



**MINISTERUL SĂNĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.15  
Fax: +4021-316.34.97  
[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

---

## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: SACUBITRIL/VALSARTAN**

### **INDICAȚIE:**

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

Data depunerii dosarului	30.03.2017
Număr dosar	23801

**PUNCTAJ: 70**

---



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: SACUBITRILUM/VALSARTANUM

1.2. DC: ENTRESTO

1.3. Cod ATC: C09DX04

1.4. Data eliberării APP: EU/1/15/1058/001,003,006

1.5. Deținătorul de APP: NOVARTIS EUROPHARM LIMITED – MAREA BRITANIE

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrații	24 mg/26 mg; 49mg/51mg; 97mg/103mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PVC/PE/PCTFE/Alu x 35 comprimate filmate

1.8. Preț (lei) conform CaNaMed publicat în mai 2017

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	24 mg/26 mg – 441.82 lei/cutie x 28 cpr.film.; 49mg/51mg – 812.79 lei/cutie x 56 cpr.film.; 97mg/103mg – 812.79 lei/cutie x 56 cpr.film.
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	24 mg/26 mg – 15.78 lei/cpr.film.; 49mg/51mg – 14.51 lei/cpr.film.; 97mg/103mg – 14.51 lei/cpr.film.

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Entresto [1]

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Entresto este indicat la pacienții adulți în tratamentul insuficienței cardiace simptomatice cronice, cu fracție de ejeție redusă.	1 cpr. de 49 mg/51mg x 2/zi după 2-4 săptămâni, se recomandă dublarea dozei până la 1 cpr.de 97 mg/103 mg x 2/zi	Tratament cronic

- ✓ Dacă pacienții prezintă probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică [TAS]  $\leq 95$  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.
- ✓ Există experiență limitată la pacienții cărora nu li se administrează în prezent un inhibitor ECA sau un BRA sau care utilizează doze mici din aceste medicamente; la acești pacienți, se recomandă o doză inițială de 24 mg/26 mg x 2/zi și ajustarea treptată a dozei (dublarea la interval de 3-4 săptămâni).
- ✓ Tratamentul cu Entresto nu trebuie inițiat la pacienții cu valori plasmatice ale potasiului de  $>5,4$  mmol/l sau cu TAS  $<100$  mmHg.
- ✓ La pacienții cu TAS  $\geq 100 - 110$  mmHg, doza inițială de 24mg/26mg x 2/zi.
- ✓ 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.

### Insuficiența renală

- nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (rată de filtrare glomerulară estimată (eGFR) 60-90 ml/min și  $1,73$  m<sup>2</sup>). Trebuie avută în vedere o doză inițială de 24 mg/26 mg x2/zi la pacienții cu insuficiență renală moderată (eGFR 30-60 ml/min și  $1,73$  m<sup>2</sup>),



- *experiența clinică limitată la pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR < 30 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>), Entresto trebuie utilizat cu precauție și se recomandă o doză inițială de 24 mg/26 mg x2/zi,*
- *nu există date pentru pacienții cu boală renală în stadiu terminal de aceea nu se recomandă utilizarea Entresto.*

#### Insuficiența hepatică

- *doza nu trebuie ajustată atunci când se administrează Entresto la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasele Child-Pugh A);*
- *dovezile clinice sunt limitate pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) sau cu valori AST/ALT mai mari decât dublul limitei superioare normale. Se recomandă utilizarea medicamentului Entresto cu precauție la acești pacienți; doza inițială recomandată este de 24 mg/26 mg x2/zi;*
- *Entresto este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară sau colestază (Child-Pugh clasa C).*

Vârstnici -Doza trebuie să țină seama de funcția renală a pacientului vârstnic.

Copii și adolescenți - Siguranța și eficacitatea medicamentului Entresto la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite deoarece datele necesare sunt insuficiente.

DDD – Nu este precizată pe site-ul WHO/ATC.

## **2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE**

### **2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS**

Medicamentul cu DCI Sacubitrilum/Valsartanum a fost evaluat tehnic de autoritățile franceze în 11 mai 2016 și a primit recomandare favorabilă în vederea includerii pe lista medicamentelor rambursabile utilizate în cadrul sistemului asigurărilor sociale de sănătate și pentru utilizare în spitale. Comisia de Transparență a concluzionat că Entresto prezintă un beneficiu terapeutic **important** în tratamentul insuficienței cardiace de clasă II sau III, conform clasificării NYHA, cu o fracție de ejeție (FEVG) ≤ 35% care rămâne simptomatică după un tratament cu inhibitor al enzimei de conversie (IEC) sau sartan și necesită modificarea terapiei. În baza rezultatelor obținute din studiul clinic PARADIGM-HF și caracteristicilor pacienților înrolați, că medicamentul Entresto prezintă un **beneficiu suplimentar minor (ASMR IV)**, la această categorie de pacienți.

Având în vedere numărul redus de date disponibile pentru pacienții susceptibili să primească Entresto (diagnosticați cu insuficiență cardiacă stadiul IV, cu vârsta de peste 75 ani, care nu au fost înrolați în studiile clinice), sunt necesare informații suplimentare care să justifice eficacitatea (în termeni de mortalitate totală și cardiovasculară) și toleranța (angioedem) medicamentului.

Combinăția sacubitril+valsartan prezintă un mecanism dublu de acțiune:

- inhibarea endopeptidazei (sacubitril), enzimă care produce degradarea peptidelor natriuretice, permite reglarea tonusului vascular, a natriurezei și echilibrului funcției cardiace,
- un sartan (valsartan), antagonist al sistemului renină-angiotensină aldosteron care blochează selectiv receptorii AT1 și eliberează aldosteronul care acționează asupra insuficienței cardiace prin mecanisme fiziopatologice (vasoconstricție, retenție hidrosodică etc.).



### **Necesitatea medicală**

Insuficiența cardiacă (IC) este definită ca incapacitatea mușchiului cardiac de a asigura un debit suficient de sânge pentru a satisface nevoia de oxigen a corpului în efort și repaus.

IC este un sindrom clinic caracterizat prin:

- simptome (dispnee, oboseală) și semne (tahicardie, polipnee, raluri pulmonare, pleurezie, turgescență jugulară, edeme periferice, hepatomegalie) și
- o anomalie cardiacă structurală sau funcțională obiectivă în repaus (cardiomegalie, zgomot cardiac, suflu cardiac, anomalii pe ecocardiogramă, concentrație crescută a peptidelor natriuretice).

Severitatea IC este determinată prin stadiul funcțional conform clasificării Asociației Bolilor de Inimă din New York (NYHA):

- stadiul I: asimptomatic și fără limitarea activității fizice obișnuite,
- stadiul II: limitare redusă a activității fizice, care nu se simte în stare de repaus dar o activitate obișnuită conduce la oboseală, palpitații, dispnee;
- stadiul III: reducerea marcată a activității fizice: nedecelabilă în repaus dar o activitate fizică moderată determină apariția simptomelor și semnelor obiective de disfuncție cardiacă;
- stadiul IV: limitările sunt severe, simptomatologia este prezentă și în stare de repaus.

Îngrijirea pacienților cu IC ușoară, moderată și severă (stadiile II-IV) și reducerea funcției ventriculare sistolice (fracție de ejeecție  $\leq 40\%$ ) asociază în general, prescrierea următoarelor medicamente:

- un diuretic de ansă pentru a ușura simptomatologia și congestia,
- un inhibitor al enzimei de conversie, pentru a reduce riscul spitalizării și al decesului prematur,
- un digitalic,
- un betablocant (bisoprolol, carvedilol, metoprolol, sau nebivolo) care permite reducerea suplimentară a mortalității și moartea subită; prescrierea betablocanților trebuie să se facă numai la pacienții cu IC stabilă.

În IC stadiile NYHA II până la IV, cu FEVG  $\leq 35\%$ , la care simptomele persistă după terapiile prezentate anterior, se recomandă utilizarea unui antagonist de aldosteron (spironolactonă, eplerenonă) pentru a reduce riscul spitalizării din cauza agravării IC și riscul decesului prematur.

Ivabradina poate fi de asemenea utilizată la pacienții diagnosticați cu IC clasa II până la IV care prezintă disfuncție sistolică în ritm sinusal, cu frecvența cardiacă  $\geq 77$  bpm în ciuda unui tratament optimizat și pentru care betablocantele sunt contraindicate sau mai puțin tolerate.

