

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

Skróty i akronimy	7
Streszczenie	8
Słowa kluczowe	11
1 Cel pracy	12
2 Strategia analityczna	13
3 Perspektywa	14
4 Horyzont czasowy	15
5 Technika analityczna	16
6 Model ekonomiczny	17
6.1 Wprowadzenie.....	17
6.2 Opis modelu	21
6.3 Parametry	25
6.3.1 Śmiertelność.....	25
6.3.2 Klasa NYHA	34
6.3.3 Hospitalizacja	36
6.3.4 Użyteczność.....	40
6.3.5 Zdarzenia niepożądane	45
6.3.6 Weryfikacja założeń modelu na etapie tworzenia modelu.....	45
6.3.7 Zużycie zasobów i parametry kosztowe.....	46
6.3.8 Zestawienie parametrów.....	63
6.4 Dyskontowanie.....	64
6.5 Walidacja modelu	65
7 Wyniki	69
7.1 Analiza podstawowa.....	69
7.1.1 Analiza wrażliwości	72
	
7.2 Analiza uzupełniająca	82
7.2.1 Analiza wrażliwości	85

[REDACTED]

[REDACTED]

8	Analiza progowa.....	95
9	Ograniczenia.....	96
	Śmiertelność z powodu niewydolności serca	96
	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.....	96
	Śmiertelność z dowolnej przyczyny	96
	Hospitalizacje.....	96
10	Dyskusja	98
11	Podsumowanie i wnioski	101
12	Aneks	103
12.1	Wyniki analizy z perspektywy łącznej (NFZ + chory).....	103
12.1.1	Analiza podstawowa.....	103
12.1.2	Analiza uzupełniająca	109
12.2	Analiza progowa	115
12.2.1	Analiza podstawowa z perspektywy NFZ	116
12.2.2	Analiza uzupełniająca z perspektywy NFZ	121
12.2.3	Analiza podstawowa z perspektywy łącznej (NFZ + chory).....	126
12.2.4	Analiza uzupełniająca z perspektywy łącznej (NFZ + chory).....	131
12.3	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	136
12.4	Przegląd systematyczny danych dotyczących jakości życia	141
12.4.1	Przegląd pierwotny NICE	141
12.4.2	Aktualizacja przeglądu pierwotnego NICE	148
12.4.3	Spis publikacji włączonych do przeglądu.....	156
12.4.4	Spis publikacji wykluczonych z przeglądu.....	156
12.4.5	Opis włączonych publikacji	158
12.4.6	Wnioski	161
	Spis tabel.....	162
	Spis rysunków	167
	Piśmiennictwo	169

Skróty i akronimy

AIC	kryterium informacyjne Akaikego (ang. Akaike Information Criterion)
BIC	bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (ang. <i>Bayes Information Criterion</i>)
BNP	mózgowy peptyd natriuretyczny (ang. <i>Brain Natriuretic Peptide</i>), znany również jako peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptide)
CV	sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular</i>)
EKG	Elektrokardiografia
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
HF	niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
p	poziom krytyczny testu p
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
■	■
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
UK	Wielka Brytania (ang. <i>United Kingdom</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest zbadanie czy stosowanie iwabradyny (Procoralan®, Servier) zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością serca II do IV wg NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej i rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w bezpośrednim porównaniu ze standardowym leczeniem bez stosowania iwabradyny jest ekonomicznie uzasadnione.

Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez Zleceniodawcę dotyczący stosowania iwabradyny w leczeniu niewydolności serca. Model został opracowany w firmie *Oxford Outcomes Ltd* (Seacourt Tower, Oxford, Wielka Brytania) przez zespół profesora Marka Sculpher'a [REDACTED]

[REDACTED] Model służy do przewidywania długofalowego przeżycia chorych z przewlekłą niewydolnością serca leczonych iwabradyną w skojarzeniu z leczeniem standardowym lub leczeniem standardowym bez iwabradyny oraz do przewidywania kosztów i efektywności kosztowej terapii.

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy łącznej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy. Analizowaną populację stanowili, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: chorzy z przewlekłą niewydolnością serca II do IV wg NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej i rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę stosujący leczenie standardowe, w tym beta-adrenolitykiem lub u których leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane. W analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Parametry dotyczące skuteczności iwabradyny (ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, ryzyko hospitalizacji niezależnie od przyczyny) i użyteczności stanów zdrowia zostały zweryfikowane i ostatecznie przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu na podstawie wyników badania SHIFT. Dla zachowania przewagi związanej z procesem randomizacji w analizie modelowano ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie danych dla całkowitej populacji z badania SHIFT (częstość akcji serca ≥ 70 uderzeń/min), a następnie ryzyko skorygowano o wpływ częstości rytmu serca. Parametry kosztowe uwzględniające specyfikę polskiego systemu ochrony zdrowia opracowano na [REDACTED]

[REDACTED], obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. (koszt leków stosowanych w ramach leczenia standardowego), indeksu leków Medycyny Praktycznej (koszt leków nierefundowanych), danych Zleceniodawcy [REDACTED] oraz statystyki JGP (koszt hospitalizacji).

[Redacted text block]

Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i jednoczynnikową analizę wrażliwości, w której uwzględniono parametry dotyczące stopy dyskontowej, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, horyzontu czasowego, kosztów podstawowej opieki nad chorym z niewydolnością serca, hospitalizacji i terapii lekowej.

Wyniki

Niezależnie od przeprowadzonej analizy, iwabradyna okazała się być lekiem kosztowo-efektywnym w warunkach polskich w leczeniu niewydolności serca.

Analiza podstawowa - [Redacted text block]

- Dodatkowe koszty związane [Redacted text block]
- Inkrementalny koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu związany z leczeniem iwabradyną [Redacted text block]

Analiza uzupełniająca - [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Analiza wrażliwości:

Wpływ alternatywnych założeń i wartości parametrów na współczynnik kosztów-użyteczności testowano w analizie wrażliwości. Uwzględniono wpływ stopy dyskontowej, modelowania śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, kosztu podstawowej opieki nad chorym z niewydolnością serca, hospitalizacji i terapii lekowej. Koszt QALY dla różnych symulacji w odniesieniu do porównania iwabradyny i leczenia standardowego oszacowano w ramach analizy wrażliwości w zakresie [REDACTED]

Największy wpływ na różnicę w kosztach, pomiędzy porównywanymi terapiami, miało zmniejszenie horyzontu czasowego analizy, z dożywotniego do 29 miesięcy, [REDACTED]

[REDACTED]

Perspektywa łączna (płatnika publicznego i chorego):

Wyniki z perspektywy łącznej (płatnika publicznego i chorego) nieznacznie różnią się od wyników z perspektywy NFZ [REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Dla warunków określonych w modelu, iwabradyna w porównaniu z leczeniem standardowym jest leczeniem, które przynosi pacjentowi korzyści w postaci dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu ([REDACTED]). Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu związany z leczeniem iwabradyną nie przekracza ustawowo określonej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości 3-krotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Słowa kluczowe

analiza kosztów-użyteczności, iwabradyna, niewydolność serca

1 Cel pracy

Celem analizy jest zbadanie, czy stosowanie iwabradyny (Procoralan®, Servier) zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością serca II do IV wg NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej i rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w porównaniu ze standardowym leczeniem bez stosowania iwabradyny jest ekonomicznie uzasadnione.

