



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SACUBITRILUM+VALSARTANUM

***INDICAȚIE: la pacienții adulți în tratamentul insuficienței cardiace simptomatice cronice,
cu fracție de ejeție redusă***

Data depunerii dosarului

25.11.2022

Numărul dosarului

17303

PUNCTAJ 0





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Sacubitrilum+Valsartanum

1.2.1. DC: Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate

1.2.2. DC: Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate

1.2.3. DC: Entresto 97 mg/103 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: C09DX04

1.4. Data primei autorizări: 19 noiembrie 2015

1.5. Deținătorul de APP: NOVARTIS EUROPHARM LIMITED - IRLANDA

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrații	24 mg/26 mg; 49 mg/51; 97 mg/103 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului pentru: Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate	Cutie cu 28 compr. film.
Mărimea ambalajului pentru: Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate	Cutie cu 56 compr. film
Mărimea ambalajului pentru: Entresto 97 mg/103 mg comprimate filmate	Cutie cu 56 compr. film.

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data 28.11.2022

	Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică
Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate	317,54	11,34
Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate	586,33	10,47
Entresto 97 mg/103 mg comprimate filmate	586,30	10,46

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Entresto este indicat la pacienții adulți în tratamentul insuficienței cardiace simptomatice cronice, cu fracție de ejeecție redusă.



Doza inițială recomandată de Entresto este de un comprimat de 49 mg/51 mg de două ori pe zi, cu excepția situațiilor prezentate mai jos. Doza trebuie dublată la 2-4 săptămâni, până se ajunge la doza țintă de un comprimat de 97 mg/103 mg de două ori pe zi, în funcție de tolerabilitatea pacientului.

Dacă pacienții prezintă probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică [TAS] ≤ 95 mmHg, hipotensiune arterială simptomatică, hiperpotasemie, disfuncție renală), se recomandă ajustarea dozelor din medicamentele administrate concomitent, reducerea temporară a dozei sau întreruperea definitivă a administrării Entresto.

În studiul PARADIGM-HF, Entresto a fost administrat în asociere cu alte tratamente pentru insuficiența cardiacă, în locul unui inhibitor ECA sau al altui blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA).

Entresto nu trebuie administrat concomitent cu un inhibitor ECA sau un ARB. Din cauza riscului posibil de apariție a angioedemului la administrarea concomitentă cu un inhibitor ECA, aceasta nu trebuie începută timp de 36 ore de la întreruperea administrării tratamentului cu inhibitorul ECA.

Dacă se omite o doză, pacientul trebuie să utilizeze doza următoare, la momentul stabilit. Nu se recomandă divizarea sau sfărâmarea comprimatelor.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Doza trebuie să aibă în vedere funcția renală a pacientului vârstnic.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (rată de filtrare glomerulară estimată (eGFR) 60-90 ml/min și 1,73 m²). Trebuie avută în vedere o doză inițială de 24 mg/26 mg de două ori pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată (eGFR 30-60 ml/min și 1,73 m²). Deoarece există experiență clinică foarte limitată la pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR <30 ml/min și 1,73 m²), Entresto trebuie utilizat cu precauție și se recomandă o doză inițială de 24 mg/26 mg de două ori pe zi. Nu există experiență la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și nu se recomandă utilizarea Entresto.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei atunci când se administrează Entresto la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasele Child-Pugh A). Există experiență clinică limitată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) sau cu valori AST/ALT mai mari decât dublul limitei superioare normale. Entresto trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți și doza inițială recomandată este de 24 mg/26 mg de două ori pe zi. Entresto este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau coleastăz (Child-Pugh clasa C).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Entresto la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Insuficiența cardiacă cronică cu fracție de ejecție redusă – ghidul ESC 2021

Insuficiența cardiacă se datorează unei anomalii structurale și/sau funcționale a inimii, care are ca rezultat presiune intracardiacă crescută și/sau debit cardiac inadecvat în repaus și/sau în timpul efortului.

Clinic asociază simptome (de exemplu, dispnee, edeme gambiere, fatigabilitate) și semne (de exemplu, presiune venoasă jugulară crescută, distrucții pulmonare și periferice, edem).

Identificarea etiologiei disfuncției cardiace subiacente este necesară în diagnosticul IC (insuficienței cardiace), așa cum patologia specifică poate dicta tratamentul ulterior. Cel mai frecvent, IC se datorează

disfuncției miocardice: fie sistolică, diastolică sau ambele. Patologia valvelor, pericardului sau endocardului, precum și tulburări ale ritmului și conducerii cardiace pot cauza sau contribui, de asemenea, la IC.

