



Rekomendacja nr 102/2023

z dnia 12 września 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Entresto (sakubitryl + walsartan)

we wskazaniu:

**objawowa, przewlekła niewydolność serca ze zmniejszoną
frakcją wyrzutową u dorosłych pacjentów**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów w objawowej, przewlekłej niewydolności serca na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa pod uwagę wzięto analizy post-hoc badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced, obejmujących zastosowanie leków z grupy flozyn (SGLT2) jako uzupełnienie zalecanej terapii u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową LVEF $\leq 40\%$. Ponadto do analizy włączono randomizowane badanie rejestracyjne dla sakubitrylu + walsartanu – PARADIGM-HF.

Wyniki metaanalizy post-hoc badań DAPA-HF i EMPEROR-Reduced w grupie pacjentów stosujących SAKU/WAL+SGLT2+OMT (optymalne leczenie farmakologiczne) w porównaniu do grupy przyjmującej SGLT2+OMT wykazały istotne statystycznie różnice w zakresie zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie dla pozostałych punktów końcowych.

Analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem badań klinicznych wysokiej jakości względem komparatora odpowiadających rzeczywistej praktyce klinicznej. Przedstawione wyniki analiz post-hoc cechują się niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie. Ponadto analiza w podgrupach badań DAPA-HF i EMPEROR-Reduced 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 (11% w badaniu DAPA-HF oraz ok. 18% w badaniu EMPEROR-Reduced).

W ocenie ekonomicznej wskazano, że stosowanie Entresto + optymalne leczenie farmakologiczne (OMT) względem ACEi +OMT jest [redacted]. Niemniej jednak analiza ekonomiczna obarczona jest wieloma ograniczeniami, takimi jak: ekstrapolacja wyników badania poza horyzont czasowy badań klinicznych, czy przyjęcie arbitralnych założeń dotyczących [redacted]. W oszacowaniach nie uwzględniono także danych pochodzących z analizy post-hoc badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced, stanowiących podstawę wnioskowania w analizie klinicznej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że objęcie leku Entresto we wnioskowanym wskazaniu będzie związane z [redacted].

Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii wnioskowaną technologią, a także z przyjętych w modelowaniu założeń w zakresie [redacted]. Jednocześnie wskazany komparator (ACEi) w analizie wpływu na budżet nie jest zgodny z komparatorami przyjętymi w analizie klinicznej i ekonomicznej – optymalne leczenie farmakologiczne.

Należy podkreślić, że [redacted].

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powł., 24 mg + 26 mg, 28 tabl., GTIN: 05909991245443, proponowana cena zbytu netto (CZN): [redacted]
- Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powł., 49 mg + 51 mg, 56 tabl., GTIN: 05909991245467, proponowana cena zbytu netto (CZN): [redacted]
- Entresto (Sacubitrilum + Valsartanum), tabl. powł., 97 mg + 103 mg, 56 tabl., GTIN: 05909991245498, proponowana cena zbytu netto (CZN): [redacted]

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

Proponowana kategoria dostępności to lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu wskazanym we wniosku, z poziomem odpłatności 30%, w ramach nowej grupy limitowej [redacted].

Problem zdrowotny

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.

Przewlekłą niewydolność serca w zależności od przebiegu określa się jako stabilną (bez istotnych zmian nasilenia objawów w ciągu 1 msc.), pogarszającą się lub niewyrównaną.

Niewydolność serca dzieli się na:

- w zależności od frakcji wyrzutowej komory - 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.
- w zależności od dominującego zespołu objawów zastoju w krążeniu małym lub w krążeniu dużym: lewokomorową i prawokomorową (bądź obukomorową). Postaci te mogą współistnieć, a określona postać oznacza tylko przewagę jej objawów w obrazie klinicznym.

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 $\leq 40\%$).

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 $\sim 10\%$ rocznie. W ciągu 5 lat umiera $\sim 60\%$ mężczyzn i $\sim 40\%$ kobiet. Mediana czasu przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat.

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.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne i eksperci kliniczni w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową zalecają stosowanie 4-lekowej farmakoterapii: ACEi/ARB (przy czym preferuje się zastępowanie ACEi/ARB lekami z grupy ARNi), beta-blokery, antagoniści aldosteronu i flozyny.