Problem decyzyjny, zdefiniowany w rozszerzonym schemacie PICO,¹ przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Charakterystyka problemu decyzyjnego w schemacie PICO.8

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	chorzy z przewlekłą niewydolnością serca II do IV wg NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej i rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę, stosujący leczenie standardowe, w tym beta-adrenolitykiem lub, u których leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane
Interwencja (I)	iwabradyna (Procoralan®, Servier)
Komparator (C)	leczenie standardowe (bez iwabradyny)
Perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia
Perspektywa dodatkowa	połączona perspektywa płatnika publicznego i chorego
Horyzont czasowy	dożywotni horyzont czasowy
Parametry	skuteczność i bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych• hospitalizacje niezależnie od przyczyny koszty: <ul style="list-style-type: none">• bezpośrednie koszty medyczne
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">• koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)

QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality-adjusted life years*).

¹ PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Strategia analityczna

Ze względu na przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego niż w dostępnych badaniach klinicznych, w analizie kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano podejście oparte na modelowaniu. Zaadaptowano model dostarczony przez Zleceniodawcę, dotyczący stosowania iwabradyny w leczeniu niewydolności serca. Model został opracowany przez [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Parametry dotyczące skuteczności leków zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu, a więc na podstawie wyników badania SHIFT². Zadanie analityczne polegało na adaptacji modelu – oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych kosztowych, weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych i interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności.

Parametry kosztowe pozyskano w oparciu o:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

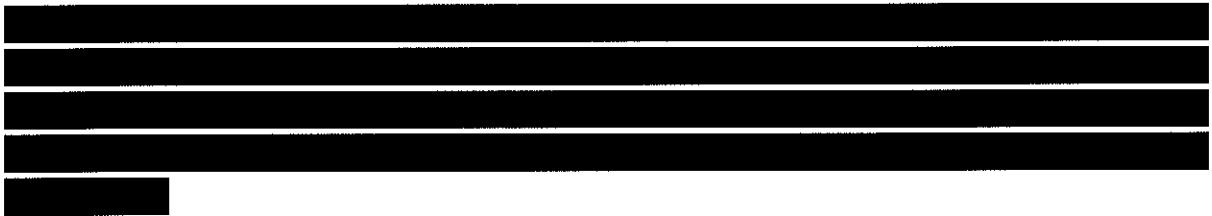
- obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. (koszt leków stosowanych w ramach leczenia standardowego);⁴
- indeks leków Medycyny Praktycznej (koszt leków nierefundowanych);⁵
- dane Zleceniodawcy (koszt iwabradyny);
- statystykę JGP (koszt hospitalizacji).⁶

Modelowane korzyści zdrowotnych wyrażono w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), natomiast efektywność kosztową – jako koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY).



3 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych „analiza powinna uwzględniać głównie perspektywę płatnika za świadczenia zdrowotne (publiczny, pacjent, inni płatnicy)”.⁷ Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.²⁹




Uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika.

4 Horyzont czasowy

W celu włączenia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych w scenariuszu podstawowym analizy, przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Ponieważ okres ten przekracza horyzont dostępnych badań klinicznych, konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

Dożywotni horyzont czasowy został zdefiniowany jako czas do wystąpienia zgonu u 99% badanej kohorty chorych.

Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych. Ze względu na niepewny charakter parametru jest on przedmiotem analizy wrażliwości, tj. przyjęto horyzont czasowy uwzględniony w badaniu klinicznym SHIFT (29 miesięcy). Mediana okresu obserwacji w badaniu SHIFT wynosiła 22,9 miesiąca, natomiast po 29 miesiącach obserwacji 20% chorych pozostało narażonych na wystąpienie zdefiniowanych zdarzeń w badaniu i taki horyzont przyjęto za odpowiadający obserwacji w badaniu klinicznym (patrz analiza wrażliwości).



5 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności.

W analizie zestawiono koszty i konsekwencje, a wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY).

6 Model ekonomiczny

6.1 Wprowadzenie

Zwiększona częstość akcji serca uważana jest za czynnik ryzyka podwyższonej śmiertelności i zachorowalności w populacji generalnej chorych z niewydolnością serca. Znaczenie częstości akcji serca w niewydolności serca opisano szczegółowo w *Analizie problemu decyzyjnego*.⁸

Powszechnie stosowanymi w niewydolności serca lekami o działaniu chronotropowym ujemnym (powodującym zmniejszenie częstości skurczów mięśnia sercowego) są beta-adrenolityki. Według odnalezionych wytycznych beta-adrenolityki powinny być stosowane u wszystkich chorych ze stabilną niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory, jeżeli są dobrze tolerowane i nie ma przeciwwskazań do ich stosowania.^{9, 10, 11}

W przypadku nietolerancji beta-adrenolityków lub istnienia przeciwwskazań do ich stosowania, nowym lekiem o unikalnym mechanizmie działania, zmniejszającym częstość pracy serca poprzez wybiórcze i swoiste działanie na prąd I_f rozrusznika serca, jest iwabradyna. Lek ten, w przeciwieństwie do beta-adrenolityków, nie charakteryzuje się żadnym znanym wpływem na układ krążenia z wyjątkiem redukcji częstości rytmu serca.¹²

Iwabradyna nie jest uznawana za potencjalną terapię zastępującą leczenie beta-adrenolitykami lub innymi lekami stosowanymi w niewydolności serca, ale jest wskazana do stosowania w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykami. Co istotne, w próbie SHIFT stanowiącej podstawę zarówno do rejestracji EMA dla wnioskowanego wskazania, jak również podstawowe źródło danych do celów niniejszej analizy ekonomicznej (dotyczących w szczególności skuteczności iwabradyny), wyższość tego produktu leczniczego została wykazana w porównaniu do placebo, przy czym zgodnie z protokołem obie grupy były dodatkowo leczone zgodnie z obowiązującymi standardami postępowania w niewydolności serca (schemat „*add-on*”). Leczenie standardowe raportowane w próbie SHIFT było porównywalne z aktualną praktyką kliniczną dotyczącą leczenia niewydolności serca w Polsce (patrz poniższa tabela).¹³ Zatem wykazany w próbie SHIFT wpływ iwabradyny na oceniane punkty końcowe jest efektem dodatkowym, uzyskiwanym niezależnie od leczenia standardowego, w tym beta-adrenolitykiem. Z tego względu w modelu oceniano terapię iwabradyną w skojarzeniu z optymalnym leczeniem standardowym w porównaniu do placebo w skojarzeniu z optymalnym leczeniem standardowym (szczegółowy opis wyboru komparatorów przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*⁸).

W związku z powyższym wszystkie obliczenia omawianych analiz dotyczą sytuacji refundacji iwabradyny w oddzielnej grupie limitowej.

Tab. 2. Odsetki chorych stosujących leki z danej grupy w badaniu SHIFT oraz w programie ZOPAN.¹³