În mod tradițional, IC a fost împărțită în fenotipuri distincte pe baza măsurării fracției de ejeție a ventriculului stâng (LVEF). Luând în considerare semnele și simptomele manifeste, insuficiența cardiacă a fost clasificată astfel:

- Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă (HfrEF), cu LVEF \leq 40% (LVEF – fracția de ejeție a ventriculului stâng), adică acea insuficiență cardiacă cu o reducere semnificativă a funcției sistolice a ventriculului stâng;
- Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție moderat redusă (HFmrEF), cu LVEF = 41-49%, pacienții prezentând o reducere moderată a funcției sistolice a ventriculului stâng;
- Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (HFpEF), cu LVEF \geq 50 %, cu dovezi de anomalii cardiace structurale și/sau funcționale și/sau valori ale peptidelor natriuretice (NP) crescute.

Tabelul nr. 1 Clasificarea funcțională a IC, conform NYHA (New York Heart Association)

Clasa I	Clasa II	Clasa III	Clasa IV
Fără limitarea activității fizice. Activitatea fizică obișnuită nu produce greutate în respirație, oboseală sau palpitații.	Ușoară limitare a activității fizice. Stare de confort în repaus, însă activitatea fizică obișnuită are ca rezultat dificultăți de respirație, oboseală sau palpitații.	Limitare marcată a activității fizice. Stare de confort în repaus, însă o activitate ce necesită un efort mai mic decât cel obișnuit are ca rezultat dificultăți de respirație, oboseală sau palpitații.	Incapacitate de desfășurare a activităților fizice fără disconfort. Simptomele în repaus pot fi prezente. Dacă se întreprinde orice activitate fizică, disconfortul crește.

Modularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) și a sistemului nervos simpatic cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE-I), sau cu un inhibitor al receptorului angiotensinei și neprilizinei (ARNI), beta-blocante și antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (MRA) s-a demonstrat că îmbunătățește supraviețuirea, reduce riscul spitalizării în cazul pacienților cu IC și reduce simptomele la pacienții cu ICrEF (insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă).

Aceste medicamente reprezintă farmacoterapia de bază pentru pacienții cu HFmrEF (ICrEF). **Triada formată dintr-un ACE-I/ARNI, un beta-blocant și un MRA este recomandată ca terapie de bază pentru acești pacienți, cu excepția situațiilor în care medicamentele sunt contraindicate sau nu sunt tolerate.**

Dozele de tratament cu aceste medicamente ar trebui să fie ajustate la dozele utilizate în studiile clinice (sau la dozele maxime tolerate, dacă acest lucru nu este posibil). Ghidul de tratament al IC continuă să recomande,



utilizarea ARNI ca înlocuitor pentru ACE-I în cazul pacienților care rămân simptomatici la utilizarea terapiei cu ACE-I, beta-blocante și MRA; cu toate acestea, un ARNI poate fi considerat ca o terapie de primă linie în loc de un ACE-I.

Blocanții receptorilor angiotensinei (BRA) sunt utilizați, în continuare în terapie, în cazul pacienților cu intoleranță la ACE-I sau ARNI. Inhibitorii cotransportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2) dapagliflozin și empagliflozin, adăugați la terapia cu ACE-I/ARNI/beta-blocant/MRA au redus riscul de deces cardiovascular și agravarea IC la bolnavii cu ICrEF.

Tabelul nr.2 Tratamente farmacologice indicate la pacienții cu insuficiență cardiacă (clasa NYHA II–IV) cu fracție de ejeție redusă (LVEF ≤ 40%)

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Un ACE-I este recomandat pacienților cu ICrEF pentru a reduce riscul de spitalizare și deces în IC	I	A
Un beta-blocant este recomandat pentru pacienții cu ICrEF stabilă pentru a reduce riscul de spitalizare și deces	I	A
Un MRA este recomandat pentru pacienții cu ICrEF pentru a reduce riscul de spitalizare și deces	I	A
Dapagliflozin sau empagliflozin sunt recomandate pacienților cu ICrEF pentru a reduce riscul	I	A
Sacubitril/valsartan este recomandat ca înlocuitor al ACE-I la pacienții cu ICrEF pentru a reduce riscul de spitalizare și deces	I	B

