu dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, [REDACTED], HealthQuest, marzec 2023, Warszawa (z aktualizacją)
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Entresto (sakubitryl + walsartan) w leczeniu dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, [REDACTED], HealthQuest, marzec 2023, Warszawa (z aktualizacją)
- Analiza ekonomiczna dla leku Entresto (sakubitryl + walsartan) w leczeniu dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, [REDACTED], HealthQuest, kwiecień 2023, Warszawa (z aktualizacją)
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia i analiza racjonalizacyjna dla leku Entresto (sakubitryl + walsartan) w leczeniu dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, [REDACTED], HealthQuest, marzec 2023, Warszawa
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Entresto (sakubitryl + walsartan) w leczeniu dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, zgodnie z uwagami

AOTMiT zawartymi w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych, [REDACTED], HealthQuest, lipiec 2023, Warszawa

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<p>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</p>	<ul style="list-style-type: none"> Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powł., 24 mg + 26 mg, 28 tabl., GTIN: 05909991245443; Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powł., 49 mg + 51 mg, 56 tabl., GTIN: 05909991245467; Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powł., 97 mg + 103 mg, 56 tabl., GTIN: 05909991245498
<p>Kod ATC</p>	<p>C09DX04 Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna; antagoniści receptora angiotensyny II, inne mieszaniny</p>
<p>Substancja czynna</p>	<p>Sakubitryl + walsartan</p>
<p>Wnioskowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy Entresto jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p><u>Niewydolność serca u dorosłych:</u> Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Entresto to jedna tabletki 49 mg/51 mg podawana dwa razy na dobę, z wyjątkiem szczególnych populacji pacjentów. 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) ≤ 95 mmHg, objawy niedociśnienia, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek), zaleca się dostosowanie jednocześnie podawanych leków, czasowe obniżenie dawki lub przerwanie podawania produktu leczniczego Entresto. W badaniu PARADIGM-HF produkt leczniczy Entresto był podawany w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w niewydolności serca, zamiast inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi) lub innego ARB. Doświadczenie u pacjentów nieprzyjmujących obecnie inhibitora ACE lub antagonisty receptora angiotensyny II (ang. <i>angiotensin receptor blocker</i>, 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). Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy $>5,4$ mmol/l lub z SBP $5,3$ mmol/l lub z SBP <100 mmHg. U pacjentów z SBP ≥ 100 do 110 mmHg należy rozważyć podanie dawki początkowej 24 mg/26 mg dwa razy na dobę. <u>Uwagi ogólne</u> Nie należy podawać produktu leczniczego Entresto jednocześnie z ACEi lub ARB. Nie wolno rozpoczynać podawania produktu leczniczego Entresto przez co najmniej 36 godzin od przerwania leczenia inhibitorem ACEi ze względu na potencjalne ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas jednoczesnego leczenia inhibitorem ACEi. Walsartan zawarty w produkcie leczniczym Entresto ma większą biodostępność niż walsartan zawarty w innych lekach dostępnych w obrocie w postaci tabletek. W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze.</p>
<p>Droga podania</p>	<p>Podanie doustne. Produkt leczniczy Entresto może być podawany z pokarmem lub bez. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody. Nie zaleca się dzielenia lub rozkruszania tabletek.</p>
<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Skojarzenie sakubitrylu/walsartanu 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 sakubitrylu oraz poprzez blokowanie receptora angiotensyny II typu 1 (AT1) przez walsartan. Komplementarne korzyści dla układu sercowo-naczyniowego związane ze stosowaniem sakubitrylu/walsartanu 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 cyklazą guanylową, co skutkuje zwiększeniem stężenia przekaźnika II rzędu, cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), co może prowadzić do rozszerzenia naczyń, wydalania sodu</p>

	<p>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 (data ostatniej aktualizacji: 22.06.2023 r.)

Skróty: ACE- inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB – antagoniści receptora angiotensyny; AT1 – Angiotensyna II typu 1 (ang. *angiotensin II type 1*); cGMP – cykliczny guanozyno-3',5'-monofosforan; ChPL- charakterystyka produktu leczniczego; LBQ657 – aktywny metabolit sakubitrylu; NEP – neprelizyna; NP – peptydy natriuretyczne (ang. *natriuretic peptides*); SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*).

Zgodnie z danymi Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA):

- lek Entresto 24 mg/26 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 20, 28, 56 lub 196 tabletek powlekanych i w opakowaniach zbiorczych zawierających 196 (7 opakowań po 28) tabletek powlekanych.
- lek Entresto 49 mg/51 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 20, 28, 56, 168 lub 196 tabletek powlekanych i w opakowaniach zbiorczych zawierających 168 (3 opakowania po 56) lub 196 (7 opakowań po 28) tabletek powlekanych.
- lek Entresto 97 mg/103 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 20, 28, 56, 168 lub 196 tabletek powlekanych i w opakowaniach zbiorczych zawierających 168 (3 opakowania po 56) lub 196 (7 opakowań po 28) tabletek powlekanych.

Źródło: ChPL Entresto (data ostatniej aktualizacji: 22.06.2023 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p><u>Entresto 24 mg/26 mg tabletki powlekane:</u> EU/1/15/1058/001, EU/1/15/1058/008-010, EU/1/15/1058/017-018</p> <p><u>Entresto 49 mg/51 mg tabletki powlekane:</u> EU/1/15/1058/002-004, EU/1/15/1058/011-013, EU/1/15/1058/019-020</p> <p><u>Entresto 97 mg/103 mg tabletki powlekane:</u> EU/1/15/1058/005-007, EU/1/15/1058/014-016, EU/1/15/1058/021-022</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2015 r., EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2020 r.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Niewydolność serca u dorosłych:</u> Produkt leczniczy Entresto jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.</p> <p><u>Niewydolność serca u dzieci i młodzieży¹:</u> Produkt leczniczy Entresto jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku jednego roku i starszych w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca z zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory.</p>
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagane jest przedłożenie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego Produktu Leczniczego zgodnie z określonymi w wykazie unijnym datami referencyjnymi (wykaz EURD), o których mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Entresto (data ostatniej aktualizacji: 22.06.2023 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Lek Entresto był przedmiotem oceny Agencji w 2016 roku we wskazaniu: dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 35%) oraz utrzymującymi się

¹Wskazanie obejmujące zastosowanie leku Entresto u dzieci i młodzieży w wieku jednego roku i starszych w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca z zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory zostało zarejestrowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego (tj. 19.05.2023 r.) w czerwcu 2023 r.

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.

Wnioskowane obecnie wskazanie jest mniej precyzyjne i obejmuje szerszą populację niż wskazanie z wniosku z 2016 r., które dodatkowo precyzowało populację pacjentów do pacjentów 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. Szczegóły oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2016 nr 106/2016 nr 107/2016 z dnia 10 października 2016 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Entresto (sakubitryl/walsartan), tabletki powł., 24 mg/26 mg, 28 tabl. powł., EAN 5909991245443; Entresto (sakubitryl/walsartan), tabletki powł., 49 mg/51 mg, 56 tabletek powł., EAN 5909991245467; Entresto (sakubitryl/walsartan), tabletki powł., 97 mg/103 mg, 56 tabletek powł., EAN 5909991245498; <p>we wskazaniu: dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤35%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II – III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w przeciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca, na poziomie odpłatności ryczałkowej, w ramach odrębnej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Rada nie akceptuje zaproponowanego RSS.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Analiza kliniczna oparta głównie na wynikach randomizowanego, wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego badania PARADIGM-HF, wykazała wyższość wnioskowanego produktu nad komparatorem w odniesieniu do śmiertelności ogółem, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstości hospitalizacji. Wnioskowanie jest jednak ograniczone, ponieważ grupa pacjentów uczestniczących w badaniu składała się z osób młodszych, o mniej zaawansowanej chorobie i dłuższym oczekiwanym przeżyciu w porównaniu do populacji, której lek ma być dedykowany w ramach ocenianego wniosku. Stosowanie leku we wnioskowanym wskazaniu zalecają również wytyczne praktyki klinicznej (np. PTK 2015, SIGN 2016, CCS 2016, ESC 2016) oraz eksperci kliniczni. Istnieją podstawy do utworzenia dla przedmiotowej technologii odrębnej grupy limitowej, ponieważ lek daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do komparatorów oraz cechuje się odmiennym mechanizmem działania.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że w niektórych parametrach lek cechuje się gorszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z komparatorem. (...)</p> <p>W analizie ekonomicznej wnioskodawcy lek jest efektywny kosztowo przy założeniu długiego horyzontu czasowego, który przekracza dotychczasowe obserwacje. Model przyjęty jako podstawa analizy posiada wiele innych istotnych ograniczeń, które mogą prowadzić do przeszacowania efektywności kosztowej. Istnieje również ryzyko, że w ramach refundacji aptecznej lek może być nadużywany i stosowany w znacznie szerszej populacji niż wnioskowana, dlatego należy zabezpieczyć budżet płatnika przed nadmiernymi wydatkami. Taką funkcję mógłby spełniać wnioskowany RSS, ale w proponowanym kształcie nie będzie on efektywny, [redacted]. Z tego powodu należy zaproponować inny rodzaj RSS lub [redacted]. Wnioskodawca powinien zaproponować dodatkowo RSS obejmujący zwrot za stosowanie przez pacjenta niepełnej dawki leku. Należy również zauważyć, że zaproponowana cena zbytu netto leku jest wyższa niż maksymalna cena zbytu netto w Wielkiej Brytanii, dlatego należy rozważyć obniżenie ceny zbytu leku.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 63/2016 z dnia 14 października 2016 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Entresto (sakubitryl/walsartan), tabletki powł., 24 mg/26 mg, 28 tabl. powł., EAN 5909991245443; Entresto (sakubitryl/walsartan), tabletki powł., 49 mg/51 mg, 56 tabletek powł., EAN 5909991245467; Entresto (sakubitryl/walsartan), tabletki powł., 97 mg/103 mg, 56 tabletek powł., EAN 5909991245498; <p>we wskazaniu: dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤35%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II – III NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB), lekach z grupy beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, którzy w przeciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu niewydolności serca; w ramach nowej grupy limitowej z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dane wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii względem enalaprilu.</p> <p>Dostępne jest jedno randomizowane badanie przeprowadzone na dużej populacji, gdzie Entresto wykazało istotną statystycznie przewagę względem enalaprilu między innymi dla takich punktów końcowych jak: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zgony ogółem, pogorszenie objawów wg NYHA o ≥1 klasę, nasilenie HF prowadzące do intensyfikacji leczenia.</p> <p>Biorąc pod uwagę zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że stosowanie wnioskowanego leku w porównaniu z enalapilem, wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia niedociśnienia. Natomiast uwzględniając ciężkie zdarzenia niepożądane wnioskowaną interwencję cechowało wyższe ryzyko wystąpienia choroby serca. (...)</p>

	<p>Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje na kosztową opłacalność interwencji niezależnie od przyjętego wariantu (z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka czy też nie) oraz perspektywy. Jednakże interpretując jej wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia jakimi się ona cechuje. Jednym z nich jest fakt, że zanim pacjent trafił do randomizowanej fazy badania PARADIGM-HF to wcześniej otrzymywał enalapril oraz sakubitryl/walsartan. Pacjenci, którzy nie tolerowali maksymalnej dawki podawanych leków nie byli włączani do dalszej fazy (randomizowanej części). Ograniczenie to dotyczy również części klinicznej, gdyż efekt uzyskany w badaniu można interpretować jako skuteczność interwencji u pacjentów, którzy tolerują maksymalną dawkę leku, a nie w populacji zgodnej z wnioskiem. Dlatego też zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca przedstawił instrument podziału ryzyka, który pozwoli na uzyskanie przedstawionych wyników poprzez zwrot kosztów za leczenie pacjentów nietolerujących maksymalnych dawek leku.</p> <p>Dodatkowym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest przyjęcie w modelu 30-letniego horyzontu czasowego (interpretowany jako dożywność). Badanie, na którym oparto model ekonomiczny posiadało okres obserwacji równy 27 miesięcy. W przypadku gdy w modelu wnioskodawcy horyzont czasowy zostanie zmieniony z dożywność na równy z czasem obserwacji w badaniu, to ICUR (z perspektywy NFZ/wspólnej) wzrośnie do około 732/735 tys. PLN/QALY bez RSS i 637/640 tys. PLN/QALY z RSS, czyniąc technologię nieefektywną kosztowo. Wyniku tego nie należy interpretować jako bardziej poprawnego od przedstawionego przez wnioskodawcę, ale jako jeden z wariantów analizy wrażliwości i pokazujący obszar niepewności.</p> <p>Koszty płatne przedstawione w analizie wpływu na budżet mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych, gdyż, mimo wykorzystania danych z trzech polskich rejestrów, uzyskano 3 różne oszacowania liczebności populacji. (...)</p>
--	--

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powł., 24 mg + 26 mg, 28 tabl. – [redacted] Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powł., 49 mg + 51 mg, 56 tabl. – [redacted] Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powł., 97 mg + 103 mg, 56 tabl. – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa w ramach katalogu A1
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Produkt leczniczy Entresto jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

² Wnioskodawca przeprowadził dwa warianty oszacowań poziomu odpłatności [redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje leczenie objawowej, przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (definiowana jako LVEF \leq 40%).

Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Entresto (sakubityryl + walsartan) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową oraz u dzieci i młodzieży w wieku jednego roku i starszych w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca z zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory”.

Wnioskowane wskazanie obejmuje jedynie populację osób dorosłych (pominięto populację pediatryczną, dla której lek został zarejestrowany w czerwcu 2023 r.) i jest rozszerzone względem wskazania ocenianego przez Agencję w 2016 r.

Należy dodatkowo wskazać, iż analiza kliniczna wnioskodawcy została oparta na dowodach obejmujących populację pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową tj. badania: PARADIGM-HF, oraz analizy post hoc badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced. Niemniej biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, które formułują zalecenia dla populacji pacjentów ze zmniejszoną LVEF na podstawie zarówno badania PARADIGM-HF, jak i m.in. PIONEER-HF, oraz opinię eksperta powołującego się na badanie PIONEER-HF (prof. Andrzej Surdacki), istnieje ryzyko, iż wskazanie refundacyjne może w praktyce klinicznej obejmować również populację po hospitalizacji z powodu ostrej niewydolności serca (ADHF) i zmniejszonej frakcji wyrzutowej (frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) \leq 40%). Powyższe wątpliwości mają szczególne znaczenie w kontekście wnioskowanego sposobu refundacji tj. refundacja apteczna, w realizacji, której brak jest ścisłych kryteriów kwalifikacji pacjentów do leczenia.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Przedmiotowy wniosek refundacyjny dotyczy finansowania trzech prezentacji produktu leczniczego Entresto (sakubityryl + walsartan) tj. tabl. powł. 24 mg/26 mg, 28 tabl. powł., 49 mg/51 mg, 56 tabl. powł. oraz 97 mg/103 mg, 56 tabl. powł.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Entresto będzie on dostępny dla pacjentów w aptece na receptę przy [redacted] odpłatności pacjenta.

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem produkt leczniczy Entresto ma być refundowany w ramach nowej grupy limitowej w ramach katalogu A1.

W uzasadnieniu utworzenia nowej grupy limitowej wnioskodawca wskazuje, że *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 leku Entresto (brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.) Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do leku Entresto, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków (brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.)*

Przyjęte założenie zdaniem analityków Agencji jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Proponowana cena [redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Komentarz analityków Agencji:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

^cena detaliczna oszacowana na podstawie cen zbytu netto określonych w wnioskach refundacyjnych dla poszczególnych prezentacji produktu Entresto

*mediana kosztu poszczególnej prezentacji leku Entresto oszacowana przez Wnioskodawcę na podstawie cen detalicznych w poszczególnych aptekach

Skróty: CD - cena detaliczna, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, [Redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Niewydolność serca (ICD-10: I50)

Definicja

Niewydolność serca to stan, w którym w wyniku zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej (rzutu) serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju bądź właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższeniu ciśnienia napełniania, co powoduje objawy kliniczne, a szczególnie ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody.

Przewlekła niewydolność serca

Przewlekłą niewydolność serca w zależności od przebiegu określa się jako stabilną (bez istotnych zmian nasilenia objawów w ciągu 1 msc.), pogarszającą się lub niewyrównaną. Postać przewlekła i przemijająca najczęściej dominują wśród chorych hospitalizowanych z powodu niewydolności serca

Niewydolność serca dzieli się na:

- 1) Skurczową i rozkurczową określaną także jako niewydolność serca z zachowaną czynnością skurczową (frakcją wyrzutową) lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF); ostatnio dodatkowo wyróżniono niewydolność serca z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową.
- 2) Lewokomorową i prawokomorową (bądź obukomorową) w zależności od dominującego zespołu objawów zastoiny w krążeniu małym lub w krążeniu dużym. Postaci te mogą współistnieć, a określona postać oznacza tylko przewagę jej objawów w obrazie klinicznym.

Źródło: AWA Jardiance 2022

Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFrEF; LVEF \leq 40%)

Jednym z podtypów niewydolności serca jest niewydolność z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFrEF). Obniżoną LVEF definiuje się jako wartości \leq 40%, tj. istotne pogorszenie czynności skurczowej LV. Rozpoznanie HFrEF wymaga stwierdzenia objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych HF oraz obniżonej frakcji wyrzutowej (LVEF \leq 40%). Frakcję wyrzutową ocenia się najczęściej za pomocą echokardiografii. Jeżeli nie ma możliwości oceny frakcji wyrzutowej za pomocą echokardiografii, można wykorzystać do tego celu rezonans magnetyczny serca lub rzadko metody medycyny nuklearnej.

W wytycznych ESC 2021 wskazują, że na podstawie badań obejmujących hospitalizowanych pacjentów, wśród osób z HF u mniej więcej 50% występuje HFrEF, a u pozostałych 50% HFpEF (niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HFpEF; LVEF \geq 50%)) /HFmrEF (niewydolność serca z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFmrEF; LVEF 41–49%)).

Źródło: wytyczne European Society of Cardiology 2021

Rokowanie

W ciągu roku umiera 50% chorych z objawami w IV klasie NYHA (ang. New York Heart Association). Śmiertelność w całej populacji chorych z PNS (niezależnie od etiologii) wynosi ~10% rocznie. W ciągu 5 lat umiera ~60% mężczyzn i ~40% kobiet. Mediana czasu przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat.

Ogólne rokowanie w HFmrEF jest lepsze niż w HFrEF. Należy zauważyć, że pacjenci z czasem często przechodzą z pierwszej do drugiej grupy ze względu na zmniejszenie frakcji wyrzutowej, a u pacjentów, u których nastąpi progresja od HFmrEF do HFrEF, rokowanie jest gorsze niż u pacjentów, u których frakcja wyrzutowa jest stabilna lub przechodzi do wyższej kategorii.

W wytycznych wskazano, że przeżywalność w HFpEF jest większa niż HFrEF, ale większość badań obserwacyjnych sugeruje, że ta różnica jest niewielka. W wytycznych zaznaczono również, że na podstawie dużej metaanalizy MAGGIC stwierdzono, że skorygowane ryzyko zgonu u pacjentów z HFpEF było znacznie mniejsze niż u pacjentów z HFrEF.

Czynnikami pogarszającymi rokowanie są (poza podeszłym wiekiem i klasą III-IV NYHA):

- LVEF \leq 20%,
- hipotensja,
- przebyte nagłe zatrzymanie akcji serca,
- przyśpieszona częstotliwość rytmu serca,
- złożone komorowe zaburzenia rytmu,
- szczytowe minutowe zużycie tlenu $<$ 12-14 ml/kg/min,
- choroba wieńcowa jako przyczyna PNS,
- mały wskaźnik masy ciała,
- współistnienie cukrzycy lub niewydolności nerek,
- niestosowanie β -blokerów,

- niedokrwistość,
- niektóre parametry biochemiczne (hiponatremia, wzrost stężenia kreatyniny, bilirubiny, kwasu moczowego, BNP, troponin sercowych – bez innych cech OZW, niedobór żelaza, cechy reakcji zapalnej, wykładniki zaburzeń czynności wątroby),
- zespół QRS,
- patologiczne załamki Q lub przerost mięśnia lewej komory w EKG,
- migotanie przedsionków,
- zmniejszenie zmienności rytmu zatokowego (HRV),
- naprzemienność załamka T,
- nadciśnienie płucne,
- bezdech senny,
- zespół kruchości,
- depresja (Szczeklik 2021)

Klasyfikacja NYHA jest międzynarodową metodą oceny czynnościowej pacjentów z niewydolnością serca. Opisuje 4 klasy natężenia objawów niewydolności serca w zależności od okoliczności ich pojawienia się w trakcie podjęcia aktywności fizycznej lub nawet w stanie spoczynku. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

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: AWA Jardiance 2022, wytyczne European Society of Cardiology 2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Epidemiologia

Częstość występowania niewydolności serca wzrasta wraz z wiekiem pacjentów. *W grupie powyżej 70. roku życia obejmuje nawet ponad 10% populacji. Wśród osób powyżej 65. roku życia, które trafiają do lekarza z powodu duszności wysiłkowej, aż jedna szóstą ma nierozpoznaną niewydolność serca. Długoterminowe ryzyko pojawienia się objawów HF u osoby w wieku 55 lat wynosi 33% dla mężczyzn i 28% dla kobiet.*

Źródło: Nessier 2019

Według danych epidemiologicznych dla Polski opartych na Mapie Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, w 2021 roku zapadalność na niewydolność serca wyniosła 125 515 (329,61/100 000), natomiast współczynnik rozpowszechnienia wynosił 1 947,41/100 000, a współczynnik umieralności 332,88/100 000.

Źródło: MPZ 2021

Natomiast dane z długoterminowego rejestru ESC dotyczącego niewydolności serca wskazują, że wśród pacjentów z niewydolnością serca ok. 60% stanowią chorzy ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Źródło: Chioncel 2017

Opinie ekspertów

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z oszacowaniami ankietowanych ekspertów klinicznych populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia mogłaby być stosowana w przypadku objęcia jej refundacją może wynosić od ok. 70 tys. do ok. 400 tys. pacjentów. Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
Dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą niewydolnością serca			
Obecna liczba chorych w Polsce	1 240 000	Ok. 1,2-1,3 mln	1 240 000
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	127 000	Ok. 0,13 mln	125 000
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Ok 60%	-	7%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunki własne	Na podstawie opinii ekspertów Asocjacji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Lelonek i wsp. Kardiol Pol. 2022;80:239) oraz Mapy potrzeb zdrowotnych MZ (https://basis.mz.gov.pl)	https://analizy.mz.gov.pl Niewydolność serca w Polsce. Raport Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2020
Dorośli pacjenci z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową			
Obecna liczba chorych w Polsce	700 000	Ok. 0,7-0,8 mln	600 000
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	73 000	Ok. 70-90 tys.	60 000
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Ok 60%	Prawdopodobnie większość populacji pacjentów	10-15%
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunki własne	Na podstawie powyższej publikacji oraz 60% odsetka chorych z HFrEF u chorych ambulatoryjnych w ESC Heart Failure Long-Term Registry (Chioncel i wsp. Eur J Heart Fail. 2017;19:1574)	Wytyczne niewydolności serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2021 Dane dotyczące % objawów niepożądanych z badania PARADIGM-HF Doświadczenie własne w terapii HF

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, PTK (<https://ptkardio.pl/>)
- European Society of Cardiology, ESC (<https://www.escardio.org/>)
- World Heart Federation, WHF (<https://www.world-heart-federation.org/>)
- British Cardiovascular Society, BCS (<https://www.britishcardiosocietysociety.org/>)
- American College of Cardiology, ACC (<https://www.acc.org/>)
- Canadian Cardiovascular Society, CCS (<https://ccs.ca/>)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (<https://www.nice.org.uk/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 24.08.2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w latach 2021-2023 ze względu na fakt, że w 2021 roku opublikowano ogólnoeuropejskie wytyczne European Society of Cardiology (ESC), przyjęte przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK)³.

Odnaleziono 7 dokumentów: ogólnoeuropejskie wytyczne European Society of Cardiology z 2021 r. (ESC 2021) i ich aktualizację z 2023 r. (ESC 2023). Opinię ekspertów Asocjacji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2022 r. (ASN PTK 2022) oraz wspólną opinię ekspertów Asocjacji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej również z 2022 r. (ANS PTK/KLRwP/PTMR 2022), amerykańskie zalecenia American Heart Association, American College of Cardiology i Heart Failure Society of America z 2022 r. (AHA/ACC/HFSA 2022), kanadyjskie wytyczne Canadian Cardiovascular Society i Canadian Heart Failure Society z 2021 r. (CCS/CHFS 2021) oraz konsensus australijskich klinicystów z 2022 r. (Australian Consensus 2022).

Jak wskazano w opinii polskich ekspertów ANS PTK/KLRwP/PTMR 2022 w przypadku zasadniczej farmakoterapii pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) wytyczne ogólnoeuropejskie ESC 2021 i amerykańskie AHA/ACC/HFSA 2022 są zbieżne, tj. stosowanie beta-adrenolityków, ACEI/ARB/ARNI, MRA oraz inhibitorów SGLT2 ma zalecenie klasy I. Również wytyczne kanadyjskie i australijskie zalecają, aby w przypadku braku przeciwwskazań pacjenci z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, LVEF ≤ 40%) byli leczeni terapią skojarzoną zawierającą jeden z leków o udowodnionej skuteczności klinicznej: ARNI (lub ACEI/ARB), beta-bloker, MRA i inhibitor SGLT2.