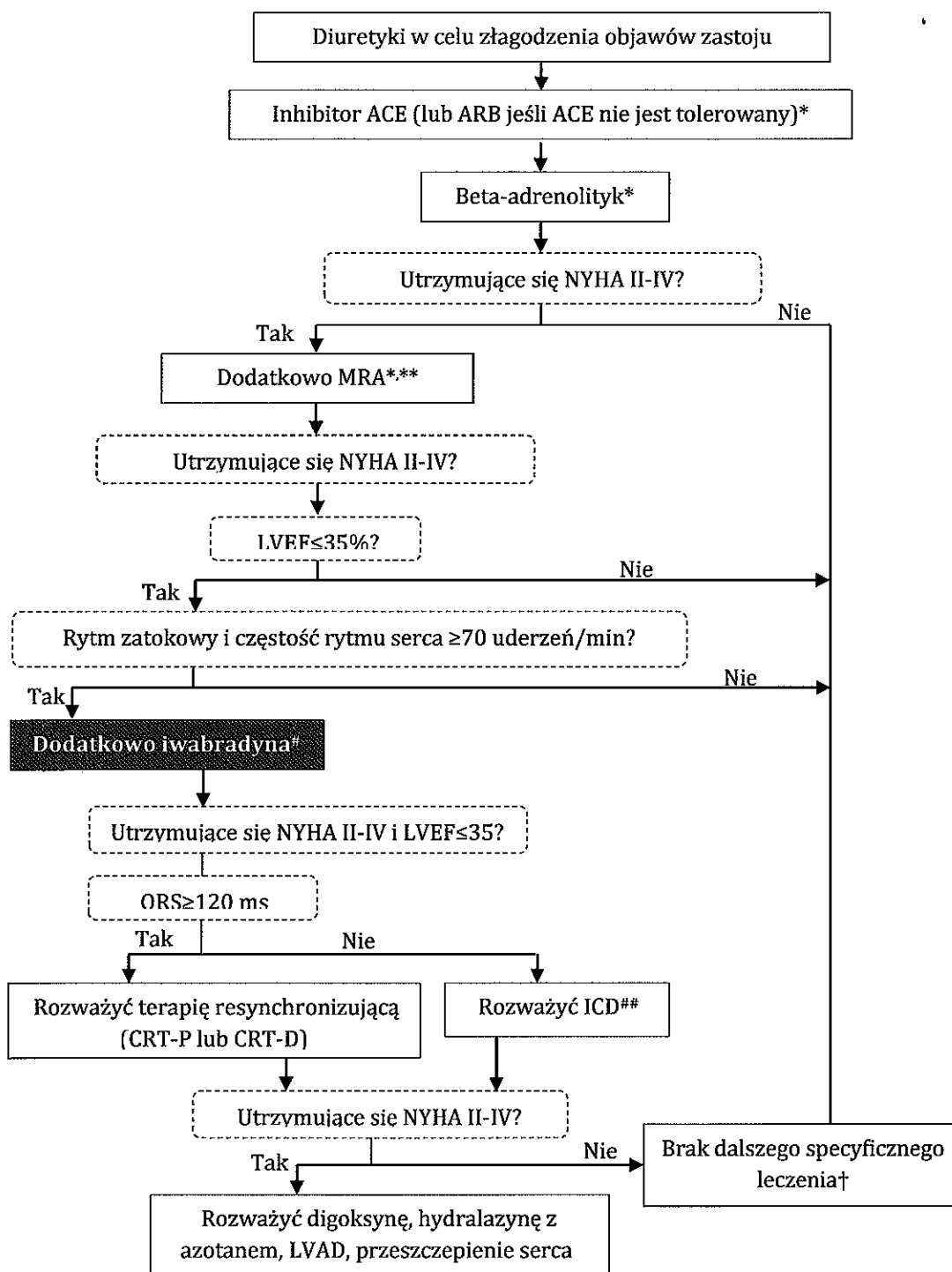
Grupa leków	Odsetek chorych w badaniu SHIFT	Odsetek chorych w programie ZOPAN
Inhibitory ACE	79%	88%
Blokery receptora angiotensynowego	14%	3%
Antagoniści aldosteronu	62%	48%
Glikozydy naparstnicy	22%	25%
Diuretyki pętlowe	74%	77%
Beta-adrenolityki	90%	77%

Podejście to jest zgodne z najnowszymi wytycznymi ESC 2012,¹⁰ które wskazują, że leczenie iwabradyną powinno być rozważone w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych z rytmem zatokowym, LVEF $\leq 35\%$, częstością rytmu serca ≥ 70 uderzeń/minⁱⁱ i utrzymującymi się objawami niewydolności serca (NYHA II-IV) pomimo leczenia optymalnymi (ang. *evidence-based dose*) dawkami beta-adrenolityków (lub maksymalną tolerowaną dawką), inhibitorem ACE (lub ARB) i MRA (lub ARB) – klasa zalecenia IIa, poziom wiarygodności B). Według wytycznych leczenie iwabradyną powinno być także rozważone w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych z rytmem zatokowym, LVEF $\leq 35\%$ i częstością rytmu serca ≥ 70 uderzeń/min, którzy nie tolerują leczenia beta-adrenolitykami. Chorzy powinni otrzymywać także inhibitor ACE (lub ARB) i MRA (lub ARB) – klasa zalecenia IIb, poziom wiarygodności C.ⁱⁱⁱ Poniżej przedstawiono algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z objawową niewydolnością serca i dysfunkcją skurczową lewej komory wg ESC (2012 r.).

ⁱⁱ Wartość niższa niż wskazywana w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

ⁱⁱⁱ iwabradyna została zatwierdzona przez *European Medicines Agency* do stosowania u chorych z częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min.

Ryc. 1. Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z objawową niewydolnością serca i dysfunkcją skurczową lewej komory wg ESC.¹⁰



ACE – konwertaza angiotensyny; ARB – bloker receptora angiotensynowego; MRA – blokery receptora mineralokortykoidowego; QRS – zespół załamek EKG; CRT-P – terapia resynchronizująca z funkcją stymulacji; CRT-D – terapia resynchronizująca z funkcją defibrylacji; LVAD – urządzenie wspomagające pracę lewej komory; ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator

* dawka powinna być zwiększana do osiągnięcia dawki zalecanej lub maksymalnej tolerowanej przez chorego; ** jeśli MRA nie są tolerowane można zastosować ARB; # iwabradyna została zatwierdzona przez *European Medicines Agency* do stosowania u chorych z częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min; może być także rozważona u chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją beta-adrenolityków; ## nie zalecana u chorych z NYHA IV; † u chorych z bezobjawową niewydolnością serca, LVEF $\leq 35\%$ i przebyłym zawałem serca można rozważyć ICD.

W modelu wykorzystano wyniki badania SHIFT2.

Badanie to było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym fazy III oceniającym stosowanie iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu do placebo w skojarzeniu z leczeniem standardowym u chorych z objawową przewlekłą niewydolnością serca (klasa NYHA: II, III lub IV), rytmem zatokowym i dysfunkcją skurczową lewej komory. Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 6 558 chorych, których średni wiek wynosił 60,4 roku, a 76% populacji stanowili mężczyźni.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu SHIFT był złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizację z jakiegokolwiek przyczyny, zmianę stopnia niewydolności serca wg NYHA oraz ogólną ocenę samopoczucia chorego dokonywaną zarówno przez chorego, jak i przez lekarza.

Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 22,9 miesiąca (przedział międzykwartylowy: 18-28 miesięcy).

W badaniu SHIFT wykazano, że u 793 (24%) chorych z grupy przyjmujących iwabradynę oraz u 937 (29%) chorych z grupy placebo wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie zdefiniowane w pierwszorzędowym punkcie końcowym (HR=0,82 [95%CI: 0,75; 0,90], $p<0,0001$). Hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca (jako pierwsze zdarzenie) wystąpiła u 672 (21%) chorych z grupy placebo i 514 (16%) chorych z grupy iwabradyny (HR=0,74 [95%CI: 0,66; 0,83]), natomiast zgon z powodu niewydolności serca – u 151 (5%) chorych z grupy placebo i 113 (3%) chorych z grupy iwabradyny (HR=0,74 [95%CI: 0,58; 0,94], $p=0,014$).

Częstości występowania poszczególnych punktów końcowych określono także w subpopulacji chorych, u których częstość akcji serca wynosiła ≥ 75 uderzeń na minutę (N=4 154; zgon z jakiegokolwiek przyczyny: HR=0,83 [95%CI: 0,72; 0,96], $p<0,05$; zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: HR=0,83 [95%CI: 0,71; 0,97], $p<0,05$; hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca: HR=0,70 [95%CI: 0,61; 0,80], $p<0,05$; patrz poniższa tabela).