^a Clasă de recomandare; ^b Nivel de evidență

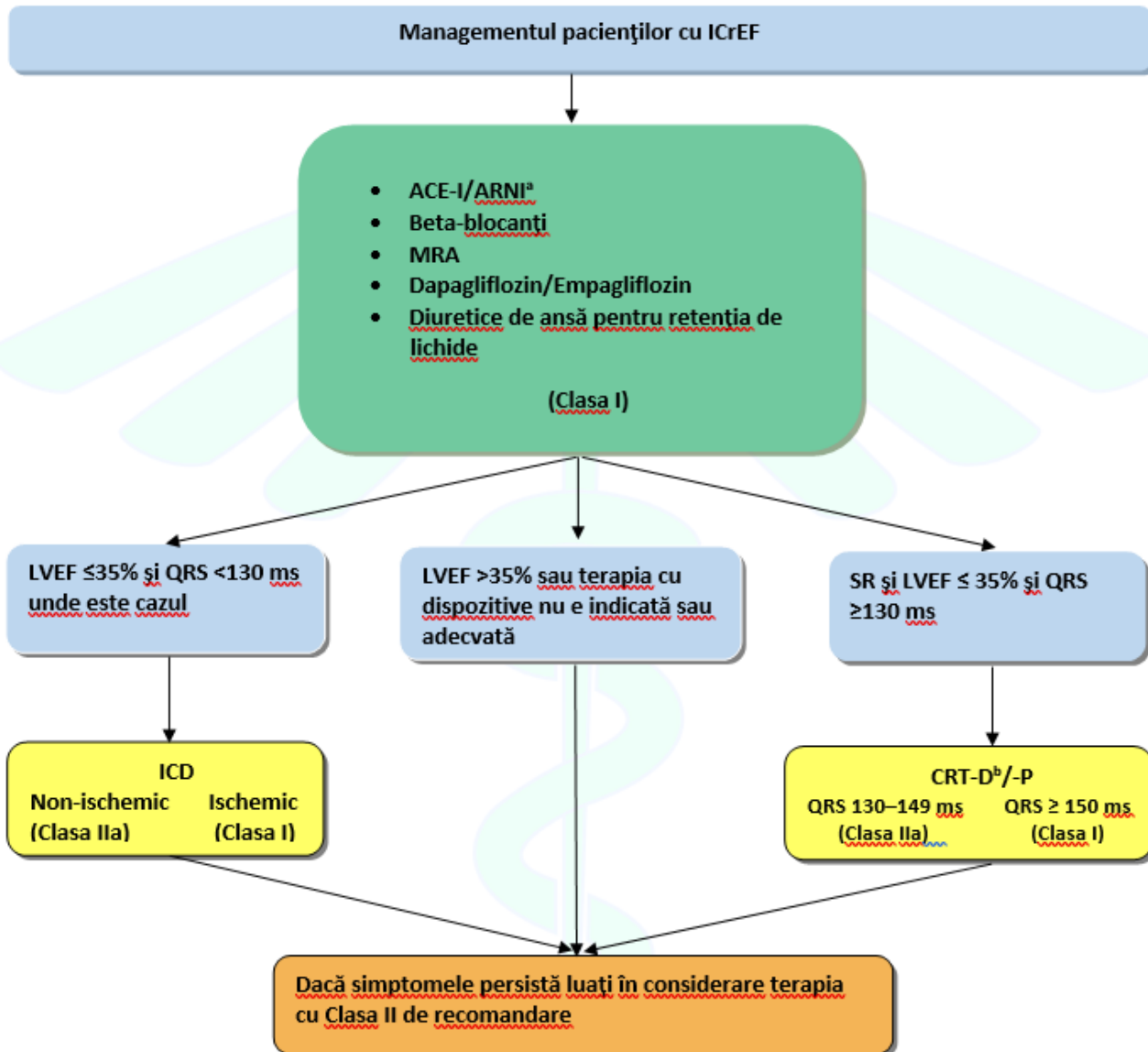
Clasa I (definiție): Dovezi și/sau acord general că un anumit tratament sau procedură este benefic, util, eficient. Recomandare: Este recomandată sau indicată.

Nivel de evidență A: Date obținute din mai multe studii clinice randomizate sau meta-analize.

Nivel de evidență B: Date obținute dintr-un singur studiu clinic randomizat sau studii mari nerandomizate.