Wytyczne ogólnoeuropejskie i amerykańskie różnią się natomiast pozycjonowaniem ARNI względem ACEI/ARB. W wytycznych ESC zaleca się stosowanie ARNI jako zamiennika ACEI u odpowiednich pacjentów, którzy pozostają objawowi w trakcie leczenia za pomocą ACEI, beta-adrenolityku i MRA, ale ARNI można również rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu zamiast ACEI. Wytyczne amerykańskie AHA/ACC/HFSA 2022 zalecają stosowanie ARNI w pierwszej kolejności, podobnie jak wytyczne kanadyjskie CCS/CHFS 2021 oraz australijskie Australian Consensus 2022.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu przewlekłej niewydolności serca

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESC 2021 (europejskie)^a <i>Konflikt interesów:</i> Część ekspertów zadeklarowała konflikt interesów^b <i>Źródło finansowania:</i> ESC bez udziału branży medycznej</p>	<p><u>Wytyczne European Society of Cardiology dotyczące diagnozy i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca 2021</u> <u>Farmakoterapia u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową</u> <u>Ogólne zasady farmakoterapii niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową</u> Wykazano, że modulacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone) oraz współczulnego układu nerwowego za pomocą inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors) lub antagonisty receptora angiotensynowego (ARB) z inhibitorem neprylizyny (ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor), beta-adrenolityków oraz antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA, mineralocorticoid receptor antagonists) zwiększa przeżywalność, zmniejsza</p>

³ https://ptkardio.pl/resources/data/sections/11/ptk_xv_list_komisji_wytyczne_firm_2022.pdf

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<p>częstość hospitalizacji z powodu HF oraz zmniejsza objawy u pacjentów z HFrEF. Leki te są podstawą farmakoterapii u pacjentów z HFrEF. Połączenie ACEI lub ARNI, beta-adrenolityku oraz MRA jest zalecane jako podstawowe leczenie u tych pacjentów, chyba że leki te są przeciwwskazane lub nie są tolerowane. Ich dawki należy sukcesywnie zwiększać do dawek stosowanych w próbach klinicznych (lub, jeżeli nie jest to możliwe, do maksymalnych tolerowanych dawek). W wytycznych wciąż zaleca się stosowanie ARNI jako zamiennika ACEI u odpowiednich pacjentów, którzy pozostają objawowi w trakcie leczenia za pomocą ACEI, beta-adrenolityku i MRA, ale ARNI można również rozważać jako leczenie pierwszego rzutu zamiast ACEI (...) Antagoniści receptora angiotensynowego wciąż odgrywają rolę u pacjentów, którzy nie tolerują ACEI lub ARNI.</p> <p>Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2), dapagliflozyna i empagliflozyna, dołączone do leczenia za pomocą ACEI/ARNI, beta-adrenolityku i MRA zmniejszyły ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i nasilenia HF u pacjentów z HFrEF. O ile leki te nie są przeciwwskazane lub nietolerowane, zaleca się stosowanie dapagliflozyny lub empagliflozyny u wszystkich pacjentów z HFrEF leczonych już za pomocą ACEI/ARNI, beta-adrenolityku i MRA, niezależnie od tego, czy występuje u nich cukrzyca, czy nie.</p> <p>Inne leki mogą być stosowane u wybranych pacjentów z HFrEF (w tym diuretyk pętlowy w celu leczenia retencji płynów).</p> <p><u>Farmakoterapia zalecana u pacjentów z niewydolnością serca w II–IV klasie wg NYHA) z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF ≤40%)</u></p> <p>Połączenie sakubitrilu i walsartanu jest zalecane zamiast ACEI u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [McMurray 2014] (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych B).</p> <p>Zaleca się, aby zastępować ACEI lub ARB połączeniem sakubitrilu z walsartanem u ambulatoryjnych pacjentów z HFrEF, którzy pozostają objawowi pomimo optymalnego leczenia przedstawionego wyżej. W dwóch badaniach oceniano stosowanie ARNI u hospitalizowanych pacjentów, z których część nie otrzymywała uprzednio ACEI. Rozpoczynanie leczenia w takich warunkach wydaje się bezpieczne i powodowało zmniejszenie częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF o 42% w porównaniu z enalaprilem [Velazquez 2019, Wachter 2019, Morrow 2019]. W związku z tym można rozważać rozpoczynanie leczenia sakubitrilem z walsartanem u pacjentów nieotrzymujących uprzednio ACEI (tj. leczenie de novo) (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności danych B). Pacjenci, u których rozpoczyna się leczenie sakubitrilem z walsartanem, powinni mieć odpowiednie ciśnienie tętnicze krwi (BP, blood pressure) oraz eGFR ≥30 ml/min/1,73 m². W celu minimalizacji ryzyka obrzęku naczynioruchowego konieczna jest co najmniej 36-godzinna przerwa od podania ostatniej dawki ACEI.</p> <p>Tabela 10. niewydolnością serca w II–IV klasie wg NYHA) z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF ≤40%) – ESC 2021</p> <table border="1" data-bbox="528 1137 1158 1536"> <thead> <tr> <th>Zalecenia</th> <th>Klasa^a</th> <th>Poziom^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACEI jest zalecany u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [110–113]</td> <td>I</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Beta-adrenolityk jest zalecany u stabilnych pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [114–120]</td> <td>I</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>MRA jest zalecany u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [121, 122]</td> <td>I</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Dapagliflozyna lub empagliflozyna są zalecane u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [108, 109]</td> <td>I</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Połączenie sakubitrilu i walsartanu jest zalecane zamiast ACEI u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [105]</td> <td>I</td> <td>B</td> </tr> </tbody> </table> <p>^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</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u></p> <p>Klasa zaleceń</p> <p>Klasa I – Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne – Zaleca się lub jest wskazane</p> <p>Klasa II – Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</p> <p>Poziom wiarygodności danych:</p> <p>Poziom A – Dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</p> <p>Poziom B – Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</p>	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 sakubitrilu i walsartanu jest zalecane zamiast ACEI u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [105]	I	B
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 sakubitrilu i walsartanu jest zalecane zamiast ACEI u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu [105]	I	B																	
ESC aktualizacja 2023 (europejskie)	<p>Aktualizacja wytycznych ESC dotyczących diagnozy i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca</p> <p>Aktualizacja wytycznych objęła następujące sekcje:</p>																		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Konflikt interesów:</u> Część ekspertów zadeklarowała konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ESC bez udziału branży medycznej</p>	<p>- przewlekła niewydolność serca: z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (HFmrE), niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF)</p> <p>- ostra niewydolność serca</p> <p>- schorzenia współistniejące i profilaktyka niewydolności serca</p> <p>Aktualizacja wytycznych nie dotyczyła niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF).</p>
<p>ANS PTK 2022 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Opinia ekspertów Asocjacji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego na temat opublikowanych w 2021 roku wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej oraz przewlekłej niewydolności serca — wytyczne z perspektywy krajowej</u></p> <p><u>Komentarz na temat niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory</u></p> <p>(...) Obecnie za kluczowe (klasa zaleceń I) w leczeniu pacjentów z HFrEF uważa się 4 grupy leków. Oprócz wcześniej zalecanych inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, angiotensin-converting-enzyme inhibitors) lub leku złożonego z antagonisty receptora angiotensynowego i inhibitora neprylizyny (ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitors), beta-adrenolityków i antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA, mineralocorticoid receptor antagonist) należy podkreślić dodanie nowej grupy leków, inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor), znanych powszechnie jako flozyny. (...)</p> <p>Odnosnie do leczenia HFrEF, na podstawie publikacji z ostatnich kilku lat w wytycznych podkreśla się wyższą skuteczność sakubitrylu/walsartanu (jedynego przedstawiciela grupy ARNI) nad ACEI. Wyniki kilku ostatnich badań wskazują, że zamiast ACEI za terapię pierwszego wyboru można uznać ARNI. Zatem wskazania do stosowania ARNI uległy znacznemu rozszerzeniu, zwłaszcza w przypadku ostrej, zdekompensowanej HFrEF po uzyskaniu stabilizacji hemodynamicznej [DeVore 2019, Wachter 2019, Morrow 2019]. W tej populacji sakubitryl/walsartan jest lekiem bezpiecznym i zmniejsza śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz liczbę hospitalizacji z powodu HF o 42% w porównaniu z enalapilem [Morrow 2019].</p> <p>Udokumentowano również, że korzyści kliniczne były większe w przypadku pacjentów z HF de novo, czyli wcześniej nieleczonych lub niehospitalizowanych z powodu HF. Dlatego też u chorych z HFrEF, którym nie podawano uprzednio ACEI, można rozważyć wdrożenie leczenia sakubitrylem/walsartanem przed wypisem ze szpitala (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności danych B). Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne rzetelne dane naukowe potwierdzające skuteczność ARNI, naszym zdaniem, jeśli to tylko możliwe, ACEI należy w grupie pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej HF zastąpić przez ARNI, a rozpoczęcie terapii tym lekiem powinno być brane pod uwagę w przypadku pacjentów de novo. (...) W przypadku pacjentów nietolerujących ACEI lub ARNI z powodu działań niepożądanych zaleca się obecnie stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II (ARB, angiotensin receptor blockers) [ESC 2021].</p> <p><u>Komentarz na temat leczenia zaburzeń rytmu serca w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory</u></p> <p>(...) Podsumowując wytyczne dotyczące elektroterapii kardiologicznej, z perspektywy naszej praktyki widać wyraźnie, że przed zakwalifikowaniem pacjenta do tej metody leczenia nacisk kładzie się na pełną, optymalną i stosowaną odpowiednio długo farmakoterapię (obejmującą w miarę możliwości sakubitryl/walsartan oraz SGLT2i).</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła zaleceń: zgodnie z wytycznymi ESC 2021</p>
<p>ANS PTK/ KLRwP /PTMR 2022 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Opinia ekspertów Asocjacji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej dotycząca postępowania w okresie okołowypisowym u pacjentów z niewydolnością serca</u></p> <p>W niniejszym dokumencie rozszerzono i uszczegółowiono informacje dotyczące postępowania w okresie okołowypisowym w HF zawarte w wytycznych ESC z 2021 roku oraz w wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, American Heart Association)/Amerykańskiego Kolegium Kardiologii (ACC, American College of Cardiology)/Amerykańskiego Towarzystwa Niewydolności Serca (HFSA, Heart Failure Society of America) z 2022 roku</p> <p><u>Indywidualizacja terapii – ważny aspekt postępowania przy wypisie</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi ESC z 2021 roku optymalizacja terapii po hospitalizacji z powodu AHF zmniejsza ryzyko wystąpienia ponownych hospitalizacji, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz poprawia jakość życia. Indywidualizacja terapii w HF jest jednym z wiodących nurtów aktualnych wytycznych i opiera się o profile kliniczne uwzględniające następujące dane: BP; HR; rodzaj rytmu serca (zwłaszcza obecność AF); funkcję nerek i/lub hiperkaliemię; przewodnienie. (...)</p> <p>W okresie przedwypisowym (po opanowaniu ostrego stanu dekompensacji układu krążenia), konieczne jest u chorych z HFrEF włączenie doustnych leków poprawiających rokowanie. Etap ten jest możliwy u tych pacjentów, którzy uzyskali stabilność hemodynamiczną i nie mają istotnej retencji płynów. Wprowadzanie do terapii tych leków wymaga uwzględnienia zarówno prolu klinicznego, jak i tego, z jaką postacią AHF mamy do czynienia (de novo, zaostrzenie CHF), co zostało podkreślone powyżej. Do leków podstawowych dla HFrEF, które modyfikują przebieg choroby należą: beta-adrenolityki, ACEI/ARB/antagoniści receptora angiotensynowego i inhibitora neprylizyny (ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor), antagoniści receptora mineralokortykoidowego, (MRA, mineralocorticoid receptor antagonists) oraz inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2).</p> <p>W badaniach TRANSITION i PIONEER-HF potwierdzono korzyści kliniczne z terapii ARNI u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej manifestacji HFrEF zarówno de novo, jak i pod postacią zaostrzenia CHF</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>[Velazquez 2019, Wachter 2019]. Wyniki badań wykazały, że rozpoczęcie terapii ARNI w okresie przedwypisowym jest bezpieczne oraz wiąże się z wczesną i utrzymującą się poprawą w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz obniżeniem stężenia biomarkerów (NT-proBNP, troponina). Warto podkreślić, że największe korzyści z terapii ARNI wprowadzonej w okresie przedwypisowym uzyskali pacjenci z HF de novo. Rozpoczęcie leczenia ARNI jest możliwe, jeśli wartość SBP nie jest <100 mm Hg, eGFR >30 ml/min/1,73 m², a stężenie potasu <5,4 mmol/l. W przypadku osób przyjmujących wcześniej ACEI wymagana jest 36-godzinna przerwa od ostatniej dawki leku.</p> <p>Biorąc pod uwagę aktualny stan wiedzy, w opinii ekspertów Asocjacji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, ARNI (sakubitryl/walsartan) powinien być lekiem preferowanym w stosunku do ACEI/ARB w grupie pacjentów z HFrEF. Potwierdzają to zalecenia zawarte w najnowszych wytycznych AHA/ACC/HFSA z 2022 roku.</p> <p>(...) w przypadku zasadniczej farmakoterapii HFrEF aktualne wytyczne ESC i AHA/ACC/HFSA są — poza pozycjonowaniem ARNI względem ACEI/ARB — zbieżne (stosowanie beta-adrenolityków, ACEI/ARB/ARNI, MRA oraz inhibitorów SGLT2 ma zalecenie klasy I) (...)</p> <p><u>Wpływ chorób współistniejących na przebieg wewnątrzszpitalny i planowanie opieki ambulatoryjnej</u></p> <p><u>Nadciśnienie tętnicze:</u></p> <p>(...) ARNI również skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze krwi (BP, blood pressure), co więcej — istotnie poprawiają rokowanie u pacjentów z HFrEF. Leki z tej grupy są więc zalecane jako alternatywa dla ACEI/ARB w leczeniu nadciśnienia tętniczego (AH, arterial hypertension) u chorych z HFrEF. (...)</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek:</u></p> <p>(...) Przemijające pogorszenie czynności nerek podczas rozpoczynania terapii nie powinno prowadzić do przerwania ich stosowania, ponieważ nowe leki rekomendowane w leczeniu HFrEF (ARNI, inhibitory SGLT2) cechuje efekt nefroprotektoryjny. Wykazano, że ARNI, w porównaniu z enalaprylem, prowadzi do wolniejszego pogarszania się funkcji nerek [Damman 2018]. Podobną korzyść wskazano dla zastosowania inhibitorów SGLT2 (dapagliflozyna, empagliflozyna) w porównaniu z placebo, zarówno u pacjentów z HFrEF, jak i u osób z przewlekłą chorobą nerek (CKD, chronic kidney disease) [Zannad 2021, Damman 2014].</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła zaleceń: zgodnie z wytycznymi ESC 2021 i AHA/ACC/HFSA 2022.</p>
<p>AHA/ACC/HFSA 2022 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część ekspertów zadeklarowała konflikt interesów^c</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AHA/ACC bez udziału branży medycznej dolnej granicy zakresu dla HFpEF.</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w niewydolności serca^d</p> <p><u>Podsumowanie zaleceń:</u></p> <p>Leczenie farmakologiczne pacjentów z HFrEF obejmuje cztery grupy leków obok diuretyków zalecanych u osób z zatrzymywaniem płynów. Zaleca się stosowanie inhibitorów neprylizyny (angiotensin receptor-neprilysin inhibitors – ARNI), a jeśli nie jest to możliwe – ACEI. U osób z nietolerancją ACEI lub ryzykiem wystąpienia reakcji niepożądanych zaleca się ARB. Zaleca się także stosowanie antagonistów receptora mineralokortykoidowego (mineralocorticoid receptor antagonists – MRA) lub beta-adrenolityków, podobnie jak w poprzednich wytycznych. Inhibitory SGLT2 są aktualnie zalecane u osób z objawową przewlekłą HFrEF bez względu na obecność cukrzycy typu 2.</p> <p>U pacjentów z HFmrEF lub LVEF 41–49% lekiem pierwszego wyboru są inhibitory SGLT2 wraz z diuretykami w razie potrzeby. ARNI, ACEI, ARB, MRA oraz beta-adrenolityki mają słabszą rekomendację w tej populacji pacjentów, ponieważ brakuje równie mocnych dowodów naukowych. Biorąc pod uwagę, że wartość LVEF może się zmieniać w czasie, u pacjentów z HFmrEF należy powtarzać pomiary tego parametru.</p> <p><u>Zalecenia szczegółowe:</u></p> <p><u>Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF), LVEF ≤ 40%</u></p> <p>Blokada układu renina–angiotensyna przy pomocy ACEI lub ARB lub ARNI:</p> <p>U pacjentów z niewydolnością serca w II–IV klasie wg NYHA z obniżoną frakcją wyrzutową zaleca się stosowanie ARNI w celu zmniejszenia zachorowalności oraz ryzyka zgonu (siła rekomendacji: 1, poziom dowodów naukowych: A).</p> <p>U pacjentów z wcześniejszymi lub obecnymi objawami przewlekłego HFrEF, w przypadku braku możliwości zastosowania ARNI, zalecane jest stosowanie ACEI w celu zmniejszenia zachorowalności oraz ryzyka zgonu (siła rekomendacji: 1, poziom dowodów naukowych: A).</p> <p>U pacjentów z wcześniejszymi lub obecnymi objawami przewlekłego HFrEF, u których występuje nietolerancja na ACEI ze względu na obecność kaszlu lub obrzęku naczynioruchowego i u których zastosowanie ARNI nie jest możliwe, zaleca się stosowanie ARB w celu zmniejszenia zachorowalności oraz ryzyka zgonu (siła rekomendacji: 1, poziom dowodów naukowych: A).</p> <p>U pacjentów z wcześniejszymi lub obecnymi objawami przewlekłego HFrEF, u których zastosowanie ARNI nie jest możliwe, leczenie za pomocą ARB lub ARNI wiąże się z wysokimi korzyściami ekonomicznymi (wysoka wartość zalecenia: A).</p> <p>U pacjentów z objawami przewlekłego HFrEF z niewydolnością serca w II–IV klasie wg NYHA, którzy tolerują leczenie ACEI lub ARB, zaleca się zastąpienie tego leczenia przez ARNI w celu dalszego zmniejszenia zachorowalności oraz ryzyka zgonu (siła rekomendacji: 1, poziom dowodów naukowych: B-R).</p> <p>U pacjentów z objawami przewlekłego HFrEF, zastosowanie ARNI zamiast ACEI wiąże się z wysokimi korzyściami ekonomicznymi (wysoka wartość zalecenia: A).</p> <p>Nie należy stosować ARNI równolegle z ACEI ani przed upływem 36 godzin od ostatniej dawki ACEI (siła rekomendacji: 3 - szkodliwość, poziom dowodów naukowych: B-R).</p> <p>Nie należy stosować ARNI u pacjentów z historią obrzęku naczynioruchowego (siła rekomendacji: 3 - szkodliwość, poziom dowodów naukowych: C-LD).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Nie należy stosować ACEI u pacjentów z historią obrzęku naczynioruchowego (siła rekomendacji: 3 - szkodliwość, poziom dowodów naukowych: C-LD).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>Klasa I - silna.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jest rekomendowana • Jest wskazana/użyteczna/efektywna/korzystna • Powinna być użyta • Frazy porównawczo-efektywnościowe: Leczenie/strategia A jest rekomendowana/wskazana jest preferowana w leczeniu B Leczenie B powinno być wybierane zamiast leczenia B <p>Klasa II a (umiarkowana). Proponowane zwroty przy pisaniu rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jest uzasadnione • Może się przydać/być efektywne/być korzystne • Frazy porównawczo-efektywnościowe: Leczenie /strategia A jest prawdopodobnie rekomendowana /wskazana w wyborze leczenia B Jest to uzasadniony wybór leczenia A zamiast leczenia B <p>Klasa II b (słaba) Proponowane zwroty przy pisaniu rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Może być uzasadnione • Może być rozważona • Pożyteczna/efektywna w niejasnych/niezrozumiałych/niepewnych lub gdy nie ma podstaw <p>Klasa III. Bez korzyści (umiarkowana) Generalnie (LOE A lub B jedynie używane)</p> <p>Proponowane zwroty przy pisaniu rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie jest rekomendowana, • Nie jest wskazana/używana/ efektywna/korzystna • Nie powinna być używana <p>Klasa III szkodliwa (silna) Proponowane zwroty przy pisaniu rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potencjalnie szkodliwa, • Powodująca szkodę • powiązana z nadmiarem zachorowalności/ śmiertelności, • nie powinna być używana.
<p>CCS-CHFS 2021 (Kanada)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część ekspertów zadeklarowała konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące nowych standardów postępowania farmakologicznego w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową</u></p> <p><u>Terapie standardowe</u></p> <p>Zaleca się, aby w przypadku braku przeciwwskazań pacjentowi z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, LVEF ≤ 40%) byli leczeni terapią skojarzoną zawierającą jeden z leków o udowodnionej skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ARNI (lub ACEI/ARB); • Beta-bloker • MRA • inhibitor SGLT2 <p>(silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Wskazówka praktyczna: Ze względu na przewagę ARNI nad ACEI i nad ARB u pacjentów z HFrEF, stosowanie ARNI w pierwszej linii leczenia lub przed całkowitym dostosowaniem dawki ACEI/ARB może ułatwić optymalizację tempa wdrażania postępowania leczniczego opartego na zaleceniach praktyki klinicznej (guideline-directed medical treatment therapy - GDMT)</p> <p>U pacjentów z objawami przewlekłego HFrEF mimo zastosowania odpowiednich dawek zalecanego schematu farmakoterapii, zaleca się zastąpienie leczenie ACEI lub ARB przez ARNI w celu zmniejszenia śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, liczby hospitalizacji z powodu HF oraz objawów (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>W okresie przed wypisaniem ze szpitala po opanowaniu ostrego stanu dekomensacji układu krążenia u pacjentów z HFrEF leczenie ACEI lub ARB należy zastąpić przez ARNI (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Sugeruje się, że u pacjentów przyjętych do szpitala z nowozdiagnozowaną HFrEF za terapię pierwszego wyboru należy uznać ARNI, jako alternatywę dla ACEI lub ARB (słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W powyższych zaleceniach przywiązano dużą wagę do dowodów potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność rozpoczynania terapii ARNI u hospitalizowanych pacjentów, z lub bez wcześniejszej ekspozycji na blokery układu renina-angiotensyna (renin-angiotensin system inhibitor, RASi).</p> <p><i>Zalecenia powstałe na drodze konsensusu ekspertów.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: w oparciu o metodologię GRADE.</i></p>
<p>Australian Consensus 2022 (Australia)</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> Część ekspertów zadeklarowała konflikt interesów</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> South Australian Health and Medical Research Institute</p>	<p><u>Konsensus dotyczący farmakologicznej prewencji i leczenia niewydolności serca</u></p> <p>W konsensusie przedstawiono nowe zalecenia lekarzy klinicyistów powstałe w oparciu o dowody naukowe, które pojawiły się po dacie publikacji zaleceń National Heart Foundation of Australia (NHFA) and Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ), opublikowanych w 2018 r.</p> <p>Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF), LVEF ≤ 40%</p> <p>U pacjentów z HFrEF zalecane jest stosowanie ARNI, tj. połączenie sakubitrylu i walsartanu (preferowane) lub ACEI w celu zmniejszenia ryzyka zgonu oraz ryzyka hospitalizacji z powodu HF (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>U pacjentów z HFrEF rekomenduje się stosowanie ARNI zamiast ACEI (przy zachowaniu przynajmniej 36-godzinnej przerwy washout) lub zamiast ARB, pomimo otrzymywania ACEI (lub ARB) i beta-blokeru, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu oraz ryzyka hospitalizacji z powodu HF (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>Zaleca się, aby wszyscy pacjenci z HFrEF rozpoczęli leczenie ARNI (lub ACEI), beta blokerem, MRA i inhibitorem SGLT2 inh bitor. Preferuje się stosowanie ARNI lub ACE niż stosowanie ARB, ze względu na to, że w żadnym badaniu dotyczącym ARB w przewlekłej niewydolności serca nie zademonstrowano zmniejszenia ryzyka zgonu z jakiegokolwiek powodu. Preferowane jest stosowanie ARNI. Terapia ACEI może być rozważona jako alternatywa w przypadku niedociśnienia, przy braniu pod uwagę późniejszego przejścia na ARNI.</p> <p><i>Zalecenia powstałe na drodze konsensusu ekspertów, z uwzględnieniem badań RCT (w tym analiz post-hoc) i metaanaliz badań RCT.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: w oparciu o metodologię GRADE⁴</i></p>

Skróty: ACEI – inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę, ARNI – antagonist receptoru angiotensynowego i inh bitor neprylizyny, ESC – ang. European Society of Cardiology, HFmrEF – niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową, HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction), MRA – antagonist receptoru mineralokortykoidowego, PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, QRS – długość zespołu QRS w badaniu EKG, SGLT2 – kotransporter sodowo-glukozowy typu 2

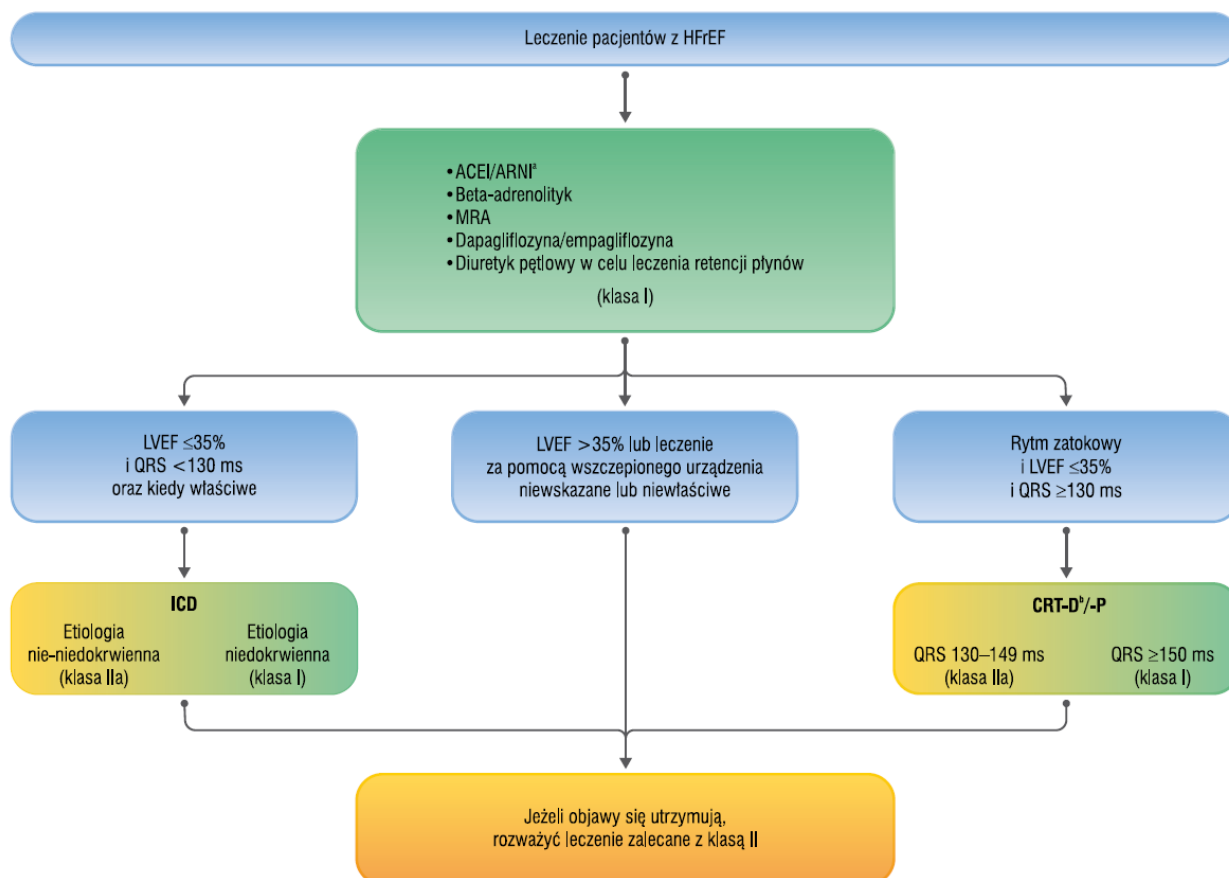
^a fragmenty kursywą przytoczone za polskim tłumaczeniem wytycznych ESC 2021 zamieszczonym przez PTK: https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/view/89204/66638

^b informacje o konflikcie interesów dostępne: <http://www.escardio.org/guidelines>

^c fragmenty kursywą przytoczone za polskim omówieniem wytycznych AHA/ACC/HFSA 2022 na portalu mp.pl: https://kardiologia.mp.pl/publikacje/nowe-wyniki-badan/308091_nowe-wytyczne-acc-aha-i-hfsa-dotyczace-niewydolnosc-serca_1

^d informacje o konflikcie interesów dostępne: <https://www.ahajournals.org/action/downloadSupplement?doi=10.1161%2FCIR.000000000001063&file=HF+Guideline+Comprehensive+Relationships+Table.pdf>

⁴ <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>



Rysunek 1. Algorytm terapeutyczny obejmujący leczenie klasy I u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (wg ESC 2021)

^a zamiast ACEI; ^b jeżeli jest to właściwe; Klasy zaleceń: Klasa I — kolor zielony; Klasa IIa — kolor żółty

Uwaga: na schemacie zamieszczonym w zaleceniach ESC podano wartość LVEF dla HFrEF wynoszącą ≤35%, natomiast na wstępie wytycznych w rozdziale dotyczących terminologii zawarto następujące informacje: „Obniżoną LVEF definiuje się jako wartości ≤40%, tj. istotne pogorszenie czynności skurczowej LV. Stan ten określa się jako HFrEF”.