Tab. 3. Zestawienie wyników w populacji całkowitej (chorzy z częstością rytmu serca ≥ 70 uderzeń/min) i populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (chorzy z częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min).¹⁴


Punkt końcowy	Populacja chorych z częstością rytmu serca ≥ 70 uderzeń/min	Populacja chorych z częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca	HR=0,82 [95%CI: 0,75; 0,90], p<0,0001	HR=0,76 [95%CI: 0,68; 0,85], p<0,0001
Zgon z dowolnej przyczyny	HR=0,90 [95%CI: 0,80; 1,02], p=0,092	HR=0,83 [95%CI: 0,72; 0,96], p=0,0109
Zgon z powodu niewydolności serca	HR=0,74 [95%CI: 0,58; 0,94], p=0,014	HR=0,61 [95%CI: 0,46; 0,81], p=0,0006
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	HR=0,91 [95%CI: 0,80; 1,03], p=0,128	HR=0,83 [95%CI: 0,71; 0,97], p=0,0166
Hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca	HR=0,74 [95%CI: 0,66; 0,83], p<0,0001	HR=0,70 [95%CI: 0,61; 0,80], p<0,0001
Hospitalizacja niezależnie od przyczyny	HR=0,89 [95%CI: 0,82; 0,96], p=0,03	HR=0,82 [95%CI: 0,75; 0,90], p<0,0001
Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	HR=0,85 [95%CI: 0,78; 0,92], p=0,0002	HR=0,79 [95%CI: 0,71; 0,88], p<0,0001

Równania regresji opisujące ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, ryzyko hospitalizacji i jakość życia, zostały oparte na danych z badania SHIFT dla populacji całkowitej (chorzy z częstością rytmu serca ≥ 70 uderzeń/min, N=6 505) i pozwalają na przewidywanie wyników w zależności od stosowanego leczenia oraz od wyjściowej charakterystyki chorych (w tym od częstości rytmu serca i indywidualnych cech chorych – wiek, choroby współistniejące). W równaniach regresji uwzględniono także zmienne, które potencjalnie mogą zmieniać względną skuteczność leczenia iwabradyną w porównaniu z leczeniem standardowym (interakcje lekowe).

Przyjęte równania regresji wykorzystano do przewidywania wyników w populacji chorych z częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min po uwzględnieniu pełnej charakterystyki tej subpopulacji chorych na podstawie badania SHIFT.

6.2 Opis modelu

Zastosowany w niniejszej analizie model Markowa służy do przewidywania długofalowego przeżycia chorych z niewydolnością serca, leczonych iwabradyną w skojarzeniu z leczeniem standardowym oraz do przewidywania kosztów i opłacalności kosztowej terapii.



Model dostarczony przez Zleceniodawcę został zaadoptowany do warunków polskich (oszacowanie i wprowadzenie polskich danych kosztowych).

Model składa się z 25 arkuszy zgrupowanych w następujące serie:

- arkusze wprowadzające;
- interfejs użytkownika;
- proces modelu;
- wyniki modelu;
- techniczne dane wejściowe;
- uwagi użytkownika i referencje.

W modelu Markowa uwzględniono chorych z przewlekłą niewydolnością serca II do IV wg NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej i rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosiła ≥ 75 uderzeń na minutę, co jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem iwabradyny.

Celem modelu była ocena:

- śmiertelności,
- liczby hospitalizacji,
- jakości życia/objawów niewydolności serca.

Najczęściej stosowaną skalą określającą nasilenie objawów niewydolności serca jest skala NYHA. W modelu chorzy zostali podzieleni ze względu na stopień niewydolności serca wg NYHA (II, III, IV) w oparciu o wyniki badania SHIFT. W modelu uwzględniono zmieniające się w czasie odsetki chorych z niewydolnością serca w poszczególnych klasach NYHA, a także wpływ stopnia niewydolności serca wg NYHA na jakość życia chorych. Śmiertelność zdefiniowano jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (związanych z niewydolnością serca lub nie) lub zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.

W modelu uwzględniono częstość hospitalizacji w poszczególnych grupach w celu oszacowania zużycia zasobów i przemijającego zmniejszenia jakości życia chorych. Hospitalizacje nie zostały uwzględnione jako oddzielny stan kliniczny.

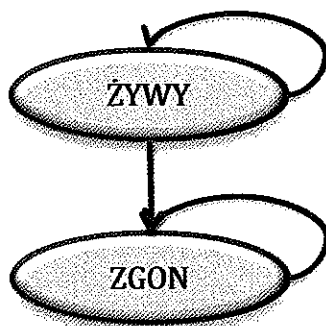
Dodatkowo oszacowano zużycie zasobów uwzględniając podstawową opiekę nad chorym z niewydolnością serca oraz standardowe leczenie farmakologiczne.

W modelu zastosowano cykle miesięczne.

W analizie uwzględniono korektę połowy cyklu dla efektów zdrowotnych i kosztów.

Ogólną strukturę modelu z 2 stanami przedstawiono na poniższej rycinie.

Ryc. 2. Schemat struktury modelu.





Scenariusz podstawowy (ang. *base case*) analizy jest modelem uwzględniającym dożywotni horyzont czasowy (ang. *lifetime model*), w którym oszacowano koszty i efekty zdrowotne do czasu zgonu 99% badanej kohorty.

Wyniki uzyskane dla scenariusza podstawowego testowano w ramach **analizy wrażliwości** poprzez zmianę parametrów dotyczących śmiertelności.

Podsumowanie kluczowych założeń analizy podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 4. Podsumowanie kluczowych założeń analizy podstawowej.

Parametr	Scenariusz podstawowy (<i>lifetime model</i>)
Populacja	średnia charakterystyka chorych z HR \geq 75 uderzeń/min z badania SHIFT
Horyzont czasowy	dożywotni
Model przeżycia	parametryczny model regresji Gompertza
Odsetek hospitalizacji	przewidywany na podstawie danych z badania SHIFT (regresja Poissona)
Wartości użyteczności	przewidywane na podstawie danych z badania SHIFT (model mieszany regresji)
Odsetki chorych z HF w poszczególnych klasach NYHA	przewidywany na podstawie danych z badania SHIFT (regresja logistyczna)
Śmiertelność po zakończeniu badania	parametryczny model regresji Gompertza
Odsetek hospitalizacji po zakończeniu badania	przewidywany na podstawie danych z badania SHIFT (regresja Poissona)
Odsetki chorych z HF w poszczególnych klasach NYHA po zakończeniu badania	przewidywana na podstawie danych z badania SHIFT (regresja logistyczna)
	
Efekt leczenia iwabradyną	<ul style="list-style-type: none">• redukcja zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych• redukcja ryzyka hospitalizacji
Czas stosowania iwabradyny (lata)	dożywotni
Stopa dyskontowa dla kosztów	5,0%
Stopa dyskontowa dla wyników zdrowotnych	3,5%

Opis parametrów związanych ze śmiertelnością analizowaną w modelu przedstawiono w rozdziale 6.3.1, opis wpływu iwabradyny na śmiertelność chorych – w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

Odsetki chorych z niewydolnością serca w poszczególnych klasach NYHA przedstawiono w rozdziale 6.3.2, zaś użyteczność w poszczególnych stanach zdrowotnych zależną od klasy niewydolności serca wg NYHA – w rozdziale 6.3.4.

Częstość hospitalizacji przedstawiono w rozdziale 6.3.3.

Zużycie zasobów, parametry kosztowe oraz źródła danych scharakteryzowano w rozdziale 6.3.7.

Wyniki obliczeń prezentowane są w postaci (patrz rozdział 7):

- liczby dodatkowych QALY;
- zyskanych lat życia;

- dodatkowych kosztów związanych z leczeniem;
- współczynnika ICUR (inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, ang. *incremental cost-utility ratio*);
- współczynnika ICER (inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*).