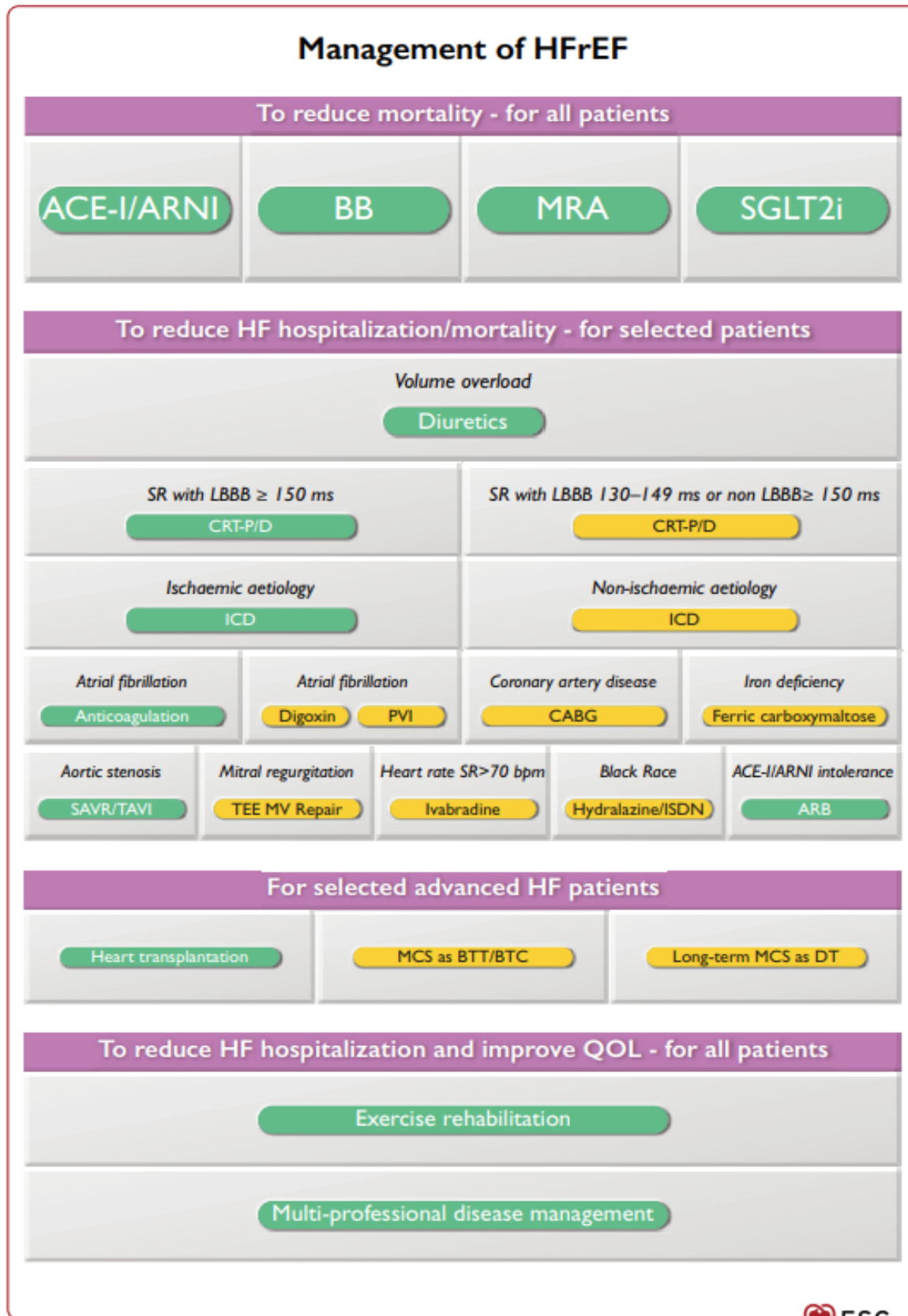
Nivel de evidență C: Consens de opinie al experților și/sau mici studii, studii retrospective, registre.

Figura 1 Algoritmul terapeutic al Indicațiilor Terapeutice Clasa I pentru pacienții cu ICrEF



ACE-E=inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; ARNI=inhibitor al receptorului angiotensinei și neprilizinei; CRT-D=terapie de resincronizare cardiacă cu defibrilator; CRT-P=stimulator cardiac pentru terapie de resincronizare; ICD=cardioverter defibrilator implantabil; ICrEF=insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; MRA=antagonist al receptorilor mineralocorticoizi; QRS=unde Q, R și S ale electrocardiograamei; SR=ritm sinusal; ^aCa înlocuitor pentru ACE-I; ^bCând e necesar

Figura 2. Prezentare generală fenotipică strategică a managementului insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă.





2. PRECIZĂRI DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Novartis Pharma Services România SRL a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Sacubitrilum+Valsartanum și DC Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate, Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate pentru indicația terapeutică „*Entresto este indicat la pacienții adulți în tratamentul insuficienței cardiace simptomatice cronice, cu fracție de ejeecție redusă*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, respectiv: „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii mevolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

La data evaluării acestui dosar medicamentul cu DCI Sacubitrilum+Valsartanum este listat în H.G. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 29.12.2022, fiind inclus în SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C1

DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, programul G1 Insuficiența cardiacă cronică (clasa III sau IV NYHA), poziția nr. 16. Medicamentul este adnotat cu simbolurile „ **Ω”. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu ** se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu Ω se efectuează în baza contractelor cost- volum încheiate.

Protocolul aferent DCI Sacubitrilum+Valsartanum aprobat prin în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din 16.03.2023 este:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 75 cod (C09DX04): DCI SACUBITRILUM/VALSARTANUM

I. Indicații

Tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică cronică cu fracție de ejeecție redusă.