Skróty: ACEI, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARNI, antagonist receptoru angiotensynowego i inhibitor neprylizyny; CRT-D, terapia resynchronizująca z funkcją defibrylacji; CRT-P, terapia resynchronizująca z funkcją stymulacji; HFrEF, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; ICD, wszczepialny kardiowerter-defibrylator; MRA, antagonist receptoru mineralokortykoidowego

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabelach poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 11. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Aktualne zalecenia dotyczące leczenia niewydolności serca zakładają rozpoczęcie terapii od równoczesnego (w praktyce – prawie jednoczesnego) rozpoczęcia terapii od 4 grup leków. Są to antagoniści receptora dla mineralokortykoidów, flozyny, beta blokery i właśnie ARNI lub ACEi. ACEi, mimo, że są wymienione w jednej „grupie” z ARNI różnią się pod względem mechanizmu działania. Dla ACEi efekty metaboliczny zawdzięczamy zwiększeniu stężenia bradykininy ARNI hamując neprilizynę hamują degradację nie tylko bradykininy ale całego szeregu aktywnych peptydów jak peptydy natriuretyczne VIP itd. Z tego względu nie ma dla ARNI technologii porównywalnej lub prostego zastępowania technologii leczniczej.	-ACEi/ARB (odsetek pacjentów aktualnie stosujących: 85-90%; po objęciu refundacją: spadek ARNI zastępuje ACEi/ARB) -beta-blokery (90-95%; prawdopodobnie bez zmian) - antagoniści aldosteronu (ok. 65-70%; prawdopodobnie bez zmian) - flozyny (ok. 20%; prawdopodobnie bez zmian) - diuretyki (ok. 85%; prawdopodobnie bez zmian) - iwabradyna (ok. 10%; prawdopodobnie bez zmian) - digoksyna (20-25%; prawdopodobnie bez zmian)	- inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI) (odsetek pacjentów aktualnie stosujących: 70%) - antagoniści receptora angiotensyny II typu 1 (ARB) (odsetek pacjentów aktualnie stosujących: 10%)
Technologia najtańsza	-	-	ACEI
Technologia najskuteczniejsza	-	-	ACEI
Czy po rozpoczęciu refundacji produktu Entresto populacja pacjentów stosujących ten lek wzrośnie?	-	W mojej opinii tak, gdyż obecnie Entresto jest stosowane jedynie u nielicznych chorych, głównie z przyczyn kosztów ponoszonych przez pacjenta.	Tak, powinna znacząco wzrosnąć z uwagi na większą dostępność cenową leku. Aktualne wytyczne ESC zalecają, aby zastępować ACEI lub ARB połączeniem sakubitylu z walsartanem u ambulatoryjnych pacjentów z HFrEF, którzy pozostają objawowi pomimo dotychczasowego optymalnego leczenia. Również nietolerancja leków z grupy ACEI (np. kaszel, hiperkaliemia) może stanowić wskazanie do zmiany leczenia. Dowody naukowe (badanie TITRATION) wskazują także o bezpieczeństwie i skuteczności zastosowania Entresto bez uprzedniego okresu stosowania ACEI (klasa wskazań IIb). Należy także uwzględnić możliwość nietolerancji zastosowanego leku Entresto. W badaniu PARADIGM-HF niedociśnienie występowało u 17,6%, hiperkaliemia u 11,6% a nowe zaburzenia czynności nerek u 10% leczonych. Dlatego uważam, że % pacjentów z grupy HFrEF który mógłby finalnie stosować Entresto może objąć około 10-15% chorych.
Proszę o wskazanie czy analizowany lek może	jak wyżej	Nie – Entresto jest jedynym znanym połączeniem walsartanu i prekursora inhibitora neprilizyny.	Tak, aktualne wytyczne ESC 2021 r. wskazują na zastępowanie terapii ACEI przez

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
zastępować inne terapie skojarzone?			sakubityryl/walsartan, gdy ta terapii nie wykazuje poprawy w sensie zmniejszenia objawów. Wytyczne amerykańskie ACC/AHA z 2022 roku zalecają w klasie IA rekomendacji rozpoczynanie leczenia HF w klasie NYHA II lub III od sakubityryl/walsartan, a zastąpienie go przez ACEI jedynie wtedy, gdy stosowanie sakubityryl/walsartan jest niemożliwe. Wytyczne te zalecają ponadto w klasie I zamianę ACEI lub ARB na Entresto nawet wtedy, gdy chory toleruje wcześniejszą terapię. Powyższe wynika z dowodów na 20% redukcją zgonu lub hospitalizacji z powodu HF przez Entresto vs ACEI.
Czy produkt Entresto będzie stosowany łącznie z dapagliflozyną lub empagliflozyną? Czy leki te mogą się zastępować?	jak wyżej	Tak – zarówno Entresto jak i fozyny wchodzi w skład standardu leczenia niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory. W związku z tym obowiązujące wytyczne (zarówno europejskie jak i amerykańskie) zalecają stosowanie tych leków łącznie, czyli nie mogą się one zastępować.	Lek Entresto powinien lub może być kojarzony w terapii z inhibitorem SGLT2, czyli z dapagliflozyną lub empagliflozyną. odpowiednie skojarzenia zależne są od fenotypu niewydolności serca u chorego i ewentualnych przeciwwskazań. Jeżeli nie ma przeciwwskazań ani objawów niepożądanych Entresto powinien być kojarzony z fozyną dla poprawy rokowania. Istnieją dowody na korzystny wpływ prewencyjny, rokowniczy takiego połączenia vs monoterapia (...).
Jaki odsetek pacjentów z niewydolnością serca stosuje obecnie produkty SGLT-2?	SGLT-2 są stosunkowo łatwo włączalną grupą leków ze względu na stosunkowo mało działań niepożądanych. Można szacować, że ten odsetek znacząco przekracza 50%, a powinien dążyć do ponad 80%.	W amerykańskim rejestrze (Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) registry), obejmującym 49,399 hospitalizowanych chorych z HFrEF w okresie 1.07.2021-30.06.2022 odsetek ten wynosi 20,2% (Pierce i wsp. JAMA Cardiol. 2023;8:652). Nie są mi znane wiarygodne aktualne polskie dane na ten temat. W mojej opinii odsetek tych chorych prawdopodobnie aktualnie nie przekracza 10% i najprawdopodobniej wzrasta w związku ze stosunkowo niedawnym wejściem dapagliflozyny i empagliflozyny na listę leków refundowanych (od maja 2022 roku).	Nie posiadam danych ogólnopolskich. Z mojego doświadczenia sędzę, że jest to około 20% i ten odsetek zwiększa się w związku z refundacją leku od maja 2022 roku w HFrEF.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Podstawowym problemem jest dostępność do leczenia wynikająca ze wzrastającego kosztu terapii. Jednocześnie ze względu na istotę schorzenia aktywność zawodowa pacjentów jest często znacząco ograniczona. W efekcie bez refundacji terapia zgodnie z zaleceniami	1. Zapewnienie, aby jak największy odsetek chorych z HFrEF otrzymywał 4-lekowy standard farmakoterapii niewydolności serca, czyli ACEI (lub ARB) [przy czym preferowane jest zastąpienie ACEI/ARB przez ARNI, czyli Entresto], beta-bloker, antagonistę aldosteronu i fozynę.	Jedynym problemem w rekomendowanym algorytmie leczenia chorych z HFrEF jest wydatek finansowy, który musi ponieść pacjent. Wynika on z rekomendowanej w klasie I wskazań terapii skojarzonej składającej się z czterech grup leków mających niezbitę dowody na poprawę rokowania w tym redukcję śmiertelności i częstości

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
	towarzystw naukowych w oparciu o badania kliniczne jest trudna do wprowadzenia.	2. Zapewnienie odpowiednio częstej kontroli ambulatoryjnej chorych z niewydolnością serca, aby przeprowadzić właściwą optymalizację dawkowania w/wym. leków i identyfikować ich ewentualne działania niepożądane.	hospitalizacji z powodu HF: są to: 1/ ACEI lub ARNI (Entresto); 2/flozyna (dapagliflozyna lub empagliflozyna); 3/antagonista receptora mineralokortykoidowego (spironolakton, eplerenon); 4/beta-adrenolityk. Jedynie Entresto nie posiada refundacji dotychczas w HF rEF. Oczywiście, nie każdy pacjent z uwagi na odpowiedni fenotyp HF jest kandydatem do stosowania wszystkich czterech grup leków.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Podstawowym kierunkiem działania w systemie opieki zdrowotnej obowiązującym w Polsce powinno być wprowadzenie koordynowanej opieki specjalistycznej w tym zakresie z wyłączeniem tych świadczeń z tzw. ryczałtów. Umożliwi to przeprowadzenie szybszej diagnostyki, szybkiego włączania współczesnej terapii wielokierunkowej zgodnie z wytycznymi (o ile pozwolą warunki finansowe → konieczność refundacji tych leków). Paradoksalnie należy spodziewać się przedłużenia aktywności zawodowej, zmniejszenia kosztów dla systemu przez zmniejszenie ilości wizyt ambulatoryjnych i mniejszej ilości kosztownych hospitalizacji.	jak wyżej	Na pewno refundacja Entresto pomogłaby w poprawie rokowania chorych z HF rEF mających wskazania i brak przeciwwskazań do jego zastosowania. Efekty terapii z pewnością zostałyby zwiększone przy wprowadzeniu koordynowanej opieki nad chorymi na niewydolność serca, najlepiej z wykorzystaniem nadzoru telemedycznego oraz rehabilitacją kardiologiczną.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Problem może pojawiać się w przypadku nieodpowiedzialnego włączania terapii. Pacjenci w takiej sytuacji mogliby być leczeni dawkami nieadekwatnie małymi (brak prawidłowej eskalacji do dawki docelowej) lub zbyt szybkie wprowadzenie dawki maksymalnej. Z tego względu leczenie powinno być koordynowane przez, jak to się jeszcze nie tak dawno określało, Wojewódzkie Poradnie Niewydolności serca. W województwie kujawsko-pomorskim taka poradnia funkcjonuje przy oddziale, którym mam przyjemność kierować. Dysponuje ona wykwalifikowanym i bardzo doświadczonym zespołem specjalistów, osób szkolących się. Dysponuje także zespołem farmakologów klinicznych, co przy wykorzystaniu metod terapii monitorowanej i ogromnemu doświadczeniu klinicznemu pozwala na personalizację terapii.	1. U chorych, u których dotychczas były stosowane ACEI, przejście na Entresto wymaga przerwania stosowania ACEI na ≥36 h (podobnie jak w przypadku konieczności odwrotnego przejścia z Entresto na ACEI) w związku z ryzykiem wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Wymaga to zachowania szczególnej staranności u pacjentów ambulatoryjnych, czyli skutecznego przekazania pacjentowi jednoznacznej informacji w tym zakresie. 2. Ryzyko wystąpienia hipotonii jest nieco wyższe u chorych leczonych Entresto w porównaniu do ACEI (lub ARB), co wymaga ostrożności u chorych z tendencją do niższego ciśnienia tętniczego na dotychczas stosowanych ACEI (lub ARB).	Leczenie z zastosowaniem Entresto wymaga okresowej kontroli kardiologicznej w celu optymalizacji docelowej dawki leku. Wskazane jest rozpoczęcie od dawki pośredniej u większości chorych i w ciągu 2-4 tygodni zwiększenia dawki do maksymalnej, jeżeli jest dobrze tolerowana. W tym celu konieczna jest dyscyplina pacjenta w codziennych pomiarach ciśnienia tętniczego i masy ciała, a także kontrola wartości stężenia kreatyniny (eGFR), potasu. Aktualne rekomendacje ESC wskazują na celowość wczesnej kontroli pacjenta po wypisie ze szpitala najlepiej po 2-4 tygodniach, co bez zorganizowania koordynowanej opieki jest dość trudne. Pacjenci z cięższą postacią niewydolności serca powinni rozpocząć leczenie od dawki 24+26 mg Entresto, a następnie stopniowo dawka powinna być zwiększana pod kontrolą ciśnienia tętniczego. Na pewno pacjenci w starszym wieku, z wielochorobowością nie będą często dobrymi kandydatami do zastosowania tej terapii z uwagi na

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
			<i>hipotonię i przewlekłą zaawansowaną chorobą nerek.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Trudno mówić o nadużywaniu leku o tak ściśle zarysowanych wskazaniach.</i>	<i>Nie podejmuję się wyrażenia kompetentnej opinii w tym zakresie.</i>	<i>Możliwość nadużyć: zlecenie leku z refundacją dla pacjentów z frakcją wyrzutową powyżej 40%; warunkiem zalecenia Entresto z refundacją jest umieszczenie w dokumentacji medycznej pacjenta wyniku echokardiografii lub rezonansu magnetycznego wskazującego na wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory $\leq 40\%$.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Szczególne korzyści odnoszą pacjenci o etiologii nie-niedokrwiennej, lecz w tej populacji efekty mierzone obiektywnymi wykładnikami są spektakularne.</i>	<i>Są to przede wszystkim chorzy z LVEF$\leq 40\%$, u których objawy utrzymują się (II-III klasa NYHA) pomimo stosowania ACEI (lub ARB) oraz beta-blokera i antagonisty aldosteronu w optymalnych dawkach (I klasa zaleceń wg ESC 2021 na podstawie badania PARADIGM-HF). Natomiast chorym dotychczas nie leczonym ACEI (lub ARB) w/wym. zalecenia przypisują klasę zaleceń IIb („można rozważyć”) na podstawie badań TRANSITION i PIONEER-HF.</i>	<i>W badaniu PARADIGM-HF analiza porównawcza w zakresie klasy NYHA wykazała znamiennej ($p < 0,03$) różnicę w ryzyku zgonu i/lub hospitalizacji z powodu HF na korzyść chorych z klasą NYHA I i II w porównaniu z chorymi w klasie NYHA III i IV. Analizy w pozostałych podgrupach, tj. wiek, płeć, stopień dysfunkcji nerek, obecność cukrzycy, wartość ciśnienia tętniczego, wielkość frakcji wyrzutowej, obecność migotania przedsionków, wartość NT-proBNP, wcześniejszego stosowania ACEI lub MRA, czasu trwania HF nie wykazały, aby którykolwiek z tych czynników miał znaczenie dla uzyskania większej korzyści w leczeniu Entresto. Natomiast w każdej z wymienionych podgrup chorych lepsza okazała się terapia Entresto niż enalapriłem w redukcji ryzyka zgonu i ryzyka hospitalizacji. Wykazane w badaniu PARADIGM-HF mniejsze ryzyko pogorszenia funkcji nerek oraz wystąpienia hiperkalemii przy stosowaniu Entresto może stanowić przewagę tego leku nad ACEI w grupach chorych z przewlekłą chorobą nerek i wyższym poziomem potasu w surowicy.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Lek jest dedykowany z HFrEF, lecz pewnych efektów można spodziewać się także u osób z HFmrEF.</i>	<i>Nie są mi znane takie grupy chorych, gdyż w podstawowej publikacji z wynikami badania PARADIGM-HF nie stwierdzono znamiennych statystycznie interakcji między charakterystyką kliniczną wyodrębnionych podgrup pacjentów a korzystnymi efektami klinicznymi ARNI w tych podgrupach (czyli istotnych różnic w tych podgrupach (czyli istotnych różnic w tych efektach klinicznych między odpowiednimi wyodrębnionymi podgrupami) (McMurray i wsp. N Engl JMed 2014;371:993).</i>	<i>Pacjenci z hipotonią lub wykazaną reakcją hipotensyjną w czasie stosowania małych dawek ACEI najpewniej nie skorzystają z terapii Entresto, które w badaniu PARADIGM-HF powodowało objawową hipotonię u 14% leczonych. Doniesienia wskazują, że tolerancja leku zmniejsza się wraz z wiekiem, i pacjenci w wieku > 75 lat szczególnie z chorobami współistniejącymi nie będą mogli stosować Entresto głównie z powodu nietolerancji leku.</i>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
Inne uwagi	-	-	<p><i>W czasie najbliższego Kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Amsterdamie w dniach 25-28.08.2023 roku zostanie przedstawiony nowy dokument – uaktualnienie wytycznych ESC dotyczących postępowania w niewydolności serca z 2021 roku. Mając na uwadze liczne doniesienia o korzystnych efektach leczenia HFrEF z zastosowaniem sakubitryl-walsartan, opublikowane metaanalizy, a także wysoką pozycję tego leku w niedawno opublikowanych wytycznych amerykańskich towarzystw kardiologicznych (ARNI jako lek z wyboru spośród leków inhibitorów osi RAA) można przypuszczać, że europejskie wytyczne mogą być zbliżone w zaleceniach do opublikowanych amerykańskich.</i></p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2023 poz. 72), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

Lista A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:

37.0 Leki moczopędne – pętlowe:

- furosemid;

38.0 Antagoniści aldosteronu:

- spironolakton.

40.0 Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego:

- acebutolol;
- bisoprolol;
- metoprolol;
- nebiwolol;
- karwedilol;

44.0 inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone:

- benazepryl;
- cilizapryl;
- enalapryl;
- lizynopryl;
- lizynopryl + amlodypina;
- lizynopryl + hydrochlorotiazyd;
- peryndopryl;
- peryndopryl + amlodypina;
- peryndopryl + indapamid;
- quinapryl;
- ramipryl;
- ramipryl + felodypina;
- ramipryl + hydrochlorotiazyd;

45.0 Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone:

- kandesartan;
- kandesartan + amlodypina;
- kandesartan + hydrochlorotiazyd;
- losartan;
- losartan + amlodypina;
- losartan + hydrochlorotiazyd;
- telmisartan;

- telmisartan + amlodypina
- temisartan + hydrochlorotiazyd;
- walsartan;
- walsartan + amlodypina;
- walsartan + hydrochlorotiazyd;
- walsartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd;

251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny:

- dapagliflozyna;
- empagliflozyna.

Powyższe substancje są refundowane w ramach refundacji aptecznej. Substancje lecznicze znajdujące się w grupie limitowej 37.0 i 44.0 są finansowane z poziomem odpłatności ryczałtowej. Wszystkie leki znajdujące się w grupach limitowych 38.0, 45.0 i 251.0 są finansowane z poziomem odpłatności 30%. W grupie limitowej 40.0 leki finansowane są z poziomem odpłatności ryczałtowej bądź 30% poziomem odpłatności. Większość substancji leczniczych jest refundowana we wskazaniu szerszym niż wnioskowane.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
ACEi (inhibitory konwertazy angiotensyny)*	<p>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.</p> <p>W przypadku, w którym Entresto byłby dopiero wprowadzany na rynek po uzyskaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, zgodnie z wytycznymi klinicznymi zastąpiłby (przynajmniej częściowo) farmakoterapię za pomocą inhibitorów konwertazy angiotensyny. Stąd ACEi zostały wybrane jako komparator dla analizy klinicznej i ekonomicznej. Wybrany komparator spełnia wymagania minimalne dla analiz HTA zawarte w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia. Niemniej w praktyce Entresto jest już dostępny od kilku lat na rynku, a zmiana sposobu finansowania (refundacja) prawdopodobnie nie wpłynie istotnie na dostępność leku dla pacjentów (refundacja nie zmieni istotnie kosztów po stronie pacjenta). Stąd w praktyce w analizie wpływu na budżet Entresto nie ma potrzeby oceniać przejmowania rynku ACEi (jest on przejmowany zarówno w scenariuszu obecnym jak i nowym), ponieważ nie wpływa to na wyniki analizy.</p>	<p>Wybór komparatora przez wnioskodawcę należy uznać za częściowo zasadny. Szczegółowa dyskusja dotycząca wyboru technologii alternatywnej znajduje się poniżej.</p>

*Komparator wskazany w APD wnioskodawcy

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, opinie ekspertów klinicznych oraz dostępność finansowanych ze środków publicznych technologii medycznych, wybór komparatora należy uznać za częściowo zasadny.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi połączenie sakubitrylu i walsartanu jest zalecane u pacjentów ambulatoryjnych z obniżoną frakcją wyrzutową, którzy pozostali objawowi pomimo zastosowania terapii lekami z grupy ACEi /ARB oraz pacjentom w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (ESC 2021).

Jak wskazano w opinii polskich ekspertów ANS PTK/KLRwP/PTMR 2022 w przypadku zasadniczej farmakoterapii pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) wytyczne ogólnoeuropejskie ESC 2021 i amerykańskie AHA/ACC/HFSA 2022 są zbieżne, tj. stosowanie beta-adrenolityków, ACEi/ARB/ARNI, MRA oraz inhibitorów SGLT2 ma zalecenie klasy I. Również wytyczne kanadyjskie i australijskie zalecają, aby w przypadku braku przeciwwskazań pacjenci z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, LVEF ≤ 40%) byli leczeni terapią skojarzoną zawierającą jeden z leków o udowodnionej skuteczności klinicznej: ARNI (lub ACEi/ARB), beta-bloker, MRA i inhibitor SGLT2.

Niemniej wytyczne amerykańskie, kanadyjskie oraz australijskie (AHA/ACC/HFSA 2022, CCS/CHFS 2021 oraz Australian Consensus 2022), zalecają połączenie sakubitrylu i walsartanu jako leczenie pierwszego rzutu,

przy czym należy zaznaczyć, iż powyższe zalecenia zostały sformułowane m.in. w oparciu o badanie PARADIGM-HF oraz PIONEER-HF. Z tego względu leki z grupy ACEi oraz ARB będą stanowiły komparator dla leku Entresto jedynie dla części pacjentów (u których Entresto zostanie wdrożone jako leczenie pierwszego rzutu).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz z opiniami eksperckimi, aktualne zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową zakładają podawanie pacjentom 4-lekowej farmakoterapii: ACEi/ARB (przy czym preferuje się zastępowanie ACEi/ARB lekami z grupy ARNi), beta-blokery, antagoniści aldosteronu i flozyny (prof. Grzegorz Grzešek, prof. Andrzej Surdacki). Z tego względu prof. Grzegorz Grzešek wskazuje, że z uwagi na złożoność standardu terapii pacjentów z niewydolnością serca *nie ma dla ARNi technologii porównywalnej lub prostego zastępowania technologii leczniczej*.

Biorąc pod uwagę powyższe tj. wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych zdaniem analityków Agencji odpowiednim komparatorem dla leku Entresto stosowanego jako składowa terapii złożonej jest optymalne leczenie farmakologiczne, na które składają się takie leki jak: ACEi/ARB, beta-blokery, antagoniści aldosteronu oraz flozyny.

Dodatkowo należy wskazać, iż nie zachowano spójności wyboru komparatora pomiędzy analizami wnioskodawcy, na co zwrócono uwagę w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych. Wnioskodawca w odpowiedzi podano, iż *w ramach uzupełniania skorygowano w APD definicję komparatora tj. przyjęto definicję zgodną z analizą kliniczną i ekonomiczną*. Niemniej w ramach APD i Analizy wpływu na budżet, jako komparator wskazano terapię z zastosowaniem leków z grupy ACEi, podczas gdy w ramach AKL oraz AE jako terapię alternatywną przyjęto optymalną terapię farmakologiczną z zastosowaniem ACEi, nie uwzględniając przy tym leków z grupy ARB. Powyższe stanowi ograniczenie analiz wnioskodawcy.

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 zastosowania optymalnego leczenia farmakologicznego z sakubitylem/walsartanem (Entresto) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria dotyczące przeszukania baz głównych)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.	-
Interwencja	Optymalne leczenie farmakologiczne z sakubitylem/walsartanem.	Leczenie inne niż optymalne leczenie farmakologiczne z sakubitylem/walsartanem.	Zgodnie z pismem wnioskodawcy w odpowiedzi na minimalne wymaganie wskazano, że optymalne leczenie farmakologiczne (OMT) to farmakologiczne 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 sakubityl / walsartan.
Komparator	Optymalne leczenie farmakologiczne z ACEi. Dla badań efektywności praktycznej nie ograniczono komparatora.	Leczenie inne niż optymalne leczenie farmakologiczne z ACEi.	W APD jako komparator wskazano leki z grupy ACEi, podczas gdy w ramach AKL wskazano OMT uwzględniające leki ACEi. Z uwagi na powyższe nie zachowano spójności wyboru komparatora między analizami.
Punkty końcowe	W zakresie skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca; • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; • zgon z jakiegokolwiek przyczyny; • złożony wynki nerkowy; • pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca. W zakresie bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane. W zakresie jakości życia: <ul style="list-style-type: none"> • Wynik w KCCQ-TSS. 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań*	<p><u>Badania pierwotne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane z grupą kontrolną. • Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). • Badania jednoramienne (tyko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). • Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu. <p><u>Badania wtórne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. • Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy. <p><u>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów). 	<p><u>Badania pierwotne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Opisy przypadków. • Odpowiedzi/komentarze na badania. • Badania pogładowe. • Badania retrospektywne. • Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. • Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). • Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji. <p><u>Badania wtórne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). • Opracowania o niejasnej lub nieopisanym metodzie (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). • Opracowania, w których przeprowadzono przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. • Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy. • Odpowiedzi na badania. • Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji. <p><u>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). • Opisy przypadków. • Prace pogładowe. • Odpowiedzi na badania. • Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji. 	-
Inne	Badania w języku angielskim.	Badania w innym języku niż angielski	-

Skróty: HTA – ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment), KCCQ-TSS – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Total Symptom Score

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania medycznych baz danych: Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) oraz Centre for Reviews and Dissemination.

Przeprowadzono również wyszukiwanie stron agencji HTA w celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznych.

Wnioskodawca przeszukał również rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu), jak również korzystano z referencji odnalezionych doniesień, wyszukiwarek internetowych oraz materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

Wyszukiwanie przeprowadzono 22 lutego 2023 roku.

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków. W przypadku niezgodności, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych, do analizy głównej wnioskodawcy włączono 2 badania RCT (DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced) oraz 2 analizy post-hoc ww. badań:

- DAPA-HF (główna publikacja: McMurray 2019), którego celem była ocena zastosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo jako uzupełnienie zalecanej terapii u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową LVEF $\leq 40\%$;
- analiza post-hoc z badania DAPA-HF (Solomon 2020), której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania DAPA u pacjentów otrzymujących lub nieotrzymujących sakubitrylu + walsartan;
- EMPEROR-Reduced (główna publikacja: Packer 2020), którego celem była ocena skuteczności zastosowania empagliflozyny lub placebo u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową LVEF $\leq 40\%$;
- analiza post-hoc z badania EMPEROR-Reduced (Packer 2021), której celem była ocena wpływu zastosowania sakubitrylu + walsartanu na skuteczność leku z grupy SGLT2 – empagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową.

Ponadto do analizy włączono również badanie rejestracyjne dla sakubitrylu + walsartanu – PARADIGM-HF (publikacja McMurray 2014), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Entresto w porównaniu z lekiem Enalapril u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową LVEF $\leq 40\%$. Wnioskodawca wskazuje, że *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 (...). (nieuwzględniającego wówczas SGLT2i)* Niemniej należy zaznaczyć, iż zgodnie z opinią ankietowanych przez Agencję ekspertów, obecnie w praktyce klinicznej jedynie część pacjentów stosuje floszyny jako składową optymalnego leczenia farmakologicznego (20%-50%) z tego względu badanie PARADIGM-HF stanowi praktykę kliniczną dla znacznej części pacjentów w Polsce i stanowi istotny dowód analizy klinicznej.

W ramach przeglądu opracowań wtórnych zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny:

- Huang 2023 – którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy ARNI w skojarzeniu z lekami z grupy SGLT2 w porównaniu z monoterapią lekami ARNI lub monoterapią lekami SGLT2, u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Zgodnie z informacją podaną przez wnioskodawcę, w toku przeszukiwań baz danych nie odnaleziono badania praktyki klinicznej spełniającego kryteria włączenia do analizy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania rejestracyjnego dla leku Entresto – PARADIGM-HF oraz badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced w zakresie danych dotyczących analizy post-hoc.

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>DAPA-HF (publikacje: McMurray 2019, Solomon 2020, NCT03036124)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astra Zeneca</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Randomizacja nie dotyczy analizowanej grupy pacjentów (analiza post-hoc).</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dapagliflozyna (w dawce 10 mg raz na dobę) + zalecana terapia (w tym sakubitryl/walsartan); <p>Wnioskodawca nie przedstawił dawkowania leku Entresto, nie odnaleziono również żadnej informacji w publikacji czy też w suplementcie do publikacji na ten temat.</p> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dapagliflozyna (w dawce 10 mg raz na dobę) + zalecana terapia (brak sakubitrylu/walsartanu) <p>Dodatkowo pacjenci przyjmowali również m.in. diuretyki, beta-blokery (>90%), leki z grupy MRA (ok. 70%), w obu ramionach, a w ramieniu nieprzyjmujących Entresto również ACEi (ok. 60%) ARB (ok. 30%).</p> <p><u>Mediana czasu obserwacji:</u> 12,8 mies. (zakres: 0-27,8 mies.).</p> <p><u>Hipoteza:</u> brak, badanie post-hoc</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; stwierdzona, udokumentowana objawowa (NYHA II-IV) niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową LVEF<40% w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania; NT-proBNP ≥ 600 pg/ml (lub ≥ 400 pg/ml w przypadku hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 miesięcy); pacjenci z migotaniem przedsionków lub trzepotaniem przedsionków w elektrokardiografii wymagane było NT-proBNP ≥ 900 pg/ml, niezależnie od historii hospitalizacji z powodu HF; pacjenci stosujący terapie urządzeniami wspomagającymi (wszczepialny kardiowerter-defibrylator, terapia resynchronizująca lub oba) i standardowe leczenie farmakologiczne, w tym ACEI lub ARB lub sakybitryl/walsartan w połączeniu z beta-blokerem, jeśli nie było przeciwwskazań lub stosowanie powodowało niedopuszczalne działania niepożądane; pisemna, świadoma zgoda przed jakąkolwiek procedurą związaną z badaniem <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie inhibitora SGLT2 w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub występowanie nietolerancji (niedopuszczalne zdarzenia niepożądane) na inhibitor SGLT2; cukrzyca typu 1; objawy niedociśnienia lub skurczowe ciśnienie krwi <95 mmHg; eGFR <30 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała (lub szybko zmniejszająca się czynność nerek); <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Interwencja: 250 Komparator: 2 123 <p><u>Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie:</u> brak danych dla analizy post-hoc</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nasilenie niewydolności serca (definiowane jako hospitalizacja z powodu niewydolności serca); <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; hospitalizacja/wizyta w trybie pilnym z powodu niewydolności serca; nawracająca hospitalizacja z powodu niewydolności serca/zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire); złożony wynik nerkowy (skorygowany względem wyjściowego eGFR i stratyfikowany według statusu cukrzycy); zgon z jakiegokolwiek przyczyny; zdarzenia niepożądane.
<p>EMPEROR-Reduced (publikacje: Packer 2020, Packer 2021, NCT03057977)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim, Eli Lilly</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Randomizacja nie dotyczy analizowanej grupy pacjentów (analiza post-hoc)</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Empagliflozyna (w dawce 10 mg raz na dobę) + zalecana terapia (w tym sakubitryl/walsartan). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż. (Japonia wiek ≥ 20 r.ż.); przewlekła niewydolność serca zdiagnozowana ≥ 3 miesięcy przed 1. wizytą, w klasie II-IV NYHA w momencie oceny; LVEF $\leq 40\%$ oceniona podczas 1. wizyty lub w ciągu 6 miesięcy przed nią; spełnienie jednego z następujących kryteriów podczas 1. wizyty: 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca analizowany jako czas do pierwszego zdarzenia; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie wszystkich hospitalizacji z powodu niewydolności serca