Współczynnik ICER dla iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu z leczeniem standardowym bez iwabradyny oszacowano na podstawie indywidualnej charakterystyki chorych biorących udział w badaniu SHIFT (chorych z częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min). Indywidualne charakterystyki chorych zostały wykorzystane do równań ryzyka w modelu (sekwencyjnie – jeden profil na raz) zarówno dla grup iwabradyny, jak i leczenia standardowego. W scenariuszu podstawowym analizy oszacowane koszty i QALY wygenerowane przez każdą iterację zostały uśrednione w celu oszacowania inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności i liczby dodatkowych QALY.

6.3 Parametry

Wykorzystane w analizie parametry dotyczą: śmiertelności (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe), klasy niewydolności serca wg NYHA, hospitalizacji niezależnie od przyczyny, wartości użyteczności stanu zdrowia oraz kosztów leczenia.

6.3.1 Śmiertelność

Śmiertelność z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe została oszacowana na podstawie tabel śmiertelności w Polsce (z uwzględnieniem wieku i płci),¹⁵ po usunięciu zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu (dane *Office of National Statistics UK*).¹⁶

Przyjęto, że modelowanie śmiertelności z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe na podstawie danych z populacji ogólnej, lepiej przybliży efekt niż modelowanie na podstawie badań klinicznych. Ze względu na brak odpowiednich danych dla Polski, korekty dokonano na podstawie danych z Wielkiej Brytanii.

Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym śmiertelność z powodu niewydolności serca) w dożywotnim horyzoncie czasowym modelowano na podstawie danych z badania SHIFT dla pełnej populacji, w oparciu o:

- parametryczny model regresji Gompertza (**scenariusz podstawowy – lifetime – dożywotni horyzont czasowy analizy**);
- krzywe Kaplana-Meiera (testowany w momencie tworzenia modelu);
- parametryczny rozkład wykładniczy (testowany w momencie tworzenia modelu; patrz analiza wrażliwości);

-
- parametryczny rozkład Weibulla (testowany w momencie tworzenia modelu; patrz analiza wrażliwości).

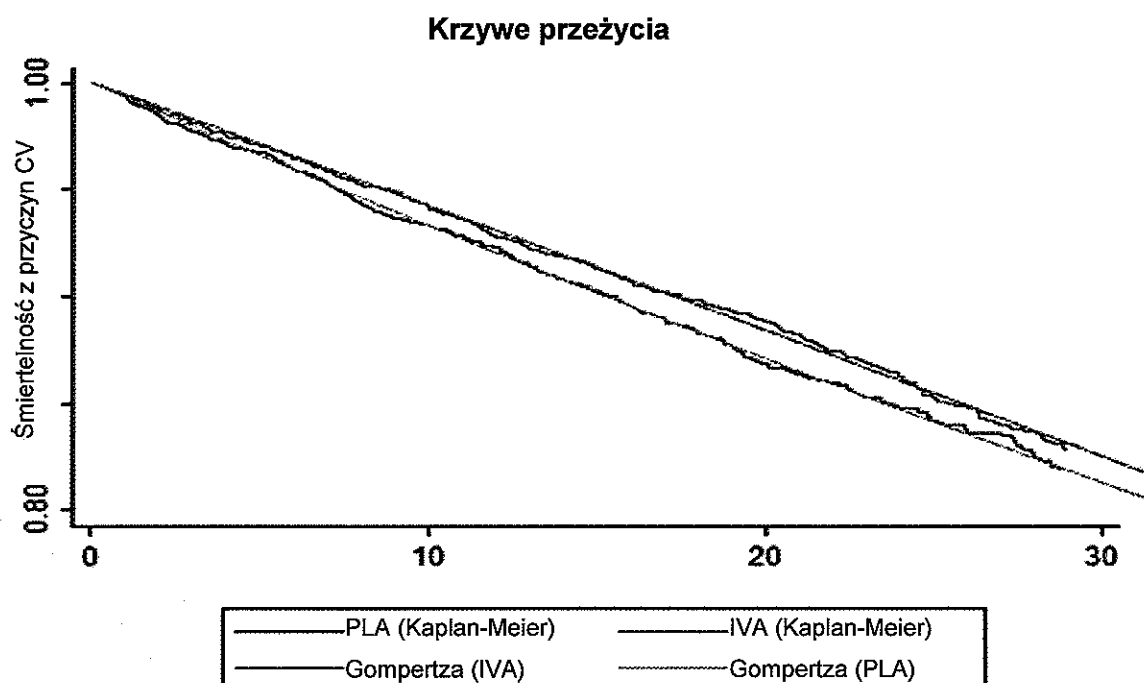
Do danych z badania SHIFT dopasowano sześć alternatywnych modeli parametrycznych (wykładniczy, Weibulla, log-logistyczny, lognormalny, Gompertza, gamma). Modelem najlepiej spełniającym kryteria AIC (Kryterium informacyjne Akaikego, ang. *Akaike Information Criterion*) i BIC (Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza, ang. *Bayes Information Criterion*) oraz o wykresie najbardziej zbliżonym do krzywej Kaplana-Meiera (również w końcowym odcinku) był model Gompertza. Model ten zapewniał najbardziej konserwatywne oszacowanie długoterminowego przeżycia chorych i został uznany za najbardziej wiarygodny w porównaniu z innymi modelami. W analizie wrażliwości uwzględniono modele wykładniczy i Weibulla, które również zapewniały dobre dopasowanie do krzywej Kaplana-Meiera.

W poniższej tabeli zestawiono wartości kryteriów AIC i BIC dla wszystkich modeli dopasowywanych do krzywej Kaplana-Meiera. Na poniższych wykresach przedstawiono krzywe przeżycia dla modeli Gompertza, wykładniczego i Weibulla.

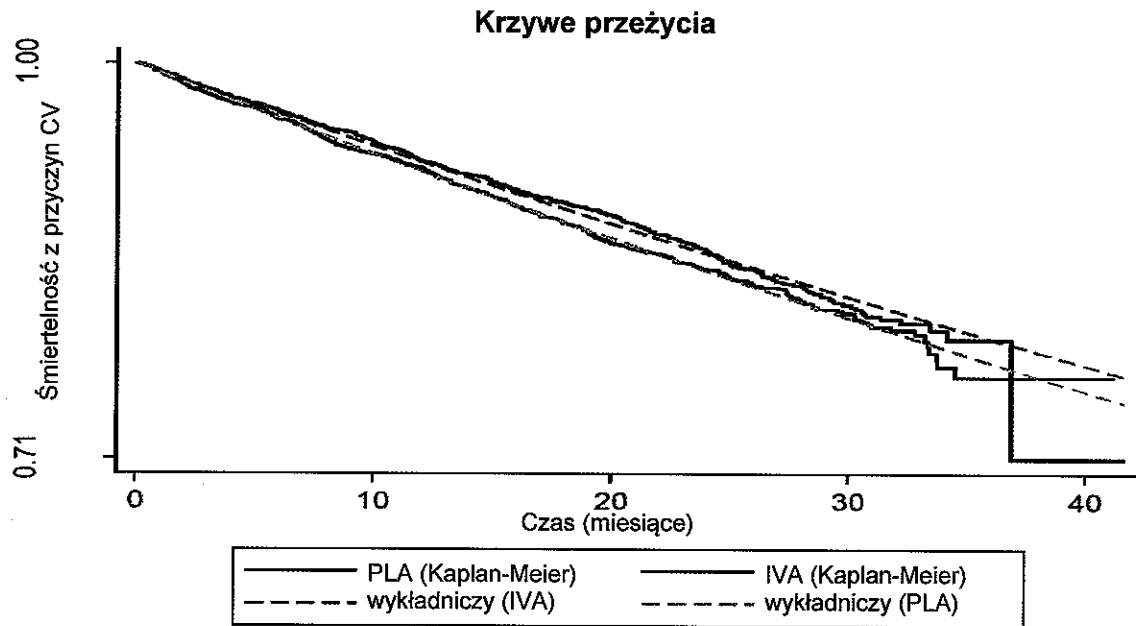
Tab. 5. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych – dopasowanie modeli wg kryteriów AIC i BIC.