### **Medicamente comparator relevante pentru Entresto în tratamentul insuficienței cardiace**

Medicamentele comparator, relevante din punct de vedere clinic pentru combinația Sacubitril/Valsartan, care pot fi indicate în tratamentul insuficienței cardiace sunt următoarele:

- ❖ inhibitori ai enzimei de conversie (IEC)
  - captoprilum prezintă beneficiu terapeutic important în insuficiența cardiacă congestivă,
  - cilazaprilum produce un beneficiu terapeutic important și nu aduce un beneficiu suplimentar (ASMR V) comparativ cu alți inhibitori ai enzimei de conversie, administrat în tratamentul



insuficienței cardiace cronice,

- enalaprilum are un beneficiu terapeutic și adițional important (ASMR I) în tratamentul și profilaxia insuficienței cardiace simptomatice la pacienții diagnosticați cu disfuncție ventriculară stângă, asimptomatică (fracție de ejeție  $\leq 35\%$ ),
- fosinoprilum prezintă un beneficiu terapeutic important și nu are un beneficiu adițional (ASMR V) comparativ cu alte medicamente inhibitoare ale enzimei de conversie, la utilizare în insuficiența cardiacă congestivă,
- lisinoprilum, recomandat în insuficiența cardiacă simptomatice, prezintă beneficiu terapeutic important,
- perindoprilum recomandat în insuficiența cardiacă simptomatice, prezintă beneficiu terapeutic important,
- quinaprilum prezintă un beneficiu terapeutic important în insuficiența cardiacă congestivă,
- ramiprilum are un beneficiu important în insuficiența cardiacă simptomatice,

❖ antagoniști ai angiotensinei II

- candesartan, indicat în tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu disfuncție sistolică ventriculară stângă (fracție de ejeție  $\leq 40\%$ ) în asociere cu inhibitori ai enzimei de conversie sau dacă există intoleranță la inhibitorii IEC, prezintă beneficiu terapeutic important și nu are beneficiu adițional (ASMR V) comparativ cu alte medicamente din aceeași clasă,
- losartan este recomandat în tratamentul insuficienței cardiace cronice, la pacienții adulți, dacă tratamentul cu IEC nu este potrivit din cauza intoleranței sau contraindicației; pacienții trebuie să prezinte o valoare a fracției de ejeție ventriculară stângi  $\leq 40\%$  și să fie stabili din punct de vedere clinic după un tratament regulat pentru insuficiența cardiacă cronică; deținătorul autorizației de punere pe piață nu a solicitat rambursarea,
- valsartan, ca tratament al insuficienței cardiace simptomatice în situația în care nu se pot utiliza medicamente IEC, nu poate fi utilizat în asociere cu IEC deoarece betablocantele nu sunt recomandate; beneficiul terapeutic este important dar nu a fost determinat un beneficiu suplimentar (ASMR V).

Alte medicamente utilizate în asociere cu IEC sau sartani sunt: betablocante, diuretice de ansă, digitalice, antagoniști ai aldosteronului și ivabradina.

### **Informații privind eficacitatea medicamentului Entresto în insuficiența cardiacă**

Eficacitatea medicamentului Entresto a fost evaluată în baza a 3 studii clinice:

- ◆ PARADIGM-HF, studiu de fază III care a analizat obiectivul compus morbiditate-mortalitate și toleranța combinației sacubitril/valsartan comparativ cu enalapril pentru 8399 pacienți diagnosticați cu insuficiență cardiacă care prezentau fracție de ejeție redusă ( $\leq 40$  apoi  $35\%$  prin amendarea protocolului la un an după includerea primului pacient),
- ◆ PARAMONT, studiu de fază II, în care obiectivul este evaluarea eficacității și toleranței combinației sacubitrilum/valsartanum la 294 pacienți diagnosticați cu insuficiență cardiacă cronică și fracție de ejeție constantă (conform prevederilor din autorizația de punere pe piață),
- ◆ TITRATION studiu care a avut ca obiectiv evaluarea toleranței medicamentului Entresto prin două scheme de titrare: una clasică (doza țintă a fost atinsă după 6 săptămâni) și una rapidă (doza urmărită a fost atinsă după 3 săptămâni).



### **Studiul clinic PARADIGM-HF (CLCZ696B2314)**

#### **Metodă**

În acest studiu randomizat, dublu-orb, de fază III, eficacitatea medicamentului Entresto 200 mg x 2/zi a fost comparată cu a enalaprilului 10 mg x2/zi asociat cu un tratament standard optim (care a exclus IEC și antagoniștii de angiotensină II). Au fost înrolați 8 399 pacienți adulți diagnosticați cu insuficiență cardiacă și FEVG ≤ 40 amendată ulterior la ≤ 35%. Studiul a fost continuat până ce 2 410 pacienți au raportat apariția unui eveniment.

Perioada de randomizare a fost precedată de un interval în cursul căruia toți pacienții au primit 10 mg enalapril x 2/zi timp de 2 săptămâni și apoi Entresto 100mg x 2 /zi, două săptămâni respectiv Entresto 200mg x 2/zi timp de 2 săptămâni.

#### **Criterii de includere**

- pacienți diagnosticați cu insuficiență cardiacă clasa II-IV NYHA,
- titrul peptidei natriuretice cerebrale, BNP ≥ 150 pg/ml (sau NT-proBNP ≥ 600 pg/ml) sau BNP ≥ 100 pg/ml (sau NT-proBNP ≥ 400 pg/ml) pentru pacienții spitalizați în ultimele 12 luni,
- pacienți care au primit același tratament (cu IEC sau antagoniști de angiotensină II) cel puțin 4 săptămâni în doze echivalente cu 10 mg enalapril x 2/zi, un betablocant și un antagonist de aldosteron.

#### **Criterii de non-includere**

- antecedente de hipersensibilitate sau alergie la tratamentele utilizate pe parcursul studiului,
- intoleranță după terapia cu IEC sau sartani în doze țintă,
- antecedente de angioedema.

#### **Tratamente**

- ✓ n= 4 187 valsartan/sacubitril + tratament convențional,
- ✓ n=4 212 enalapril 10 mg + tratament convențional.

**Obiectivul principal urmărit** a fost **numărul de evenimente cardiovasculare care cauzează deces sau prima spitalizare pentru insuficiență cardiacă**. Pentru acest obiectiv combinat se așteptau 2 410 evenimente iar pentru deces din cauze cardiovasculare, 1 229. Puterea statistică a fost determinată în funcție de mortalitatea cardiovasculară.

**Obiectivele secundare** vizate au fost: mortalitatea din cauze cardiovasculare, spitalizarea pentru insuficiența cardiacă și mortalitatea indiferent de cauză.

#### **Rezultate:**

- ✓ pacienții au prezentat caracteristici similare la înrolare,
- ✓ 62,77% dintre pacienții înrolați au fost spitalizați anterior pentru insuficiența cardiacă; FEVG a fost în medie 29,48% ± 6,21 și:
  - 70,33% au fost încadrați în clasa II,
  - 24,11% în clasa III,
  - 0,71% în clasa IV,





- ✓ mediana vârstei pacienților a fost 64 de ani; 18% aveau peste 75 de ani,
- ✓ 14,8% dintre pacienți aveau defibrilatoare implantabile,
- ✓ 36% dintre bolnavi au raportat o fibrilație atrială,
- ✓ simultan s-au administrat următoarele tratamente:
  - 93% - betablocante,
  - 30% - digoxin,
  - 81% - diuretice,
  - 55% - antagoniști ai aldosteronului,
  - 57% - statine.

Tabloul nr. 1 – Numărul evenimentelor cardiovasculare (deces sau spitalizare)

	<b>Valsartan/sacubitril 200 mg x 2/zi (Entresto) N=4 187</b>	<b>Enalapril 10 mg x 2/zi N= 4 212</b>	<b>HR [95%CI]  p</b>
<b>Obiectivul principal combinat</b>			<b>0,8 [0,73;0,87]</b>
- <b>Nr. evenimentelor %</b>	<b>914 (21,83%)</b>	<b>1117 (26,52%)</b>	<b>p&lt;0,0001</b>
<b>Obiective secundare</b>			
- <b>Deces din cauze cardiovasculare</b>	<b>558 (13,33%)</b>	<b>693 (16,45%)</b>	<b>0,8 [0,71;0,89], p&lt;0,0001</b>
- <b>Spitalizare pentru IC</b>	<b>537 (12,83%)</b>	<b>658 (15,62%)</b>	<b>0,79 [0,71;0,89], p&lt;0,0001</b>

S-a observat reducerea semnificativă a deceselor și cazurilor de spitalizare cauzate de insuficiența cardiacă în grupul valsartan/sacubitril 200 mg x 2/zi comparativ cu enalapril 10 mg x 2/zi: 914 evenimente (21,83%) în grupul valsartan/sacubitril versus 1 117 (26,52%) în grupul enalapril: HR=0,80 [0,73;0,87], p<0.0001, corespunzător unei diferențe absolute de 5%.

Reducerea semnificativă (p<0.0001) a celor două componente ale obiectivului principal: decesul de cauze cardiovasculare și spitalizarea determinată de insuficiența cardiacă, fiecare fiind corespunzătoare unei diferențe absolute de 3%.

Referitor la mortalitatea totală (obiectiv secundar), o reducere semnificativă a fost observată în grupul valsartan/sacubitril versus enalapril: 16,98% decese versus 19,82%, HR=0,84 [0,76;0,93].

Dacă doza uzuală de întreținere pentru enalapril este 20 mg/zi în una sau două prize, în funcție de toleranța pacientului, la cei care prezintă un control redus, poate fi propusă o doză maximă de 40 mg/zi în două doze divizate; acest lucru nu a fost realizat în acest studiu. În plus, tratamentul anterior cu enalapril 20 mg/zi primit de unii dintre pacienții incluși în faza dublu-orb ar fi putut influența, de asemenea, rezultatele observate.