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Wnioskodawca nie przedstawił dawkowania leku Entresto, nie odnaleziono również żadnej informacji w publikacji czy też w suplemencie do publikacji na ten temat.</p> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> Empagliflozyna (w dawce 10 mg raz na dobę) + zalecana terapia (brak sakubitrylu/walsartanu) <p>Pacjenci przyjmowali również m.in. leki z grupy MRA (ok. 70%) oraz beta-blokery (ok. 95%).</p> <p><u>Mediana czasu obserwacji:</u> 16 mies.</p> <p><u>Hipoteza:</u> brak, badanie post-hoc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> przy LVEF 36-40%: stężenie NT-proBNP we krwi ≥ 2500 pg/ml u pacjentów bez AF lub ≥ 5000 u pacjentów z AF; przy LVEF 31-35%: stężenie NT-proBNP we krwi ≥ 1000 pg/ml u pacjentów bez AF lub ≥ 2000 pg/ml u pacjentów z AF; przy LVEF $\leq 30\%$: stężenie NT-proBNP we krwi ≥ 600 pg/ml u pacjentów bez AF lub ≥ 1200 pg/ml u pacjentów z AF; przy LVEF $\leq 40\%$ i hospitalizacji z powodu niewydolności serca w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą: stężenie NT-proBNP we krwi ≥ 600 pg/ml u pacjentów bez AF lub ≥ 1200 pg/ml u pacjentów z AF; <ul style="list-style-type: none"> farmakoterapia przewlekłej niewydolności serca zgodna z najnowszymi lokalnymi zaleceniami, stabilna przez co najmniej 1 tydzień przed 1. wizytą; w przypadku wszczepionego urządzenia ICD lub CRT konieczne stosowanie go zgodnie z najnowszymi lokalnymi zaleceniami; wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> zawał mięśnia sercowego, operacja pomostowania aortalno-wieńcowego lub inna poważna operacja sercowo-naczyniowa, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 90 dni przed 1 wizytą; biorca przeszczepu serca lub zgłoszony do przeszczepu serca; ostra zdekompensowana niewydolność serca; skurczowe ciśnienie krwi ≥ 180 mmHg podczas 2. wizyty; objawowe niedociśnienie i/lub skurczowe ciśnienie krwi < 100 mmHg; wskazanie obejmujące choroby wątroby; zaburzona czynność nerek, zdefiniowana jako eGFR < 20 ml/min/1,73 m² (przewlekła choroba nerek - równanie współpracy epidemiologicznej) lub wymagająca dializy; historia kwasicy ketonowej; obecne lub wcześniejsze stosowanie inh bitora SGLT-2 lub złożonego inh bitora SGLT-1 i 2; <p><u>Liczba pacjentów (N=1 863):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Interwencja: 340 Komparator: 1 523 	<p>(w tym zdarzeń pierwszych i nawracających);</p> <ul style="list-style-type: none"> analiza dynamiki zmiany wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) metodą podwójnie ślepej próby, co poparto analizą złożonego wyniku poważnych działań niepożądanych dotyczących nerek; złożony punkt końcowy obejmujący poważne działania niepożądane dotyczące nerek czas do pierwszej hospitalizacji dla niewydolności serca; zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; zgon z jakiegokolwiek przyczyny; czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub nagła lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca; klasa funkcjonalna NYHA w 52. tygodniu; jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) w 52. tygodniu; zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interwencja: 32 • Komparator: 217 	
<p>PARADIGM-HF (publikacja McMurray 2014, Solomon 2020 NCT03057977.) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. <u>Typ randomizacji:</u> randomizacja blokowa w stosunku 1:1 <u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sakubitryl/walsartan (w dawce 100 mg dwa razy na dobę, zwiększonej do 200 mg dwa razy na dobę); <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Enalapril (w dawce 10 mg dwa razy na dobę); <p>Pacjenci przyjmowali również m.in. diuretyki (ok. 80%), beta-blokery (ok. 93%) oraz leki z grupy MRA (ok. 54,2%). <u>Mediana czasu obserwacji:</u> 27 mies. <u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i>. <u>Metoda analizy wyników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analizę skuteczności w kohorcie 1 prowadzono w populacji ITT, która obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów, natomiast w kohorcie 2 w populacji PP (<i>per protocol analysis set</i>); • analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (dotyczy wszystkich kohort) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • objawy klasy II, III lub IV według New York Heart Association (NYHA); • frakcja wyrzutowa wynosząca 40% lub mniej (która została zmieniona na 35% lub mniej przez zmianę protokołu z dnia 15 grudnia 2010 r.); • poziom peptydu natriuretycznego typu B (BNP) w osoczu co najmniej 150 pg na mililitr (lub poziom N-końcowego pro-BNP [NT-proBNP] ≥ 600 pg na mililitr) • jeśli pacjent był hospitalizowany z powodu niewydolności serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy, BNP co najmniej 100 pg na mililitr (lub NT-proBNP ≥ 400 pg na mililitr); • pacjenci przyjmujący jakąkolwiek dawkę inhibitora ACE lub ARB; • przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym pacjenci musieli przyjmować stałą dawkę beta-blokera i inhibitora ACE (lub ARB) odpowiadającą co najmniej 10 mg enalaprilu dziennie. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • objawowe niedociśnienie; • skurczowe ciśnienie krwi poniżej 100 mm Hg podczas badania przesiewowego lub 95 mm Hg podczas randomizacji; • szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 30 ml na minutę na 1,73 m² powierzchni ciała podczas badania przesiewowego lub randomizacji lub spadek eGFR o ponad 25 % (który został zmieniony na 35%) między badaniem przesiewowym a randomizacją; • stężenie potasu w surowicy powyżej 5,2 mmol na litr podczas badania przesiewowego (lub powyżej 5,4 mmol na litr podczas randomizacji); • obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie; • konieczność leczenia zarówno ACEI, jak i ARB; • obecna ostra zdekompensowana HF (zaostrenie przewlekłej HF objawiające się objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, które mogą wymagać leczenia dożylnego). <p><u>Liczba pacjentów (N=8 399):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Interwencja: 4 187 • Komparator: 4 212 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; • pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca; • migotanie przedsionków • jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire); • złożony wyn k nerkowy; • zgon z jakiegokolwiek przyczyny; • zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie:* <ul style="list-style-type: none"> • Interwencja: 741 • Komparator: 862 	

* informacje pochodzą z danych rejestru clinicaltrials.gov

Skróty: ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), AF – migotanie/trzepotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation/flutter*), ARB – antagoniści receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*), BNP – peptyd natriuretyczny typu B (ang. *B-type natriuretic peptide*), CRT – terapia resynchronizująca, eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego/wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*), HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*), ICD – Kardiowerter-defibrylator (ang. *implantable cardioverter defibrillator*), KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*), MRA – antagonist receptoru mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor antagonists*), NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*), NYHA – New York Heart Association, SGLT2 – Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę kwestionariusza KCCQ, który posłużył do analizy jakości życia we włączonych badaniach.

Tabela 15. Charakterystyka kwestionariuszy zastosowanych w analizie skuteczności we włączonych badaniach

Kwestionariusz	Opis kwestionariusza	Definicja poprawy
Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)	Kwestionariusz Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) składa się z 7 domen, oceniających ograniczenie fizyczne, stabilność objawów, obciążenie objawami, częstotliwość objawów, poczucie własnej skuteczności (self-efficacy), jakość życia i ograniczenie społeczne. Wyniki analizy przedstawia się jako: sumaryczną ocenę objawów (ang. Total Symptom Score, KCCQ-TSS), która obejmuje obciążenie objawami i częstotliwość ich występowania; sumaryczną ocenę kliniczną (CSS, z ang. clinical summary score), na którą składa się analiza sumarycznej oceny objawów i ograniczeń fizycznych, oraz ogólne podsumowanie punktacji.	Wyniki w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na mniej objawów i ograniczenia fizyczne. Zmiana o 5 punktów uznawana jest za istotną klinicznie. Minimalna różnica istotna klinicznie (MCID) to 5 pkt.*

* źródło: AWA Jardiance 2021 (OT.4230.21.2021)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badania PARADIGM-HF. W opinii wnioskodawcy ww. badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego.

Dokonano również oceny jakości badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced za pomocą skali Newcastle Ottawa argumentując, iż publikacje włączone do analizy są analizami post-hoc badań, w których oceniane punkty końcowe raportowano dla ramion nie poddanych uprzedniej randomizacji pod względem przydziału do grup leczonych względem stosowania ARNi. Zgodnie z oceną wnioskodawcy zarówno badanie DAPA-HF, jak i badanie EMPEROR-Reduced uzyskało 9 punktów w skali NOS (na 9 możliwych) co wskazuje, iż badania te charakteryzują się wysoką wiarygodnością.

Analizy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy. Szczegółowa ocena znajduje się w AKL wnioskodawcy na str. 27-29 oraz 99-101.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził ocenę siły dowodów w skali GRADE dla badań post-hoc oraz badania PARADIGM-HF. Ocena siły dowodów zgodnie wykazała, że oceniane punkty końcowe uwzględnione w niniejszej analizie pochodzące z analiz post-hoc badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced, charakteryzuje bardzo niska jakość dowodów. Ocena uwzględniła brak randomizacji pod względem przydziału do grup leczonych względem stosowania ARNi jako główny czynnik obniżający jakość dowodów w kontekście niniejszej analizy. Z kolei siłę dowodów z badania PARADIGM-HF oceniono jako wysoką. Szczegóły przeprowadzonej oceny przedstawiono w AKL wnioskodawcy na str. 74-75.

Niemniej z uwagi na fakt, iż badania DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced są badaniami RCT, zdaniem analityków Agencji powinny zostać ocenione za pomocą narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Z tego względu analitycy przeprowadzili własną ocenę ww. badań. Zgodnie z przeprowadzoną oceną badanie DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced charakteryzują się niskim ryzykiem błędu systematycznego.

Wynik przeprowadzonej oceny przedstawiono poniżej.

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badania PARADIGM-HF, DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced

Oceniany element	PARADIGM-HF	DAPA-HF*	EMPEROR-Reduced*
Metoda randomizacji	Niskie	Niskie	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Niskie	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Niskie	Niskie
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Niskie	Niskie
Niekompletne dane	Niskie	Niskie	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie	Niskie	Niskie
Inne	Niskie	Niskie	Niskie

* ocena badań przeprowadzona przez analityków Agencji

Ocenę jakości badania wtórnego przeprowadzono za pomocą skali AMSTAR 2.

Zgodnie z oceną wnioskodawcy badanie Huang 2023 charakteryzuje się krytycznie niską oceną wg. skali AMSTAR 2. Punkty odjęto m.in. z powodu: braku wyraźnego stwierdzenia, iż metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu, braku listy wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem, braku oceny potencjalnego wpływu ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy oraz braku dyskusji nt. heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu.

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy, a szczegółową ocenę jakości badania wtórnego zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 102-105, tabela 71.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, rozdział 8.2.2):

- *W ramach uwzględnionego w analizie porównania dla optymalnego leczenia farmakologicznego z ARNI vs optymalnego leczenia farmakologicznego bez ARNI nie zidentyfikowano randomizowanych badań kontrolowanych skonstruowanych pod kątem oceny dla opisanych ramion badania. W związku z tym do analizy włączono dwa badania dotyczące stosowania empagliflozyny oraz dapagliflozyny, tj. odpowiednio badania EMPEROR-Reduced i DAPA-HF, do których zidentyfikowano analizy post-hoc, w których raportowano wyniki dla ramion SGLT2i z ARNI oraz SGLT2i bez ARNI.*

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono randomizowanych badań porównujących zastosowanie leku Entresto w skojarzeniu z optymalną terapią farmakologiczną (OMT) w porównaniu z OMT. Z tego względu wnioskodawca włączył do raportu analizy post-hoc dwóch randomizowanych badań: DAPA-HF (obejmujące zastosowanie dapagliflozyny) oraz EMPEROR-Reduced (obejmujące zastosowanie empagliflozyny). Analiza w podgrupach ww. badań polegała na ocenie porównawczej zastosowania leku Entresto w skojarzeniu z lekiem z grupy SGLT2 + OMT vs SGLT2 + OMT. Należy jednak zaznaczyć, że ocena zastosowania sakubityrylu/walsartanu w skojarzeniu z lekami z grupy SGLT2 i OMT w porównaniu z SGLT2 + OMT nie była predefiniowana w protokole badań w związku z czym subpopulacja pacjentów stosujących lek Entresto stanowiła jedynie niewielką część populacji: odpowiednio ok. 11% w badaniu DAPA-HF oraz ok. 18% w badaniu EMPEROR-Reduced. Z uwagi na powyższe ograniczenia, uzyskane wyniki analiz post-hoc należy interpretować z ostrożnością.

- *W ramach porównania dla optymalnego leczenia farmakologicznego z ARNI vs optymalnego leczenia farmakologicznego bez ARNI włączono 4 publikacje, z czego 2 publikacje stanowią badania główne (EMPEROR-Reduced i DAPA-HF), zaś 2 publikacje stanowią analizy post-hoc (publikacje Packer 2021 oraz Solomon 2020). W niniejszej analizie skuteczność, jakość życia oraz bezpieczeństwa leczenia analizowano na podstawie jedynie analiz post-hoc, zatem w zakresie oceny ryzyka błędu systematycznego oceniono punkty końcowe pochodzące z publikacji Packer 2021 oraz Solomon 2020. Ze względu na fakt, że oceniane punkty końcowe raportowano dla ramion nie poddanych uprzedniej randomizacji pod względem przydziału do grup leczonych względem stosowania ARNI, ocenę przeprowadzono z wykorzystaniem skali służącej do oceny badań nierandomizowanych (skala NOS).*

Zdaniem analityków Agencji z uwagi na fakt, iż badania DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced są badaniami randomizowanymi powinny zostać ocenione za pomocą narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Z tego względu analitycy przeprowadzili własną ocenę ww. badań.

- *Publikacje Solomon 2020 oraz Packer 2021 oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Należy podkreślić, że fakt ten wynikał z tego, że ocena przeprowadzona została za pomocą skali dotyczącej badań nierandomizowanych. Brak randomizacji pod względem przydziału do*

grup leczonych względem stosowania ARNI, dla których wyniki uwzględniono w niniejszej analizie należy uznać jako czynnik obniżający jakość dowodów w kontekście niniejszej analizy.

- Ocena siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE wykazała, że oceniane punkty końcowe uwzględnione w niniejszej analizie w ramach porównania dla optymalnego leczenia farmakologicznego z ARNI vs optymalnego leczenia farmakologicznego bez ARNI, tj. pochodzące z analiz post-hoc badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced, charakteryzuje bardzo niska jakość dowodów. Ocena uwzględniała brak randomizacji pod względem przydziału do grup leczonych względem stosowania ARNI jako główny czynnik obniżający jakość dowodów w kontekście niniejszej analizy. Należy podkreślić, że do analizy włączono również badanie PARADIGM-HF stanowiące badanie rejestracyjne porównujące sakubitryl/walsartan z enalaprem, którego siłę dowodów w skali GRADE oceniono jako wysoką.
- W zakresie zmiany parametrów życiowych i biomarkerów w przypadku części parametrów odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami. Należy jednakże podkreślić, że odnotowane średnie różnice są na poziomie błędów laboratoryjnych i nie cechuje ich znaczenie kliniczne. Wyniki dla opisanego punktu końcowego należy zatem traktować jako nieistotne klinicznie.
- W opisie charakterystyki pacjentów badania DAPA-HF znajduje się informacja sugerująca, że w ramieniu SGLT2i + ARNI część pacjentów otrzymywała równocześnie ACEi (0,8% pacjentów) lub ARB (3% pacjentów). Z punktu widzenia medycznego jest to przeciwwskazane połączenie, które wpływać na częstsze występowanie zdarzeń niepożądane w tym ramieniu.
- Włączone do niniejszej analizy opracowanie wtórne Huang 2023 charakteryzuje krytycznie niską jakość według skali AMSTAR 2.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Nie zidentyfikowano w AKL wnioskodawcy jak również w publikacjach badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduce informacji dotyczącej dawkowania leku Entresto.
- Jakość życia w badaniu PARADIGM-HF została oceniona po 8 miesiącach. Brak jest oceny jakości życia po całym okresie leczenia.
- Włączone do analizy klinicznej badania charakteryzują się stosunkowo krótkim okresem obserwacji (zakres mediany okresu obserwacji w 3 badaniach wyniósł od ok. 12 mies. do ok. 27 mies.). Z uwagi na fakt, iż przewlekła niewydolność serca wymaga leczenia do końca życia, brak wyników długoterminowych badań skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania sakubitrylu/walsartanu w skojarzeniu z OMT stanowi istotne ograniczenie.
- Agencja w ramach pisma ws. niespełnienia wymagań minimalnych wezwała wnioskodawcę do przeprowadzenia aktualizacji przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych w analizie klinicznej. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych nie odniósł się do prośby Agencji, jak również nie przeprowadził aktualizacji przeglądu. Analitycy Agencji zidentyfikowali w sposób niesystematyczny badania wtórne, a także pierwotne, których braku włączenia wnioskodawca nie uzasadnił (m.in. Haseeb 2023⁵, Jiang 2023⁶, Yang 2023⁷, Mo 2023⁸, Kim 2021⁹, Rahhal 2022¹⁰, Tian 2022¹¹). Powyższe stanowi poważne ograniczenie AKL.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 8.2 AKL wnioskodawcy):

- Głównym ograniczeniem analizy jest brak zidentyfikowanych badań dotyczących stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego z sakubitrylem/walsartanem porównanego z optymalnym

⁵ https://assets.cureus.com/uploads/review_article/pdf/143910/20230419-3512-1yzv6xv.pdf (data dostępu: 29.08.2023 r.)

⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10073490/pdf/fcvm-10-1097066.pdf> (data dostępu: 29.08.2023 r.)

⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36475871/> (data dostępu: 29.08.2023 r.)

⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37465885/> (data dostępu: 29.08.2023 r.)

⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34125356/> (data dostępu: 29.08.2023 r.)

¹⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36170910/> (data dostępu: 29.08.2023 r.)

¹¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35915995/> (data dostępu: 29.08.2023 r.)

leczeniem farmakologicznym z ACEi. Ze względu na fakt, iż zidentyfikowane badanie PARADIGM-HF dotyczy stosowania leczenia farmakologicznego, które nie jest zgodne z aktualnie obowiązującą definicją optymalnego leczenia zgodną z wytycznymi ESC 2021 oraz PTK 2021, w analizie przedstawiono dodatkowo wyniki porównania dla optymalnego leczenia farmakologicznego z ARNI vs optymalnego leczenia farmakologicznego bez ARNI. Brak uwzględnienia optymalnego leczenia farmakologicznego w badaniu PARADIGM-HF wynika z faktu, że badanie pochodzi z 2014 roku i odnosiło się do obowiązującego na tamten czas leczenia optymalnego (nieuwzględniającego wówczas SGLT2i). Uwzględnienie w niniejszej analizie dodatkowo porównania dla optymalnego leczenia farmakologicznego (tj. uwzględniającego SGLT2i) z ARNI vs optymalnego leczenia farmakologicznego bez ARNI ma na celu wykazanie niezależnego efektu związanego z zastosowaniem SGLT2i oraz ARNI.

Zdaniem wnioskodawcy badanie PARADIGM-HF nie odpowiada aktualnym zaleceniom wytycznych klinicznych oraz praktyce klinicznej w Polsce z uwagi na nieuwzględnienie leków z grupy SGLT2 jako składowej optymalnego leczenia farmakologicznego. Niemniej należy zaznaczyć, iż zgodnie z opinią ankietowanych przez Agencję ekspertów, obecnie w praktyce klinicznej jedynie część pacjentów stosuje floszyny jako składową optymalnego leczenia farmakologicznego (20%-50%) z tego względu badanie PARADIGM-HF stanowi praktykę kliniczną dla znacznej części pacjentów w Polsce i stanowi istotny dowód analizy klinicznej. Nie zidentyfikowano ani jednej publikacji dotyczącej efektywności praktycznej ocenianej interwencji, przez co brak jest odniesienia do rzeczywistej praktyki klinicznej dla wyników z badań.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Zidentyfikowano niespójność w zakresie wybranych komparatorów pomiędzy analizami. W ramach AKL i AE wnioskodawca wskazuje, iż obranym komparatorem jest optymalne leczenie farmakologiczne z ACEi, podczas gdy w ramach APD oraz BIA wskazuje, iż komparatorem jest terapia lekami z grupy ACEi. Ponadto w ramach AKL i AE wnioskodawca wskazując optymalne leczenie farmakologiczne nie uwzględnia leków z grupy ARB, które również stanowią komparator dla ocenianej interwencji. Szczegółowa dyskusja dotycząca wyboru komparatora znajduje się w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy post-hoc badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced. W sposób skrótowy zaprezentowano również wyniki badania PARADIGM-HF, które zostały szczegółowo zaprezentowane w AWA Entresto z 2016 r.

Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

- Wyniki analiz post-hoc: SAKU/WAL + OMT uwzględniające iSGLT2 vs OMT uwzględniające iSGLT2

Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (pierwszorzędowy punkt końcowy)

Wyniki analizy post-hoc badania DAPA-HF nie wykazały IS różnic między ramieniem sakubitryl/walsartan (SAKU/WAL) + dapagliflozyna (DAPA) + optymalne leczenie farmakologiczne (OMT) a DAPA +OMT w zakresie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, natomiast wyniki analizy post-hoc badania EMPEROR-Reduced wykazały, że zastosowanie SAKU/WAL+EMPA+OMT związane jest z IS mniejszą szansą wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 31% w porównaniu do ramienia EMPA+OMT. Niemniej po przeprowadzeniu metaanalizy wyników ww. badań nie wykazano IS różnic w zakresie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca dla porównania z SAKU/WAL+ SGLT2 +OMT w porównaniu do ramienia z zastosowaniem leku z grupy SGLT2+OMT. Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca

Punkt końcowy	Źródło	SAKU/WAL + SGLT2* +OMT n/N (%)	SGLT2* + OMT n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNTB (95% CI)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca	DAPA-HF	41/250 (16,4)	345/2123 (16,3)	1,01 (0,71; 1,44) p=0,952	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,952	-
	EMPEROR-Reduced	51/340 (15,0)	310/1523 (20,4)	0,69 (0,50; 0,95) p=0,025	-0,05 (-0,10; -0,01) p=0,015	18,68 (10,36; 94,88)
	Metaanaliza			0,83 (0,57; 1,21) p=0,327	-0,03 (-0,08; 0,03) p=0,322	26,13 (16,42; 63,91)

* lek z grupy SGLT2 zastosowany w badaniu DAPA-HF to dapagliflozyna, a w badaniu EMPEROR-Reduced to empagliflozyna

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*), OMT – optymalne leczenie farmakologiczne, OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), SAKU/WAL – sakubityryl + walsartan, SGLT2 – inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (ang. *sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors*)

Zgon

Wyniki analizy post-hoc badania DAPA-HF nie wykazały IS różnic między ramieniem sakubityryl/walsartan (SAKU/WAL) + DAPA+ optymalne leczenie farmakologiczne (OMT) a DAPA +OMT w zakresie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, natomiast wyniki post-hoc badania EMPEROR-Reduced wykazały że zastosowanie SAKU/WAL+EMPA+OMT związane jest z IS mniejszą szansą wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 46% w porównaniu do ramienia EMPA+OMT. Podobny wynik uzyskano po przeprowadzeniu metaanalizy wyników ww. badań. Metaanaliza badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced wykazała, że zastosowanie SAKU/WAL+SGLT2+OMT związane jest z IS mniejszą szansą wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 39% w porównaniu do ramienia z zastosowaniem leku z grupy SGLT2+OMT.

Ponadto wyniki analizy post-hoc badania DAPA-HF nie wykazały IS różnic między ramieniem SAKU/WAL + DAPA+ OMT a DAPA +OMT w zakresie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, natomiast wyniki analizy post-hoc badania EMPEROR-Reduced wykazały, że zastosowanie SAKU/WAL+EMPA+OMT związane jest z IS mniejszą szansą wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 37% w porównaniu do ramienia EMPA+OMT. Również metaanaliza analiz post-hoc DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced wykazała, że zastosowanie SAKU/WAL+SGLT2+ OMT związane jest z IS mniejszą szansą wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 31% w porównaniu do ramienia z zastosowaniem leku z grupy SGLT2+OMT. Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych/ z jakiegokolwiek przyczyny

Punkt końcowy	Źródło	SAKU/WAL + SGLT2* +OMT n/N (%)	SGLT2* + OMT n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNTB (95% CI)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	DAPA-HF	18/250 (7,2)	209/2123 (9,8)	0,71 (0,43; 1,17) p=0,181	0,03 (-0,06; 0,01) p=0,133	-
	EMPEROR-Reduced	21/340 (6,2)	166/1523 (10,9)	0,54 (0,34; 0,86) p=0,010	-0,05 (-0,08; -0,02) p=0,002	21,17 (12,95; 58,02)
	Metaanaliza			0,61 (0,43; 0,86) p=0,005	-0,04 (-0,06; -0,02) p=0,001	26,13 (16,42; 63,91)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	DAPA-HF	24/250 (9,6)	252/2123 (11,9)	0,79 (0,51; 1,23) p=0,291	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,254	-
	EMPEROR-Reduced	32/340 (9,4)	217/1523 (14,2)	0,63 (0,42; 0,92) p=0,019	-0,05 (-0,08; -0,01) p=0,008	20,68 (11,90; 78,70)
	Metaanaliza			0,69 (0,52; 0,93) p=0,014	-0,04 (-0,06; -0,01) p=0,006	27,26 (15,87; 96,50)

* lek z grupy SGLT2 zastosowany w badaniu DAPA-HF to dapagliflozyna, a w badaniu EMPEROR-Reduced to empagliflozyna

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*), OMT – optymalne leczenie

farmakologiczne, OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), SAKU/WAL – sakubityryl + walsartan, SGLT2 – inhibitory kotransporteru glukozy-sodowego 2 (ang. *sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors*)

Jakość życia

Wyniki badania DAPA-HF wskazują, że zastosowanie SAKU/WAL + SGLT2 + OMT w porównaniu z SGLT2 + OMT związane jest z brakiem IS różnic w zakresie wzrostu/redukcji wyniku w skali KCCQ-TSS ≥ 5 , jak również w zakresie średniej zmiany wyniku w skali KCCQ-TSS. Ponadto uzyskane wyniki nie były również istotne klinicznie. Szczegółowe dane zawarto w poniższych tabelach.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – wyniki jakości życia – wzrost/ redukcja wyniku w KCCQ-TSS w 8. miesiącu

Punkt końcowy	Źródło	SAKU/WAL + SGLT2* + OMT n/N (%)	SGLT2* + OMT n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNTB (95% CI)
Wzrost wyniku w KCCQ-TSS ≥ 5 w 8. miesiącu	DAPA-HF	151,5/250 (60,6%)	1231/2123 (58,0%)	1,11 (0,85; 1,46) p=0,428	0,03 (-0,04; 0,09) p=0,424	-
Redukcja wyniku w KCCQ-TSS ≥ 5 w 8. miesiącu		66/250 (26,4%)	535/2123 (25,2%)	1,06 (0,79; 1,43) p=0,680	0,01 (-0,05; 0,07) p=0,683	-

* lek z grupy SGLT2 zastosowany w badaniu DAPA-HF to dapagliflozyna, a w badaniu EMPEROR-Reduced to empagliflozyna

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), KCCQ-TSS – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Total Symptom Score, NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*), OMT – optymalne leczenie farmakologiczne, OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), SAKU/WAL – sakubityryl + walsartan, SGLT2 – inhibitory kotransporteru glukozy-sodowego 2 (ang. *sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors*)

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – wyniki jakości życia – średnia zmiana wyniku w KCCQ-TSS w 8. miesiącu

Punkt końcowy	Źródło	SAKU/WAL + SGLT2* + OMT n/N (%)		SGLT2* + OMT		MD/WMD (95%CI) wartość p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Średnia zmiana wyniku KCCQ-TSS w 8. miesiącu	DAPA-HF	250	4,20 (295,67)	2123	6,30 (857,01)	-2,10 (-53,79; 49,59) p=0,936

* lek z grupy SGLT2 zastosowany w badaniu DAPA-HF to dapagliflozyna, a w badaniu EMPEROR-Reduced to empagliflozyna

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), KCCQ-TSS – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Total Symptom Score, OMT – optymalne leczenie farmakologiczne, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*), SAKU/WAL – sakubityryl + walsartan, SGLT2 – inhibitory kotransporteru glukozy-sodowego 2 (ang. *sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors*)

Pozostałe punkty końcowe

Zgodnie z wynikami badania EMPEROR-Reduced wykazano, że zastosowanie SAKU/WAL + EMPA+OMT w porównaniu z EMPA+OMT, związane jest z IS niższą szansą wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub nagłej lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca o 33%. W zakresie odetka pacjentów osiągających pierwszą hospitalizację z powodu niewydolności serca wymagającą dożylnych leków inotropowych lub wazopresyjnych lub mechanicznego wspomaganie krążenia lub interwencji chirurgicznej, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących SAKU/WAL+EMPA +OMT w porównaniu do grupy stosującej EMPA+OMT, w zakresie różnicy ryzyka (RD), zaś w zakresie ilorazu szans (OR) wynik znajdował się na granicy istotności statystycznej. W zakresie pozostałych punktów końcowych nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badań. Szczegółowe wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – pozostałe punkty końcowe – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	Źródło	SAKU/WAL + SGLT2* + OMT n/N (%)	SGLT2* + OMT n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNTB (95% CI)
Hospitalizacja/wizyta z powodu niewydolności serca	EMPEROR-Reduced	70/340 (20,6%)	318/1523 (20,9%)	0,98 (0,73; 1,31) p=0,905	0,00 (-0,05; 0,04) p=0,904	-
Nawracająca hospitalizacja z powodu niewydolności serca	DAPA-HF	64/250 (25,6%)	503/2123 (23,7%)	1,11 (0,82; 1,50) p=0,504	1,91 (-3,80; 7,61) p=0,512	-

Punkt końcowy	Źródło	SAKU/WAL + SGLT2* + OMT n/N (%)	SGLT2* + OMT n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNTB (95% CI)
lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych						
Złożony wynik nerkowy**	DAPA-HF	6/250 (2,4%)	22/2123 (1,0%)	2,35 (0,94; 5,85) p=0,067	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,169	
	EMPEROR-Reduced	3/340 (0,9%)	27/1523 (1,8%)	0,49 (0,15; 1,64) p=0,248	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,144	-
	Metaanaliza			1,13 (0,23; 5,48) p=0,881	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,9217	-
Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca	DAPA-HF	30/250 (12,0%)	207/2123 (9,8%)	1,26 (0,84; 1,90) p=0,263	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,296	-
	EMPEROR-Reduced	40/340 (11,8%)	206/1523 (13,5%)	0,85 (0,59; 1,22) p=0,386	-0,02 (-0,06; 0,02) p=0,368	-
	Metaanaliza			1,00 (0,76; 1,31) p=0,899	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,943	-
Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca wymagająca dożylnych leków inotropowych lub wazopresyjnych lub mechanicznego wspomaganie krążenia lub interwencji chirurgicznej	EMPEROR-Reduced	16/340 (4,7%)	118/1523 (7,7%)	0,59 (0,34; 1,00) p=0,052	-0,03 (-0,06; 0,00) p=0,023	32,87 (17,66; 237,55)
Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca wymagająca przyjęcia na oddział kardiologiczny lub oddział intensywnej terapii	EMPEROR-Reduced	17/340 (5,0%)	72/1523 (4,7%)	1,06 (0,62; 1,82) p=0,831	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,834	-
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub nagłej lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca	EMPEROR-Reduced	51/340 (15,0%)	318/1523 (20,9%)	0,67 (0,48; 0,92) p=0,014	-0,06 (-0,10; -0,02) p=0,007	17,01 (9,81; 63,69)

* lek z grupy SGLT2 zastosowany w badaniu DAPA-HF to dapagliflozyna, a w badaniu EMPEROR-Reduced to empagliflozyna

** definicja punktu w badaniu EMPEROR-Reduced – przewlekła dializa lub przeszczep nerki lub utrzymująca się redukcja wartości eGFR wynosząca $\geq 40\%$ lub utrzymująca się wartością eGFR < 15 ml/min/1,73 m² u pacjentów z wyjściową wartością eGFR wynoszącą ≥ 30 ml/min/1,73 m² lub utrzymująca się wartością eGFR < 10 ml/min/1,73 m² u osób z wyjściową wartością eGFR < 30 ml/min/1,73 m²;

definicja punktu w badaniu DAPA-HF – utrzymująca się redukcja wartości eGFR $\geq 50\%$, schyłkowa niewydolność nerek (zdefiniowana jako utrzymujący się ≥ 28 dni) poziom eGFR < 15 ml/min/1,73 m², przedłużona dializa lub przeszczep nerki) lub śmierć z powodu niewydolności nerek.