Model	Liczby chorych	AIC	BIC
wykładniczy	6 505	6 792,32	6 968,61
Weibulla	6 505	6 793,07	6 976,14
Gompertza	6 505	6 787,79	6 970,86
lognormalny	6 505	6 934,96	7 118,03
log-logistyczny	6 505	6 801,23	6 984,30
gamma	6 505	6 793,87	6 983,72

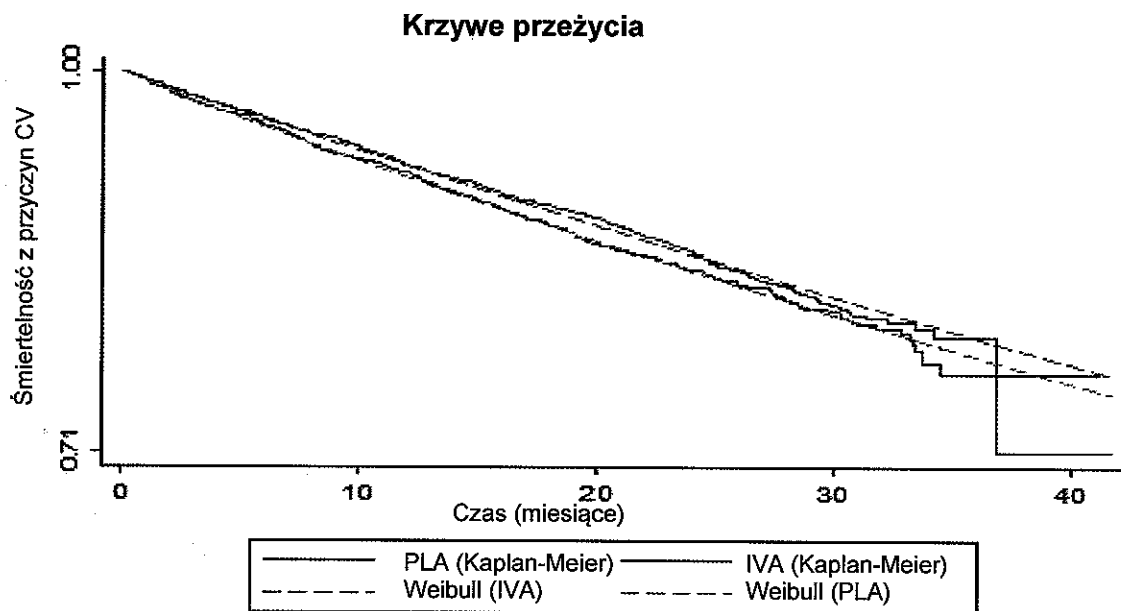
Ryc. 3. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych – model Gompertza vs krzywa Kaplan-Meiera.



Ryc. 4. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych - model wykładniczy vs krzywa Kaplana-Meiera.



Ryc. 5. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych - rozkład Weibulla vs krzywa Kaplana Meiera.



W kolejnym kroku krzywe rozkładu ryzyka były skorygowane o wybrane zmienne tak, aby określić wpływ m.in. wieku, płci, czasu od zdiagnozowania niewydolności serca, klasy NYHA, wartości LVEF, przebytego udaru mózgu i stosowanych leków na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Należy zaznaczyć, że kierunek wpływu niektórych leków stosowanych w niewydolności serca na śmiertelność (np. aldosteronu) był niezgodny z oczekiwaniami (stosowanie leku było związane z gorszymi wynikami zdrowotnymi). Jednak, biorąc pod uwagę fakt, że aldosteron nie był rekomendowany w niewydolności serca w czasie trwania badania SHIFT, prawdopodobne jest, że chorzy przyjmujący ten lek byli w gorszej kondycji zdrowotnej niż przeciętni chorzy biorący udział w badaniu SHIFT (patrz tabela poniżej).

Siłę predykcyjną modelu testowano miarą zgodności Harrell'a. Ostateczny model wykazał zgodność >70% [95%CI: 0,68; 0,72] i został w konsekwencji uznany za dobry predyktor śmiertelności.¹⁷

Podsumowując, równania ryzyka wykorzystane w modelu ekonomicznym zostały opracowane z wykorzystaniem pełnej populacji chorych biorących udział w badaniu SHIFT (N=6 505, chorzy z częstością rytmu serca >70 uderzeń/min). Wykorzystanie danych dla populacji całkowitej, zamiast danych bezpośrednio dla populacji chorych z częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min, zostało wykorzystane w celu uniknięcia utraty randomizacji i zapewnienia większej mocy analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono wpływ poszczególnych parametrów na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (ostateczny model regresji Gompertza wykorzystany w analizie podstawowej; testowane w momencie tworzenia modelu alternatywne parametry modeli regresji bez dodatkowych czynników przedstawiono w tabeli 7 i 8).

Tab. 6. Wpływ poszczególnych parametrów na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (z uwzględnieniem interakcji).

Parametr	HR	Współczynnik	Błąd standardowy	p	Dolna wartość 95%CI	Górna wartość 95%CI
Leczenie	0,9423	-0,0594	0,0670	0,3750	-0,1907	0,0719
Kobieta	0,6889	-0,3726	0,0849	0,0000	-0,5389	-0,2063
Stosowanie aldosteronu	1,2823	0,2486	0,0743	0,0010	0,1031	0,3942
Stosowanie glikozydów napatrtnicy	1,3225	0,2795	0,0747	0,0000	0,1332	0,4259
Stosowanie diuretyków (dawka/kg/d)	1,1215	0,1147	0,0298	0,0000	0,0562	0,1731
Stosowanie leków hipolipemizujących	0,7946	-0,2299	0,0672	0,0010	-0,3616	-0,0983
Skurczowe ciśnienie krwi	0,9902	-0,0099	0,0022	0,0000	-0,0142	-0,0055
NYHA III (vs II)	1,3030	0,2647	0,0705	0,0000	0,1264	0,4029
NYHA IV (vs II)	2,7614	1,0157	0,1648	0,0000	0,6928	1,3386
Czas od zdiagnozowania HF $\geq 0,6 < 2$ lat vs $< 0,6$ roku	1,5099	0,4120	0,1074	0,0000	0,2015	0,6225
Czas od zdiagnozowania HF $\geq 2 < 4,8$ roku vs $< 0,6$ roku	1,7334	0,5501	0,1066	0,0000	0,3412	0,7591
Czas od zdiagnozowania HF $> 4,8$ roku vs $< 0,6$ roku	1,9833	0,6848	0,1033	0,0000	0,4822	0,8873
LVEF $\geq 26\% < 30\%$ vs $< 26\%$	0,8644	-0,1457	0,0929	0,1170	-0,3278	0,0364
LVEF $\geq 30\% < 33\%$ vs $< 26\%$	0,7121	-0,3395	0,0893	0,0000	-0,5145	-0,1645
LVEF $\geq 26\% < 30\%$ vs $< 26\%$	0,5895	-0,5285	0,0921	0,0000	-0,7091	-0,3480
Częstość akcji serca†	1,0229	0,0226	0,0040	0,0000	0,0148	0,0305

Iwabradyna (Procoralan®) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca
- analiza ekonomiczna

Parametr	HR	Współczynnik	Błąd standardowy	p	Dolna wartość 95%CI	Górna wartość 95%CI
Stosowanie beta-adrenolityków < połowy dawki zalecanej	0,9908	-0,0092	0,0989	0,9260	-0,2031	0,1846
Stosowanie beta-adrenolityków ≥ połowy dawki zalecanej < dawki zalecanej	0,7148	-0,3358	0,1137	0,0030	-0,5586	-0,1130
Stosowanie beta-adrenolityków ≥ dawki zalecanej	0,6918	-0,3684	0,1215	0,0020	-0,6066	-0,1302
Wiek (lata)†	1,0201	0,0199	0,0032	0,0000	0,0137	0,0262
Przebyty udar mózgu	1,2753	0,2432	0,1057	0,0210	0,0361	0,4503
Sód†	0,9808	-0,0194	0,0094	0,0390	-0,0377	-0,0010
Potas	1,2038	0,1855	0,0807	0,0220	0,0272	0,3437
Leczenie*częstość akcji serca	0,9893	-0,0108	0,0060	0,0710	-0,0225	0,0009
Stała	0,0040	-5,5309	0,1615	0,0000	-5,8476	-5,2143
Gamma	1,0102	0,0101	0,0040	0,0120	0,0022	0,0181

†wartości centrowane do średniej.