### **Studiul clinic PARAMOUNT**

#### **Metodă**

Studiu clinic de fază II, randomizat, dublu orb, în care s-a comparat valsartan/sacubitril 200 mg x 2/zi cu valsartan 160 mg x 2/zi în asociere cu tratamentul standard optim (exclusiv IEC și antagonist de aldosteron) la 294 pacienți adulți diagnosticați cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție constantă după



12 săptămâni. Pacienții au fost monitorizați 36 de săptămâni.

Deoarece criteriile de înrolare a pacienților nu au respectat autorizația de punere pe piață, metodologia și rezultatele au fost prezentate numai în scop informativ.

#### **Criterii de includere**

- pacienți adulți  $\geq 40$  de ani, diagnosticați cu insuficiență cardiacă clasa II-IV NYHA cu FEVG  $\geq 45\%$  și:
- NT-proBNP  $> 400$  pg/ml,
- debitul filtrării glomerulare  $\geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>,
- kaliemia  $\leq 5,2$  mmol/l,
- tratați anterior cu diuretice,
- PAS controlat,
- prezentând cel puțin următoarea simptomatologie – dispnee de effort, ortopnee, dispnee paroxistică, edem periferic.

#### **Tratamente**

- valsartan/sacubitril 200mg x 2/zi + tratament convențional, n=148,
- valsartan 160 mg x 2 + tratament convențional, n=146.

**Obiectiv principal:** variația concentrației NT proBNP la 12 săptămâni, conform criteriilor de înrolare.

#### **Rezultate:**

- ✓ pacienții au prezentat caracteristici similare la înrolare,
- ✓ valoarea medie a scorului NT-proBNP a fost 1228,21 pg/ml,
- ✓ 79,4% dintre pacienți au fost încadrați în clasa NYHA II,
- ✓ 19,9% în clasa III (NYHA),
- ✓ după 12 săptămâni de tratament, o reducere semnificativă a concentrației NT-proBNP a fost observată după administrarea valsartan/sacubitril comparativ cu valsartan: OR=0,77 [0,64;0,92], p=0,005.

#### **Informații privind profilul de siguranță**

Conform informațiilor prezentate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului, "efectele nedorite cel mai frecvent raportate pe parcursul tratamentului cu Entresto au fost: hipotensiunea, hiperkalemia și alterarea funcției renale. Angioedemele au fost raportate la pacienții tratați cu Entresto...În studiul clinic intitulat PARADIGM-HF, angioedemele au fost raportate de 0,5% dintre pacienții tratați cu Entresto prin comparație cu 0,2% dintre pacienții tratați cu enalapril. Incidența crescută a angioedemelor a fost observată la pacienții de culoare tratați cu Entresto (2,4%) și enalapril (0,5%)".

17,6% și 4,76 % dintre pacienții tratați cu Entresto comparativ cu 11,9% și 2,67% dintre cei care au primit enalapril, în cadrul studiului PARADIGM-HF, au raportat hipotensiune și reducerea tensiunii arteriale sistolice, care ajunge la valori semnificative clinic ( $< 90$  mmHG și diminuarea față de valorile inițiale cu 20 mmHg mai mult). Primele informații obținute în baza autorizațiilor de utilizare temporară confirm acest profil de toleranță. În cadrul Planului de Gestiune a Riscurilor sunt specificate următoarele reacții adverse: hepatotoxicitate, angioedema, tulburări cognitive și interacțiuni medicamentoase cu statinele.

Comisia de Transparență a emis un aviz favorabil includerii medicamentului sacubitril/valsartan pe listele de rambursare utilizate în ambulatoriu și spital, procentul de rambursare propus fiind 65%.





## 2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

### 2.2.1. NICE

Combi-nația Sacubitril/Valsartan a fost evaluată tehnic de autoritățile competente din Marea Britanie raportul fiind publicat pe site-ul oficial în aprilie 2016 [3].

Experții britanici **recomandă** rambursarea combinației sacubitril/valsartan ca opțiune în terapia insuficienței cardiace simptomatice cronice cu fracție de ejeecție redusă, numai la pacienții care prezintă simptome NYHA clasele II-IV, cu fracție de ejeecție ventriculară stângă mai mică sau egală cu 35% și care utilizează o doză constantă de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor angiotensinei II (RBBs).

Pacienții diagnosticați cu insuficiență cardiacă cronică prezintă o calitate redusă a vieții iar tratamentul cu medicamentul sacubitril/valsartan prezintă un beneficiu terapeutic.

Comitetul a decis referitor la populația inclusă în studiul PARADIGM-HF, că sacubitril/valsartan a fost semnificativ statistic mai eficient clinic decât enalaprilul (HR=0,8, 95%CI [0,73;0,87], p<0.001) pentru reducerea spitalizărilor și ameliorarea mortalității totale și a celei de cauză cardiovasculară. Efectul terapeutic în grupul Vest European a favorizat de asemenea, combinația sacubitril/valsartan deși nu a fost considerat statistic semnificativ (HR=0,89 95%CI [0,74;1,07], valoarea p nu a fost precizată). Medicamentul reprezintă o dezvoltare a managementului farmacologic în insuficiența cardiacă și a concluzionat că produce o ameliorare în managementul bolii. Studiul PARADIGM-HF a prezentat o calitate bună și obiectivele clinice relevante privind mortalitatea și internările au fost evaluate.

A fost considerată meta-analiza de rețea desfășurată de companie pentru estimarea efectului relativ al tratamentului pentru sacubitril/valsartan comparativ cu ARBs și l-a considerat corect din punct de vedere metodologic, precizând că metodele utilizate corespund tehnologiei NICE.

S-a menționat că față de practica clinică generală, pacienții din PARADIGM-HF au fost mai tineri, au înrolat mai mulți bărbați, au utilizat dispozitive cardiace în procent redus și au prezentat o toleranță crescută la doza de valsartan (din combinația sacubitril/valsartan). Considerând aceste diferențe, s-a decis că rezultatele studiului PARADIGM-HF s-au dovedit relevante pentru practica clinică din Marea Britanie.

Următoarele incertitudini au fost recunoscute:

- lipsa generalizabilității rezultatelor studiului PARADIGM-HF, produse de vârstă mică, utilizarea redusă a dispozitivelor cardiace și toleranței crescute la tratamente și de asemenea de doza de sacubitril/valsartan care a fost aproape dublă comparativ cu cea folosită în practica clinică,
- nu au existat studii *head-to-head* în care combinația sacubitril/valsartan să fie comparată cu ARBs,
- lipsa datelor pe termen lung, a efectului asupra funcției cognitive și incidența angioedemului în cadrul pacienților africani,
- dovezi reduse de eficacitate clinică pentru pacienții cu fracție de ejeecție cuprinsă între 35% și 40%,
- reprezentarea limitată pacienților cu simptomatologie NYHA clasa IV în PARADIGM-HF,
- lipsa de eficacitate a combinației sacubitril/valsartan pentru pacienții care prezintă concentrații reduse ale peptidelor natriuretice tip B.

Se recomandă utilizarea numai pentru pacienții simptomatici, în locul administrării inhibitorilor ECA sau antagoniștilor de angiotensină II. Profilul de siguranță este ușor de ținut sub control pentru pacienții specificați în autorizația de punere pe piață.



Modelul utilizat a fost unul liniar, mixt care a inclus un model de regresie și date EQ-5D din studiul PARADIGM-HF pentru predicția scorurilor de utilitate.

Medicamentul este inovativ și prezintă un scor ICER plauzibil cuprins între £ 26 000 și £ 30 000 per QALY câștigat, fiind deci o alternativă cost-eficace a utilizării resurselor NHS.

Comitetul experților evaluator a recomandat combinația sacubitril/valsartan și a concluzionat că nu au existat discriminări sau necesitatea de a modifica sau completa indicațiile aprobate.

### 2.2.2. SMC

Combinația Sacubitril/Valsartan este recomandată în vederea rambursării ca tratament al insuficienței cardiace cronice simptomatice, cu fracție de ejeție redusă, deoarece a redus semnificativ, comparativ cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ratele de mortalitate și de spitalizare din cauze cardiovasculare și decesul pacienților, în general [4].

#### Informații privind eficacitatea comparativă

Entresto conține două substanțe active, sacubitril și valsartan, sub formă de complex sare de sodiu.

După administrarea orală, combinația se disociază în valsartan și sacubitril, metabolizat ulterior la metabolitul activ LBQ657. Împreună, acționează blocând receptorul angiotensinei, inhibitor de nepilizină oprind degradarea peptidelor vasoactive (de exemplu, peptidele natriuretice), ceea ce ameliorează activitatea sistemelor neurohormonale de protecție ale peptidelor inimii. Valsartanul este un blocant al receptorilor angiotensinei II. Biodisponibilitatea valsartanului conținut în Entresto este mai mare decât în alte formule comerciale și dozele de 26 mg, 51 mg și 103 mg de valsartan sunt echivalente cu 40 mg, 80 mg și 160 mg de valsartan din alte formulări.

Dovezile care susțin utilizarea medicamentului sacubitril/valsartan provin dintr-un studiu randomizat, dublu-orb (PARADIGM-HF), în care s-a comparat eficacitatea și siguranța combinației sacubitril/valsartan cu enalapril, la 8,399 pacienți care prezentau insuficiență cardiacă cronică (CHF) și fracție de ejeție redusă. Pacienții eligibili aveau vârsta de 18 ani și aveau scor NYHA clasa a II-a până la a IV-a și o fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă,  $\leq 40\%$  respectiv  $\leq 35\%$ , după ultima amendare.