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*), OMT – optymalne leczenie farmakologiczne, OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), SAKU/WAL – sakubityryl + walsartan, SGLT2 – inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (ang. *sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors*)

Wyniki badania EMPEROR-Reduced wskazują, że zastosowanie SAKU/WAL+EMPA+ OMT w porównaniu z EMPA+OMT związane jest z IS spadkiem średniej różnicy w zakresie zmiany stężenia kwasu moczowego w 52. tygodniu leczenia. Z kolei wyniki badania DAPA-HF wykazały, że zastosowanie SAKU+DAPA+OMT w porównaniu z DAPA+OMT jest związane z IS wzrostem poziomu kreatyniny w ok. 34. tygodniu oraz z IS spadkiem poziomu potasu w ok. 34. tygodniu. W zakresie pozostałych punktów końcowych nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badań. Dane w zakresie zmiany ciśnienia skurczowego w 4. i 34. tygodniu zawiera AKL wnioskodawcy na str. 53. Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – – pozostałe punkty końcowe – dane ciągłe

Punkt końcowy	Źródło	SAKU/WAL + SGLT2* + OMT		SGLT2* + OMT		MD/WMD (95%CI) wartość p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Dynamika zmiany wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) [ml/min/1,73m ² /rok].	EMPEROR-Reduced	340	-0,20 (11,06)	1 523	-0,60 (7,81)	0,40 (-0,84; 1,64) p=0,527

Punkt końcowy	Źródło	SAKU/WAL + SGLT2* + OMT		SGLT2* + OMT		MD/WMD (95%CI) wartość p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Zmiana ciśnienia skurczowego w 52. tygodniu [mm Hg] **			-2,10 (18,44)		-2,40 (15,61)	0,30 (-1,81; 2,41) p=0,781
Zmiana masy ciała w 52. tygodniu [kg]			-0,81 (5,72)		-0,71 (5,46)	-0,10 (-0,77; 0,57) p=0,769
Zmiana hemoglobiny glikowanej w 52. tygodniu [%]		162	-0,21 (1,27)	765	-0,30 (1,38)	0,09 (-0,13; 0,31) p=0,421
Zmiana stężenia kwasu moczowego w 52. tygodniu [mg/ml]		340	-1,17 (1,84)	1 523	-0,92 (1,95)	-0,25 (-0,47; -0,03) p=0,026
Zmiana NT-proBNP w 52. tygodniu [współczynnik średnich geometrycznych]			0,77 (0,75)		0,74 (0,70)	0,03 (-0,06; 0,12) p=0,501
Zmiana hematokrytów 52. tygodniu [%]			1,69 (4,43)		2,04 (4,29)	-0,35 (-0,87; 0,17) p=0,185
Zmiana poziomu kreatyniny w ok. 34. tygodniu (8. miesiącu) [mmol/l]		DAPA-HF	250	2123	0,09 (0,20)	0,03 (0,00; 0,06) p=0,025
Zmiana poziomu potasu w ok. 34. tygodniu (8. miesiącu) [mmol/l]	0,08 (0,50)				-0,08 (-0,14; -0,01) p=0,021	

* lek z grupy SGLT2 zastosowany w badaniu DAPA-HF to dapagliflozyna, a w badaniu EMPEROR-Reduced to empagliflozyna

** skorygowano w oparciu o publikację Packer 2021, w AKL wnioskodawcy (str. 53) błędnie wskazano, iż są to dane z 34. tygodnia zamiast 52. tygodnia

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), OMT – optymalne leczenie farmakologiczne, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*), SAKU/WAL – sakubityryl + walsartan, SGLT2 – inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (ang. *sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors*)

- Wyniki badania PARADIGM-HF

Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (pierwszorzędowy punkt końcowy)

Wyniki badania PARADIGM-HF wykazały, że zastosowanie SAKU/WAL w porównaniu z substancją czynną enalapril związane jest z IS redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 20%. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca

Punkt końcowy	SAKU/WAL n/N (%)	Enalapril (ACEi) n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	HR (95% CI) wartość p	NNTB (95% CI)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca	914/4187 (21,8)	1117/4212 (26,5)	0,77 (0,70; 0,86) p<0,001	-0,05 (-0,07; -0,03) p<0,001	0,80 (0,73; 0,87) p<0,001	21,32 (15,34; 34,95)

Skróty: ACEi – Inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*), NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), SAKU/WAL – sakubityryl + walsartan

Zgon

Wyniki badania PARADIGM-HF wykazały, że zastosowanie SAKU/WAL w porównaniu z enalaprilem związane jest z IS redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z jakiegokolwiek przyczyny o odpowiednio 20% i 16%. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych/ z jakiegokolwiek przyczyny

Punkt końcowy	SAKU/WAL n/N (%)	Enalapril (ACEi) n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	HR (95% CI) wartość p	NNTB (95% CI)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	558/4187 (13,3)	693/4212 (16,5)	0,78 (0,69; 0,88) p<0,001	-0,03 (-0,05; - 0,02) p<0,001	0,80 (0,71; 0,89) p<0,001	31,99 (21,52; 62,31)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	711/4187 (17,0)	835/4212 (19,8)	0,83 (0,74; 0,92) p<0,001	-0,03 (-0,04; - 0,01) p=0,001	0,84 (0,76; 0,93) p<0,001	35,17(22,23; 84,25)

Skróty: ACEi – Inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*), NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), SAKU/WAL – sakubityryl + walsartan

Jakość życia

Wyniki badania PARADIGM-HF wykazały, że zastosowanie SAKU/WAL w porównaniu z enalapriem związane jest z IS wzrostem średniego wyniku jakości życia wg skali KCCQ-CSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score) o 1,64 punktu w 8. miesiącu leczenia. Niemniej uzyskany wynik nie był istotny klinicznie. Szczegółowe dane zawarto poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia mierzona w skali Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score (KCCQ-CSS) w 8. miesiącu

Punkt końcowy	SAKU/WA		ACE		MD/WMD (95%CI) wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Średnia zmiana wyniku KCCQ-CSS	4 187	-2,99 (23,29)	4 212	-4,63 (23,36)	1,64 (0,642; 2,637) p=0,0013

Skróty: ACEi – Inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), KCCQ-CSS – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score, MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*), SAKU/WAL – sakubityryl + walsartan, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); SGLT2 – inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (ang. *sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors*)

Pozostałe punkty końcowe

Wyniki badania PARADIGM-HF wykazały, że zastosowanie SAKU/WAL w porównaniu lekiem Enalapril związane jest z IS redukcją ryzyka wystąpienia złożonego wyniku nerkowego (tj. pogorszenie czynności nerek, czyli schyłkowa niewydolność nerek lub $\geq 50\%$ redukcja szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) od wartości przy randomizacji lub spadek wartości eGFR o ponad 30 ml/min/1,73 m² do mniej niż 60 ml/min/1,73 m²) o 14%. Nie wykazano natomiast IS różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie wystąpienia pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności – pozostałe punkty końcowe – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	SAKU/WAL n/N (%)	Enalapril (ACEi) n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	HR (95% CI) wartość p	NNTB (95% CI)
Złożony wynik nerkowy*	94/4187 (2,2)	108/4212 (2,6)	0,87 (0,66; 1,15) p=0,340	-0,00 (-0,01; 0,00) p=0,340	0,86 (0,65–1,13) p=0,28	-
Pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca	537/4187 (12,8)	658/4212 (15,6)	0,79 (0,70; 0,90) p=0,0002	-0,03 (-0,04; -0,01) p=0,000	0,79 (0,71–0,89) p<0,001	35,76 (23,31; 76,69)

* Definicja punktu końcowego: pogorszenie czynności nerek czyli schyłkową niewydolność nerek lub $\geq 50\%$ redukcję szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) od wartości przy randomizacji lub spadek wartości eGFR o ponad 30 ml/min/1,73 m² do mniej niż 60 ml/min/1,73 m²

Skróty: ACEi – inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*), NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), SAKU/WAL – sakubityryl + walsartan

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza post-hoc: SAKU/WAL + OMT uwzględniające iSGLT2 vs OMT uwzględniające iSGLT2

Wyniki analizy post-hoc badania EMPEROR-Reduced wykazały, że zastosowanie SAKU/WAL+EMPA+OMT związane jest z IS większą szansą wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak:

- hipowolemia o 1,66 razy,
- objawowe nadciśnienie o 1,84 razy.

Wyniki analizy post-hoc badania DAPA-HF wykazały, że zastosowanie SAKU/WAL+EMPA+OMT związane jest z IS większą szansą wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak:

- hipowolemia o 1,55 razy,
- zdarzenia niepożądane związane z nerkami o 1,73 razy.

Należy jednak zaznaczyć, iż ww. punkty końcowe z analizy post-hoc badania DAPA-HF osiągnęły IS jedynie w zakresie OR, w zakresie RD wyniki były na progu IS.

Ponadto przeprowadzona metaanaliza badań EMPEROR-Reduced oraz DAPA-HF wykazała, że zastosowanie SAKU/WAL + SGLT2 + OMT w porównaniu z SGLT2 + OMT związane jest z IS większą szansą wystąpienia hipowolemii o 1,63 razy. W zakresie pozostałych punktów końcowych nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badań.

Co więcej zgodnie z analizą kliniczną wnioskodawcy ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu EMPEROR-Reduced występowały IS częściej w grupie SAKU/WAL+EMPA+OMT w porównaniu z EMPA+OMT. Iloraz szans dla ww. porównania wyniósł 6,68. Niemniej po weryfikacji analityków Agencji zgodnie z publikacją Packer 2021 ciężkie zdarzenia niepożądane w ramieniu EMPA+OMT wystąpiły u 631 (41,4%) pacjentów (N=1 523). Po uwzględnieniu powyższych danych skorygowane wartości OR i RD nie wykazały IS różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie analizowanego punktu końcowego. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa – analiza post-hoc badań EMPEROR-Reduced oraz DAPA-HF

Punkt końcowy	Źródło	SAKU/WAL + SGLT2* +OMT n/N (%)	SGLT2* + OMT n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI)	NNTH/NTTB (95% CI)
Ciężkie zdarzenia niepożądane¹²	EMPEROR-Reduced	141/340 (41,5)	146/1523 (9,6)*	6,68 (5,08; 8,80) p<0,001	-0,32 (0,26; 0,37) p<0,001	3,14 (2,68; 3,78) (NNTH)
Hipowolemia	DAPA-HF	27/250 (10,8)	151/2118 (7,1)	1,58 (1,02; 2,43) p=0,039	0,04 (0,00; 0,08) p=0,072	27,24 (303,12; 13,04) (NNTH)
	EMPEROR-Reduced	51/340 (15,0)	146/1523 (9,6)	1,66 (1,18; 2,35) p=0,004	0,05 (0,01; 0,09) p=0,009	18,47 (10,54; 74,61) (NNTH)
	Metaanaliza			1,63 (1,25; 2,13) p<0,001	0,05 (0,02; 0,08) p=0,002	22,09 (13,55; 59,80) (NNTH)
Niedociśnienie	EMPEROR-Reduced	51/340 (15,0)	146/1523 (9,6)	1,66 (1,18; 2,35) p=0,004	0,05 (0,01; 0,09) p=0,009	18,47 (10,54; 74,61) (NNTH)
Objawowe niedociśnienie		30/340 (8,8)	76/1523 (5,0)	1,84 (1,19; 2,86) p=0,007	0,04 (0,01; 0,07) p=0,019	26,09 (14,20; 159,69) (NNTH)
Hiperkaliemia		20/340 (5,9)	89/1523 (5,8)	1,01 (0,61; 1,66) p=0,978	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,978	-
Zdarzenia niepożądane związane z nerkami	DAPA-HF	25/250 (10,0)	128/2118 (6,0)	1,73 (1,10; 2,71) p=0,017	0,04 (0,00; 0,08) p=0,044	25,27 (12,80; 982,91) (NNTH)
	EMPEROR-Reduced	32/340 (9,4)	143/1523 (9,4)	1,00 (0,67; 1,50) p=0,990	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,990	-
	Metaanaliza			1,30 (0,76; 2,22) p=0,331	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,337	-

¹² wnioskodawca niewłaściwie przetłumaczył angielski zwrot *serious adverse events* jako poważne zdarzenia niepożądane (ang. *severe adverse events*) zamiast ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*). Powyższy błąd został skorygowany w ramach AWA.

Punkt końcowy	Źródło	SAKU/WAL + SGLT2* + OMT n/N (%)	SGLT2* + OMT n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI)	NNTB/NNTA (95% CI)
Ostre uszkodzenie nerek	EMPEROR-Reduced	10/340 (2,9)	25/1523 (1,6)	1,82 (0,86; 3,82) p=0,116	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,181	-
Złamanie	DAPA-HF	6/250 (2,4)	43/2118 (2,0)	1,19 (0,50; 2,82) p=0,698	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,716	-

* zgodnie z publikacją Packer 2021 ciężkie zdarzenia niepożądane w ramieniu EMPA+OMT wystąpiły u 631 (41,4%) pacjentów (N=1 523), po uwzględnieniu powyższych danych skorygowane wartości OR i RD wyniosły: OR= 1,00 (95%CI: 0,79; 1,27), p=0,9894, RD=0,04 (95%CI: -5,75; 5,83), p=0,9894).

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*), NNTA – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*), OMT – optymalne leczenie farmakologiczne, OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), SAKU/WAL – sakubitryl + walsartan, SGLT2 – inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (ang. *sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors*)

- Wyniki badania PARADIGM-HF

Ciężkie zdarzenia niepożądane¹³

W poniższej tabeli zaprezentowano ciężkie zdarzenia niepożądane (dane pochodzące z suplementu AKL wnioskodawcy), które wystąpiły u co najmniej 3% pacjentów w którymkolwiek z ramion. Pozostałe punkty końcowe przedstawiono w AKL wnioskodawcy na str. 37-38.

Zastosowanie SAKU/WAL w porównaniu z produktem enalapril związane było z IS mniejszą szansą występowania co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego o 17%. Ciężkie zdarzenia niepożądane takie jak niewydolność serca, zapalenie płuc, przewlekła niewydolność serca czy też zastoinowa niewydolność serca występowały rzadziej w ramieniu SAKU/WAL w porównaniu z enalaprilem, niemniej wyniki te nie osiągnęły progu istotności statystycznej. Szczegółowe dane zawarto poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 3% pacjentów w którymkolwiek z ramion

Punkt końcowy	SAKU/WAL n/N (%)	Enalapril (ACEi) n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI)	NNTB/NNTA (95% CI)
Co najmniej jedno ciężkiego zdarzenie niepożądane	1937/4203 (46,1)	2142/4229 (50,7)	0,83 (0,76; 0,91) p=0,0000	-0,05 (-0,07; -0,02) p=0,000	21,91 (14,94; 41,10) (NNTB)
Niewydolność serca	588/4203 (14,0)	649/4229 (15,3)	0,90 (0,80; 1,01) p=0,0785	-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,078	-
Zapalenie płuc	155/4203 (3,7)	181/4229 (4,3)	0,86 (0,69; 1,07) p=0,1649	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,164	-
Przewlekła niewydolność serca	112/4203 (2,7)	135/4229 (3,2)	0,83 (0,64; 1,07) p=0,1515	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,151	-
Zastoinowa niewydolność serca	112/4203 (2,7)	140/4229 (3,3)	0,80 (0,62; 1,03) p=0,0822	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,082	-

Skróty: ACEi – Inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*), NNTA – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), SAKU/WAL – sakubitryl + walsartan

Poszczególne zdarzenia niepożądane

W poniższej tabeli zaprezentowano poszczególne zdarzenia niepożądane (dane pochodzące z suplementu AKL wnioskodawcy), które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w którymkolwiek z ramion. Pozostałe zdarzenia niepożądane zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 37 -38.

¹³ wnioskodawca niewłaściwie przetłumaczył angielski zwrot *serious adverse events* jako poważne zdarzenia niepożądane (ang. *severe adverse events*) zamiast ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*). Powyższy błąd został skorygowany w ramach AWA.

Zastosowanie SAKU/WAL w porównaniu z produktem enalapril związane było z IS większą szansą występowania takich zdarzeń jak:

- hipotensja o 1,57 razy,
- zawroty głowy i 1,32 razy,
- objawowe nadciśnienie o 1,61 razy.

Ponadto zastosowanie SAKU/WAL w porównaniu z enalapriem związane było z IS mniejszą szansą występowania takich zdarzeń jak:

- niewydolność serca o 14%,
- hiperkaliemia o 19%,
- zaburzenia czynności nerek (wynik na pograniczu progu IS) o 13%,
- kaszel o 23% na podstawie danych z publikacji, oraz o 33% na podstawie suplementu,
- duszność o 32%,
- zapalenie oskrzeli o 19% (wynik na pograniczu progu IS),
- podwyższona kreatynina w surowicy $\geq 2,5$ mg/dl o 27%,
- podwyższone stężenie potasu w surowicy $>6,0$ mmol/litr o 24%.

W zakresie pozostałych punktów końcowych nie wykazano IS różnic pomiędzy SAKU/WAL, a lekiem Enalapril.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa - poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów

Punkt końcowy	SAKU/WAL n/N (%)	Enalapril (ACEi) n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNTH (95% CI)
Dane z suplementu					
Co najmniej jedno AE	3419/4203 (81,3%)	3503/4229 (82,8%)	0,90 (0,81; 1,01) p=0,0752	-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,075	-
Hipotensja	740/4203 (17,6%)	506/4229 (12,0%)	1,57 (1,39; 1,78) p=0,0000	0,06 (0,04; 0,07) p=0,000	17,73 (13,98; 24,21) (NNTH)
Niewydolność serca	730/4203 (17,4%)	832/4229 (19,7%)	0,86 (0,77; 0,96) p=0,0065	-0,02 (-0,04; -0,01) p=0,006	43,38 (25,24; 154,41) (NNTB)
Hiperkaliemia	488/4203 (11,6%)	592/4229 (14,0%)	0,81 (0,71; 0,92) p=0,0011	-0,02 (-0,04; -0,01) p=0,001	41,88 (26,22; 103,90) (NNTB)
Zaburzenia czynności nerek	426/4203 (10,1%)	487/4229 (11,5%)	0,87 (0,76; 0,99) p=0,0416	-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,041	72,46 (36,95; 1846,30) (NNTB)
Kaszel	369/4203 (8,8%)	533/4229 (12,6%)	0,67 (0,58; 0,77) p=0,0000	-0,04 (-0,05; -0,03) p=0,000	26,15 (19,45; 39,88) (NNTB)
Zawroty głowy	266/4203 (6,3%)	206/4229 (4,9%)	1,32 (1,09; 1,59) p=0,0037	0,01 (0,00; 0,02) p=0,004	68,60 (41,00; 209,88) (NNTH)
Migotanie przedsionków	251/4203 (6,0%)	236/4229 (5,6%)	1,07 (0,89; 1,29) p=0,4412	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,441	-
Zapalenie płuc	227/4203 (5,4%)	237/4229 (5,6%)	0,96 (0,80; 1,16) p=0,6824	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,682	-
Obrzęk obwodowy	215/4203 (5,1%)	213/4229 (5,0%)	1,02 (0,84; 1,23) p=0,8692	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,869	-
Duszność	213/4203 (5,1%)	306/4229 (7,2%)	0,68 (0,57; 0,82) p=0,0000	-0,02 (-0,03; -0,01) p=0,000	46,13 (31,32; 87,45) NNTB
Zapalenie oskrzeli	183/4203 (4,4%)	224/4229 (5,3%)	0,81 (0,67; 0,99) p=0,0438	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,043	106,08 (53,84; 3542,35) NNTB
Dane z publikacji głównej					

Punkt końcowy	SAKU/WAL n/N (%)	Enalapril (ACEi) n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNTH (95% CI)
Podwyższona kreatynina w surowicy $\geq 2,5$ mg/dl	139/4187 (3,3%)	188/4212 (4,5%)	0,73 (0,59; 0,92) p=0,0069	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,007	87,44 (50,75; 315,50) (NNTB)
Objawowe niedociśnienie	588/4187 (14,0%)	388/4212 (9,2%)	1,61 (1,41; 1,84) p=0,0000	0,05 (0,03; 0,06) p=0,000	20,70 (16,13; 28,87) (NNTB)
Podwyższone stężenie potasu w surowicy $>5,5$ mmol/litr	674/4187 (16,1%)	727/4212 (17,3%)	0,92 (0,82; 1,03) p=0,1034	-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,153	-
Podwyższone stężenie potasu w surowicy $>6,0$ mmol/litr	181/4187 (4,3%)	236/4212 (5,6%)	0,76 (0,62; 0,93) p=0,0071	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,007	78,12 (45,28; 284,29) (NNTB)
Kaszel	474/4187 (11,3%)	601/4212 (14,3%)	0,77 (0,67; 0,87) p=0,0001	-0,03 (-0,04; -0,02) p=0,000	33,92 (22,86; 65,75) (NNTB)

Skróty: ACEi – Inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*), NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), SAKU/WAL – sakubitryl + walsartan

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził również poszerzoną analizę skuteczności i bezpieczeństwa o m.in. dane z Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków oraz o dane z międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Szczegóły zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 62-64.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

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

Informacje na podstawie ChPL

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u dorosłych podczas leczenia sakubitrylem/walsartanem były niedociśnienie (17,6%), hiperkaliemia (11,6%) i zaburzenia czynności nerek (10,1%). U pacjentów leczonych sakubitrylem/walsartanem zgłaszano również występowanie obrzęku naczynioruchowego (0,5%)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Leczenie skojarzone sakubitrylem/walsartanem z inhibitorem ACE jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia sakubitrylem/walsartanem do 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki inhibitora ACE. Po przerwaniu stosowania sakubitrylu/walsartanu nie wolno rozpoczynać leczenia inhibitorem ACE do 36 godzin od zażycia ostatniej dawki sakubitrylu/walsartanu
- Nie zaleca się leczenia skojarzonego sakubitrylem/walsartanem z bezpośrednimi inhibitorami reniny, takimi jak aliskiren. Leczenie skojarzone sakubitrylem/walsartanem z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²).
- Produkt leczniczy Entresto zawiera walsartan i dlatego należy go stosować jednocześnie z innymi produktami zawierającymi ARB.
- Nie należy rozpoczynać leczenia do chwili, gdy SBP wyniesie ≥ 100 mmHg u dorosłych pacjentów lub ≥ 5 -tego percentyla SBP dla wieku u dzieci i młodzieży. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z SBP poniżej tych wartości.
- Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ryzyko wystąpienia niedociśnienia jest większe.

- Stosowanie sakubitrylu/walsartanu może być związane z pogorszeniem czynności nerek. Ryzyko to może być dodatkowo zwiększone w przypadku odwodnienia lub jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).
- Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli stężenie potasu w surowicy jest $>5,4$ mmol/l u dorosłych pacjentów i $>3,3$ mmol/l u dzieci i młodzieży. Stosowanie sakubitrylu/walsartanu może być związane ze zwiększonym ryzykiem hiperkaliemii, chociaż może również wystąpić hipokaliemia.
- U pacjentów leczonych sakubitrylem/walsartanem zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego. Jeśli wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie sakubitrylu/walsartanu i rozpocząć odpowiednie leczenie oraz monitorowanie pacjenta aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Nie wolno wznawiać leczenia. (...) Pacjenci rasy czarnej są bardziej podatni na wystąpienie obrzęku naczynioruchowego.
- Sakubitryl/walsartan mogą zwiększać stężenie mocznika we krwi i stężenie kreatyniny w surowicy u pacjentów z obustronnym lub jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej i zaleca się monitorowanie czynności nerek.
- Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie sakubitrylem/walsartanem u pacjentów w IV klasie czynnościowej wg NYHA ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne w tej populacji.
- BNP nie jest właściwym biomarkerem niewydolności serca u pacjentów leczonych sakubitrylem/walsartanem, ponieważ jest on substratem neprylizyny.
- Doświadczenie kliniczne u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia B w skali Child-Pugh) lub z wartościami AST/ALT powyżej dwukrotności górnej granicy normy jest ograniczone. U tych pacjentów ekspozycja na lek może być zwiększona, a bezpieczeństwo stosowania nie zostało ustalone.
- Ze stosowaniem sakubitrylu/walsartanu wiązało się występowanie zdarzeń niepożądanych ze strony OUN takich jak omamy, paranoja i zaburzenia snu, które występowały w kontekście zaburzeń psychiatrycznych. Jeśli u pacjenta wystąpią takie zdarzenia, należy rozważyć zakończenie leczenia sakubitrylem/walsartanem.

EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Forxiga. Szczegółowe informacje zawiera AKL wnioskodawcy w Aneksie 13.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa zastosowania optymalnego leczenia farmakologicznego z sakubitrylem/walsartanem (Entresto) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania badań pierwotnych, do analizy głównej wnioskodawcy włączono 2 badania randomizowane DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced obejmujące zastosowanie dapagliflozyny/ empagliflozyny w porównaniu z placebo jako uzupełnienie zalecanej terapii u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową LVEF $\leq 40\%$ oraz dwie analizy post-hoc ww. badań. Ponadto do analizy włączono również randomizowane badanie rejestracyjne dla sakubitrylu + walsartanu – PARADIGM-HF (publikacja McMurray 2014), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Entresto w porównaniu z produktem enalapril u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową LVEF $\leq 40\%$.

Wyniki skuteczności analizy post-hoc SAKU/WAL + OMT uwzględniające iSGLT2 vs OMT uwzględniające iSGLT2

Wyniki analizy post-hoc badania DAPA-HF nie wykazały IS różnic między ramieniem sakubitryl/walsartan (SAKU/WAL) + dapagliflozyna (DAPA) + optymalne leczenie farmakologiczne (OMT) a DAPA +OMT w zakresie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszorzędowy punkt końcowy), natomiast wyniki analizy post-hoc badania EMPEROR-Reduced wykazały, że zastosowanie SAKU/WAL+EMPA+OMT związane jest z IS mniejszą szansą wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 31% w porównaniu do ramienia EMPA+OMT (OR=0,69 (95%CI: 0,50; 0,95), $p=0,025$). Niemniej po przeprowadzeniu metaanalizy wyników ww. badań nie wykazano IS różnic w zakresie zgonu z przyczyn sercowo naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca dla porównania z SAKU/WAL+ SGLT2 +OMT w porównaniu do ramienia z zastosowaniem leku z grupy SGLT2+OMT.

Wyniki analizy post-hoc badania DAPA-HF nie wykazały IS różnic między ramieniem SAKU/WAL + DAPA+ OMT a DAPA +OMT w zakresie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jak również w zakresie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Natomiast wyniki analizy post-hoc badania EMPEROR-Reduced wykazały, że zastosowanie SAKU/WAL+EMPA+OMT związane jest z IS mniejszą szansą wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 46% (OR= 0,54 (95%CI: 0,34; 0,86), p=0,010) w porównaniu do ramienia EMPA+OMT oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 37% (OR=0,63 (95%CI: 0,42; 0,92), p=0,019). Podobny wynik uzyskano po przeprowadzeniu metaanalizy wyników ww. badań. Metaanaliza badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced wykazała, że zastosowanie SAKU/WAL+SGLT2+OMT związane jest z IS mniejszą szansą wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 39% w porównaniu do ramienia z zastosowaniem leku z grupy SGLT2+OMT (OR=0,61 (95%CI: 0,43; 0,86), p=0,005) oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 31% (OR=0,69 (95%CI: 0,52; 0,93), p=0,014).

Wyniki badania DAPA-HF wskazują, że zastosowanie SAKU/WAL + SGLT2 + OMT w porównaniu z SGLT2 + OMT związane jest z brakiem IS różnic w zakresie wzrostu/redukcji wyniku w skali KSSQ-TSS ≥ 5 (sumaryczna ocena objawów), jak również w zakresie średniej zmiany wyniku w skali KCCQ-TSS. Ponadto uzyskane wyniki nie były również istotne klinicznie.

Wyniki skuteczności badania PARADIGM-HF

Wyniki badania PARADIGM-HF wykazały, że zastosowanie SAKU/WAL w porównaniu z enalaprilem związane jest z IS redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 20% (HR=0,80 (95%CI: 0,73–0,87), p<0,001). Ponadto wykazano również, że zastosowanie SAKU/WAL w porównaniu z komparatorem związane jest z IS redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z jakiegokolwiek przyczyny o odpowiednio 20% (HR=0,80 (95%CI: 0,71; 0,89), p<0,001) i 16% (HR=0,84 (95%CI: 0,76; 0,93) p<0,001). Co więcej zastosowanie SAKU/WAL związane jest z IS wzrostem średniego wyniku jakości życia wg skali KCCQ-CSS (sumaryczna ocena kliniczna) o 1,64 punktu w 8. miesiącu leczenia (WMD=1,64 (95%CI: 0,642; 2,637), p=0,0013). Niemniej uzyskany wynik nie był istotny klinicznie.