II. Criterii de includere

a) În caz de inițiere a terapiei în ambulator (îndeplinirea criteriilor de mai jos cumulativ):

1) *pacienți simptomatici, cu simptome de insuficiență cardiacă, cu fracție de ejeecție redusă, clasa NYHA II, III sau IV:*

1.1) *în ciuda tratamentului optim cu ACE inhibitori sau sartani sau*

1.2) *căroră nu li se administrează în prezent inhibitori ECA sau sartani*

2) *Fracție de ejeecție ≤ 40% (documentată prin ecocardiografie sau RMN);*

b) În caz de inițiere a terapiei la pacienții spitalizați:



Pacienți spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută sau insuficiență cardiacă cronică decompensată, stabilizați hemodinamic, cu îndeplinirea criteriului: fracție de ejecție $\leq 40\%$.

c) Pentru continuarea terapiei, la pacienți aflați pe tratament cronic cu

SACUBITRILUM/VALSARTANUM, inițiați în afara sistemului de asigurări sociale de sănătate Document medical care să ateste că pacientul este de cel puțin 1 lună pe tratament cu SACUBITRILUM/VALSARTANUM, la inițiere fiind respectate criteriile prevăzute la pct a) sau b), după caz.

III. Criterii de excludere/întrerupere sau oprire a tratamentului

- Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat la pacienții cu valori plasmaticice ale potasiului de $> 5,4$ mmol/l sau cu valori ale TA sistolice sub 100 mm Hg.

- Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie administrat concomitent cu un ACE inhibitor sau un sartan.

Din cauza riscului posibil de apariție a angioedemului la administrarea concomitentă cu un ACE inhibitor, tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat timp de 36 ore de la întreruperea administrării tratamentului cu ACE inhibitor.

- Dacă pacienții prezintă probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică ≤ 95 mmHg, hipotensiune arterială simptomatică, hiperpotasemie, disfuncție renală), se recomandă ajustarea dozelor din medicamentele administrate concomitent, reducerea temporară a dozei sau întreruperea definitivă a administrării.

IV. Administrare

Inițiere: Doza inițială recomandată este de 49/51 mg b.i.d. (un comprimat de 49/51 mg de două ori pe zi).

Poate fi avută în vedere o doză inițială de 24 mg/26 mg de două ori pe zi în funcție de decizia medicului prescriptor, sau în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului:

- pacienți cu TAS ≥ 100 -110 mmHg;

- pacienți cărora nu li se administrează în prezent un inhibitor ECA sau sartan, sau care utilizează doze mici din aceste medicamente;

- pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (eGFR 30 - 60 sau < 30 ml/min/1,73 m²). Nu este recomandat la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

Continuare: Doza inițială se dublează la 2 - 4 săptămâni până la atingerea dozei țintă de menținere de 97/103 mg b.i.d. (un comprimat de 97/103 mg de două ori pe zi).

Durata tratamentului - tratament cronic. Prescrierea de către medicii specialiști sau medicii de familie se poate face pentru maxim 28 de zile; în cazul în care monitorizarea tratamentului indică necesitatea măririi/reducerii temporare a dozei, se poate revizui prescrierea pe perioade de timp fracționate, în funcție de evoluția clinică a pacientului.

Administrarea la pacienții cu insuficiență renală:



- la pacienții cu insuficiență renală moderată (rată de filtrare glomerulară estimată (eGFR) 60 - 90 ml/min și 1,73 m²) nu este necesară ajustarea dozei;

- la pacienții cu insuficiență renală moderată (eGFR 30 - 60 ml/min și 1,73 m²) trebuie avută în vedere o doză inițială de 24 mg/26 mg x 2/zi;

- la pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR < 30 ml/min și 1,73 m²), se recomandă precauții și o doză inițială de 24 mg/26 mg x 2/zi.

V. Monitorizarea tratamentului

La inițierea tratamentului sau în timpul creșterii dozei trebuie monitorizată regulat tensiunea arterială. Dacă apare hipotensiune arterială, se recomandă scăderea temporară a dozei sau întreruperea administrării de Sacubitril/Valsartan. Pe parcursul tratamentului este recomandată monitorizarea tensiunii arteriale și a valorilor serice ale potasiului și creatininei. Dacă pacienții prezintă probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică [TAS] ≤ 95 mmHg, hipotensiune arterială simptomatică, hiperpotasemie, disfuncție renală), se recomandă ajustarea dozelor din medicamentele administrate concomitent, reducerea temporară a dozei sau întreruperea definitivă a administrării de Sacubitril/Valsartan.

Monitorizarea valorilor potasiului plasmatic este recomandată mai ales la pacienții care prezintă factori de risc, cum sunt insuficiență renală, diabet zaharat sau hipoaldosteronism, care au un regim alimentar cu conținut ridicat de potasiu sau cărora li se administrează antagoniști de mineralocorticoizi. Dacă pacienții prezintă hiperpotasemie semnificativă din punct de vedere clinic, se recomandă ajustarea medicației administrate concomitent sau scăderea temporară sau întreruperea definitivă a administrării. Dacă valorile plasmatice ale potasiului sunt >5,4 mmol/l, trebuie avută în vedere întreruperea administrării medicamentului.

