



**Uchwała nr 18/06/2008 z dnia 5 maja 2008 r.  
sprawie finansowania ze środków publicznych  
eplerenonu (Inspra<sup>®</sup>) w leczeniu  
pozawałowej niewydolności serca**

### **Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna<sup>1</sup> Agencji Oceny Technologii Medycznych **rekomenduje** Ministrowi Zdrowia **niefinansowanie eplerenonu** ze środków publicznych w leczeniu pozawałowej niewydolności serca.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Rada po zapoznaniu się z argumentami wnioskodawcy oraz analizą farmakoekonomiczną przedstawioną przez wnioskodawcę, kierując się podobną skutecznością spironolaktonu w porównaniu z eplerenonu w jednostce chorobowej „niewydolność serca”, bez względu na jej pochodzenie, nie uznała za stosowne rekomendować refundacji wielokrotnie droższego leczenia przy pomocy eplerenonu. Niewielka różnica na korzyść eplerenonu w występowaniu takich działań niepożądanych jak ginekomastia i podobna częstotliwość występowania poważnego działania niepożądanego jakim jest hiperkaliemia w przypadku obu leków, nie uzasadnia obciążenia budżetu ochrony zdrowia w sposób proponowany przez wnioskodawcę. Istotnym elementem wziętym pod uwagę, były wyniki badania RALES, które wykazały wysoką skuteczność (ok. 30% obniżenie ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych (NNT, ok. 9) i zmniejszenie liczby hospitalizacji (NNT = 4) przy stosowaniu spironolaktonu (koszt opakowania równoważnej z eplerenonem mocy leku, ok. 40 razy mniejszy), należącym podobnie jak eplerenon – do grupy antagonistów receptora aldosteronu. Rada nie znalazła dowodów potwierdzających przypuszczenie, że pozawałowa niewydolność serca u chorych w badaniu EPHEBUS (próba z eplerenonem) różni się zasadniczo od niewydolności serca z różnych przyczyn, w tym z powodu zawału serca u chorych w badaniu RALES (próba wcześniejsza ze spironolaktonem). Pomimo braku badań porównujących bezpośrednio skuteczność obydwóch antagonistów receptora aldosteronu (eplerenonu ze spironolaktonem), porównanie pośrednie wypada na korzyść spironolaktonu.

### **Tryb przygotowania rekomendacji**

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 03.01.2008r, wystosowanego na podstawie wniosku o umieszczenie w wykazach leków refundowanych, złożonego w Ministerstwie Zdrowia.

### **Problem zdrowotny**

Dane szacunkowe wg Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych definiują populację chorych z pozawałową niewydolnością serca z wysokim ryzykiem zgonu sercowego (osoby z niską frakcją wyrzutową lewej komory i cechami skurczowej dysfunkcji niewydolności serca) w Polsce, na ok. 20- 25 tys. osób rocznie.

### **Obecna, standardowa terapia**

W leczeniu pozawałowej niewydolności serca stosuje się inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, blokery receptora angiotensynowego, betaadrenolityki i spironolakton.

<sup>1</sup> Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dla Ministra Zdrowia dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.

## Proponowana terapia

Alternatywny względem spironolaktonu inhibitor aldosteronu - eplerenon (Inspra®) podawany przewlekłe, doustnie w dawce 50 mg na dzień. Dostępne tabletki 25 i 50mg, w opakowaniach po 20 i 30 tabletek.

## Skuteczność proponowanej terapii

Analiza przedstawiona przez wnioskodawcę była przeprowadzona prawidłowo i została oparta na jednym dużym, wielośrodkowym badaniu RCT, z podwójnym maskowaniem. Pierwszorzędownym punktem końcowym tego badania była ogólna śmiertelność pacjentów z pozawałową niewydolnością serca leczonych standardową farmakoterapią (inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, blokery receptora angiotensynowego, betaadrenolityki) i eplerenonem vs. standardowa farmakoterapia i placebo. Wyniki dla klinicznie istotnych punktów końcowych (w porównaniu z placebo) z 95% przedziałem ufności wynosiły:

- śmiertelność po roku terapii: 11,8% eplerenon i 13,6% placebo,
- śmiertelność ogólna – ryzyko względne RR 0,85 (95%CI 0,75 do 0,96); NNT 50,
- śmierć lub hospitalizacja z przyczyn sercowych: - ryzyko względne RR 0,87 (95%CI 0,79 do 0,95); NNT 34,
- śmierć lub hospitalizacja bez względu na przyczynę: ryzyko względne RR 0,92 (95%CI 0,86-0,98); NNT 34,

## Bezpieczeństwo terapii

Z danych FDA, URPL oraz materiałów przedstawionych przez wnioskodawcę wynika, iż eplerenon zwiększa ryzyko wystąpienia hiperkaliemii ( $K^+ \geq 6$  mmol/litr) RR 1,42 (95%CI 1,14 do 1,78) NNH 50, oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia ginekomastii: RR 0,84 (95%CI 0,39 do 0,1,26) NNT 34 do 50. Zwraca uwagę wielkość NNT (od 34 do 50) i NNH (50, hiperkaliemia) dla eplerenonu podczas gdy NNT dla spironolaktonu wynosiło 9 i 4, przy takim samym NNH (50) co wskazuje na przewagę spironolaktonu.

## Koszty terapii

Analiza ekonomiczna wykazała, że dla wnioskowanej terapii koszt ICER dodatkowego roku życia (LYG) wyniósł 23 092,34 zł, a dodatkowego roku skorygowanego o jakość (QALY) 34 636,30 PLN.

Analiza wrażliwości wskazuje na duży wpływ efektywności klinicznej na ostateczny efekt analizy ekonomicznej. Dla kohorty Saskatchewan koszt ICER wyniósł dla LYG: 36 175,68 zł, a dla QALY: 53 605,73 zł; a dla kohorty Worcester koszt ICER wyniósł dla LYG: 18 153,08 zł, a dla QALY: 26 747,59 zł.

Przy zmniejszeniu kosztu eplerenonu o 20% koszt ICER wyniósł dla LYG: 18 318,21 zł, a dla QALY: 27 475,57 zł.

## Wpływ na budżet płatnika

Na podstawie dostarczonej przez wnioskodawcę analizy przyjęto, że koszt inkrementalny dla pełnej refundacji leku przy udziale 10%, 20%, 30% w rynku, w kolejnych latach, wyniesie w pierwszym roku finansowania 2 466 082,24 zł, a w 3 roku 17 050 159,90 zł. Przy udziale 30%, 40%, 50% w rynku w kolejnych latach koszt inkrementalny wyniósłby w pierwszym roku finansowania 7 398 246,72 zł, a 3 roku 34 166 469,26 zł.

## Podsumowanie

Rada uznała, że nie ma przekonujących dowodów dla przyjęcia poglądu, iż niewydolność serca pacjentów po zawale serca różni się zasadniczo od niewydolności serca z przyczyn ogólnych, w tym także zawału serca. W związku z wynikającym z pośredniego porównania korzystniejszym stosunkiem NNT do NNH działań niepożądanych dla spironolaktonu aniżeli eplerenonu oraz wysokim kosztem leczenia eplerenonem przy ujemnym koszcie leczenia spironolaktonem, za właściwe uznano stanowisko zajęte przez Radę.