Wnioskodawca w analizie problemu decyzyjnego wskazał jako komparator ACEi (inhibitory konwertazy angiotensyny).

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinie ekspertów oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych wybór komparatora uznano za niewystarczający. Odpowiednim komparatorem dla leku Entresto stosowanego jako składowa terapii złożonej jest optymalne leczenie farmakologiczne (OMT), na które składają się takie leki jak: ACEi/ARB, beta-blokery, antagoniści aldosteronu oraz flozyny.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Entresto jest wskazany do stosowania:

- u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową;

- u dzieci i młodzieży w wieku jednego roku i starszych w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca z zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory.

Wnioskowane wskazanie jest węższe niż zarejestrowane i obejmuje wyłącznie populację dorosłych pacjentów.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy włączono 2 analizy post-hoc badań RCT (DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced):

Analiza post-hoc z badania DAPA-HF (Solomon 2020) - ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania sakubitrylu + walsartanu + OMT uwzględniające SGLT2 (DAPA) vs OMT uwzględniające SGLT2. Do badania włączono 250 pacjentów do grupy DAPA (+terapia zalecana, w tym sakubitryl/walsartan) i 2 123 do grupy PLC (+terapia zalecana, bez sakubitrylu/walsartanu). Mediana czasu obserwacji wynosiła 12,8 miesięcy.

Analiza post-hoc z badania EMPEROR-Reduced (Packer 2021) - ocena wpływu zastosowania sakubitrylu + walsartanu na skuteczność leku z grupy SGLT2 – empagliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową. Do badania włączono 340 pacjentów do grupy interwencji (EMPA + zalecana terapia, w tym sakubitryl/walsartan) oraz 1 523 do grupy komparatora (EMPA + zalecana terapia, bez sakubitrylu/walsartanu). Mediana czasu obserwacji wynosiła 16 miesięcy.

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 $\leq 40\%$.

Skuteczność

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

Analiza post-hoc badania EMPEROR-Reduced wykazała różnice istotne statystycznie (IS) na korzyść SAKU/WAL+EMPA+OMT w porównaniu z EMPA+OMT w zakresie:

- wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca: OR=0,69 (95%CI: 0,50; 0,95);
- wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych: OR=0,54 (95%CI: 0,34; 0,86);
- wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny: OR=0,63 (95%CI: 0,42; 0,92);
- wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub nagłej lub pilnej wizyty z powodu niewydolności serca: OR=0,67 (95%CI: 0,48; 0,92).

W analizie post-hoc badania EMPEROR-Reduced nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencjami dla pozostałych punktów końcowych, w tym oceniających jakość życia z wykorzystaniem kwestionariusza *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*¹ (KCCQ).

Wyniki analizy post-hoc badania DAPA-HF wykazały, że zastosowanie SAKU+DAPA+OMT w porównaniu z DAPA+OMT jest związane z istotnie statystycznie wzrostem poziomu kreatyniny w ok. 34. tygodniu (MD/WMD = 0,03 [95%CI: 0,00; 0,06]) oraz z istotnie statystycznie spadkiem poziomu potasu w ok. 34 tygodniu (MD/WMD = -0,08 [95%CI: -0,14; -0,01]). W zakresie pozostałych punktów końcowych nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania.

Metaanaliza analiz post-hoc badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced wykazała, że zastosowanie SAKU/WAL+SGLT2+ OMT w porównaniu z SGLT2+OMT związane jest z istotnie statystycznie:

- mniejszą o 39% szansą wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych: OR=0,61 (95%CI: 0,43; 0,86);
- mniejszą o 31% szansą wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny: OR=0,69 (95%CI: 0,52; 0,93).

Metaanaliza analiz post-hoc badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced w zakresie pozostałych punktów końcowych nie wykazała IS różnic.

Wyniki badania PARADIGM-HF

Wyniki badania PARADIGM-HF wykazały, że zastosowanie SAKU/WAL w porównaniu z substancją czynną enalapril związane jest z IS mniejszym ryzykiem:

- 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);
- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 20% (HR=0,80 [95%CI: 0,71;0,89], p<0,001);
- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 16% (HR=0,84 [95%CI: 0,76; 0,93], p<0,001).