VI. Prescripitori: medici specialiști cardiologi; medici specialiști de medicină internă; tratamentul poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata prevăzută în scrisoarea medicală."

EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ SACUBITRILUM+VALSARTANUM (ENTRESTO)

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF a fost un studiu pivot, multinațional, randomizat, dublu-orb, de fază 3, la 8442 pacienți, care a comparat sacubitril/valsartan cu enalapril, ambele administrate la pacienți adulți cu insuficiență cardiacă cronică, clasele II-IV NY, și fracție redusă de ejeție (fracție de ejeție ventriculară stângă [FEVS] ≤40%, ulterior modificată la ≤35%) pe lângă alt tratament pentru insuficiența cardiacă. Criteriul final principal a fost combinația dintre deces din cauze cardiovasculare (CV) sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace (IC). Pacienții cu SBP <100 mmHg, insuficiență renală severă (eGFR <30 ml/min și 1,73 m²) și insuficiență hepatică severă au fost excluși în faza de screening și, prin urmare, nu au fost studiați prospectiv.



Înainte de participarea la studiu, pacienții au fost tratați corespunzător cu tratamentul standard care a inclus inhibitori ECA/BRA (>99%), beta blocați (94%), antagoniști de mineralocorticoizi (58%) și diuretice (82%). Durata mediană de urmărire a fost de 27 luni. Pacienții au fost tratați timp de până la 4,3 ani.

Pacienților li s-a cerut să întrerupă administrarea tratamentului existent cu inhibitor ECA sau BRA și să înceapă o perioadă secvențială, unic oarbă, fără administrare de medicamente, în care li s-a administrat tratament cu enalapril 10 mg, de două ori pe zi, urmat de tratament unic orb cu sacubitril/valsartan 100 mg, de două ori pe zi, cu creșterea dozei la 200 mg, de două ori pe zi. Apoi au fost randomizați pentru o perioadă dublu-orb a studiului, în care li s-a administrat fie sacubitril/valsartan 200 mg, fie enalapril 10 mg, de două ori pe zi [sacubitril/valsartan (n=4209); enalapril (n=4233)].

Vârsta medie a populației studiate a fost de 64 ani. 19% dintre participanți au avut 75 ani sau peste această vârstă. La randomizare, 70% dintre pacienți au fost în clasa NYHA II, 24% au fost în clasele NYHA III și 0,7% au aparținut clasei IV. Valoarea medie a FEVS a fost de 29%, existând 963 (11,4%) pacienți cu FEVS inițial de >35% și ≤40%.

În grupul în care s-a administrat sacubitril/valsartan, 76% dintre pacienți au rămas, la sfârșitul studiului, la doza țintă de 200 mg, de două ori pe zi, (doza medie zilnică de 375 mg). În grupul în care s-a administrat enalapril, 75% dintre pacienți au rămas, la sfârșitul studiului, la doza țintă de 10 mg, de două ori pe zi (doza medie zilnică de 18,9 mg).

Sacubitril/valsartan a fost superior față de enalapril, reducând riscul decesului din cauze cardiovasculare sau al spitalizărilor din cauza insuficienței cardiace la 21,8% comparativ cu 26,5% la pacienții tratați cu enalapril. Scăderile riscului absolut au fost de 4,7% pentru obiectivul compus de deces din cauze cardiovasculare sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace, 3,1% numai pentru deces din cauze cardiovasculare și 2,8% numai pentru spitalizare din cauza insuficienței cardiace. Scăderea riscului relativ a fost de 20% față de enalapril. Acest efect a fost observat devreme și s-a menținut pe întreaga durată a studiului. Ambele componente au contribuit la reducerea riscului. Decesul brusc a reprezentat 45% din decesele din cauze cardiovasculare și a scăzut cu 20% la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan comparativ cu pacienții tratați cu enalapril (RR 0,80, p=0,0082). Ischemia acută a reprezentat 26% din numărul de decese cardiovasculare și a scăzut cu 21% la pacienții tratați cu sacubitril/valsartan comparativ cu pacienții tratați cu enalapril (RR 0,79, p=0,0338).

Această reducere a riscului a fost observată constant în toate subgrupurile inclusiv: sex, vârstă, rasă, geografie, clasă NYHA (II/III), fracție de ejeție, funcție renală, antecedente de diabet zaharat sau hipertensiune arterială, tratament anterior pentru insuficiența cardiacă și fibrilații atriale.

Sacubitril/valsartan a îmbunătățit supraviețuirea, cu o reducere semnificativă de 2,8% a mortalității din toate cauzele (sacubitril/valsartan 17%, enalapril 19,8%). Reducerea riscului relativ a fost de 16% comparativ cu enalapril.