Tab. 7. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Parametryczny model regresji Gompertza (wpływ leczenia).

HR	Współczynnik	Błąd standardowy	p	Dolna wartość 95%CI	Górna wartość 95%CI
Leczenie	0,9086	0,0653	0,1420	-0,2238	0,0322
Stała	-5,0165	0,0678	0,0000	-5,1493	-4,8837
Gamma	0,0035	0,0040	0,3810	-0,0043	0,0114

Tab. 8. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Parametryczny model regresji Gompertza ≥ 75 uderzeń/min (wpływ leczenia).

HR	Współczynnik	Błąd standardowy	p	Dolna wartość 95%CI	Górna wartość 95%CI
Leczenie	0,8359	0,0777	0,0210	-0,3315	-0,0270
Stała	-4,8411	0,0792	0,0000	-4,9964	-4,6858
Gamma	0,0026	0,0048	0,5870	-0,0068	0,0120

6.3.1.1 Wpływ leczenia iwabradyną na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych

W modelu jako parametr różnicujący porównywane terapie (iwabradynę w skojarzeniu z leczeniem standardowym i placebo w skojarzeniu z leczeniem standardowym) przyjęto parametr HR dotyczący śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych z badania SHIFT.

W modelu przyjęto wpływ leczenia iwabradyną na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, a nie wyłącznie na śmiertelność z powodu niewydolności serca, ze względu na następujące powody:

- wykazano istotny statystycznie wpływ iwabradyny na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji chorych objętych wskazaniem rejestracyjnym (z częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min);
- iwabradyna jest zarejestrowana również w innych wskazaniach dotyczących terapii chorób sercowo-naczyniowych i potencjalnie może wpływać na inne punkty końcowe związane ze śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych (poza śmiertelnością z powodu niewydolności serca);
- zgon z powodu niewydolności serca jest zawarty w punkcie końcowym dotyczącym śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Założono brak wpływu iwabradyny na śmiertelność z pozostałych przyczyn, a zatem zarówno dla grupy przyjmujących iwabradynę w skojarzeniu z leczeniem standardowym, jak i dla grupy stosujących leczenie standardowe bez iwabradyny przyjęto taką samą wartość współczynnika zgonu z pozostałych przyczyn (innych niż sercowo-naczyniowe). Przyjęte założenie jest założeniem konserwatywnym analizy, gdyż w badaniu SHIFT wykazano, że iwabradyna miała znaczący wpływ również na częstość hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny.

Założono, że efekt leczenia iwabradyną utrzymuje się w okresie poza horyzontem badania SHIFT (powyżej 29 miesiąca leczenia), do czasu, gdy stosowana terapia zostanie przerwana. W modelu przyjęto zatem, że parametr HR w okresie po zakończeniu badania będzie równy parametrowi HR oszacowanemu w badaniu, do czasu, gdy leczenie iwabradyną zostanie przerwane. Założenie stałości względnego efektu stosowania iwabradyny odpowiada założeniu proporcjonalnego ryzyka w czasie.

Należy zaznaczyć, że w żadnym z uwzględnionych w modelu scenariuszy nie założono odwrócenia efektu leczenia ($HR < 1$ po zakończeniu badania), które doprowadziłoby do przecięcia krzywych przeżycia. Ponadto w żadnym scenariuszu nie rozważono zmniejszenia korzyści z zastosowanego leczenia w okresie po zakończeniu badania (z wyjątkiem sytuacji, w której leczenie iwabradyną zostało przerwane).

Założenia te zostały dokonane, uznając, że nie ma przesłanek, które wskazują na zmniejszenia korzyści z zastosowanego leczenia w długoterminowym horyzoncie czasowym.

Wpływ leczenia iwabradyną oraz innych parametrów na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych przedstawiono w tabeli 7.

6.3.2 Klasa NYHA

Jakość życia chorych została oszacowana w oparciu o odsetki chorych z niewydolnością serca w poszczególnych klasach NYHA.

Liczby i udziały chorych w poszczególnych klasach NYHA obserwowane w obu porównywanych grupach w badaniu SHIFT przedstawiono w poniższych tabelach.

Udziały chorych w poszczególnych klasach NYHA w czasie, zostały oszacowane na podstawie uporządkowanej, uogólnionej regresji logistycznej danych z badania SHIFT. Równanie regresji zostało zaprojektowane do przewidywania rozkładu chorych w poszczególnych klasach NYHA i uwzględniało wpływ leczenia i czasu, ale nie uwzględniało pozostałej charakterystyki początkowej chorych w celu ułatwienia interpretacji wyników końcowych analizy ekonomicznej (patrz poniższe tabele).

Tab. 9. Rozkład chorych w poszczególnych klasach NYHA: uporządkowany model regresji logistycznej.

Opis	Współczynnik	Błąd standardowy	p	Dolna wartość 95%CI	Górna wartość 95%CI
Treatment NYHA II	-0,1681	0,0922	0,0680	-0,3489	0,0126
Logmonths NYHA II	-0,6288	0,0270	0,0000	-0,6817	-0,5759
Cons NYHA II	4,5662	0,0931	0,0000	4,3838	4,7487
Treatment NYHA III	-0,0933	0,0473	0,0480	-0,1859	-0,0006
Logmonths NYHA III	-0,2106	0,0091	0,0000	-0,2284	-0,1928
Cons NYHA III	0,0305	0,0346	0,3780	-0,0373	0,0984
Treatment NYHA IV	-0,3666	0,1571	0,0200	-0,6746	-0,0586
Logmonths NYHA IV	-0,0476	0,0420	0,2570	-0,1300	0,0347
Cons NYHA IV	-3,9546	0,1248	0,0000	-4,1992	-3,7101

Tab. 10. Przewidywane odsetki chorych z niewydolnością serca w poszczególnych klasach NYHA: leczenie standardowe.

Rok	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
0	0,01	0,48	0,49	0,02
1	0,05	0,57	0,36	0,02
2	0,07	0,58	0,33	0,02
3	0,08	0,58	0,32	0,02

Tab. 11. Przewidywane odsetki chorych z niewydolnością serca w poszczególnych klasach NYHA: iwabradyna + leczenie standardowe.

Rok	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
0	0,01	0,50	0,47	0,01
1	0,06	0,59	0,35	0,01
2	0,08	0,59	0,31	0,01
3	0,09	0,59	0,30	0,01

Udziały chorych z niewydolnością serca w poszczególnych klasach NYHA po zakończeniu badania SHIFT określono jako ostatnie obserwowane wyniki w badaniu SHIFT (*last observation carried forward, LOCF*); odsetki chorych z niewydolnością serca w poszczególnych klasach NYHA pozostawały niezmiennione po 29 miesiącach, jednak ich liczba bezwzględna różniła się w każdej z klas NYHA ze względu na oszacowane przeżycie chorych).