Nivelul peptidelor plasmatiche natriuretice de tip B (BNP) a fost  $\geq 150$  picograme/ml iar N-terminal NT-proBNP  $\geq 400$  picograme/ml dacă a fost internat pentru insuficiență cardiacă în ultimele 12 luni. Pacienții primiseră o doză stabilă de inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) sau ARB (echivalent cu enalapril 10 mg pe zi) și doză stabilă de beta-blocant (cu excepția cazului în care este contraindicată sau nu este tolerată) timp de - cu 4 săptămâni anterior screening-ului. Studiul a cuprins 3 faze: screening, administrarea orală a enalaprilului simplu-orb (pacientul nu știe din ce grup face parte/ cu ce tratament a fost tratat), urmată de sacubitril/valsartan utilizat în regim simplu-orb și un tratament dublu-orb pentru care pacienții eligibili au fost randomizați la sacubitril/valsartan sau enalapril.

Pacienții eligibili au fost trecuți de la inhibitorul ACE pre-screening sau ARB la enalapril (10 mg de x2/zi sau dacă doza de inhibitor ACE sau ARB este mai mică, 5 mg x2/zi, inițial, care a ajuns până la 10 mg x2/zi). Pacienții care nu au raportat evenimente adverse severe, au fost apoi tratați cu 100 mg de sacubitril/valsartan, administrat simplu-orb (49 mg / 51 mg) x2/zi, care a crescut la 200 mg (97 mg/103 mg) x2/zi (n = 4,187), timp de 4 până la 6 săptămâni. Pacienții care nu au prezentat efecte secundare inacceptabile au fost randomizați în mod egal la tratamentul dublu-orb cu sacubitril/valsartan (200 mg [97 mg/103 mg] x 2/zi) sau enalapril (10 mg x2/zi, n = 4,212). Doza a putut fi redusă pentru pacienții care au



prezentat efecte secundare. Tratamentul de bază, optim, în insuficiența cardiacă a fost menținut, acesta incluzând o doză constantă de beta-blocant cu sau fără un antagonist de aldosteron și, dacă este posibil, doza a rămas constantă pe parcursul studiului. Diureticele pot fi utilizate iar doza, ajustată pe parcursul studiului, în funcție de decizia investigatorului.

Studiul a fost influențat de evenimente și a cuprins 3 analize intermediare planificate, realizate după ce 1/3, 1/2 și 2/3 dintre evenimentele necesare (2410) au fost semnalate. Dacă s-a înregistrat beneficiu terapeutic în ceea ce privește obiectivul primar și decesul din cauză cardio-vasculară, studiul a putut fi oprit mai devreme. După a treia analiză intermediară realizată la 27 de luni (valoare mediană), a fost depășit pragul specificat și studiul a fost întrerupt mai devreme (în 31 martie 2014 pentru toate analizele de eficacitate).

Obiectivul primar compus a fost atins de un număr mai mic de pacienți tratați cu sacubitril/valsartan comparativ cu enalapril: 22% versus 27%.

Tabelul nr.II – Rezultate primare și secundare obținute în urma studiului PARADIGM-HF

Rezultat	Sacubitril/valsartan	Enalapril	HR/diferență, 95%CI, valoarea p
<b>Obiectiv principal și componentele sale</b>			
Deces sau spitalizare din cauze cardiovasculare	22% (914/4,187)	27% (1,117/4,212)	0.80 (0.73 to 0.87) p<0.001
Deces cardiovascular % (n/N)	13% (558/4,187)	16% (693/4,212)	0.80 (0.71 to 0.89) p<0.001
Spitalizare din cauza insuficienței cardiace % (n/N)	13% (537/4,187)	16% (658/4,212)	0.79 (0.71 to 0.89) p<0.001
<b>Obiective secundare</b>			
Deces indiferent de cauză	17% (711/4,187)	20% (835/4,212)	0.84 (0.76 to 0.93) p<0.001
Modificări în media celor mai mici pătrate a scorului clinic de la inițierea tratamentului la 8 luni, cf. chestionarului KCCQ	-2.99	-4.63	1.64 (0.63 to 2.65) p=0.001
Nou debut al fibrilației atriale % (n/N)	3.1% (84/2,670)	3.1% (83/2,638)	0.97 (0.72 to 1.31) p=0.83
Reducerea funcției renale % (n/N)	2.2% (94/4,187)	2.6% (108/4,212)	0.86 (0.65 to 1.13) p=0.28

#### Informații referitoare la profilul de siguranță

În timpul fazelor de simplu-orb ale studiului, 12% dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers global:

- 5,6% pe parcursul administrării enalaprilului – 1,7% din cauza disfuncției renale, 1,7% din cauza hiperkalemiei și 1,4 din cauza hipotensiunii,
- 5,9% în timpul administrării de sacubitril/valsartan când s-au înregistrat: disfuncție renală în 1,8% din cazuri, hipotensiune în 1,7% din situații și hiperkalemie în 1,3% din cazuri.



Rata de întrerupere a tratamentului a fost mai mare în grupul enalapril decât în grupul sacubitril/valsartan după ajustarea duratei scurte a tratamentului (valori mediane de 15 zile respectiv 29 de zile).

Pe parcursul fazei de tratament dublu-orb, 81% dintre pacienții tratați cu sacubitril/valsartan și 83% dintre cei care au primit enalapril au raportat evenimente adverse. 22% respectiv 23% dintre acestea au fost cauzate de tratamentul administrat.

46% dintre pacienții aflați în grupul sacubitril/valsartan au prezentat reacții adverse severe comparativ cu 51% dintre cei aflați în brațul enalapril. Reacțiile adverse au determinat întreruperea tratamentului în 11% dintre pacienții tratați cu sacubitril/valsartan și 12% dintre pacienții cărora li s-a administrat enalapril în faza dublu-orb a studiului ( $p=0.03$ ).

Cele mai frecvente evenimente adverse raportate după administrarea de sacubitril/valsartan versus enalapril au fost:

- hipotensiune 18% vs. 12%,
- insuficiență cardiacă 17% vs. 20%,
- hiperkaliemie 12% vs. 14%,
- insuficiență renală 10% vs. 12%,
- tuse 8,8% vs. 13%,
- amețeală 6,3% vs. 4.9%,
- fibrilație atrială 6% vs. 5.6%,
- pneumonie 5,4% vs. 5.6%,
- dispnee 5,1% vs. 7.2%.

Hipotensiunea simptomatică a fost semnificativ mai comună în grupul sacubitril/valsartan comparativ cu grupul enalapril (14% versus 9,2%,  $p < 0.001$ ). Incidența tusei (11% versus 14%), valorile creatininei serice  $\geq 2.5\text{mg/dL}$  (3.3% versus 4.5%) și ale potasiului seric  $>6.0\text{mmol/L}$  (4.3% versus 5.6%) au fost semnificativ reduse după tratamentul cu sacubitril/valsartan comparativ cu enalaprilul ( $p < 0.05$ ).

Cele mai frecvente reacții adverse severe raportate în cele două brațe sacubitril/valsartan și enalapril au fost: insuficiența cardiacă (14 vs.15%), pneumonia (3,7 vs. 4,3%), insuficiența cardiacă cronică (2,7% vs. 3,2%), insuficiența cardiacă congestivă (2,7% vs.3,3%), fibrilația atrială (2,6% și 2,7%) și stopul cardiac (2% vs. 2,7%).

Incidența angioedemului a fost determinată de un comitet de experți care nu au cunoscut tratamentul administrat. Au fost confirmate 19 cazuri în grupul sacubitril/valsartan și 10 în grupul enalapril. Niciun pacient nu a necesitat intubare.

### **Informații privind eficacitatea clinică**

Combinarea sacubitril/valsartan reprezintă o nouă opțiune terapeutică pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și fracție de ejeecție redusă și poate fi utilizat în locul unui inhibitor ACE sau ARB. Sacubitril este prodrug-ul LBQ657, primul din clasa inhibitorilor de neprilysină care ameliorează peptidele neurohormonale protectoare ale cordului (de exemplu peptidele natriuretice). Valsartan este un ARB. Experții clinicieni consultați de SMC au decis că există o nevoie nesatisfăcută pentru terapii mai eficiente în managementul insuficienței cardiace.



Referitor la obiectivul principal s-a înregistrat reducerea semnificativă a deceselor și spitalizării cauzate de insuficiența cardiacă în brațul sacubitril/valsartan versus enalapril (reducerea absolută de 4,7%, scăderea riscului relative cu 20% și a numărului celor care necesitau tratament peste 27 de luni, cu 21).

Pacienții înrolați în studiul PARADIGM-HF au prezentat insuficiență cardiacă simptomatică, simptome cu severitate ușoară până la moderată și limitarea activității fizice (70% dintre pacienți aveau IC clasa II NYHA și 24%, clasa III). Un număr limitat de pacienți prezentau NYHA clasa IV (n=60). 78% au fost tratați cu doze constante de inhibitor ECA și 23% cu ARB timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de screening. În studiul clinic nu au fost incluși pacienți naivi la tratament sau cu simptome agravante de insuficiență cardiacă cărora li se pot administra medicamente inovatoare pentru practica clinică care fac parte dintr-o terapie de inițiere sau de modificare. Cu toate că studiul a inclus pacienți stabili, a fost demonstrat un efect suplimentar al combinației sacubitril/valsartan comparativ cu enalaprilul. Efectul tratamentului la pacienții noi sau care prezintă deteriorarea stării de sănătate rămâne neclar.