Tabelul nr. 3 Efectul tratamentului pentru criteriul final principal compus, componentele sale și mortalitatea din toate cauzele într-o perioadă mediană de urmărire de 27 luni

	Sacubitril/ valsartan N=4187 [#] n (%)	Enalapril N=4212 [#] n (%)	Risc relativ (Î 95%)	Reducere a riscului relativ	valoare p ***
Criteriu final principal compus, deces din cauze cardiovasculare și spitalizări din cauza insuficienței cardiace*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20%	0,0000002
Componentele individuale ale criteriului final primar compus					
Deces din cauze cardiovasculare **	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20%	0,00004
Prima spitalizare din cauza insuficienței cardiace	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21%	0,00004
Criteriu final secundar					
Mortalitate din toate cauzele	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16%	0,0005

*Criteriul final principal a fost definit ca fiind timpul până la primul eveniment sub forma decesului din cauze CV sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace.

**Decesul din cauze CV include toți pacienții care au decedat până la data centralizării datelor, indiferent de spitalizările anterioare.

***Valoare p unilaterală

[#] Set complet de analize

TITRATION

TITRATION a fost un studiu privind siguranța și tolerabilitatea, cu durata de 12 săptămâni, la 538 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (clasa NYHA II-IV) și disfuncție sistolică (fracție de ejeție ventriculară stângă $\leq 35\%$), cărora nu li s-a administrat niciodată tratament cu un inhibitor ECA sau un BRA sau cărora li s-au administrat doze variabile de inhibitori ECA sau BRA anterior înrolării în studiu. Pacienților li s-a administrat o doză inițială de sacubitril/valsartan de 50 mg de două ori pe zi, care a fost crescută până la 100 mg de două ori pe zi, apoi până la doza țintă de 200 mg de două ori pe zi, în cadrul unei scheme de dozare de 3 sau 6 săptămâni.

Un număr mai mare de pacienți cărora nu li s-a administrat niciodată tratament cu un inhibitor ECA sau un BRA sau cărora li s-a administrat tratamentul la o doză mai mică (echivalentul a <10 mg enalapril/zi) au putut atinge și menține doza de sacubitril/valsartan 200 mg când aceasta a fost crescută pe durata a 6 săptămâni (84,8%) comparativ cu 3 săptămâni (73,6%). Per total, 76% dintre pacienți au atins și menținut o doză-țintă de sacubitril/valsartan 200 mg de două ori pe zi, fără întreruperea dozei sau scăderea acesteia într-o perioadă de 12 săptămâni.



2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR) - HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 11 mai 2016, consideră că beneficiul real al terapiei cu Entresto este important la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa II sau III conform clasificării NYHA cu FEVS \leq 35%, care rămân simptomatici în ciuda tratamentului cu inhibitori ECA sau sartan și necesită schimbarea tratamentului.

2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

2.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 27 aprilie 2016, Sacubitrilum+Valsartanum reprezintă o opțiune terapeutică pentru insuficiența cardiacă cronică simptomatică, *doar* pentru pacienții cu:

- ICC New York Heart Association (NYHA) simptomatică de clasă II până la IV și
- cu o fracție de ejeție a ventriculului stâng de 35% sau mai puțin și
- care iau deja o doză stabilă de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) sau blocanți ai receptorilor angiotensinei II (ARA).

2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Conform raportului publicat pe 5 februarie 2016, în Scoția, tratamentul cu Sacubitrilum+Valsartanum poate fi folosit pentru a trata pacienții cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică cu fracție de ejeție scăzută.

2.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG: Raportul din 30 martie 2016 face referire la existența unui beneficiu suplimentar considerabil, în raport cu terapia comparativă adecvată (IECA, beta-blocante).

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss: Decizia adoptată în data de 16 iunie 2016: Entresto este utilizat la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică cu fracție de ejeție redusă, iar amploarea și probabilitatea unui beneficiu suplimentar față de inhibitorii ECA (enalapril) în asociere cu un beta-blocant este:

- pentru pacienții fără diabet zaharat: Indiciu de un avantaj suplimentar considerabil
- pentru pacienții cu diabet zaharat: Indiciu de un avantaj suplimentar minor.



3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Novartis Pharma Services România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Sacubitrilum+Valsartanum este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9, în 26 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Cehia, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Malta, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, Țările de Jos, Ungaria și în Marea Britanie.