Wyniki bezpieczeństwa analizy post-hoc SAKU/WAL + OMT uwzględniające iSGLT2 vs OMT uwzględniające iSGLT2

Wyniki analizy post-hoc badania EMPEROR-Reduced wykazały, że zastosowanie SAKU/WAL+EMPA+OMT związane jest z IS większą szansą wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak:

- hipowolemia o 1,66 razy (OR=1,66 (95%CI: 1,18; 2,35), p=0,004),
- objawowe nadciśnienie o 1,84 razy (OR= 1,84 (95%CI: 1,19; 2,86), p=0,007).

Wyniki analizy post-hoc badania DAPA-HF wykazały, że zastosowanie SAKU/WAL+EMPA+OMT związane jest z IS większą szansą wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak:

- hipowolemia o 1,55 razy (OR= 1,58 (95%CI: 1,02; 2,43), p=0,039),
- zdarzenia niepożądane związane z nerkami o 1,73 razy (OR=1,73 (95%CI: 1,10; 2,71), p=0,017).

Należy jednak zaznaczyć, iż ww. punkty końcowe z analizy post-hoc badania DAPA-HF osiągnęły IS jedynie w zakresie OR, w zakresie RD wynik był na progu IS.

Ponadto przeprowadzona metaanaliza badań EMPEROR-Reduced oraz DAPA-HF wykazała, że zastosowanie SAKU/WAL + SGLT2 + OMT w porównaniu z SGLT2 + OMT związane jest z IS większą szansą wystąpienia hipowolemii o 1,63 razy (OR=1,63 (95%CI: 1,25; 2,13), p<0,001). W zakresie pozostałych punktów końcowych nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badań.

Wyniki bezpieczeństwa badania PARADIGM-HF

Zastosowanie SAKU/WAL w porównaniu z enalaprilem związane było z IS mniejszą szansą występowania co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego o 17% (OR=0,83 (95%CI: 0,76; 0,91), p=0,0000).

Zastosowanie SAKU/WAL związane było z IS większą szansą występowania takich zdarzeń jak:

- hipotensja o 1,57 razy (OR=1,57 (95%CI: 1,39; 1,78) p=0,0000),
- zawroty głowy i 1,32 razy (OR=1,32 (95%CI: 1,09; 1,59), p=0,0037),
- objawowe nadciśnienie o 1,61 razy (OR=1,61 (95%CI: 1,41; 1,84), p=0,0000).

Ponadto zastosowanie SAKU/WAL związane było z IS mniejszą szansą występowania takich zdarzeń jak:

- niewydolność serca o 14% (OR=0,86 (95%CI: 0,77; 0,96), p=0,0065),
- hiperkaliemia o 19% (OR=0,81 (95%CI: 0,71; 0,92), p=0,0011),
- zaburzenia czynności nerek (wynik na pograniczu prognozy IS) o 13% (OR=0,87 (95%CI: 0,76; 0,99), p=0,0416),
- kaszel o 23% na podstawie danych z publikacji (OR=0,77 (95%CI: 0,67; 0,87), p=0,0001), oraz o 33% na podstawie suplementu (OR=0,67 (95%CI: 0,58; 0,77), p=0,0000),
- duszność o 32% (OR=0,68 (95%CI: 0,57; 0,82), p=0,0000),
- zapalenie oskrzeli o 19% (wynik na pograniczu prognozy IS: OR=0,81 (95%CI: 0,67; 0,99), p=0,0438),
- podwyższona kreatynina w surowicy $\geq 2,5$ mg/dl o 27% (OR=0,73 (95%CI: 0,59; 0,92), p=0,0069),
- podwyższone stężenie potasu w surowicy $>6,0$ mmol/litr o 24% (OR=0,76 (95%CI: 0,62; 0,93), p=0,0071).

Głównym ograniczeniem AKL jest brak randomizowanych badań porównujących zastosowanie leku Entresto w skojarzeniu z optymalną terapią farmakologiczną (OMT) w porównaniu z OMT w pełni odpowiadającej wnioskowanej populacji. Zdaniem wnioskodawcy badanie rejestracyjne PARADIGM-HF nie odpowiada obecnej praktyce klinicznej z uwagi na brak zastosowania flozyn w ramach OMT. Z tego względu wnioskodawca włączył do raportu analizy post-hoc dwóch randomizowanych badań: DAPA-HF (obejmujące zastosowanie dapagliflozyny) oraz EMPEROR-Reduced (obejmujące zastosowanie empagliflozyny). Analiza w podgrupach ww. badań polegała na ocenie porównawczej zastosowania leku Entresto w skojarzeniu z lekiem z grupy SGLT2 + OMT vs SGLT2 + OMT. Należy jednak zaznaczyć, że ocena zastosowania sakubitrylu/walsartanu w skojarzeniu z lekami z grupy SGLT2 i OMT w porównaniu z SGLT2 + OMT nie była predefiniowana w protokole badań w związku z czym subpopulacja pacjentów stosujących lek Entresto stanowiła jedynie niewielką część populacji: odpowiednio ok. 11% (n=250) w badaniu DAPA-HF oraz ok. 18% (n=340) w badaniu EMPEROR-Reduced.

Niemniej należy zaznaczyć, iż zastosowanie flozyn w ramach optymalnej terapii farmakologicznej stanowi praktykę kliniczną jedynie u części pacjentów (20-50%). Z tego względu z tego względu badanie PARADIGM-HF stanowi praktykę kliniczną dla znacznej części pacjentów w Polsce i stanowi istotny dowód analizy klinicznej. W związku z powyższym biorąc pod uwagę również indywidualny charakter stosowanego leczenia u pacjentów z niewydolnością serca o obniżonej frakcji wyrzutowej, głównym ograniczeniem jest brak wysokiej jakości badań, odpowiadających w pełni wnioskowanej populacji.

Badanie wtórne

W ramach wyszukiwania badań wtórnych wnioskodawca włączył jedno badanie z metaanalizą Huang 2023. Celem badania wtórnego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitora receptora angiotensyny-neprylizyny (ARNI) w skojarzeniu z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego-2 (SGLT2) w porównaniu z monoterapią ARNI lub monoterapią inhibitorami SGLT2 u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF). W ramach badania wtórnego przeszukano 3 bazy Medline, Embase, oraz Cochrane Library z datą odcięcia 25 listopada 2021. Do metaanalizy włączono 4 badania: dwa RCT, do których włączono łącznie 1235 pacjentów, oraz dwa badania kohortowe, które obejmowały łącznie 751 pacjentów.

W ramach opisu wyników pominięto wyniki porównania zastosowania ARNI+SGLT2 vs ARNi w monoterapii, jak również nie przedstawiono wyników metaanaliz uwzględniających badania kohortowe. Wyniki metaanalizy badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced wykazały, że w porównaniu z monoterapią inhibitorami SGLT2, terapia skojarzona wiązała się ze zbliżonym ryzykiem złożonego punktu końcowego: pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR=0,86, (95% CI 0,63; 1,17), p=0,33). Zastosowanie terapii skojarzonej związane było z IS redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR=0,64, (95% CI 0,46; 0,87), p=0,005), jak również z IS redukcją ryzyka zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny (RR =0,72, (95% CI 0,55;0,94), p= 0,01). W zakresie analizy bezpieczeństwa wykazano, że ryzyko hipowolemii było IS wyższe w przypadku stosowania terapii skojarzonej (RR=1,55, (95% CI 1,22; 1,96), p<0,001). Wyniki uzyskane w badaniu wtórnym są spójne z wynikami uzyskanymi w ramach AKL.

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 elektroniczną 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 ekonomicznej wnioskodawcy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Entresto (sakubitryl/walsartan) finansowaniem w ramach refundacji aptecznej, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA) oraz kosztów-efektywności (CEA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję – lek Entresto (sakubitryl/walsartan) (terapia dodana do optymalnego leczenia farmakologicznego) porównano z kontynuacją optymalnego leczenia farmakologicznego z inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, wynoszący 30 lat.

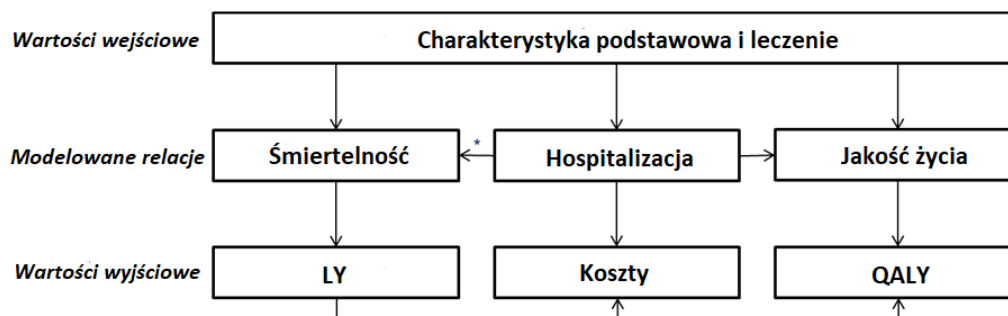
Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zagranicznego opracowanego w programie Microsoft Excel dostosowanego do warunków polskich (poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych).

Model skonstruowano jako dwustanowy model Markowa (stany zdefiniowane: „żywy” i „martwy”), z modelami regresji używanymi do przewidywania zdarzeń w ramach stanu zdrowia „żywy”. Model ma strukturę modelu kohortowego opartego na regresji – analiza regresji stosowana jest do przewidywania zdarzeń i wyników dla każdego ramienia w modelowanym horyzoncie czasowym.



Rysunek 2. Schemat modelu wnioskodawcy (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 2.2)

W analizie podstawowej nie uwzględniono przerwania leczenia, założenia dot. przerwania leczenia testowano w analizie wrażliwości.

Długość cyklu wynosi 1 miesiąc. Zastosowano korektę połowy cyklu.

Szczegóły struktury modelu opisano w rozdz. 2.2 AE wnioskodawcy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskowane wskazanie obejmuje populację dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

Charakterystyka grupy pacjentów w momencie włączenia do modelu jest oparta na wyjściowej charakterystyce populacji w badaniu PARADIGM-HF.

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów uwzględnione w modelu zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 30. Charakterystyka podstawowa pacjentów uwzględniona w modelu (źródło: AE wnioskodawcy str. 8-9)

Skuteczność kliniczna

Uwzględnione w modelu AE wnioskodawcy dane kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych interwencji pochodziły z badania PARADIGM-HF.

W modelu wnioskodawcy uwzględniono występowanie następujących zdarzeń niepożądanych: niedociśnienie, kaszel, obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia oraz podwyższony poziom kreatyniny w surowicy. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.4 AE wnioskodawcy.

Śmiertelność

Śmiertelność sercowo-naczyniowa (ang. *cardiovascular*, CV) została oszacowana przy pomocy parametrycznych krzywych przeżycia wyznaczonych na podstawie wyników z badania PARADIGM-HF dla dożywotnego horyzontu czasowego. Do ekstrapolacji śmiertelności z powodu CV wybrano rozkład Gompertza, głównie na podstawie opinii ekspertów klinicznych, ze względu na to, że dla większości analizowanych rozkładów różnice między wartościami współczynników AIC i BIC były niewielkie. Śmiertelność non-CV została oszacowana na podstawie krajowych tablic życia skorygowanych o śmiertelność z powodu CV. Szczegóły założeń opisano w rozdz. 2.4.5.2 AE wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 1.7, 1.8, 2.6):

- koszty interwencji;
- początkowe koszty związane z dobozem dawki sakubitrylu/walsartanu (koszty miareczkowania);
- koszty komparatora;
- koszty hospitalizacji;
- koszty wykorzystania zasobów medycznych;
- koszty zdarzeń niepożądanych.

Koszty interwencji

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Entresto będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej, [REDAKTOWANE]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Koszty produktów leczniczych Entresto (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 1.7, 1.8)

Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	Odpłatność**	WDŚ [PLN]	Koszt NFZ [PLN]
[REDAKTOWANE]								
Entresto 24 mg/26 mg, 28 szt.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Entresto 49 mg/51 mg, 56 szt.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Entresto 97 mg/103 mg, 56 szt.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]								
Entresto 24 mg/26 mg, 28 szt.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Entresto 49 mg/51 mg, 56 szt.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Entresto 97 mg/103 mg, 56 szt.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

**Wnioskodawca przeprowadził dwa warianty oszacowań poziomu odpłatności [REDAKTOWANE]

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; [REDAKTOWANE]
UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Dawkowanie

Zgodnie z ChPL Entresto zalecana dawka sakubitrylu/walsartanu w niewydolności serca u dorosłych to 49 mg/51 mg podawane dwa razy na dobę przez 2-4 tygodnie, następnie dawkę należy podwoić do dawki docelowej – 97 mg/103 mg podawane 2 razy na dobę (w zależności od tolerancji pacjenta oraz szczególnych przypadków). W AE nie wskazano szczegółowego dawkowania leku, niemniej należy wskazać, iż w [REDAKTOWANE]

Tabela 32. Dzielne koszty terapii Entresto (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 2.6.1.2, 2.6.1.3)

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; [redacted]

Początkowe koszty związane z doбором dawki sakubitylu/walsartanu

W analizie uwzględniono jednorazowe koszty doboru dawki sakubitylu/walsartanu. [redacted]

[redacted]. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 33. Koszty jednostkowe związane z doбором dawki (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 2.6.5)

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natiuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*)Koszty komparatora i optymalnego leczenia farmakologicznego

W scenariuszu podstawowym dzienny koszt ACEi jest oparty na średnim koszcie za DDD (definiowana dawka dobową, ang. *defined daily dose*) leków należących do grupy limitowej 44.0 Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone (uwzględniono jedynie preparaty jednoskładnikowe). Koszty za DDD poszczególnych leków ważone są ich udziałem w ogólnej sprzedaży jednoskładnikowych ACEi.

Koszty leków stosowanych w ramach [redacted]

[redacted] oparto na koszcie DDD poszczególnych substancji. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Dzielne koszty optymalnego leczenia farmakologicznego (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 2.6.1.3)

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Tabela 35. Stosowane leczenie w ramach optymalnej terapii farmakologicznej na początku badania PARADIGM-HF

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

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

Koszty hospitalizacji

Koszty hospitalizacji wyznaczono na podstawie kosztów poszczególnych świadczeń (operacji, procedur, postępowań) z Zarządzenia Nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2023 r. Udział każdego rodzaju hospitalizacji zaczerpnięto z badania PARADIGM-HF:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wnioskodawca koszt hospitalizacji przyjął jako średnią kosztów jednostkowych odpowiednich kodów JGP ważoną liczbą tych zdarzeń zgłoszonych do NFZ w 2020 r.

Ze względu na dużą niepewność oszacowań w analizie wrażliwości uwzględniono scenariusze zakładające dwukrotnie wyższy i o połowę niższy koszt hospitalizacji.

Szczegółowe kody JGP uwzględniono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Koszty jednostkowe oraz grupy JGP poszczególnych zdarzeń (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 2.6.2)

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

[REDACTED]	+	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Wyniki dla analizy kosztów efektywności (CEA) znajdują się w AE wnioskodawcy, w rozdz. 3.2.1.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, została wyznaczona dla poszczególnych prezentacji leku w perspektywie NFZ i wspólnej, [REDACTED]. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] w perspektywie NFZ [REDACTED] oraz w perspektywie wspólnej [REDACTED]. Ceny progowe opakowań Entresto w perspektywie wspólnej [REDACTED] są [REDACTED] od wnioskowanych cen zbytu netto dla poszczególnych prezentacji.

Tabela 41. Progowe ceny zbytu netto poszczególnych opakowań Entresto* (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 3.2.1)

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

W związku z przedstawieniem wyników randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości sakubitrylu/walsartanu nad ACEi (badanie PARADIGM-HF), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 2.8).

Analiza deterministyczna

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

¹⁵ 175 926 zł/QALY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED] – stosowanie sakubitrylu/walsartanu jest [REDACTED] od ACEi [REDACTED]. W perspektywie NFZ we wszystkich testowanych wariantach [REDACTED] oraz w większości testowanych wariantów [REDACTED] wartości ICUR [REDACTED]. W perspektywie wspólnej w większości testowanych wariantów [REDACTED] oraz w 6 testowanych wariantach [REDACTED] wartości ICUR [REDACTED].

W obu perspektywach [REDACTED] największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma scenariusz zakładający [REDACTED].

Analiza probabilistyczna

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej sakubitrylu/walsartanu w perspektywie płatnika publicznego wyniosło [REDACTED], a w perspektywie wspólnej [REDACTED] (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 3.2.3). Szczegółowe wyniki przedstawiają poniższe wykresy.





5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 42. 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	Wnioskowaną technologię w skojarzeniu z optymalnym leczeniem farmakologicznym porównano z ACEi w skojarzeniu z optymalnym leczeniem farmakologicznym. Komparator obrany w ramach analizy ekonomicznej należy uznać za częściowo zasadny. W ramach optymalnego leczenia farmakologicznego nie uwzględniono leków z grupy ARB (szczegółowa dyskusja dotycząca technologii alternatywnej znajduje się w rozdz. 3.6 niniejszej AWA).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Tak. Dodatkowo przedstawiono analizę kosztów efektywności (CEA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	W ramach analizy klinicznej jako główny dowód włączono analizy post-hoc z badań DAPA-HF i EMPEROR-Reduced, które stanowiły podstawę wnioskowania, natomiast badanie PARADIGM-HF włączono do analiz dodatkowo. Pomimo tego w ramach analizy ekonomicznej jako główne źródło założeń i danych wejściowych wykorzystano badanie PARADIGM-HF. Nie przeprowadzono dodatkowych oszacowań z wykorzystaniem dowodów włączonych do analizy głównej wnioskodawcy. Powyższe stanowi niespójność pomiędzy założeniami analiz wnioskodawcy.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont (30-letni).
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	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- W adaptowanym modelu nie uwzględniono perspektywy społecznej co wynika z faktu, że w Polsce, zgodnie z Ustawą refundacyjną, analizę ekonomiczną należy wykonać w dwóch wariantach: 1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

- Ze względu na budowę modelu ekonomicznego, który wykorzystuje wartości skali EQ-5D mierzone na poziomie pojedynczego pacjenta, wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie użyteczności (Aneks 1) nie zostały użyte w analizie efektywności kosztów.
- Obliczone ceny progowe można uznać za teoretyczne, ze względu na fakt, że rzeczywista zmiana ceny mogłaby wpływać również na poziom odpłatności (odpłatność 30% lub ryczałt).
- Ze względu na wykorzystanie makra oraz złożoność obliczeń do ustalenia ceny progowej wnioskowanej technologii (Entresto) wykorzystano zaokrągloną wysokość progę równą 175 900 PLN/QALY.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Głównym ograniczeniem analizy jest brak długoterminowych danych skuteczności dla wnioskowanej technologii co powoduje konieczność ekstrapolacji wyników badania PARADIGM-HF poza horyzont czasowy badań klinicznych. Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości z uwzględnieniem alternatywnych długości horyzontu.
- W ramach analizy nie przeprowadzono oszacowań z wykorzystaniem danych pochodzących z analizy post-hoc badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced, stanowiących podstawę wnioskowania w analizie klinicznej wnioskodawcy. Populacja powyższych badań częściowo obejmuje wnioskowaną populację tj. pacjentów, którzy w ramach optymalnego leczenia farmakologicznego stosują również leki z grupy SGLT2. Niemniej należy zaznaczyć, iż pomimo faktu, że badanie PARADIGM-HF było przeprowadzone przed wdrożeniem flozyn do praktyki klinicznej, zgodnie z opiniami ekspertów zastosowanie flozyn dotyczy jedynie 20-50% pacjentów w Polsce, w związku z powyższym badanie PARADIGM-HF odpowiada obecnej praktyce klinicznej w Polsce dla części pacjentów.
- Śmiertelność pacjentów została oszacowana poprzez zastosowanie parametrycznych krzywych przeżycia na podstawie badania PARADIGM-HF. Funkcje przeżycia oceniano pod względem dopasowania za pomocą kryterium informacyjnego Akaike i Bayesowskiego kryterium informacyjnego (AIC i BIC). Ekstrapolację wyników badań poddano opinii ekspertów w celu doboru oszacowań o najwyższym stopniu wiarygodności klinicznej dla wyników długoterminowych. Spośród testowanych modeli parametrycznych wybrano rozkład Gomperta pomimo, iż nie charakteryzował się najlepszym numerycznym dopasowaniem wg kryterium AIC i BIC. W uzasadnieniu wnioskodawca wskazuje, że rozkład ten został wskazany przez ekspertów jako najbardziej wiarygodny klinicznie, ze względu na rosnące tempo śmiertelności. Odrzucono rozkłady lognormalny, ze względu na najgorsze dopasowanie wg kryteriów AIC i BIC oraz rozkład log-logistyczny ze względu na malejące tempo wzrostu śmiertelności. Nie przedstawiono natomiast uzasadnienia dla odrzucenia pozostałych rozkładów oraz nie przetestowano ich w ramach analizy wrażliwości.
- Z uwagi na zastosowanie brytyjskiej taryfy EQ-5D, wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej mogą nie odpowiadać w pełni populacji polskiej.
- W ramach analizy podstawowej wnioskodawca wykorzystuje arbitralne założenie dotyczące

Zwrócono na to uwagę w piśmie ws niespełnienia wymagań minimalnych, zarówno w zakresie

. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że w badaniu PARADIGM-HF

W opinii analityków Agencji oszacowany

. Podobne opinie wyrazili ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni.

powinny zostać uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wnioskodawcy dotyczące danych wejściowych

- *PARADIGM-HF rekrutował uczestników z 47 krajów, może więc istnieć obawa, że populacja FAS nie jest możliwa do uogólnienia na polską praktykę kliniczną.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W związku z faktem, że efekty zdrowotne, uwzględnione w analizie ekonomicznej opierały się głównie na wynikach AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na AE.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Podsumowanie walidacji modelu wnioskodawcy przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 2.9, zaś metodykę przeglądu i omówienie badań włączonych do analizy konwergencji w aneksie 2.

Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, polegającą na podstawieniu wartości zerowych dla składowych kosztowych/cen oraz zrównaniu wartości parametrów wejściowych dla ocenianej technologii i komparatorów. Walidacja potwierdziła poprawność modelu, w przypadku *uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii* oraz w przypadku przypisania komparatorowi skuteczności technologii ocenianej uzyskano brak różnic w zakresie QALY.

Analitycy nie odnaleźli błędów w strukturze modelu. Wybrany model jest odpowiedni do analizowanego problemu decyzyjnego i pozwala na modyfikację parametrów wejściowych i weryfikację wyników.

Walidacja konwergencji

Autorzy analizy przeprowadzili wyszukiwanie analiz ekonomicznych dla wnioskowanego problemu zdrowotnego. W ramach przeglądu wnioskodawcy zidentyfikowano 19 publikacji spełniających kryteria włączenia (szczegóły: AE wnioskodawcy aneks 2). Spośród włączonych analiz w 16 współczynnik ICER znajduje się poniżej progu opłacalności danego kraju (w jednej z publikacji opisano 3 kraje: Wielką Brytanię, Danię i Kolumbię – we wszystkich ICER znajdował się poniżej progu opłacalności). W 3 analizach współczynnik ICER znajdował się powyżej progu opłacalności w danym kraju. Należy zwrócić uwagę, że we włączonych analizach uwzględniano różne horyzonty czasowe – od 5 lat do dożywotniego horyzontu czasowego. Szczegółowe dane zawarto w AE wnioskodawcy na str. 101-103.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca w ramach przeprowadzonych wyszukiwań nie zidentyfikował badań obserwacyjnych, w których oceniano sakubitryl/walsartan we wnioskowanej populacji pacjentów, w związku z czym przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu nie było możliwe.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Niemniej nie uwzględniono wyników odpowiadających założeniom analizy klinicznej, tj. w modelu w zakresie efektywności klinicznej nie uwzględniono stosowania optymalnej terapii farmakologicznej z zastosowaniem flozyn. Analitycy Agencji odstąpili jednak od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych ze względu na ograniczenia modelu i danych wejściowych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było *określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Entresto (sakubitryl/walsartan) finansowaniem w ramach refundacji aptecznej, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.*

Wnioskowaną interwencję lek Entresto (sakubitryl/walsartan, terapia dodana do optymalnego leczenia farmakologicznego) porównano z kontynuacją optymalnego leczenia farmakologicznego z ACEi.

Analizę przeprowadzono w dożywotnim (30-letnim) horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Entresto vs ACEi

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (aktualnie 175 926 zł/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi dla prezentacji:

- Entresto 24 mg/26 mg, 28 szt. – ;
- Entresto 49 mg/51 mg, 56 szt. – ;
- Entresto 97 mg/103 mg, 56 szt. – .

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

Wyniki analizy jednokierunkowej wrażliwości – stosowanie sakubitrylu/walsartanu jest od ACEi . W perspektywie NFZ we wszystkich testowanych wariantach oraz w większości testowanych wariantów wartości ICUR . W perspektywie wspólnej w większości testowanych wariantów oraz w 6 testowanych wariantach wartości ICUR .

W obu perspektywach największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma scenariusz zakładający

Głównymi ograniczeniami analizy jest wykorzystanie jedynie wyników z badania PARADIGM-HF, którego założenia nie odpowiadają w pełni obecnej praktyce klinicznej (brak uwzględnienia zastosowania flozyn), oraz założeniom przedmiotowej analizy, jak również konieczność ekstrapolacji wyników z badania PARADIGM-HF na dożywotni horyzont czasowy (30-letni).

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 elektroniczną 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

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ), finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Entresto (sakubitryl + walsartan) w leczeniu dorosłych chorych z objawową, przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (2024-2025).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. [REDACTED]

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki refundacji obejmują finansowanie trzech prezentacji produktu leczniczego Entresto tj. 24mg/26 mg, 28 tabl. powł., 49 mg/51 mg, 56 tabl. powł. oraz 97 mg/103 mg, 56 tabl. powł., jako leków dostępnych w aptece na receptę przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym [REDACTED]

Analiza wrażliwości

Niepewność parametrów dotyczących liczebności populacji docelowej testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych chorych z objawową, przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF \leq 40%).

Liczbę chorych z objawową, przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową w Polsce wnioskodawca zaczerpnął z danych Map Potrzeb Zdrowotnych z 2021 r. oraz z rejestru ESC (ESC LongTerm Registry, Chioncel 2017). Wnioskodawca pominął dane dotyczące zapadalności (tj. 125 515 chorych) na niewydolność serca wskazując, że jest ona na poziomie śmiertelności (tj. 126 761 chorych).

Tabela 43. Rozpowszechnienie populacji docelowej – zestawienie założeń wnioskodawcy

Parametr	Liczba chorych z niewydolnością serca (HF)	Odsetek pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF)	Liczba pacjentów z HFrEF
Rozpowszechnienie	741 582	60%	444 949

Źródło: BIA wnioskodawcy, Mapa Potrzeb Zdrowotnych, Chioncel 2017

Skróty: HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*); HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *heart failure with reduced ejection fraction*)

Przy czym, oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której lek Entresto będzie stosowany przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej przeprowadzono na podstawie danych sprzedażowych dotyczących poszczególnych opakowań leku udostępnionych przez wnioskodawcę

Dodatkowo, wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazał, że 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 połączenia sakubitrylu z walsartanem a jedynie pozwoli poprawić dostępność leczenia dla pacjentów dzięki redukcji odpłatności pacjenta za lek (ze 100% na 30%).

Zestawienie założeń uwzględnionych w oszacowaniach populacji docelowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Liczebność potencjalnej populacji docelowej – zestawienie założeń wnioskodawcy

Parametr	Wartość/odsetek		Źródło danych
	1. rok	2. rok	
Liczba chorych z niewydolnością serca (HF)	741 582		Mapa Potrzeb Zdrowotnych 2021
Odsetek pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF)	60%		ESC LongTerm Registry, Chioncel 2017
Liczba pacjentów z HFrEF	444 949		Założenie wnioskodawcy (w oparciu o Chioncel 2017)
Wszyscy pacjenci, u których wnioskowana technologia może być zastosowana			
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			

Udziały poszczególnych prezentacji leku Entresto oszacowano na podstawie danych sprzedażowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Koszty

Koszty interwencji

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono koszt produktu leczniczego Entresto w 3 prezentacjach oraz koszt inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi). Wnioskodawca wskazał, że [Redacted]

Szczegółowe dane dotyczące kosztów preparatu leczniczego Entresto oraz [Redacted] przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich.

Wnioskodawca przeprowadził dwa warianty oszacowań kosztów interwencji i poziomu odpłatności [Redacted]

Koszty komparatora

Koszt komparatora, tj. inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi), wnioskodawca oszacował na podstawie Obwieszczenia Ministra zdrowia oraz danych Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) dotyczącymi aktualnej sprzedaży refundowanych ACEi (dane z kwietnia 2023 r.). Wnioskodawca koszty ACEi wyliczył na podstawie poziomów dawkowania ACEi (tj. niska, średnia i wysoka dawka) odpowiadających dawkom produktu leczniczego Entresto. Wnioskodawca wskazał, że koszt komparatora oszacował jedynie dla populacji pacjentów obecnie nie leczonych preparatem Entresto.