Pe parcursul desfășurării studiului s-au asigurat condițiile necesare pentru ca pacienții randomizați să poată tolera dozele de medicamente și a reduce numărul cazurilor de abandon. Cu toate acestea, s-a considerat că incidența bolii a fost subestimată în practica clinică. Administrarea inițială a enalaprilului poate limita informațiile disponibile pentru sacubitril/valsartan. Pacienții au prezentat inițial niveluri plasmatiche crescute ale BNP sau NT-proBNP. Deoarece acestea nu sunt măsurate în mod curent, poate fi dificil să se identifice pacienții care reflectă populația studiată.

Vârsta pacienților înrolați a fost mai mică (mediana 64 de ani) decât s-a observat în practică (76 de ani la primul diagnostic).

Studiul a exclus pacienți cu SBP <100 mmHg, insuficiență renală severă și insuficiență hepatică severă. Rezumatul caracteristicilor produsului recomandă o titrare inițială mai mică a dozei inițiale de sacubitril/valsartan pentru pacienții aflați în tratament cu doze mici sau scăzute de inhibitori ECA sau ARB.

Nu există date comparative directe cu inhibitorii ACE, alții decât enalaprilul, sau cu orice ARB.

Compania a prezentat rezultatele unei meta-analize a rețelei Bayesian (NMA) pentru a permite compararea indirectă a sacubitril/valsartan cu ARB la pacienții cu insuficiență cardiacă, NYHA clasa II până la IV și LVEF redus. Trei rezultate au fost evaluate: mortalitatea cauzată de toate cauzele, mortalitatea cardiovasculară și toate cauzele care au condus la spitalizare. Rezultatele au fost utilizate pentru a susține comparația secundară în cazul economic pentru pacienții care nu pot tolera utilizarea de prima linie a inhibitorilor ECA. S-au inclus 28 de studii în care nu s-a considerat tratamentul anterior.

Comparatorii au fost considerați agenții terapeutici ARB și inhibitorii ECA. Sacubitril/valsartan este mai eficient decât ARB-urile în ceea ce privește mortalitatea produsă indiferent de cauze, inclusiv cardiovasculară. Cu toate acestea, intervalele credibile au fost largi și au inclus 1, indicând că nu este o diferență reală datorată incertitudinii produse de heterogenitatea studiilor.

Toate cazurile de spitalizare au fost similare pentru sacubitril/valsartan și ARB. Meta-regresia realizată pentru modificatorii efectului tratamentului și analizele de scenariu care impart tratamentele în funcție de terapia concomitentă cu beta-blocante și/sau agoniști ai aldosteronului nu influențează aceste rezultate. Validitatea rezultatelor este influențată de heterogenitate, durata studiilor și rezultatele evaluate.

Rezultatele analizei NMA care compară sacubitril/valsartan cu inhibitorii ECA au fost similar cu cele din studiul clinic PARADIGM-HF iar cele pentru inhibitori ECA și ARB, comparative cu ale analizei Cochrane.





Introducerea combinației sacubitril/valsartan în terapie ar oferi o alternativă pentru terapia cu inhibitori ECA sau ARB la pacienții cu insuficiență cardiac și fracție de ejeecție redusă. S-a observat o reducere suplimentară a riscului de deces cardiovascular și a spitalizării cauzate de insuficiența cardiacă comparative cu cea produsă de enalapril. Din cauza întreruperii premature a studiului nu a fost clar dacă beneficiul privind mortalitatea este susținut de-a lungul timpului și dacă au fost identificate, pe termen lung, evenimente adverse asociate cu inhibarea de neprilysin.

### **Informații comparative de farmacoconomie**

Compania a depus o analiză de cost-utilitate în care sacubitril/valsartan + standardul therapeutic a fost comparat cu enalapril + standardul therapeutic la pacienții diagnosticați cu insuficiență cardiac cronică simptomatică și fracție de ejeecție redusă. Enalapril a fost considerat cel mai reprezentativ medicament din clasa inhibitorilor ECA. Tratamentul standard a inclus terapii de fond folosite în comorbidități asociate cu insuficiența cardiac și tratamente de prevenție a bolilor cardiovasculare.

A fost realizată o comparație secundară cu ARB. Experții clinicieni scoțieni au confirmat că medicamentele comparator folosite în analiză sunt adecvate.

S-a utilizat un model Markov care a inclus două stări: pacienți vii și morți; starea de viu a cuprins rata spitalizării, evenimentele adverse și modificarea calității vieții de-a lungul timpului. Modelul a folosit caracteristici de bază și riscuri asociate fiecărui pacient din studiul PARADIGM-HF de a produce rezultate individuale pentru fiecare pacient. S-a calculate media rezultatelor individuale pentru a se obține un rezultat pentru întreaga populație din studio. Un orizont de timp de 30 de ani a fost utilizat și justificat prin caracterul cronic al insuficienței cardiace care presupune un tratament pe tot parcursul vieții. Intervale mai scurte de timp, cuprinse între 1 și 30 de ani au fost analizate în cadrul analizelor de sensibilitate.

Principala sursă a datelor clinic a fost studiul PARADIGM-HF în care s-au măsurat ratele de supraviețuire și de spitalizare. În modelul economic supraviețuirea a fost evaluate în funcție de mortalitatea indiferent de cauză. Supraviețuirea a fost analizată și după finalizarea perioadei de monitorizare prevăzute în studiul clinic, prin utilizarea analizei de supraviețuire parametrice. Compania a selectat funcția Gompertz pentru a extrapola datele privind mortalitatea indiferent de cauze în modelul care are la bază opinia experților. Funcția Weibull a fost cea mai potrivită pentru verificarea relevanței statistice dar diferențele între cele mai bune funcții de fitare au fost mici. A rezultat cea mai mica supraviețuir care poate fi considerate conservatoare în ceea ce privește beneficiul de supraviețuire pentru sacubitril/valsartan.

S-a presupus că efectele tratamentului sacubitril/valsartan în termeni de supraviețuire și spitalizare au continuat pe parcursul modelului.

Valorile de utilitate au fost atribuite pentru datele EQ-5D colectate în studiul clinic PARADIGM-HF. Modelul a folosit date obținute de la pacienți astfel că utilitățile au fost specific fiecărui pacient modelat. Valoarea medie de utilitate a fost 0,78 iar reducerea anuală a calității vieții de 0,008 a fost aplicată în ambele brațe. După controlarea efectelor spitalizării și a evenimentelor adverse, sacubitril/valsartan a fost asociat cu un effect suplimentar mic, 0.011, dar semnificativ statistic în ceea ce privește calitatea vieții.

S-a aplicat o utilitate negative (disutilitate) de 0.105 pentru primele 30 de zile post spitalizare și 0.054 pentru intervalul 30 până la 90 de zile. Au fost considerate disutilități pentru evenimentele adverse: tuse și hipotensiune.





Analiza a considerat costurile de achiziție ale medicamentelor pentru sacubitril/valsartan și enalapril + standardul terapeutic și costurile medicației de fond primite în studiul PARADIGM-HF. AU fost considerate costurile evenimentelor adverse: hipotensiune, tuse, nivel crescut al creatininei serice, potasiului și angioedema; costurile de spitalizare, separate pentru spitalizarea cauzată de afecțiuni cardiovasculare și alte afecțiuni, vizite medicale.

În vederea comparării cu enalapril compania a estimat un cost per QALY de £18,348 care are la bază un cost incremental de £,685 și un QALY câștigat de 0,42. O comparație secundară cu ARB a determinat obținerea unui cost per QALY de £16,621 în baza unui cost incremental de £9,434 și un QALY câștigat de 0,57.

S-a considerat că modelul economic a fost demonstrat.

### 2.2.3. IQWiG/GBA

Comitetul Federal Comun (G-BA) a însărcinat Institutul pentru Calitate și Eficiență în sistemul medical (IQWiG) cu evaluarea beneficiilor medicamentului Sacubitril/valsartan în vederea rambursării.

Scopul prezentului raport de evaluare a fost de a determina beneficiul adițional al combinației sacubitril/valsartan comparativ cu inhibitori ECA, în asociere cu un beta-blocant ca tratament comparator decvat pentru pacienții adulți diagnosticați cu insuficiență cardiacă simptomatică cronică cu fracție de ejeție redusă. Medicamentul enalapril a fost considerat un comparator relevant pentru combinația sacubitril/valsartan.