Wyniki badania PARADIGM-HF wykazały, że zastosowanie SAKU/WAL w porównaniu z enalapilem związane jest z IS wzrostem średniego wyniku jakości życia wg skali KCCQ-CSS o 1,64 punktu w 8. miesiącu leczenia. Wynik nie był istotny klinicznie.

Bezpieczeństwo

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 w porównaniu z EMPA+OMT związane jest z:

- istotnie statystycznie częstszym występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem: OR=6,68 (95%CI: 0,26; 0,37);
- istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, takich jak:
 - hipowolemia: OR=1,66 (95%CI: 1,18; 2,35);
 - niedociśnienie: OR=1,66 (95%CI: 1,18; 2,35);
 - objawowe niedociśnienie: OR=1,84 (95%CI: 1,19; 2,86).

¹ 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, 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.

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

- hipowolemia: OR=1,58 (95%CI: 1,02; 2,43);
- zdarzenia niepożądane związane z nerkami: OR=1,73 (95%CI: 1,10; 2,71).

Metaanaliza badań EMPEROR-Reduced oraz DAPA-HF wykazała, że zastosowanie SAKU/WAL + SGLT2 + OMT w porównaniu z SGLT2 + OMT związane jest z IS częstszym występowaniem hipowolemii (1,63 [95%CI:1,25; 2,13]). W zakresie pozostałych punktów końcowych nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badań.

Wyniki badania PARADIGM-HF

Zastosowanie SAKU/WAL w porównaniu z enalaprilem związane było z IS częstszym występowaniem co najmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego o 17% (OR=0,83 [95%CI: 0,76; 0,91], p=0,0000). Ciężkie zdarzenia niepożądane takie jak niewydolność serca, zapalenie płuc, przewlekła niewydolność serca czy zastoinowa niewydolność serca występowały rzadziej w ramieniu SAKU/WAL w porównaniu z enalaprilem, niemniej wyniki te nie osiągnęły progu istotności statystycznej.

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Entresto 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%)

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak randomizowanych badań porównujących zastosowanie leku Entresto w skojarzeniu z optymalną terapią farmakologiczną (OMT) w porównaniu z OMT w pełni odpowiadającej praktyce klinicznej.

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ również następujące aspekty:

- we włączonych badaniach nie odnaleziono informacji dotyczącej dawkowania sakubitrylu/walsartanu;
- 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 krótkim okresem obserwacji (zakres mediany okresu obserwacji w 3 badaniach wyniósł od ok. 12 mies. do ok. 27 mies.) niewspółmiernym do okresu leczenia w praktyce klinicznej. 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;
- brak włączenia badań pierwotnych i wtórnych, które zostały zidentyfikowane przez Agencję (m.in. Haseeb 2023 , Jiang 2023 , Yang 2023 , Mo 2023 , Kim 2021 , Rahhal 2022 , Tian 2022).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *Cost-utility analysis*, CUA) w dożywotnim (30-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i wspólnej (NFZ i pacjenta). Lek Entresto (sakubitryl/walsartan) (terapia dodana do optymalnego leczenia farmakologicznego) porównano z kontynuacją optymalnego leczenia farmakologicznego z inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi).

W analizie uwzględniono koszty interwencji, początkowe koszty związane z doborem dawki sakubitrylu/walsartanu (koszty miareczkowania), koszty komparatora, koszty hospitalizacji, koszty wykorzystania zasobów medycznych, koszty zdarzeń niepożądanych.

Uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Entresto + optymalne leczenie farmakologiczne (OMT) w miejsce ACEi +OMT jest [redacted] Oszacowany ICUR [redacted]

[redacted]:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Przy oszacowanej wartości ICUR, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu wynosi:

z perspektywy NFZ:

- Entresto 24 mg/26 mg, 28 szt.: [REDACTED]
- Entresto 49 mg/51 mg, 56 szt.: [REDACTED]
- Entresto 97 mg/103 mg, 56 szt.: [REDACTED]

z perspektywy wspólnej:

- Entresto 24 mg/26 mg, 28 szt.: [REDACTED]
- Entresto 49 mg/51 mg, 56 szt.: [REDACTED]
- Entresto 97 mg/103 mg, 56 szt.: [REDACTED]