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Dawkowanie

[Redacted]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	444 949	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]



Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

[redacted]	[redacted]			
	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: ACEi – inh bitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) ; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; [redacted]

[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]


*obliczenia własne analityków Agencji na podstawie danych wnioskodawcy

Skróty: ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. 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?	?	Liczebność populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem danych sprzedażowych. Wnioskodawca nie przedstawił oszacowań populacji na podstawie danych epidemiologicznych. Wątpliwości analityków Agencji odnośnie do szacowania populacji przez wnioskodawcę zostały szerzej omówione w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
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	Zgodne z aktualnym obwieszczeniem MZ.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca zakłada, iż preparat leczniczy Entresto nie przejmie udziałów innych leków. Wnioskodawca wskazał, że <i>nie założono wzrostu lub spadku liczby pacjentów leczonych ze względu na wprowadzenie refundacji</i> . Należy jednak zauważyć, że wnioskodawca oszacował rozpowszechnienie preparatu leczniczego Entresto na podstawie wiedzy rynkowej (założenie własne). Nie przedstawiono jednak szczegółowych danych prowadzących do przyjętych założeń.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Wnioskodawca jako technologię opcjonalną dla produktu Entresto przyjął stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi). Szczegóły argumentacji wnioskodawcy oraz komentarz Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt leczniczy Entresto nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Niemniej wnioskodawca wskazuje, iż obecnie pacjenci z objawową przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową stosują terapię sakubitrylem z walsartanem. Wnioskodawca zakłada, że <i>wprowadzenie refundacji nie zmieni (...) obecnej praktyki stosowania połączenia sakubitrylu z walsartanem a jedynie pozwoli poprawić dostępność leczenia dla pacjentów dzięki redukcji odpłatności pacjenta za lek (ze 100% na 30%)</i> . Na podstawie dostępnych danych (dane sprzedażowe podmiotu odpowiedzialnego) nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy  spełnia kryteria, o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowane prezentacje leku Entresto miałyby być dostępne w ramach nowej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/NIE	W ramach AWB wnioskodawca przedstawił warianty minimalny i maksymalny związane z liczebnością ocenianej populacji (uwzględniające liczebność populacji odpowiadającą dolnym i górnym granicom ufności prognozowanej sprzedaży). Wnioskodawca nie przeprowadził analizy deterministycznej uwzględniającej inne dane wejściowe obarczone wysoką niepewnością, np. zróżnicowanie dawkowania.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (Rozdz. 8 AWB wnioskodawcy):

- *Niepewność dotycząca liczebności populacji włączanej do terapii wnioskowaną technologią medyczną. Dane dotyczące liczby sprzedanych opakowań bez refundacji w Polsce pochodzą od Wnioskodawcy i zostały przeliczone na prognozowaną sprzedaż. Szacowana liczba sprzedanych opakowań w Polsce*

została następnie przeliczona na liczebność populacji włączanej do terapii wnioskowaną technologią medyczną. Niepewności odnośnie do liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia wnioskowaną technologią testowano w wariancie minimalnym oraz maksymalnym.

Komentarz analityków

Zdaniem analityków Agencji, oszacowania liczebności populacji wiążą się ze znaczną niepewnością. Oszacowania liczebności populacji stosujących lek Entresto w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej oparto na prognozie przeprowadzonej z wykorzystaniem danych sprzedażowych udostępnionych przez wnioskodawcę

Należy jednak podkreślić, iż w oparciu o opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję odsetki chorych, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją leku Entresto są znacznie większe niż te założone przez wnioskodawcę w AWB. Zgodnie z odpowiedzią prof. Grzegorza Grześk, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej do leczenia w ramach proponowanej refundacji aptecznej mogłoby kwalifikować się około 420 000 pacjentów. W opinii prof. Andrzeja Surdackiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii, leczonych mogłoby być większość obecnej populacji pacjentów (tj. ok. 0,7-0,8 mln) pacjentów. Natomiast prof. Krystian Wita, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii, wskazał, iż obecnie w Polsce jest 600 000 chorych na objawową, przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową, wśród tej populacji ok. 60 000-90 000 pacjentów mogłoby być leczonych wnioskowaną technologią.

Dodatkowo należy wskazać, iż w AWB nie uwzględniono wzrostu liczby pacjentów stosujących lek Entresto mogącego wynikać z pozytywnej decyzji refundacyjnej

W opinii ankietowanych ekspertów populacja docelowa stosująca preparat Entresto *powinna znacząco wzrosnąć z uwagi na większą dostępność cenową leku*. Jak wskazuje prof. K. Wita, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii, *aktualne wytyczne ESC zalecają, aby zastępować ACEI lub ARB połączeniem sakubitrylu z walsartanem u ambulatoryjnych pacjentów z HFrEF, którzy pozostają objawowi pomimo dotychczasowego optymalnego leczenia*. Również wytyczne amerykańskie ACC/AHA z 2022 roku zalecają *rozpoczynanie leczenia HF w klasie NYHA II lub III od sakubitryl/walsartan, a zastąpienie go przez ACEI jedynie wtedy, gdy stosowanie sakubitryl/walsartan jest niemożliwe*.

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę wrażliwości testując wariant minimalny i maksymalny liczebności populacji. Przy czym, założona zmiana liczebności populacji docelowej została przyjęta w sposób arbitralny (dolna i górna granica ufności prognozy danych sprzedażowych). Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości uwzględniającej inne źródła danych dotyczących liczebności populacji docelowej, w tym danych epidemiologicznych.

Ponadto, ze względu na fakt, iż do oszacowania prognozowanej populacji wykorzystano dane sprzedażowe udostępnione przez wnioskodawcę brak jest możliwości ich weryfikacji.

Biorąc powyższe pod uwagę, oszacowania wnioskodawcy w zakresie liczebności populacji związane są z dużą niepewnością.

W toku oceny AWB wnioskodawcy Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia:

- Komparator wskazany przez wnioskodawcę w AWB jest niezgodny z komparatorami obranymi w ramach AKL oraz AE. W AWB wnioskodawca jako technologię opcjonalną dla produktu Entresto przyjął stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI). Natomiast w AKL oraz AE jako komparator przyjęto optymalne leczenie farmakologiczne. Szczegółową dyskusję w zakresie komparatorów zawarto w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.
- Zgodnie z [redacted]. Według ChPL dla produktu leczniczego Entresto w niewydolności serca u dorosłych *zalecana dawka początkowa to jedna tabletka 49 mg/51 mg podawana dwa razy na dobę*. ChPL zaleca, *aby po 2-4 tygodniach dawkę tę (...) podwoić do dawki docelowej, czyli jednej tabletki 97 mg/103 mg podawanej dwa razy na dobę, w zależności od tolerancji pacjenta*. W przypadku wystąpienia nietolerancji leku u pacjenta objawiającej się obniżeniem ciśnienia skurczowego krwi ($SBP \leq 95$ mmHg),

niedociśnieniem, hiperkaliemią, czy też zaburzeniami czynności nerek, ChPL rekomenduje modyfikację dawkowania lub przerwanie podawania produktu Entresto. W badaniu klinicznym PARADIGM-HF produkt leczniczy Entresto był stosowany w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w terapii niewydolności serca, zamiast inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonisty receptora dla angiotensyny (ARB). Zgodnie z ChPL u pacjentów wcześniej nieleczonych ACEi lub ARB lub przyjmujących małe dawki tych substancji leczniczych doświadczenie praktyczne jest ograniczone. W związku z tym u tej grupy pacjentów jako dawkę początkową zaleca się 24 mg/26 mg dwa razy na dobę, a następnie powolne jej zwiększanie (podwajanie dawki co 3-4 tygodnie) do dawki docelowej.

Prof. Surdacki wskazuje, że w *praktyce zwiększenie dawki planuje się zwykle po okresie bliższym 4 niż 2 tygodni (zwykle 3-4 tygodnie), celem redukcji ryzyka działań niepożądanych. Dodatkowo z tego samego powodu rozpoczyna się leczenie Entresto od dawki 24/26 mg w następujących sytuacjach klinicznych: u chorych nieleczonych dotychczas ACEi/ARB albo otrzymujących ACEi/ARB w dawce równoważnej ≤ 10 mg/d enalaprylu lub ≤ 160 mg/d walsartanu, a także w przypadku eGFR < 60 ml/min/1,73 m² wg ESC 2021 (przy eGFR < 30 ml/min/1,73 m² wg ACC 2021), umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby (klasa B wg skali Childa i Pugh'a lub aktywność enzymów wątrobowych $> 2 \times$ ggn), w przypadku ciśnienia tętniczego 100–110 mm Hg i u chorych w wieku ≥ 75 lat (wg Interna Szczeklika 2023).*

W związku z powyższym, zdaniem Analityków Agencji wnioskodawca nie uwzględnił w modelu AWB zróżnicowania poziomu dawkowania związanego z włączaniem pacjentów do terapii daną prezentacją produktu Entresto oraz nie przeprowadził dyskusji nt. modyfikacji dawkowania w zależności od stanu klinicznego pacjenta (wydolności nerek i wątroby, wieku pacjenta, ciśnienia tętniczego) i stosowanej wcześniej terapii.

[Redacted]

- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

^cena detaliczna oszacowana na podstawie cen zbytu netto określonych we wnioskach refundacyjnych dla poszczególnych prezentacji produktu Entresto

*mediana kosztu poszczególnych prezentacji leku Entresto oszacowana przez Wnioskodawcę na podstawie cen detalicznych w poszczególnych aptekach

[Redacted]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Niepewność parametrów dotyczących liczebności populacji docelowej testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego.

Scenariusz minimalny i maksymalny

Z perspektywy NFZ objęcie refundacją produktu leczniczego Entresto będzie się wiązać:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]							
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Skróty: ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) objęcie refundacją produktu leczniczego Entresto będzie się wiązać:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]							
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Skróty: ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) ; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez Analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wskazała na niepewność związaną z [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet (perspektywa NFZ) – zestawienie oszacowań wnioskodawcy i analityków Agencji

Kod	Warianty						Warianty						
	Wariant 1		Wariant 2		Wariant 3		Wariant 4		Wariant 5		Wariant 6		
	Wnioskodawca	Analitycy	Wnioskodawca	Analitycy	Wnioskodawca	Analitycy	Wnioskodawca	Analitycy	Wnioskodawca	Analitycy	Wnioskodawca	Analitycy	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet (perspektywa wspólna) – zestawienie oszacowań wnioskodawcy i analityków Agencji

Kod	Warianty						Warianty						
	Wariant 1		Wariant 2		Wariant 3		Wariant 4		Wariant 5		Wariant 6		
	Wnioskodawca	Analitycy	Wnioskodawca	Analitycy	Wnioskodawca	Analitycy	Wnioskodawca	Analitycy	Wnioskodawca	Analitycy	Wnioskodawca	Analitycy	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Entresto (sakubitryl + walsartan) w leczeniu dorosłych chorych z objawową, przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Podstawowym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca liczebności populacji. Oszacowanie liczebności populacji stosującej ocenianą technologię medyczną w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej oparto na prognozie przeprowadzonej z wykorzystaniem danych sprzedażowych udostępnionych przez wnioskodawcę. Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości uwzględniającej inne źródła danych dotyczących liczebności populacji docelowej, w tym danych epidemiologicznych. Przy tym należy zauważyć, iż w oparciu o opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję odsetek chorych, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją są znacznie większe niż te założone przez wnioskodawcę w AWB.

Dodatkowo należy wskazać, iż w AWB nie uwzględniono wzrostu liczby pacjentów stosujących lek Entresto, który może wynikać z pozytywnej decyzji refundacyjnej i [REDACTED].

Wzrost rozpowszechnienia stosowania produktu Entresto wydają się potwierdzać również wytyczne kliniczne (AHA/ACC/HFSA 2022, CCS/CHFS 2021 oraz Australian Consensus 2022), które pozycjonują zastosowanie ARNI już na wcześniejszym etapie leczenia, zalecając połączenie sakubitrylu i walsartanu jako leczenie pierwszego rzutu. Istnieje ryzyko, iż wskazanie refundacyjne może w praktyce klinicznej obejmować również populację szerszą niż wnioskowana, np.: pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej niewydolności serca. Powyższe wątpliwości mają szczególne znaczenie w kontekście wnioskowanego sposobu refundacji tj. refundacja apteczna, w realizacji, której brak jest ścisłych kryteriów kwalifikacji pacjentów do leczenia. W związku z powyższym, istnieje niepewność dotycząca oszacowanej wielkości populacji.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie zakładające możliwość obniżenia limitu finansowania preparatów leczniczych zawierających substancje czynne ekulizumab oraz natalizumab poprzez wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników dla obecnie finansowanych produktów leczniczych:

- Soliris (ekulizumab), w ramach programu lekowego B.96, *patent wygaś 01.05.2020 (GABI 2017b)*;
- Tysabri (natalizumab), w ramach programu lekowego B.29, *patent wygaś 08.2015 (GABI 2017b)*;

W związku z wygaśnięciem ochrony patentowej dla powyższych produktów, założono wprowadzenie na rynek odpowiedników produktów leczniczych Soliris i Tysabri, których ceny będą niższe o 75% od obecnych preparatów, co w konsekwencji ma wpłynąć na redukując wydatków refundacyjnych NFZ.



Szczegółowe wyniki oszacowanych oszczędności przedstawiono w tabeli poniżej

[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Entresto (sakubitryl + walsartan) we wskazaniu obejmującym leczenie dorosłych chorych z objawową, przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.08.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Entresto, *sacubitril/walsartan*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji pozytywnych, w tym w 4 wskazano szczegółowo kryteria włączenia pacjentów do leczenia. Większość opinii pochodzi z 2016 r., gdyż lek został zarejestrowany w 2015 r. Rewizji dokumentów dokonano w przypadku rekomendacji NICE w 2018 r. Aktualizacji dokonał również HAS w 2017 r., natomiast PBAC w 2020 r. przeprowadził dodatkowo ocenę możliwości rozszerzenia populacji, uwzględniając analizowane obecnie wskazanie.

W rekomendacjach 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 nad enalaprylem. W rekomendacjach wskazujących bezpośrednie kryteria włączenia pacjentów do leczenia wskazuje się, że leczeniem mogą zostać objęci pacjenci z LVEF $\leq 40\%$, objawami w klasie II-IV NYHA, otrzymujących jednocześnie optymalne standardowe leczenie przewlekłej niewydolności serca łącznie z beta-blokerem, chyba, że był przeciwwskazany lub źle tolerowany.

W najnowszych wytycznych PBAC 2020 zaproponowano złagodzenie zapisów w zakresie konieczności stosowania beta-blokerów względem pierwotnych zapisów, aby umożliwić lekarzowi przypisującemu indywidualne podejmowanie decyzji u pacjentów, u których nie można rozpocząć terapii od tych produktów.

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 HAS 2017 zwrócono uwagę na ograniczenia dostępnych danych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanej u pacjentów w IV stadium zaawansowania niewydolności serca oraz pacjentów po 75 r.ż. Ponadto w rekomendacji NICE zwrócono uwagę, że współczynnik ICER wskazywał na górną granicę progu opłacalności w Anglii, a w wytycznych NCPE podkreślono znaczny wpływ na budżet.

Dodatkowo na stronie walijskiej AWMSG odnaleziono informację, iż agencja odstąpiła od oceny ze względu na ocenę brytyjskiego NICE.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 58. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Entresto (sakubitryl/walsartan)

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
PBAC 2016 r. (Australia) oraz częściowe rozszerzenie	Pozytywna ze wskazaniem ograniczeń populacji	Rekomendacja pozytywna: dla Entresto we wskazaniu: u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Lek podlegał 3-krotnej ocenie w 2016 r. (w marcu, lipcu i sierpniu), ze względu m.in. na brak uzyskania opłacalności kosztowej. Uzasadnienie: Ostatecznie refundowane wskazanie obejmowało: pacjentów z LVEF $\leq 40\%$, objawami w klasie II-IV NYHA, otrzymujących jednocześnie optymalne standardowe leczenie przewlekłej

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
populacji w 2020 r.		<p>niewydolności serca łącznie z maksymalną tolerowaną dawką beta-blokera, chyba, że był przeciwwskazany lub źle tolerowany. Terapia nie powinna być łączona z terapią ACEI lub ARB.</p> <p>Zalecenie zostało wydane na podstawie akceptowalnej opłacalności w porównaniu z enalaprylem PBAC wziął pod uwagę proponowaną obniżoną cenę, skorygowane oszacowania wydatków i uznał proponowany dwupoziomowy „capping” za rozsądną podstawę umowy podziału ryzyka.</p> <p>Rozszerzenie wskazania w 2020 r. – rekomendacja pozytywna w zakresie zwiększenia elastyczności stosowania/dawkowania beta-blokrów Odrzucono natomiast zmianę dotyczącą rozszerzenia wskazania do pacjentów z LVEF pomiędzy 41%-50/% oraz pacjentów ACEI i ARB naihwnych.</p> <p><u>Uzasadnienie dla pozytywnej decyzji:</u> PBAC wskazał, iż dotychczasowe kryteria włączenia terapii Entresto wymagały zastosowania beta-blokerów w maksymalnej tolerowanej dawce (chyba, że przeciwwskazane lub nietolerowane). PBAC uznał ten wymóg za niezgodny z wytycznymi klinicznymi. Jednocześnie wskazano, iż takie podejście może komplikować leczenie pacjentów. Komitet zauważył, iż zgodnie z wytycznymi nie zaleca się, aby u pacjentów z chorobą zastoinową rozpoczynać leczenie niewydolności serca od beta-blokerów. Komitet zgodził się, że właściwe byłoby umieszczenie w wykazie leku Entresto w sposób zapewniający większą elastyczność w zakresie czasu i dawkowania beta-blokerów. Tym samym zaproponowano zmianę zapisu „łącznie z maksymalną tolerowaną dawką beta-blokera, chyba, że był przeciwwskazany lub źle tolerowany” na „które powinno obejmować beta-bloker, chyba że jest przeciwwskazany lub nietolerowany”, aby umożliwić lekarzowi przypisującemu indywidualne podejmowanie decyzji.</p>
CADTH 2016 (Kanada)	Pozytywna ze wskazaniem ograniczeń populacji	<p>Rekomendacja pozytywna 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, jeżeli spełnione są następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (<40%), - u pacjenta utrzymują się objawy choroby w klasie II-III NYHA pomimo przynajmniej 4 tyg. leczenia ACEI w stałych dawkach lub ARB w skojarzeniu z beta blokerem lub innymi lekami, w tym antagonistą aldosteronu (jeśli jest tolerowany), - poziom BNP ≥ 150 pg/mL lub NT-proBNP ≥ 600 pg/mL; lub poziom BNP ≥ 100 pg/mL lub NT-proBNP ≥ 400 pg/mL, jeśli pacjent był hospitalizowany w okresie z powodu niewydolności serca w okresie ostatnich 12 mies. <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. Pomimo uzyskania istotnych statystycznie różnic w zakresie zgonów z jakiegokolwiek przyczyny i związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi, sacubitryl/walsartan nie wykazał poprawy w zakresie zawału serca, udaru, nowo rozpoznanego migotania przedsionków lub zmiany objawów klasy NYHA w czasie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Podwójnie zaślepienie badanie RCT wykazało, że terapia z wykorzystaniem sakubitrylu/walsartanu istotnie statystycznie redukuje ryzyko zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 20% w porównaniu z enalaprylem. Przy proponowanej cenie (\$3,62 za tabletkę 50, 100 lub 200 mg) oszacowany ICUR w porównaniu z ramiprylem wyniósł \$42,787.</p> <p>Pacjenci włączeni do badania PRADIGM-HF otrzymywali stabilne dawki ACEI lub ARB w połączeniu z beta-blokerem i często antagonistą aldosteronu.</p>
HAS 2017 – aktualizacja oceny z 2016 (Francja)	Pozytywna	<p>Rekomendacja pozytywna dla kontynuacji refundacji leku Entresto we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą objawową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową, kategoria dostępności refundacyjnej: 65%. Komisja podtrzymuje swoje zalecenia z 2016 r.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ze względu na ograniczone dane dotyczące pewnych populacji, które mogą otrzymywać Entresto, np.: pacjenci w IV stadium zaawansowania niewydolności serca, pacjenci po 75 r.ż., Komisja wyraziła życzenie uzyskania danych uzasadniających skuteczność (w szczególności odnoszących się do śmiertelności ogółem i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych) i tolerancję (w szczególności w zakresie obrzęku naczyniowo-ruchowego).</p> <p>Jako komparatory w analizach HAS przyjęto ACEI i ARB.</p> <p>Biorąc pod uwagę wyniki badania PRADIGM-HF i profil włączonych pacjentów oraz wszystkie dane dostarczone dodatkowo, poprawa rzeczywistych korzyści ze stosowania produktu Entresto pozostaje niewielka u pacjentów z niewydolnością serca klasy II lub II według klasyfikacji NYHA z LVEF $\leq 35\%$, u których objawy utrzymują się pomimo leczenia inhibitorami ACE lub sartanem i które wymagają modyfikacji leczenia.</p>
SMC 2016 (Szkocja)	Pozytywna	<p>Rekomendacja pozytywna dla stosowania Entresto (sakubitryl/walsartan) w ramach NHS Scotland we wskazaniu: leczenie 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 istotną redukcję w zakresie złożonego punktu końcowego: zgony z powodów sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacja z powodu niewydolności serca, częstości występowania składowych punktu złożonego oraz śmiertelności całkowitej.</p>

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
<p>NICE 2016 (zrewidowane w 2018 r.) (Wielka Brytania)</p>	<p>Pozytywna ze wskazaniem ograniczeń populacji</p>	<p>Rekomendacja pozytywna 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\leq35% 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"> - W badaniu PARADIGM-HF wyniki nie przekładają się na realną populację (m.in. dotyczą pacjentów w młodszym wieku oraz z większą tolerancją na lek); - Nie ma badań bezpośrednio porównujących sakubityryl/walsartan z antagonistami receptora angiotensyny (ARB); - W badaniu PARADIGM-HF populacja pacjentów z objawami choroby w klasie IV wg NYHA była ograniczona. <p><u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie wyników badania PARADIGM-HF stwierdzono, iż sakubityryl/walsartan ma istotną statystycznie wyższą skuteczność niż enalapryl w redukcji hospitalizacji oraz wpływa na poprawę przeżycia całkowitego i redukuje śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych. Uznano także, iż ze względu na innowacyjny charakter technologii medycznej, jej refundacja jest 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>
<p>NCPE 2016 (Irlandia)</p>	<p>Pozytywna ze wskazaniem ograniczeń populacji</p>	<p>Rekomendacja pozytywna dla leku Entresto w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Uznano, iż sakubityryl/walsartan jest opłacalny kosztowo i NCPE. Wskazano jednak, że wprowadzenie leku może mieć znaczny wpływ na budżet i w celu optymalizacji opłacalności konieczne jest zapewnienie, iż będzie on stosowany u odpowiednich pacjentów np.: z niewydolnością serca w klasie II do IV NYHA i LVEF \leq35%. Można również rozważyć wprowadzenie systemu składania wniosków o finansowanie w ramach programu zarządzania lekami – HSE.</p>
<p>IQWiG 2016 (Niemcy)</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Rekomendacja pozytywna 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 sakubityrylu/walsartanu przynosi dodatkowe korzyści w porównaniu z komparatorem – ACEi (enalapryl).</p>
<p>ZN 2016 (Holandia)</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Rekomendacja pozytywna dla produktu leczniczego Entresto (sakubityryl/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. W ocenie Instytutu Entresto wykazuje dodatkową terapeutyczną wartość dodaną, a analiza opłacalności została wystarczająco uzasadniona. Refundacja leku będzie się wiązała z dodatkowymi kosztami.</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** – p kogram; **RCT** – badanie kliniczne z randomizacją

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powł., 24 mg + 26 mg, 28, tabl., GTIN: 05909991245443

Tabela 59. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powł., 24 mg + 26 mg, 28, tabl., GTIN: 05909991245443

. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powł., 49 mg + 51 mg, 56, tabl., GTIN: 05909991245467

Tabela 60. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Bulgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powł., 49 mg + 51 mg, 56, tabl., GTIN: 05909991245467 jest finansowany

. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powł., 97 mg + 103 mg, 56, tabl., GTIN: 05909991245498

Tabela 61. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bulgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powł., 97 mg + 103 mg, 56, tabl., GTIN: 05909991245498

. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.06.2023 r., znak PLR.4500.850.2023.3.DŻY, PLR.4500.851.2023.3.DŻY, PLR.4500.852.2023.3.DŻY (data wpływu do AOTMiT 15.06.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powł., 24 mg + 26 mg, 28 tabl., GTIN: 05909991245443;
- Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powł., 49 mg + 51 mg, 56 tabl., GTIN: 05909991245467;
- Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powł., 97 mg + 103 mg, 56 tabl., GTIN: 05909991245498

we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.07.2023 r., znak OT.423.0.13.2023.2.AKJ. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 11.08.2023 r.

Ze względu na fakt rejestracji produktu Entresto w czerwcu 2023 r. w dodatkowym wskazaniu „do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku jednego roku i starszych w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca z zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory” dokonanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego (15.09.2023 r.), pismem z dnia 23.08.2023 r., znak: OT.423.0.13.2023.15.AKJ Agencja wystąpiła z prośbą do Ministra Zdrowia o potwierdzenie zakresu wnioskowanego wskazania refundacyjnego dla ocenianej technologii medycznej.

W odpowiedzi udzielonej Agencji pismem z dnia 28.08.2023 r. znak: PLR.4500.852.2023.9.DŻY uzyskano informację, iż przedmiotem wniosku jest jedynie wskazanie obowiązujące przed czerwcem 2023 r. tj. stosowanie u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

W związku z powyższym, MZ wskazało na zasadność modyfikacji elementów wniosku refundacyjnego w następującym zakresie:

- „Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej” - *W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym;*
- „Wskazanie refundacyjne” – *Leczenie dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.*

Problem zdrowotny

Niewydolność serca (HF) stanowi zaburzenia czynności serca, w którym dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju bądź właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższeniu ciśnienia napełniania. Powoduje to objawy kliniczne, w tym ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody.

Rozpoznanie niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF). wymaga stwierdzenia objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych HF oraz obniżonej frakcji wyrzutowej (LVEF \leq 40%).

Częstość występowania niewydolności serca wzrasta wraz z wiekiem pacjentów. W Polsce, w 2021 roku zapadalność na niewydolność serca wyniosła 125 515 (329,61/100 000), natomiast współczynnik rozpowszechnienia wynosił 1 947,41/100 000, a współczynnik umieralności 332,88/100 000. Wśród pacjentów z niewydolnością serca ok. 60% stanowią chorych ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Szacuje się, że na podstawie badań obejmujących hospitalizowanych pacjentów (ESC 2021) wśród osób z HF u mniej więcej 50% występuje HFrEF. W ciągu roku umiera 50% chorych w IV klasie NYHA (ang. New York Heart Association). Śmiertelność w całej populacji chorych z PNS (niezależnie od etiologii) wynosi ~10% rocznie. W ciągu 5 lat umiera ~60% mężczyzn i ~40% kobiet. Mediana czasu przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat. Na podstawie dużej metaanalizy MAGGIC stwierdzono, że skorygowane ryzyko zgonu u pacjentów z HF z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca było znacznie mniejsze niż u pacjentów z HFrEF.

Czynnikami pogarszającymi rokowanie są (poza podeszłym wiekiem i klasą III-IV NYHA) m.in.: LVEF \leq 20%, hipotensja, przebyte nagłe zatrzymanie akcji serca, przyśpieszona częstotliwość rytmu serca, złożone komorowe zaburzenia rytmu, szczytowe minutowe zużycie tlenu $<$ 12-14 ml/kg/min, choroba wieńcowa jako przyczyna PNS, mały wskaźnik masy ciała, współistnienie cukrzycy lub niewydolności nerek czy niestosowanie β -blokerów.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawca obrał leki z grupy ACEi. Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, opinie ekspertów klinicznych oraz dostępność finansowanych ze środków publicznych technologii medycznych, wybór komparatora należy uznać za częściowo zasadny.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi połączenie sakubitrylu i walsartanu jest zalecane u pacjentów ambulatoryjnych z obniżoną frakcją wyrzutową, którzy pozostali objawowi pomimo zastosowania terapii lekami z grupy ACEi /ARB oraz pacjentom w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (ESC 2021).

Jak wskazano w opinii polskich ekspertów ANS PTK/KLRwP/PTMR 2022 w przypadku zasadniczej farmakoterapii pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFREF) wytyczne ogólnoeuropejskie ESC 2021 i amerykańskie AHA/ACC/HFSA 2022 są zbieżne, tj. stosowanie beta-adrenolityków, ACEi/ARB/ARNI, MRA oraz inhibitorów SGLT2 ma zalecenie klasy I. Również wytyczne kanadyjskie i australijskie zalecają, aby w przypadku braku przeciwwskazań pacjenci z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFREF, LVEF \leq 40%) byli leczeni terapią skojarzoną zawierającą jeden z leków o udowodnionej skuteczności klinicznej: ARNI (lub ACEi/ARB), beta-bloker, MRA i inhibitor SGLT2.

Niemniej wytyczne amerykańskie, kanadyjskie oraz australijskie (AHA/ACC/HFSA 2022, CCS/CHFS 2021 oraz Australian Consensus 2022), zalecają połączenie sakubitrylu i walsartanu jako leczenie pierwszego rzutu, przy czym należy zaznaczyć, iż powyższe zalecenia zostały sformułowane m.in. w oparciu o badanie PARADIGM-HF oraz PIONEER-HF. Z tego względu leki z grupy ACEi oraz ARB będą stanowiły komparator dla leku Entresto jedynie dla części pacjentów (u których Entresto zostanie wdrożone jako leczenie pierwszego rzutu).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz z opiniami eksperckimi, aktualne zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową zakładają podawanie pacjentom 4-lekowej farmakoterapii: ACEi/ARB (przy czym preferuje się zastępowanie ACEi/ARB lekami z grupy ARNi), beta-blokery, antagoniści aldosteronu i flozyny (prof. Grzegorz Grzešek, prof. Andrzej Surdacki). Z tego względu prof. Grzegorz Grzešek wskazuje, że z uwagi na złożoność standardu terapii pacjentów z niewydolnością serca *nie ma dla ARNi technologii porównywalnej lub prostego zastępowania technologii leczniczej*.