Tabelul nr. III– *Caracteristicile studiului PARADIGM-HF*

Design	Pacienți	Tratament	Durata	Localizare	Obiective
RCT, dublu-orb, cu braț paralel	Adulți cu IC clasa NYHA II-IV cu: - LVEF ≤ 35% - BNP ≥ 150 pg/ml - BNP ≥ 100 pg/ml la spitalizare cauzată de IC în ultimele 12 luni tratament constant administrat pentru cel puțin 4 săptămâni (ARB sau inhibitori ACE și un beta-blocant)	Sacubitril/valsartan + beta-blocant, n=4209 Enalapril + beta-blocant, n=4233	Faza de inițiere: 5-10 săptămâni Faza de administrare a tratamentului: Până la înregistrarea a 2410 evenimente în obiectivul primar	948 de centre în 47 de țări din America de Nord, America Latină, Asia, Europa de Vest, Europa Centrală și Africa de Sud  8/2009-5/2014	<u>Principale</u> Spitalizarea cauzată de IC și mortalitatea cardiovasculară <u>Secundare</u> Mortalitatea indiferent de cauze și morbiditatea, spitalizarea cauzată de infarctul de miocard, AVC, insuficiență renală, calitatea vieții și reacții adverse

Tratamentul simultan permis a cuprins blocante ale canalelor de calciu, diuretice, beta- și alfa-blocante, diuretice, nitrați și antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi. Nu a fost permisă administrarea concomitentă a tratamentului cu inhibitori ECA, ARB și medicamente secretoare de acizi biliari.



Tabelul nr. IV– Caracteristici ale populației din studiul PARADIGM-HF

PARADIGM-HF	Sacubitril/valsartan + beta-blocant N=4209	Enalapril + beta-blocant, N=4233
<b>Vârsta [ani], media (SD)</b>	63.78 (11.52)	63.82 (11.25)
<b>Rasă, n (%)</b>		
Caucasiană	2780 (66)	2799 (66)
Neagră	213 (5)	215 (5)
Asiatică	760 (18)	750 (18)
Altele	456 (11)	469 (11)
<b>Regiune, n (%)</b>		
America de Nord	310 (7)	292 (7)
America Latină	726 (17)	732 (17)
Europa de Vest	1029 (24)	1028 (24)
Europa Centrală	1398 (33)	1439 (34)
Asia/Pacific/ altele	746 (18)	742 (18)
<b>NYHA I</b>	183 (4)	213 (5)
<b>NYHA II</b>	3007 (71)	2930 (69)
<b>NYHA III</b>	979 (23)	1056 (25)
<b>NYHA IV</b>	33 (1)	27 (1)
<b>Lipsă date</b>	7 (0)	7 (0)
<b>BMI, media (SD)</b>	28.1 (5.5)	28.2 (5.5)
<b>SBP (mmHg), media (SD)</b>	121.5 (15.2)	121.2 (15.4)
<b>DBP (mmHg), media (SD)</b>	73.6 (10.0)	73.6 (10.1)
<b>eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), media (SD)</b>	67.6 (19.9)	67.7 (20.3)
<b>BNP (pmol/L), media (SD)</b>	120.7 (155.0)	120.6 (156.6)
<b>Hipertensiune, n (%)</b>	2980 (71)	2990 (71)
<b>Diabet, n (%)</b>	1462 (35)	1465 (35)
<b>Întreruperea tratamentului, n (%)</b>	1182 (28)	1353 (32)
<b>Renunțare la studiul clinic, n (%)</b>	741 (18)	862 (20)
<b>Cardiovascular events and treatments before enrolment</b>		
<b>Spitalizare din cauza insuficienței cardiace; n (%)</b>	2620 (62)	2679 (63)
<b>Infarct de miocard anterior includerii în studiu, n (%)</b>	1827 (43)	1822 (43)
<b>AVC anterior, n (%)</b>	359 (9)	370 (9)
<b>Accident ischemic tranzitoriu anterior, n (%)</b>	126 (3)	148 (3)
<b>Tratament anterior cu inhibitori ACE, n (%)</b>	3279 (78)	3281 (78)
<b>Tratament anterior cu ARB, n (%)</b>	938 (22)	969 (23)
<b>Tratament anterior cu MRA, n (%)</b>	2404 (57)	2527 (60)
<b>Tratament anterior cu beta-blocanți, n (%)</b>	3975 (94)	3984 (94)
<b>Tratament anterior cu diuretice, n (%)</b>	3495 (83)	3476 (82)

Studiul clinic PARADIGM-HF a fost inclus în analiza beneficiului terapeutic. Acest studiu a fost randomizat, controlat activ, cu design dublu-orb și a comparat combinația sacubitril/valsartan cu enalapril, fiecare în asociere cu un beta-blocant. Au fost înrolați pacienți adulți diagnosticați cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică clasa NYHA II -IV și o fracție de ejeție redusă  $\leq 35\%$ . În plus, pacienții au urmat tratament pentru insuficiența cardiacă în ultimele 4 săptămâni, care a inclus inhibitori ACE sau blocanți ai receptorilor angiotensinei (ARB) și beta-blocanți și uneori, anatagoniști ai receptorilor mineralcorticoizi (MRA).



Tabelul nr. V– Informații privind desfășurarea studiului clinic

PARADIGM-HF	Sacubitril/valsartan + beta-blocant N=4209	Enalapril + beta-blocant, N=4233
<b>PERIOADA DE MONITORIZARE (ANI)</b>		
Mediana [Q1; Q3], quartile	2.27 [1.61; 2.98]	2.25 [1.57; 2.97]
Media (SD)	2.26 (0.87)	2.23 (0.90)
<b>DURATA TRATAMENTULUI (LUNI)</b>		
Median [Q1; Q3]	24.44 [17.02; 33.77]	23.46 [16.30; 33.48]
Media (SD)	24.66 (11.40)	23.91 (11.76)
<b>DURATA EXPUNERII (LUNI)</b>		
Mediana [Q1; Q3]	24.15 [16.82; 33.41]	23.11 [16.13; 33.17]
Media (SD)	24.41 (11.37)	23.65 (11.72)
Pacienți care au raportat cel puțin o întrerupere a tratamentului n (%)	1428 (34)	1528 (36)
Pacienți care necesită cel puțin o reducere a dozei, n (%)	1758 (42)	1796 (43)
<b>REZULTATE</b>		
	Sacubitril/valsartan + beta-blocant N=4187, cuantila 25%, 95%CI	Enalapril + beta-blocant, N=4212, cuantila 25%, 95%CI
<b>Mortalitate</b>		
Indiferent de cauză	NC [39.3; NC] 711 (16.98)	36.9 [35.4; 39.5] 835 (19.82)
	<b>HR: 0.84 [0.76; 0.93]; p&lt; 0.001</b>	
Mortalitatea cardiovasculară	NC 558 (13.33)	47.1 [42.5; NC] 693 (16.45)
	<b>HR: 0.80 [0.71; 0.89]; p&lt; 0.001</b>	
<b>Morbiditate</b>		
Obiectiv principal compus	ND 1019 (24.34)	ND 1197 (28.42)
	<b>HR: 0.83 [0.77; 0.90]; p&lt; 0.001</b>	
Spitalizarea din cauza insuficienței cardiace	NC [46.3; NC] 537 (12.83)	NC [45.2; NC] 658 (15.62)
	<b>HR: 0.79 [0.71; 0.89]; p&lt; 0.001</b>	
Infarct	ND 115 (2.75)	ND 119 (2.83)
	<b>HR: 0.96 [0.74; 1.24]; p=0.733</b>	
Infarct nonfatal	NC 106 (2.53)	NC 107 (2.54)
	<b>HR: 0.99 [0.75; 1.29]; p=0.918</b>	
Infarct fatal	ND 19 (0.45)	ND 29 (0.69)
	<b>HR: 0.66 [0.38; 1.17]; p=0.192</b>	
Stop cardiac nonfatal	NC 16 (0.38)	NC 28 (0.66)
	<b>HR: 0.56 [0.31; 1.04]; p=0.068</b>	
Insuficiență renală în faza terminală	NC 8 (0.19)	NC 16 (0.38)
	<b>HR: 0.49 [0.21; 1.16]; p=0.157</b>	
	Sacubitril/valsartan + beta-blocant n (%)	Enalapril + beta-blocant, n (%)
<b>CALITATEA VIEȚII</b>		
<b>Scorul KCCQ OSS, deteriorarea relevantă clinic</b>		
Cu imputarea scorurilor pentru pacienții decedați, n=3641	1139 (31.28)	1299 (35.70)
	<b>RR: 0.88 [0.82; 0.94]; p&lt; 0.001</b>	