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma scenariusz [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy probalisticznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej sakubitrylu/walsartanu w perspektywie płatnika publicznego wyniosło [REDACTED] w perspektywie wspólnej [REDACTED]

Ograniczenia

Na niepewność wnioskowania wpływa:

- brak długoterminowych danych o skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii, co skutkuje ekstrapolacją wyników badania PARADIGM-HF poza horyzont czasowy badań klinicznych. Nie przeprowadzono analizy wrażliwości z uwzględnieniem alternatywnych długości horyzontu;
- nie przeprowadzono oszacowań z wykorzystaniem danych z analizy post-hoc badań DAPA-HF oraz EMPEROR-Reduced, stanowiących podstawę wnioskowania w analizie klinicznej wnioskodawcy. Populacja z powyższych badań częściowo obejmuje wnioskowaną populację, tj. pacjentów, którzy w ramach optymalnego leczenia farmakologicznego stosują również leki z grupy SGLT2.
- Badanie PARADIGM-HF było przeprowadzone przed wdrożeniem flozyn do praktyki klinicznej, a zgodnie z opiniami ekspertów zastosowanie flozyn dotyczy jedynie 20-50% pacjentów w Polsce. W związku z powyższym badanie PARADIGM-HF częściowo odpowiada obecnej praktyce klinicznej w Polsce.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Entresto (sakubitryl + walsartan) w leczeniu dorosłych chorych z objawową, przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent).

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I. oraz [redacted] pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na [redacted] wydatków o:

– z perspektywy NFZ:

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

– z perspektywy wspólnej:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
▪ [redacted]

Przeprowadzono analizę wrażliwości testując wariant minimalny i maksymalny liczebności populacji.

[redacted]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z oszacowaniem populacji oraz rozpowszechnienia terapii. [redacted]

[redacted]
Powyższe może wiązać się z niedoszacowaniem populacji.

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają także wpływ następujące aspekty:

- w analizie założono, że [redacted]
[redacted] Zgodnie z ChPL Entresto w niewydolności serca u dorosłych zalecaną dawką początkową jest 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 związku z powyższym zróżnicowanie poziomu dawkowania związanego z włączeniem pacjentów do terapii daną prezentacją leków powinno zostać uwzględnione w modelu;

- w analizie wpływu na budżet jako technologię opcjonalną dla produktu Entresto wskazano stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi), natomiast w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej jako komparator przyjęto optymalne leczenie farmakologiczne.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej zaproponowano 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 i Tysabri.

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 redukcję wydatków refundacyjnych NFZ.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Opinia 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 pacjentowi 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.

Wytyczne ESC oraz AHA/ACC/HFSA 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, jednocześnie wskazując, że ARNI można 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.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 8 pozytywnych rekomendacji (PBAC 2016/2020, CADTH 2016, HAS 2016/2017, SMC 2016, NICE 2016/2018, NCPE 2016, IQWIG 2016, ZN 2016), w tym w 4 wskazano szczegółowo kryteria włączenia pacjentów do leczenia.

W rekomendacjach CADTH oraz NICE z 2016 r. zwrócono 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Entresto jest finansowany w krajach UE/EFTA na 30 wskazanych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.06.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.850.2023.3.DŻY, PLR.4500.851.2023.3.DŻY, PLR.4500.852.2023.3.DŻY), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Entresto (sakubitryl + walsartan) we wskazaniu: objawowa, przewlekła niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową u dorosłych pacjentów na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 101/2023 z dnia 11 września 2023 roku w sprawie oceny leku Entresto (sakubitryl + walsartan) we wskazaniu: objawowa, przewlekła niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową u dorosłych pacjentów.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2023 z dnia 11 września 2023 roku w sprawie oceny leku Entresto (sakubitryl + walsartan) we wskazaniu: objawowa, przewlekła niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową u dorosłych pacjentów.
2. Raport nr: OT.423.0.13.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Entresto (sakubitryl + walsartan) we wskazaniu: objawowa, przewlekła niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową u dorosłych pacjentów”. Data ukończenia: 31 sierpnia 2023 r.