Biorąc pod uwagę powyższe tj. wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych zdaniem analityków Agencji odpowiednim komparatorem dla leku Entresto stosowanego jako składowa terapii złożonej jest optymalne leczenie farmakologiczne, na które składają się takie leki jak: ACEi/ARB, beta-blokery, antagoniści aldosteronu oraz flozyny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa zastosowania optymalnego leczenia farmakologicznego z sakubitrylem/walsartanem (Entresto) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania badań pierwotnych, do analizy głównej wnioskodawcy włączono dwie analizy post-hoc pochodzące z randomizowanych badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced obejmujących zastosowanie dapagliflozyny/ empagliflozyny w porównaniu z placebo jako uzupełnienie zalecanej terapii u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową LVEF \leq 40% oraz. Ponadto do analizy włączono randomizowane badanie rejestracyjne dla sakubitrylu + walsartanu – PARADIGM-HF (publikacja McMurray 2014), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Entresto w porównaniu z lekiem Enalapril u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową LVEF \leq 40%.

Wyniki skuteczności analizy post-hoc SAKU/WAL + OMT uwzględniające iSGLT2 vs OMT uwzględniające iSGLT2

Wyniki analizy post-hoc badania DAPA-HF nie wykazały IS różnic między ramieniem sakubitryl/walsartan (SAKU/WAL) + dapagliflozyna (DAPA) + optymalne leczenie farmakologiczne (OMT) a DAPA +OMT w zakresie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszorzędowy punkt końcowy), natomiast wyniki analizy post-hoc badania EMPEROR-Reduced wykazały, że zastosowanie SAKU/WAL+EMPA+OMT związane jest z IS mniejszą szansą wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 31% w porównaniu do ramienia EMPA+OMT (OR=0,69 (95%CI: 0,50; 0,95), p=0,025). Niemniej po przeprowadzeniu metaanalizy wyników ww. badań nie

wykazano IS różnic w zakresie zgonu z przyczyn sercowo naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca dla porównania z SAKU/WAL+ SGLT2 +OMT w porównaniu do ramienia z zastosowaniem leku z grupy SGLT2+OMT.

Wyniki analizy post-hoc badania DAPA-HF nie wykazały IS różnic między ramieniem SAKU/WAL + DAPA+ OMT a DAPA +OMT w zakresie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jak również w zakresie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Natomiast wyniki analizy post-hoc badania EMPEROR-Reduced wykazały, że zastosowanie SAKU/WAL+EMPA+OMT związane jest z IS mniejszą szansą wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 46% (OR= 0,54 (95%CI: 0,34; 0,86), p=0,010) w porównaniu do ramienia EMPA+OMT oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 37% (OR=0,63 (95%CI: 0,42; 0,92), p=0,019). Podobny wynik uzyskano po przeprowadzeniu metaanalizy wyników ww. badań. Metaanaliza badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced wykazała, że zastosowanie SAKU/WAL+SGLT2+OMT związane jest z IS mniejszą szansą wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 39% w porównaniu do ramienia z zastosowaniem leku z grupy SGLT2+OMT (OR=0,61 (95%CI: 0,43; 0,86), p=0,005) oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 31% (OR=0,69 (95%CI: 0,52; 0,93), p=0,014).

Wyniki badania DAPA-HF wskazują, że zastosowanie SAKU/WAL + SGLT2 + OMT w porównaniu z SGLT2 + OMT związane jest z brakiem IS różnic w zakresie wzrostu i redukcji wyniku w skali KSSQ-TSS ≥ 5 (sumaryczna ocena objawów), jak również w zakresie średniej zmiany wyniku w skali KCCQ-TSS. Ponadto uzyskane wyniki nie były również istotne klinicznie.

Wyniki skuteczności badania PARADIGM-HF

Wyniki badania PARADIGM-HF wykazały, że zastosowanie SAKU/WAL w porównaniu z enalaprilem związane jest z IS redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 20% (HR=0,80 (95%CI: 0,73–0,87), p<0,001). Ponadto wykazano również, że zastosowanie SAKU/WAL w porównaniu z komparatorem związane jest z IS redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z jakiegokolwiek przyczyny o odpowiednio 20% (HR=0,80 (95%CI: 0,71; 0,89), p<0,001) i 16% (HR=0,84 (95%CI: 0,76; 0,93) p<0,001). Co więcej zastosowanie SAKU/WAL w porównaniu z lekiem Enalapril związane jest z IS wzrostem średniego wyniku jakości życia wg skali KCCQ-CSS (sumaryczna ocena kliniczna) o 1,64 punktu w 8. miesiącu leczenia (WMD=1,64 (95%CI: 0,642; 2,637), p=0,0013). Niemniej uzyskany wynik nie był istotny klinicznie.

Wyniki bezpieczeństwa analizy post-hoc SAKU/WAL + OMT uwzględniające iSGLT2 vs OMT uwzględniające iSGLT2

Wyniki analizy post-hoc badania EMPEROR-Reduced wykazały, że zastosowanie SAKU/WAL+EMPA+OMT związane jest z IS większą szansą wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak: hipowolemia o 1,66 razy (OR=1,66 (95%CI: 1,18; 2,35), p=0,004) oraz objawowe nadciśnienie o 1,84 razy (OR= 1,84 (95%CI: 1,19; 2,86), p=0,007).

Wyniki analizy post-hoc badania DAPA-HF wykazały, że zastosowanie SAKU/WAL+EMPA+OMT związane jest z IS większą szansą wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak: hipowolemia o 1,55 razy (OR= 1,58 (95%CI: 1,02; 2,43), p=0,039) oraz zdarzenia niepożądane związane z nerkami o 1,73 razy (OR=1,73 (95%CI: 1,10; 2,71), p=0,017).

Należy jednak zaznaczyć, iż ww. punkty końcowe z analizy post-hoc badania DAPA-HF osiągnęły IS jedynie w zakresie OR, w zakresie RD wyniki były na progu IS.

Ponadto przeprowadzona metaanaliza badań EMPEROR-Reduced oraz DAPA-HF wykazała, że zastosowanie SAKU/WAL + SGLT2 + OMT w porównaniu z SGLT2 + OMT związane jest z IS większą szansą wystąpienia hipowolemii o 1,63 razy (OR=1,63 (95%CI: 1,25; 2,13), p<0,001). W zakresie pozostałych punktów końcowych nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badań.

Wyniki bezpieczeństwa badania PARADIGM-HF

Zastosowanie SAKU/WAL w porównaniu z produktem enalapril związane było z IS mniejszą szansą występowania co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego o 17% (OR=0,83 (95%CI: 0,76; 0,91), p=0,0000).

Zastosowanie SAKU/WAL w porównaniu z komparatorem związane było z IS większą szansą występowania takich zdarzeń jak: hipotensja o 1,57 razy (OR=1,57 (95%CI: 1,39; 1,78) p=0,0000), zawroty głowy o 1,32 razy (OR=1,32 (95%CI: 1,09; 1,59), p=0,0037) oraz objawowe nadciśnienie o 1,61 razy (OR=1,61 (95%CI: 1,41; 1,84), p=0,0000).

Ponadto zastosowanie SAKU/WAL związane było z IS mniejszą szansą występowania takich zdarzeń jak: niewydolność serca o 14% (OR=0,86 (95%CI: 0,77; 0,96), p=0,0065), hiperkaliemia o 19% (OR=0,81 (95%CI: 0,71; 0,92), p=0,0011), zaburzenia czynności nerek (wynik na pograniczu progu IS) o 13% (OR=0,87 (95%CI: 0,76; 0,99), p=0,0416), kaszel o 23% na podstawie danych z publikacji (OR=0,77 (95%CI: 0,67; 0,87), p=0,0001), oraz o 33% na podstawie suplementu (OR=0,67 (95%CI: 0,58; 0,77), p=0,0000), duszność o 32% (OR=0,68 (95%CI: 0,57; 0,82), p=0,0000), zapalenie oskrzeli o 19% (wynik na pograniczu progu IS: OR=0,81 (95%CI: 0,67; 0,99), p=0,0438), podwyższona kreatynina w surowicy $\geq 2,5$ mg/dl o 27% (OR=0,73 (95%CI: 0,59; 0,92), p=0,0069) oraz podwyższone stężenie potasu w surowicy $>6,0$ mmol/litr o 24% (OR=0,76 (95%CI: 0,62; 0,93), p=0,0071).

Głównym ograniczeniem AKL jest brak randomizowanych badań porównujących zastosowanie leku Entresto w skojarzeniu z optymalną terapią farmakologiczną (OMT) w porównaniu z OMT w pełni odpowiadającej wnioskowanej populacji. Zdaniem wnioskodawcy badanie rejestracyjne PARADIGM-HF nie odpowiada obecnej praktyce klinicznej z uwagi na brak zastosowania flozyn w ramach OMT. Z tego względu wnioskodawca włączył do raportu analizy post-hoc dwóch randomizowanych badań: DAPA-HF (obejmujące zastosowanie dapagliflozyny) oraz EMPEROR-Reduced (obejmujące zastosowanie empagliflozyny). Analiza w podgrupach ww. badań polegała na ocenie porównawczej zastosowania leku Entresto w skojarzeniu z lekiem z grupy SGLT2 + OMT vs SGLT2 + OMT. Należy jednak zaznaczyć, że ocena zastosowania sakubitrylu/walsartanu w skojarzeniu z lekami z grupy SGLT2 i OMT w porównaniu z SGLT2 + OMT nie była predefiniowana w protokole badań w związku z czym subpopulacja pacjentów stosujących lek Entresto stanowiła jedynie niewielką część populacji: odpowiednio ok. 11% (n=250) w badaniu DAPA-HF oraz ok. 18% (n=340) w badaniu EMPEROR-Reduced.

Niemniej należy zaznaczyć, iż zastosowanie flozyn w ramach optymalnej terapii farmakologicznej stanowi praktykę kliniczną jedynie u części pacjentów (20-50%). Z tego względu z tego względu badanie PARADIGM-HF stanowi praktykę kliniczną dla znacznej części pacjentów w Polsce i stanowi istotny dowód analizy klinicznej. W związku z powyższym biorąc pod uwagę również indywidualny charakter stosowanego leczenia u pacjentów z niewydolnością serca o obniżonej frakcji wyrzutowej, głównym ograniczeniem jest brak wysokiej jakości badań, odpowiadających w pełni wnioskowanej populacji.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było *określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Entresto (sakubitryl/walsartan) finansowaniem w ramach refundacji aptecznej, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.*

Wnioskowaną interwencją lek Entresto (sakubitryl/walsartan, terapia dodana do optymalnego leczenia farmakologicznego) porównano z kontynuacją optymalnego leczenia farmakologicznego z ACEi. [redacted]

Analizę przeprowadzono w dożywotnym (30-letnim) horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Entresto vs ACEi [redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (aktualnie 175 926 zł/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi dla prezentacji: [redacted]

Wyniki analizy jednokierunkowej wrażliwości [redacted] – stosowanie sakubitrylu/walsartanu jest [redacted] od ACEi [redacted]. W perspektywie NFZ we wszystkich testowanych wariantach [redacted] oraz w większości testowanych wariantów [redacted] wartości ICUR [redacted]. W perspektywie wspólnej w większości [redacted]

testowanych wariantów [redacted] oraz w 6 testowanych wariantach [redacted] wartości ICUR [redacted]

W obu perspektywach [redacted] największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma scenariusz zakładający [redacted]

Głównymi ograniczeniami analizy jest wykorzystanie jedynie wyników z badania PARADIGM-HF, którego założenia nie odpowiadają w pełni obecnej praktyce klinicznej (brak uwzględnienia zastosowania flozyn) oraz założeniom przedmiotowej analizy, jak również konieczność ekstrapolacji wyników z badania PARADIGM-HF na dożywny horyzont czasowy (30-letni).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Entresto (sakubityryl + walsartan) w leczeniu dorosłych chorych z objawową, przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Wnioskowane warunki refundacji obejmują finansowanie trzech prezentacji produktu leczniczego Entresto tj. 24 mg/26 mg, 28 tabl. powł., 49 mg/51 mg, 56 tabl. powł. oraz 97 mg/103 mg, 56 tabl. powł., jako leków dostępnych w aptece na receptę przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym [redacted]

Dodatkowo należy wskazać, iż w AWB nie uwzględniono wzrostu liczby pacjentów stosujących lek Entresto, który może wynikać z pozytywnej decyzji refundacyjnej i [redacted].

Wzrost rozpowszechnienia stosowania produktu Entresto wydają się potwierdzać również wytyczne kliniczne (AHA/ACC/HFSA 2022, CCS/CHFS 2021 oraz Australian Consensus 2022), które pozycjonują zastosowanie ARNI już na wcześniejszym etapie leczenia, zalecając połączenie sakubityrylu i walsartanu jako leczenie pierwszego rzutu. Istnieje również ryzyko, iż wskazanie refundacyjne może w praktyce klinicznej obejmować również populację szerszą niż wnioskowana, np.: pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej niewydolności serca. Powyższe wątpliwości mają szczególne znaczenie w kontekście wnioskowanego sposobu refundacji tj. refundacja apteczna, w realizacji, której brak jest ścisłych kryteriów kwalifikacji pacjentów do leczenia. W związku z powyższym, istnieje niepewność dotycząca oszacowanej wielkości populacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji pozytywnych, w tym w 4 wskazano szczegółowo kryteria włączenia pacjentów do leczenia. Większość opinii pochodzi z 2016 r., gdyż lek został zarejestrowany w 2015 r. Rewizji dokumentów dokonano w przypadku rekomendacji NICE w 2018 r. Aktualizacji dokonał również HAS w 2017 r., natomiast PBAC w 2020 r. przeprowadził dodatkowo ocenę możliwości rozszerzenia populacji, uwzględniając analizowane obecnie wskazanie.

W rekomendacjach wskazuje się głównie na skuteczność sakubityrylu/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 nad enalaprylem. W rekomendacjach wskazujących bezpośrednio kryteria

włączenia pacjentów do leczenia wskazuje się, że leczeniem mogą zostać objęci pacjenci z LVEF $\leq 40\%$, objawami w klasie II-IV NYHA, otrzymujących jednocześnie optymalne standardowe leczenie przewlekłej niewydolności serca łącznie z beta-blokerem, chyba, że był przeciwwskazany lub źle tolerowany.

W najnowszych wytycznych PBAC 2020 zaproponowano złagodzenie zapisów w zakresie konieczności stosowania beta-blokerów względem pierwotnych zapisów, aby umożliwić lekarzowi przypisującemu indywidualne podejmowanie decyzji u pacjentów, u których nie można rozpocząć terapii od tych produktów.

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 HAS 2017 zwrócono uwagę na ograniczenia dostępnych danych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanej u pacjentów w IV stadium zaawansowania niewydolności serca oraz pacjentów po 75 r.ż. Ponadto w rekomendacji NICE zwrócono uwagę, że współczynnik ICER wskazywał na górną granicę progu opłacalności w Anglii, a w wytycznych NCPE podkreślono znaczny wpływ na budżet.

Uwagi dodatkowe

[Redacted content]

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 62. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji		
<p>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.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe niespełnione są również zapisy: § 4 ust. 1-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p> <p>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”. Jednocześnie w Analizie wpływu na budżet nie uwzględniono komparatorów. Wymagane jest uwzględnienie wszystkich zidentyfikowanych komparatorów w przeprowadzonych analizach.</p> <p>Proszę również o aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w analizie klinicznej.</p>	?/NIE	<p>W odpowiedzi przedstawiono uzasadnienie dla braku uwzględnienia beta-adrenolityków jako technologii opcjonalnej, wskazując na łączne wykorzystanie we wnioskowanej populacji leków z 4 grup: beta-adrenolityków, ACEi, MRA i iSGLT2. Przy czym APD nie zostało zaktualizowane w powyższym zakresie.</p> <p>Nie odniesiono się do kwestii spójności komparatorów w uwzględnionych analizach.</p> <p>Nie przeprowadzono aktualizacji wyszukiwania w analizie klinicznej. Co może się wiązać z pominięciem dowodów naukowych w tym RWD.</p>
W ramach analizy klinicznej		
<p>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).</p> <p>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.</p>	NIE	<p>Nie uzupełniono szczegółowej charakterystyki badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced w zakresie dawkowania Entresto.</p> <p>Nie przeprowadzono oceny badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced, z wykorzystaniem narzędzia Cochrane Collaboration dla RCT. W odpowiedzi wskazano, iż uwzględniono w AKL dane typu post-hoc oraz brak zasadności ich oceny z wykorzystaniem powyższego narzędzia.</p>
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>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).</p> <p>Wyjaśnienie: [redacted]</p>	?	

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>(...)</p>		
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>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).</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Wyjaśnienie: Oszacowań liczebności populacji nie dokonano na podstawie danych epidemiologicznych. Powyższe wymaga uzupełnienia.</p>	TAK/NIE	<p>Uzupełniono częściowo. Jako koszt komparatora wnioskodawca uwzględnił jedynie koszt ACEi. Wnioskodawca nie uzupełnił danych sprzedażowych.</p> <p>Nie przedstawiono dodatkowych oszacowań uwzględniających dane epidemiologiczne.</p>
W ramach wskazania źródeł danych		
<p>V. W ramach wskazania źródeł danych:</p> <p>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).</p> <p>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 wyn ki.</p>	?	<p>Wśród przekazanych uzupełnień nie zidentyfikowano pliku zawierającego dane sprzedażowe.</p>
<p>Jednocześnie zwracam się z prośbą o uwzględnienie w BIA oszacowań z perspektywy wspólnej.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca uzasadnia, że <i>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).</i></p> <p>Niemniej, biorąc pod uwagę zapisy wytycznych HTA dla oceny produktów leczniczych oraz powszechność prezentacji wyników analizy AWB dla leków współfinansowanych przez NFZ i pacjenta przedstawienie oszacowań z perspektywy wspólnej jest uzasadnione.</p>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Huang 2023** Huang Y, Fang C, Zhang Y, Ma L, Zhou H, Ye H. Effectiveness and safety of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2023 Feb 1;24(2):123-131.
- McMurray 2014** 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.
- McMurray 2019** McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
- Packer 2020** Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
- Packer 2021** Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Rocca HB, Janssens S, Tsutsui H, Zhang J, Brueckmann M, Jamal W, Cotton D, Iwata T, Schnee J, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2021 Feb 11;42(6):671-680.
- Solomon 2020** Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, Dewan P, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Inzucchi SE, Desai AS, Bengtsson O, Lindholm D, Sjostrand M, Langkilde AM, McMurray JJV. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFREF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2020 Oct;8(10):811-818.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHA/ACC/HF SA 2022** Heidenreich PA, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e895–e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063
- ANS PTK 2022** Lelonek M, et al. Opinia ekspertów Asocjacji NS PTK na temat opublikowanych w 2021 roku wytycznych ESC dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej oraz przewlekłej niewydolności serca — wytyczne z perspektywy krajowej. *Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia Polska* 1/2022. <https://ptkardio.pl/opinie/33-opinia-ekspertow-asocjacji-ns-ptk-na-temat-opublikowanych-w-2021-roku-wytycznych-esc-dotyczacych-diagnostyki-i-leczenia-ostrej-oraz-przewleklej-niewydolnosci-serca-wytyczne-z-perspektyw-y-krajowej>
- ANS PTK/ KLRwP /PTMR 2022** Nessler J, et al. Opinia ekspertów Asocjacji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej dotycząca postępowania w okresie okołowypisowym u pacjentów z niewydolnością serca. *Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia Polska* 2/2022. <https://ptkardio.pl/opinie/36-opinia-ekspertow-asocjacji-niewydolnosci-serca-polskiego-towarzystwa-kardiologicznego-kolegium-lekarzy-rodzinnych-w-polsce-oraz-polskiego-towarzystwa-medycyny-rodzinnej-dotyczaca-postepowania-w-okres>
- Australian Consensus 2022** Sindone AP, et al.. Consensus statement on the current pharmacological prevention and management of heart failure. *Med J Aust*. 2022 Aug 15;217(4):212-217. doi: 10.5694/mja2.51656. Epub 2022 Jul 31. PMID: 35908234; PMCID: PMC9545515.
- AWMSG** <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/sacubitril-valsartan-entresto/>

CADTH 2016	<p>Common Drug Review, CADTH, Canadian Drug Expert Committee, Final recommendation sacubitril/valsartan (Entresto — Novartis Pharmaceuticals), Indication: Heart Failure With Reduced Ejection Fraction https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0447_complete_Entresto-Mar-22_e.pdf, 24.08.2023 r.</p>
CCS-CHFS 2021	<p>McDonald M, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Can J Cardiol. 2021 Apr;37(4):531-546. doi: 10.1016/j.cjca.2021.01.017. PMID: 33827756</p>
ESC 2021	<p>McDonagh TE, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368</p>
ESC 2023	<p>McDonagh, TA et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal, 2023. ehad195, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195</p>
HAS 2016	<p>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 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-09/entresto_synthese_ct14835.pdf, 24.08.2023 r.</p>
HAS 2017	<p>COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Avis 11 janvier 2017, L'avis de la commission de la Transparence adopté le 9 novembre 2016 a fait l'objet d'une audition le 11 janvier 2017. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983756/fr/entresto-sacubitril-valsartan</p>
IQWiG 2016	<p>Gemeinsamer Bundesausschuss, Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Sacubitril/Valsartan https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2614/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_BAnz.pdf, 09.09.2016 r.</p>
NCPE 2016	<p>National Centre for Pharmacoeconomics, Old Stone Building, Trinity Centre for Health Sciences, St. James's Hospital, Ireland http://www.ncpe.ie/drugs/sacubitrilvalsartan-entresto/, 24.08.2023 r.</p>
NICE 2016	<p>Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction, NICE technology appraisal guidance [TA388] https://www.nice.org.uk/guidance/ta388, 24.08.2023 r.</p>
PBAC 2016	<p>1. Public Summary Document – March 2016 PBAC Meeting https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/sacubitril-valsartan-psd-march-2016.pdf 2. Public Summary Document – July 2016 PBAC Meeting https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/files/sacubitril-valsartan-psd-july-2016.pdf 3. Public Summary Documents relating to the August 2016 Special PBAC meeting https://www.pbs.gov.au/pbs/news/2016/09/pbac-psd-august-2016</p>
PBAC 2020	<p>Public Summary Document – November 2020 PBAC Meeting https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/sacubitril-valsartan-psd-nov-2020.pdf</p>
SMC 2016	<p>Scottish Medicines Consortium https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sacubitrilvalsartan-entresto-fullsubmission-113216/, 24.08.2023 r.</p>
ZN 2016	<p>Zorginstituut Nederland file:///C:/Users/a.kaczorek/Downloads/Sacubitril-valsartan+(Entresto)+bij+symptomatisch+chronisch+hartfalen+met+verminderde+ejectiefractie.pdf, 24.08.2023 r.</p>

Pozostałe publikacje

- Ademi 2017** Ademi, Z., Pfeil, A.M., Hancock, E., et al.: Cost effectiveness of sacubitril/valsartan in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction. *Swiss Med. Wkly.* 147, w14533 (2017).
- Borges 2019** Borges M, Afonso Silva M, Laires PA, Gouveia M, Alarcão J, Ascensão R, Costa J. Cost effectiveness of sacubitril/valsartan for the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction in Portugal. *Ex pert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2020 Apr;20(2):199-205.
- BSHF** British Society for Heart Failure. National Heart Failure Audit. April 2012 - March 2013. Available at: <http://www.ucl.ac.uk/nicor/audits/heartfailure/documents/annualreports/hfannual1213.pdf>
- Chin 2020** Chin KL, Zomer E, Wang BH, Liew D. Cost Effectiveness of Switching Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction to Sacubitril/Valsartan: The Australian Perspective. *Heart Lung Circ.* 2020 Sep;29(9):1310-1317.
- Chioncel 2017** Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017 Dec;19(12):1574-1585. doi: 10.1002/ejhf.813. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28386917.
- ChPL Entresto** Charakterystyka Produktu Leczniczego Entresto (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 22.06.2023 r.)
- D'Angiolella 2017** D'Angiolella, L.S., Cortesi, P.A., Pitotti, C., et al. acubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction: cost and effectiveness in the Italian context. *Eur. J. Heart Fail.* 19(11), 1551-1553 (2017).
- Dierckx 2015** Dierckx R, Cleland JG, Parsons S, Putzu P, Pellicori P, Dicken B, et al. Prescribing Patterns to Optimize Heart Rate: Analysis of 1,000 Consecutive Outpatient Appointments to a Single Heart Failure Clinic Over a 6 Month Period. *JACC Heart Fail.* 2015 Mar;3(3):224-30.
- EMA Entresto** [Entresto, INN-sacubitril/valsartan \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/CTX/entresto)
- Gandjour 2018** Gandjour, A., Ostwald, D.A.: Sacubitril/valsartan (LCZ696): a novel treatment for heart failure and its estimated cost effectiveness, budget impact, and disease burden reduction in Germany. *Pharmacoeconomics* 36(10), 1285-1296 (2018).
- Gaziano 2016** Gaziano, T.A., Fonarow, G.C., Claggett, B., et al.: Cost effectiveness analysis of sacubitril/valsartan vs enalapril in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 1(6), 666-672 (2016).
- Giorgi 2023** Giorgi MA, Boissonnet CP, Luque PS, et al. Cost - effectiveness in unstable economies: the case of sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction in Argentina *Health Econ Rev.* 2023 Feb 18;13(1):13.
- King 2016** King, J.B., Shah, R.U., Bress, A.P., et al. Cost effectiveness of sacubitril valsartan combination therapy compared with enalapril for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 4(5), 392-402 (2016).
- Krittayaphong 2018** Rungroj Krittayaphong, Unchalee Permsuwan. Cost Effectiveness Analysis of Sacubitril Valsartan Compared with Enalapril in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Thailand *Am J Cardiovasc Drugs* (2018) 18:405-413
- Liang 2018** Lin Liang, David Bin Chia Wu, Mohamed Ismail Abdul Aziz, et al. Cost effectiveness of sacubitril/valsartan versus enalapril in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *JOURNAL OF MEDICAL ECONOMICS*, 2018 Vol. 21, No. 2, 174-181
- McMurray 2018** McMurray JJV, Trueman D, Hancock E, et al. Cost effectiveness of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart.* 2018 Jun;104(12):1006-1013.
- MPZ 2021** Mapa potrzeb zdrowotnych 2021, <https://basiw.mz.gov.pl/>
- Perera 2021** Kanila Perera, Zanfina Ademi, Danny Liew, and Ella Zomer. Sacubitril valsartan versus enalapril for acute decompensated heart failure: a cost effectiveness analysis. *European Journal of Preventive Cardiology* (2021) 28, 966-972.

- Ramos 2017** Ramos, I.C., Versteegh, M.M., de Boer, R.A., et al.: Cost effectiveness of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor sacubitril/valsartan for patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction in the Netherlands: a country adaptation analysis under the former and current Dutch pharmacoeconomic guidelines. *Value Health*. 20(10), 1260 1269 (2017).
- Sandhu 2016** SandhuAT, Ollendorf DA, Chapman RH, et al. Cost effectiveness of sacubitril valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Ann Intern Med* (2016) 165(10):681 689.
- van der Pol 2017** van der Pol, S., Degener, F., Postma, M.J., Vemer, P.: An economic evaluation of sacubitril/valsartan for heart failure patients in the Netherlands. *Value Health* 20(3), 388 396 (2017).
- van der Pol 2019** van der Pol, S., de Jong, L.A., Vemer, P., Jansen, D., Postma, M.J.: Cost effectiveness of sacubitril/valsartan in germany: an application o f the efficiency frontier. *Value Health* 22(10), 1119 1127 (2019).
- Wu 2020** Yue Wu, Shuo Tian, Peipei Rong, Fan Zhang, Ying Chen, Xianxi Guo and Benhong Zhou Sacubitril Valsartan Compared With Enalapril for the Treatment of Heart Failure: A Decision Analytic Markov Model Simulation in China. *Front Pharmacol*. 2020 Jul 23;11:1101
- Zakiah 2021** Zakiah N, Sinuraya RK, Kusuma ASW, et al. Cost Effectiveness Analysis of Sacubitril/Valsartan Compared to Enalapril for Heart Failure Patients in Indonesia. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2021:13 863 872.
- Zueger 2018** Zueger, P.M., Kumar, V.M., Harrington, R.L., et al.: Costeffectiveness analysis of sacubitril/valsartan for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in the United States. *Pharmacotherapy* 38(5), 520 530 (2018).

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Entresto (sakubitryl + walsartan) w leczeniu dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, [REDACTED], marzec 2023, Warszawa (z aktualizacją)
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Entresto (sakubitryl + walsartan) w leczeniu dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, [REDACTED], marzec 2023, Warszawa (z aktualizacją)
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Entresto (sakubitryl + walsartan) w leczeniu dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, [REDACTED], kwiecień 2023, Warszawa (z aktualizacją)
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia i analiza racjonalizacyjna dla leku Entresto (sakubitryl + walsartan) w leczeniu dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, [REDACTED], marzec 2023, Warszawa
- Zał. 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Entresto (sakubitryl + walsartan) w leczeniu dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych, [REDACTED], lipiec 2023, Warszawa