Fără imputarea scorurilor pentru pacienții decedați, n=3095	927 (29.95)	1016 (33.77)		
<b>RR: 0.89 [0.82; 0.95]; p=0.001</b>				
<b>Scorul KCCQ OSS, ameliorarea clinică relevantă</b>				
Cu imputarea scorurilor pentru pacienții decedați, n=3641	1319 (36.23)	1231 (33.83)		
<b>RR: 1.07 [1.01; 1.14]; p=0.032</b>				
Fără imputarea scorurilor pentru pacienții decedați, n=3095	1150 (37.16)	1047 (34.80)		
<b>RR: 1.07 [1.00; 1.14]; p=0.055</b>				
<b>MORBIDITATE</b>				
<b>Statusul de sănătate EQ-5D VAS</b>				
	<b>Media valorilor inițiale -SE</b>	<b>Modificări la finalul studiului, media- SE</b>	<b>Media valorilor inițiale -SE</b>	<b>Modificări la finalul studiului, media- SE</b>
Cu imputarea scorurilor pentru pacienții decedați, n=3951 <b>0.83 [0.11; 1.54]; 0.023</b> <b>Hedges' ge: 0.05 [0.01; 0.10]</b>	68.35 (0.31)	3.24 (0.28)	67.17 (0.32)	2.41 (0.28)
Fără imputarea scorurilor pentru pacienții decedați, n=3352 <b>0.54 [-0.22; 1.30]; 0.161</b>	68.82 (0.34)	3.81 (0.29)	67.71 (0.35)	3.27 (0.30)
<b>MORTALITATEA LA PACIENȚII DIAGNOSTICAȚI CU DIABET (N, cuantila 25%, 95%CI)</b>				
Cauzată de diabet: NU N=2736, <b>HR: 0.77 [0.68; 0.88] p&lt; 0.001</b>	NC 408 (14.91)		39.2 [36.3; 43.2] 525 (19.05)	
Cauzată de diabet: DA N=1451 <b>HR: 0.97 [0.83; 1.14] p=0.727</b> <b>p pt interacțiune=0,025</b>	36.0 [31.9; 38.7] 303 (20.88)		34.0 [32.0; 38.5] 310 (21.29)	
<b>REAȚII ADVERSE LA PACIENȚII DIAGNOSTICAȚI CU DIABET (N, %, RR, 95%CI, p)</b>				
<b>Hipotensiune NMQ</b>				
Nu au avut inițial diabet, N=2745	681 (24.81)		500 (18.08)	
<b>RR: 1.37 [1.24; 1.52] p&lt; 0.001</b>				
Au fost diagnosticați cu diabet, N=1458	346 (23.73)		286 (19.55)	
<b>RR: 1.21 [1.06; 1.39] p=0.006</b> <b>Interacțiune: 0.164</b>				

În studiul PARADIGM-HF a existat o perioadă de 5 până la 10 săptămâni în care a fost administrat enalapril urmat de sacubitril/valsartan tuturor pacienților, după screening, pentru a se asigura toleranța dozei zilnice de 20 mg enalapril și 400 mg sacubitril/valsartan. 8442 pacienți au fost randomizați în raport de 1:1. O analiză preliminară a fost realizată în martie 2014, după raportarea a 1744 evenimente privind obiectivul principal și 1027 decese din cauze cardiovasculare. În urma acestei analize, studiul a fost întrerupt prematur după 51 de luni ca urmare a demonstrării superiorității.

Riscul de bias în cadrul studiului a fost scăzut pentru PARADIGM-HF. Riscul de bias al rezultatelor a fost scăzut pentru majoritatea rezultatelor. Excepțiile au fost următoarele: statusul de sănătate, măsurat pe scala vizual-analogică, VAS cu 5 dimensiuni privind calitatea vieții EQ-5D, calitatea vieții în stare de sănătate înregistrată prin scorul total al chestionarului de cardiomiopatie KCCQ-OSS și al activităților de reglementare din Dicționarul Medical Novartis (MedDRA) privind hipotensiunea. Riscul de bias nu a fost



estimat pentru reacțiile adverse severe și întreruperea tratamentului cauzată de evenimentele adverse din lipsa datelor care pot fi interpretate.

Tabelul nr. VI– *Beneficiul adițional al combinației sacubitril/valsartan + beta-blocant versus enalapril+beta-blocant*

	<b>Sacubitril/valsartan + beta-blocant vs. enalapril + beta-blocant</b> <b>Cuantila [luni] până la eveniment sau procentul evenimentelor sau diferența medie -MD</b> <b>Estimarea efectului [95% CI];</b> <b>valuarea p, probabilitate</b>	<b>Efect</b>
<b>MORTALITATE</b>		
Nu a fost cauzată de diabetul zaharat	25% quantila: NC vs. 39.2 HR: 0.77 [0.68; 0.88]; p < 0.001 probabilitate: “ <b>indicație</b> ”	Rezultate privind <b>mortalitatea</b> 0.85 ≤ Climita superioară < 0.95 Beneficiu suplimentar: “ <b>considerabil</b> ”
A fost cauzată de diabetul zaharat	25% quantila: 36.0 vs. 34.0 HR: 0.97 [0.83; 1.14]; p = 0.727	Beneficiu minor/Beneficiu adițional nu a fost dovedit
<b>MORBIDITATE</b>		
IC clasa NYHA I/II	25% quantila: NC vs. NC HR: 0.70 [0.61; 0.80]; p < 0.001 probabilitate: “ <b>indicație</b> ”	Categoria rezultatului: serios/ simptome severe/ complicații 0.75 ≤ Climita superioară < 0.90 Beneficiu suplimentar: “ <b>considerabil</b> ”
IC clasa NYHA III/IV	25% quantila: NC vs. NC HR: 1.07 [0.87; 1.32]; p = 0.493	Beneficiu minor/Beneficiu adițional nu a fost dovedit
Infarct	25% quantila: ND vs. ND HR: 0.96 [0.74; 1.24]; p = 0.733	Beneficiu minor/Beneficiu adițional nu a fost dovedit
Infarct Nonfatal	25% quantile: NC vs. NC HR: 1.01 [0.77; 1.32]; p = 0.960	
Infarct Fatal	0.48% vs. 0.59% RR: 0.80 [0.45; 1.45]; p = 0.550	
AVC	25% quantila: ND vs. ND HR: 0.99 [0.76; 1.29]; p = 0.918	Beneficiu minor/Beneficiu adițional nu a fost dovedit
AVC Nonfatal	25% quantila: NC vs. NC HR: 0.99 [0.75; 1.29]; p = 0.918	
AVC Fatal	0.45% vs. 0.69% RR: 0.66 [0.38; 1.17]; p = 0.192	
Insuficiență renală terminală	25% quantila: NC vs. NC HR: 0.49 [0.21; 1.16]; p = 0.157	Beneficiu minor/Beneficiu adițional nu a fost dovedit
Statusul de sănătate EQ-5D VAS	MD: 0.83 [0.11; 1.54]; p = 0.023 SMD: 0.05 [0.01; 0.10]	Beneficiu minor/Beneficiu adițional nu a fost dovedit
<b>CALITATEA VIEȚII – răspunsul KCCQ OSS</b>		
Deteriorare relevantă clinic	31.28% vs. 35.70% RR: 0.88 [0.82; 0.94]; p < 0.001 probabilitate: “ <b>indicație</b> ”	Categoria rezultatului: calitatea vieții 0.90 ≤ Climita superioară < 1.00 Beneficiu suplimentar: “ <b>minor</b> ”
Ameliorare clinic relevantă	36.23% vs. 33.83% RR: 1.07 [1.01; 1.14]; p = 0.032 RR: 0.93 [0.88; 0.99] <sup>d</sup> probabilitate: “ <b>indicație</b> ”	Categoria rezultatului: calitatea vieții 0.90 ≤ Climita superioară < 1.00 Beneficiu suplimentar: “ <b>minor</b> ”



<b>EFECTE ADVERSE</b>		
Reacții adverse severe	Nu există date interpretabile. Nu există dovezi că sacubitril/valsartan produce un prejudiciu major	
Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse	Nu există date interpretabile. Nu există dovezi că sacubitril/valsartan produce un prejudiciu major	
Hipotensiune (NMQ)	24.43% vs. 18.59% RR: 1.31 [1.21; 1.43]; p < 0.001 RR: 0.76 [0.70; 0.83]d probabilitate: "indiciu"	Categoria rezultatului: serios/ reacții adverse severe/ prejudicii crescute Beneficiu suplimentar: <b>"necuantificabil"</b>
Angioedem	0.45% vs. 0.24% RR: 1.88 [0.90; 3.89]; p = 0.097	Beneficiu adițional nu a fost dovedit
Angioedem SMQ	7.14% vs. 7.38% RR: 0.97 [0.83; 1.13]; p = 0.675	

O diferență statistic semnificativă în favoarea combinației sacubitril/valsartan a fost evidențiată prin indicatorul „mortalitatea indiferent de cauze”. Diferența a fost cauzată în principal de mortalitatea cardiovasculară care a indicat un beneficiu suplimentar pentru sacubitril/valsartan în comparație cu enalapril, fiecare în asociere cu un beta-blocant.

Referitor la morbiditate au fost analizați următorii indicatori: spitalizarea cauzată de insuficiența cardiacă, calitatea vieții estimată prin scorul KCCQ, hipotensiune, alte rezultate.

O diferență statistic semnificativă în favoarea combinației sacubitril/valsartan în asociere cu un beta-blocant a fost evidențiată pentru indicatorul spitalizare cauzată de insuficiența cardiacă. Există o dovadă a modificării efectului în funcție de gradul de severitate NYHA clasa I/II. Nu a fost identificat un indiciu privind beneficiul adițional la pacienții cu grad de severitate NYHA clasa III/IV.