4. COMPARATORII PENTRU TERAPIA ASOCIATĂ SACUBITRILUM+VALSARTANUM

PENTRU INDICAȚIA: „tratamentul insuficienței cardiace simptomatice cronice, cu fracție de ejeție redusă”

Ghidurile Societății Europene de Cardiologie (ESC) 2021, pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice, recomandă ca tratamente farmacologice indicate pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă, NYHA clasele II-IV (LFEV \leq 40%), următoarele clase de medicamente, încadrate în clasa IA și IB de recomandare: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE-I) sau sacubitril/valsartan (ARNI) ca înlocuitor, betablocante (BB), antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (MRA) și dapagliflozin sau empagliflozin (SGLT2i), pentru reducerea riscului de spitalizare și a deceselor. În cazul persistenței simptomelor, se au în vedere, în continuare, clasa II de recomandare, precum și alte strategii de tratament, conform celor prezentate în figura 2.

Prin urmare, putem afirma că Sacubitrilum+Valsartanum *nu* reprezintă singura alternativă terapeutică la pacienții adulți cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni, diagnosticați cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă (ICrEF).

Se iau în considerare:

- definiția comparatorului conform OMS 1353/2020 ce completează și modifică OMS 861/2014, anexa 1, art.1, lit.c):

"c) comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceleași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care



comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau costvolum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată,

- prevederile ordinului nr. 564/499/2021 cu ultima actualizare în data de 16.03.2023 (vezi *Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 26 cod (A10BK01-03): DCI INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE REDUSĂ**): *dapagliflozinum/empagliflozinum pentru tratamentul pacienților adulți, simptomatici, cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă (...)*"
- recomandările ghidului ESC 2021 și ale Jurnalului American de Cardiologie Preventivă 2021,
- recomandările rapoartelor de evaluare HTA internaționale:

Comparatorii pentru terapia asociată Sacubitrilum+Valsartanum validați de către experții francezi (conform raportului HAS din data de 11 mai 2016) au fost alți inhibitori ai sistemului renină-angiotensină utilizați în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică: IEC (Enalapril), ARA II (Candesartan, Losartan). Celelalte medicamente utilizate pe lângă inhibitorii ECA sau sartani sunt: beta-blocante, diuretice de ansă, digitalice, antagoniști aldosteronului (spironolactonă, eplerenonă) și ivabradină.

Comparatorii pentru terapia asociată Sacubitrilum+Valsartanum validați de către experții germani (conform raportului IQWiG din 30 martie 2016 și conform raportului G-BA din data de 16 iunie 2016) au fost Inhibitori ECA și, dacă este indicat, beta-blocante.

Astfel, pe baza datelor prezentate, se constată că tratamentul cu Sacubitrilum+Valsartanum pentru *tratamentul insuficienței cardiace simptomatice cronice, cu fracție de ejeție redusă* **NU** reprezintă singura alternativă de tratament.

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă



<i>Criteria de evaluare</i>	<i>Punctaj</i>
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	
TOTAL	

Întrucât orice evaluare rezultată prin utilizarea criteriilor menționate în tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat trebuie să se finalizeze cu un punctaj, în baza căruia se acordă Decizia Președintelui ANMDMR cu privire la rambursarea medicamentului evaluat, DETM acordă evaluării Sacubitrilum+Valsartanum pentru tratamentul pacienților adulți cu insuficienței cardiace simptomatice cronice, cu fracție de ejeție redusă, zero puncte.



6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu DCI **Sacubitrilum+Valsartanum** având indicația „*Entresto este indicat la pacienții adulți în tratamentul insuficienței cardiace simptomatice cronice, cu fracție de ejeție redusă*” **nu întrunește punctajul de includere necondiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate**, neputând fi evaluat prin utilizarea criteriilor tabelului nr. 7 (nu este DCI nouă și există comparatori).

Report finalizat la data de: 08.05.2023

1. RCP (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220929156328/anx_156328_ro.pdf)
2. Raport HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14835_ENTRESTO_PIC_INS_Avis3_CT14835.pdf)
3. Raport NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta388/resources/sacubitril-valsartan-for-treating-symptomatic-chronic-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-pdf-82602856425157>)
4. Raport SMC (https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2278/sacubitril_ valsartan_ entresto_ final_ february_ 2016_ for_ website.pdf)
5. Raport IQWIG (https://www.iqwig.de/download/a15-60_sacubitril-valsartan_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf)
6. Raport G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2614/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207_BAnz.pdf)
7. Ghidul ESC 2021 (



[LCGoTlnWqaoffTQoG1TjOrbP1is1RfxhzYL3s0Tmg5_MpYlbfw-FOn8Z7xVCnc7o-Gwq9ydPD92glxAdjGYz7vWaMWfAFQaxQmExXbXHwKMj6P0zCi3fA13jWZXRN77ZTTL7lpZpDAQ](#)

8. *ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, Publicat în M.Of. Nr. 364/28.04.2023*
9. *ORDIN Nr. 443 din 23 februarie 2022 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, Publicat în M.Of. Nr. 371/02.05.2023*
10. *HOTĂRÂRE Nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, Publicată în M.Of. Nr. 322/18.04.2023*
11. *ORDIN Nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, actualizat în 16.03.2023*

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