Tabelul nr. VII -Efecte pozitive și negative rezultate din analiza tratamentului sacubitril/valsartan +beta-blocant versus enalapril+beta-blocant pentru pacienții care nu au fost diagnosticați cu diabet zaharat

<b>Efecte Pozitive</b>	<b>Efecte Negative</b>
Mortalitate – supraviețuirea globală/ mortalitatea cardiovasculară – beneficiu suplimentar "considerabil"	Efecte adverse – care nu sunt serioase/severe  • hipotensiune prejudiciu major "necuantificabil"
Spitalizare din cauza IC – clasa NYHA I și II, beneficiu suplimentar "considerabil"	
Calitatea vieții – KCCQ OSS (deteriorarea clinică relevantă și ameliorarea clinică relevantă) - beneficiu suplimentar "minor"	

S-a observat o diferență semnificativă pentru combinația sacubitril/valsartan pentru indicatorul KCCQ OSS. Există un beneficiu suplimentar pentru combinația sacubitril/valsartan comparativ cu enalapril (fiecare în asociere cu un beta-blocant).

Combinația sacubitril/valsartan a produs un prejudiciu mai mare în ceea ce privește hipotensiunea comparativ cu enalaprilul.





Tabelul nr. VIII-Efecte pozitive și negative rezultate din analiza tratamentului sacubitril/valsartan +beta-blocant versus enalapril+beta-blocant pentru pacienții cu diabet zaharat

Efecte Pozitive	Efecte Negative
Spitalizare din cauza IC – clasa NYHA I și II, beneficiu suplimentar “considerabil”	Efecte adverse – care nu sunt serioase/severe <ul style="list-style-type: none"><li>hipotensiune</li></ul> prejudiciu major “necuantificabil”
Calitatea vieții – KCCQ OSS (deteriorarea clinică relevantă și ameliorarea clinică relevantă) - beneficiu suplimentar “minor”	

Nu s-au observat diferențe semnificative între grupurile de tratament referitor la: infarctul de miocard, infarctul nonfatal și fatal, accident vascular cerebral, forma fatală și nonfatală, insuficiența renală nonfatală, statusul de sănătate, calitatea vieții și angioedem.

Din cauza procentului crescut de evenimente care reprezintă complicații târzii și simptome subiacente de boală, date care nu pot fi interpretabile în cadrul rezultatelor reacții adverse severe și întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse severe. Combinația sacubitril/valsartan nu a produs prejudicii mai mari comparativ cu enalapril pentru aceste rezultate.

Tabelul nr. IX– Beneficiul suplimentar al combinației Sacubitril/valsartan

Indicația terapeutică	Comparatorul relevant	Beneficiul suplimentar
Tratamentul insuficienței cardiace cronice simptomatice cu fracție de ejeție redusă la pacienții adulți	Inhibitor ECA (Enalapril) și un beta-blocant, dacă este cazul	La pacienții care nu sunt diagnosticați cu diabet zaharat, beneficiul adițional este considerabil. Pentru pacienții diagnosticați cu diabet zaharat, beneficiul suplimentar al combinației sacubitril/valsartan este minor.

Comitetul Federal decide cu privire la beneficiul adițional.

### 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, precum și în declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Sacubitril/valsartan este rambursat în 17 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

În alte 6 state membre UE, combinația sacubitril/valsartan este în curs de evaluare în vederea rambursării: Cipru, Republica Cehă, Irlanda, Polonia, Portugalia și Ungaria.



#### **4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI**

Conform prevederilor ghidului european de cardiologie [7], tratamentul farmacologic indicat pacienților diagnosticați cu insuficiență cardiacă simptomatică cu fracție de ejeție redusă cuprinde următoarele opțiuni terapeutice:

- inhibitor ECA în asociere cu un beta-blocant, pentru pacienții simptomatici cu IC și fracție de ejeție redusă (IC Fer), pentru a reduce riscul de spitalizare și deces din cauza insuficienței cardiace (IC) – recomandare clasa I,
- antagonist al receptorului mineralocorticoid (MRA) este recomandat pacienților cu IC Fer care rămân simptomatici după ce au fost tratați cu inhibitori ECA și un beta-blocant, pentru a reduce riscul de spitalizare și deces cauzat de insuficiența cardiacă – recomandare clasa I,
- diuretice sunt folosite în vederea ameliorării simptomelor și a capacității de exercițiu la pacienții cu semne și simptome de congestie – recomandare clasa I,
- **sacubitril/valsartan** este indicat în locul inhibitorilor ECA pentru a reduce riscul de spitalizare și deces cauzată de insuficiența cardiacă, pentru pacienții în ambulatoriu diagnosticați cu IC Fer care rămân simptomatici după un tratament optim cu un inhibitor ECA, un beta-blocant și un MRA – recomandare clasa I.

Ghidul Colegiului American de Cardiologie recomandă următoarele medicamente în managementul terapiei insuficienței cardiace simptomatice cu fracție de ejeție redusă [8]:

- pasul I – stabilirea diagnosticului de IC Fer, evaluarea volumului și inițierea tratamentului pentru clasele NYHA I-IV, stadiul C: inhibitori ECA sau blocanți ai receptorului angiotensinei (ARB) în asociere cu beta-blocante; diuretice se pot prescrie la nevoie – recomandare clasa I,
- pașii II – au fost considerate următoarele scenarii – și III- medicamentele care pot fi folosite:
  - ✓ clasele NYHA II-IV, CrCl > 30ml/min & K<sup>+</sup><5.0 mEq/L -> antagonist de aldosteron (recomandare clasa I),
  - ✓ clasele NYHA II-III IC, tensiune adecvată după inhibitorii ECA sau ARB, fără contraindicații la ARB sau sacubitril -> întreruperea inhibitorilor ECA sau ARB și **inițierea inhibitorului receptorului angiotensinei, neprilysin - ARNI** (recomandare clasa I),
  - ✓ clasele NYHA III-IV la pacienții de culoare -> isosorbid dinitrat hidral-nitrați (recomandare clasa I); asocierea acestora cu ARNI nu a fost suficient studiată,
  - ✓ clasele NYHA II-III, LVEF ≤ 35%, ritm sinus normal & QRS ≥ 150 ms cu bloc de ramură stângă -> terapie de resincronizare cardiacă sau cu dispozitive de resincronizare cardiacă (recomandare clasa I),
  - ✓ clasele II-III, cu ritm sinus normal, ritm cardiac ≥ 70 bpm la doza maxim tolerată de beta-blocant -> ivabradin (recomandare clasa IIa),
- pașii IV - V – reevaluarea simptomelor și tratamentul suplimentar:
  - ✓ clasele NYHA III-IV refractare (stadiul D)
    - tratament paliativ (recomandare clasa I),
    - transplant (recomandare clasa I),
    - dispozitiv de asistență ventriculară stângă (recomandare clasa IIa),
    - înrolarea în studii investigaționale,
  - ✓ ameliorarea simptomatologiei.



Medicamentul combinat sacubitril/valsartan face parte dintr-o nouă clasă terapeutică, cu mecanism de acțiune complex de inhibare a neprilizinei, prin intermediul metabolitului activ al sacubitrilului, LBQ657, și de blocare a receptorului de tip 1 al angiotensinei II prin valsartan. Reprezentanții companiei solicitante au precizat că niciun alt medicament indicat în tratamentul insuficienței cardiace simptomatice cronice cu fracție de ejeție redusă nu prezintă un mecanism de acțiune similar astfel că nu poate un comparator eligibil pentru Entresto, conform definiției din Ord.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

## 5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>		
<b>1.1.HAS - BT important</b>	<b>15</b>	<b>15</b>
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>		
<b>2.1.NICE/SMC –recomandă rambursarea</b>	<b>15</b>	<b>15</b>
<b>2.2. IQWIG/GBA – medicamentul a fost evaluat și este rambursat</b>	<b>15</b>	<b>15</b>
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 17 țări</b>	<b>25</b>	<b>25</b>
<b>4. Calculul costurilor terapiei</b>		
Impact bugetar – nu există un medicament comparator relevant pentru Sacubitril/valsartan utilizat în practica clinică din România	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>70 puncte</b>	

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Sacubitril/valsartan întrunește punctajul de **admitere condiționată** 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.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru combinația Sacubitril/valsartan indicat „la pacienții adulți, în tratamentul insuficienței cardiace simptomatice cronice, cu fracție de ejeție redusă”.

## 8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului *Entresto 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg, 97 mg/103 mg comprimate filmate*, versiunea aprobată în 19 noiembrie 2015;
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, *Entresto 24mg/26mg, 49mg/51mg, 97mg/103mg comprimé pelliculé*, Avis CT 14835 du 11 mai 2016;
3. National Institute for Health and Care Excellence, *Sacubitril/valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction*, Technology appraisal guidance, TA388, 27 April 2016;
4. Scottish Medicines Consortium, *Sacubitril/valsartan 24mg/26mg, 49mg/51mg și 97mg/103mg film-coated tablets (Entresto)*, SMC No. 1132/16 published on 7 martie 2016;
5. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), *Sacubitril/valsartan -Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V*, Extract of dossier assessment A15-60, version 1.0, 30.03.2016;



**MINISTERUL SĂNĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București**  
**Tel: +4021-317.11.15**  
**Fax: +4021-316.34.97**  
**www.anm.ro**

- 
6. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), *Sacubitril/valsartan -Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V*, Extract of dossier assessment A16-29, version 1.0, 25.05.2016;
  7. Ponikowski P. et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*, European Journal of Heart Failure (2016) 18, 891-975;
  8. Yancy C.W. et al., *2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America*, 2017 ACC/AHA/HFSA Heart Failure Focused Update.

**Șef DETM**  
**Dr. Vlad Negulescu**