Należy zauważyć, że istnieje niewiele dowodów pozwalających przewidzieć potencjalne kierunki zmian klasy NYHA w czasie. Scenariusz modelu oparty na równaniach ryzyka z badania SHIFT przewiduje niewielki wzrost bezwzględnej liczby chorych w klasach NYHA I i NYHA II w czasie (zgodnie ze zmianami obserwowanymi w badaniu SHIFT przez 29 miesięcy). Prawdopodobne jest jednak, że wiele z obserwowanych zgonów wystąpi w grupie chorych z wyższą klasą NYHA (III lub IV), co spowoduje zwiększenie względnego odsetka chorych w klasach NYHA I i II. Możliwość długofalowego, precyzyjnego oszacowania całkowitego wzrostu bezwzględnej liczby chorych z niewydolnością serca klasy I i II jest ograniczona, biorąc pod uwagę prawdopodobną progresję objawów niewydolności serca. Podejście stabilizujące odsetek chorych jest podejściem konserwatywnym, gdyż ekstrapolacja danych z badania SHIFT przy pomocy uporządkowanej regresji logistycznej przewidywałaby zadziwiająco wysokie odsetki chorych w klasach NYHA I i II w okresie długofalowym, a w konsekwencji bardziej korzystne szacunki ICER dla iwabradyny.

6.3.3 Hospitalizacja

Ryzyko hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny oszacowano na podstawie wyników badania SHIFT. W modelu wykorzystano trzy niezależne równania regresji dotyczące hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Model regresji dla hospitalizacji został opracowany z wykorzystaniem danych dla całej populacji chorych biorących udział w badaniu SHIFT (chorzy z częstością rytmu serca ≥ 70 uderzeń/min, $N=6\ 505$), co umożliwiło przeprowadzenie analizy z zachowaniem randomizacji. Jednak podobnie jak w przypadku równań regresji oszacowanych dla śmiertelności, równania ryzyka hospitalizacji dostosowano do początkowej częstości rytmu serca chorych, co pozwala oszacować wyniki w populacji chorych z częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min.

W analizie podstawowej wskaźnik hospitalizacji po zakończeniu badania SHIFT został oparty na równaniu regresji Poissona.

Uznano, że zastosowane leczenie ma wpływ na hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny, a nie tylko hospitalizacje z przyczyn sercowych lub hospitalizacje z powodu zaostrzenia niewydolności serca, ponieważ:

- wyniki badania SHIFT wykazały, że iwabradyna miała znaczący wpływ na częstość hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny w populacji całkowitej (częstość rytmu serca ≥ 70 uderzeń/min);
- wyniki badania SHIFT wykazały, że istotny wpływ na częstość hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny był utrzymany w populacji chorych z częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min;
- hospitalizacje z przyczyn sercowych i hospitalizacje z powodu zaostrzenia niewydolności serca są domyślnie uwzględnione w częstości hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny.

Założono, że hospitalizacje mają miejsce w równych odstępach czasu w całym horyzoncie czasowym uwzględnionym w modelu, a częstość ich występowania jest taka sama, jak obserwowana w badaniu SHIFT. Nie ma dowodów sugerujących, że częstość występowania hospitalizacji zmienia się w czasie w badaniu SHIFT. W analizie podstawowej nie uwzględniono wpływu starzenia się populacji na częstość występowania hospitalizacji, pomimo iż większy początkowy wiek chorych związany był z istotnym wzrostem częstości hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny. Na podstawie równania regresji wyników badania SHIFT oszacowano, że przy wzroście początkowego wieku chorych o każde 10 lat ryzyko hospitalizacji wzrasta o 7%. Wzrost częstości hospitalizacji związany ze starzeniem się populacji spowoduje większą różnicę w inkrementalnych kosztach porównywanych terapii (należy spodziewać się większej redukcji częstości hospitalizacji zważywszy na tę samą względną skuteczność leczenia) oraz mniejszą wartość ICER

dla iwabradyny. Te potencjalne korzyści nie zostały uwzględnione w analizie podstawowej, co jest założeniem konserwatywnym analizy.

Model regresji Poissona oszacowano z uwzględnieniem stosowanego leczenia i innych parametrów wyjściowych uznanych za potencjalne czynniki predykcyjne częstości hospitalizacji. Parametry uwzględnione w modelu regresji zostały zidentyfikowane przy użyciu metod sekwencyjnego dołączania i eliminacji predyktorów (*forward and backwards stepwise*, $p < 0,1$). Zmienne zostały przejrane pod kątem współliniowości, a parametry na granicy istotności statystycznej były ocenione indywidualnie pod kątem potencjalnego włączenia. Wszystkie zmienne uwzględnione w modelu zostały zweryfikowane przez eksperta klinicznego na etapie tworzenia modelu. Ostateczny model regresji dla hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 12. Ryzyko hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny. Model regresji Poissona.

Opis	HR	Współczynnik	Błąd standardowy	p	Dolna wartość 95%CI	Górna wartość 95%CI
Leczenie	0,8700	-0,1393	0,0453	0,0020	-0,2281	-0,0504
Częstość rytmu serca	1,0155	0,0154	0,0030	0,0000	0,0094	0,0213
Wschodnia Europa vs Zachodnia*	0,7157	-0,3345	0,0666	0,0000	-0,4650	-0,2040
Ameryka Łacińska vs Europa Zachodnia*	0,7041	-0,3508	0,0900	0,0000	-0,5272	-0,1745
Asia vs Europa Zachodnia*	0,5079	-0,6775	0,1179	0,0000	-0,9087	-0,4464
LVEF ≥26%<30% vs <26%	0,8120	-0,2083	0,0665	0,0020	-0,3387	-0,0779
LVEF >=30%<33% vs <26%	0,7181	-0,3312	0,0622	0,0000	-0,4532	-0,2092
LVEF >=26%<30% vs <26%	0,6983	-0,3591	0,0627	0,0000	-0,4820	-0,2361
Przebyte migotanie przedsionków	1,3532	0,3025	0,0756	0,0000	0,1543	0,4507
Przeżyty udar mózgu	1,2977	0,2606	0,0713	0,0000	0,1208	0,4004
Przebyta choroba nerek	1,3212	0,2786	0,0798	0,0000	0,1221	0,4350
Stosowanie beta-adrenolityków < połowy dawki zalecanej	0,9601	-0,0407	0,0704	0,5630	-0,1787	0,0972
Stosowanie beta-adrenolityków ≥ połowy dawki zalecanej < dawki zalecanej	0,8222	-0,1958	0,0786	0,0130	-0,3498	-0,0417
Stosowanie beta-adrenolityków ≥ dawki zalecanej	0,7530	-0,2836	0,0817	0,0010	-0,4438	-0,1235
NYHA III (vs II)	1,1767	0,1627	0,0482	0,0010	0,0683	0,2571
NYHA IV (vs II)	1,4671	0,3833	0,1678	0,0220	0,0544	0,7121

Iwabradyna (Procoralan®) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca
- analiza ekonomiczna

Opis	HR	Współczynnik	Błąd standardowy	p	Dolna wartość 95%CI	Górna wartość 95%CI
Stosowanie glikozydów napatrniczy	1,2697	0,2388	0,0557	0,0000	0,1297	0,3479
Stosowanie diuretyków (dawka/kg/d)	1,1071	0,1018	0,0225	0,0000	0,0578	0,1458
Allopurinol	1,3224	0,2794	0,0853	0,0010	0,1123	0,4466
Cukrzyca	1,2283	0,2056	0,0473	0,0000	0,1129	0,2984
Palenie tytoniu	1,2118	0,1921	0,0472	0,0000	0,0995	0,2847
Sód†	0,9761	-0,0242	0,0062	0,0000	-0,0363	-0,0121
Czas od zdiagnozowania HF≥0,6<2 lat vs <0,6 roku	1,0872	0,0836	0,0703	0,2340	-0,0542	0,2213
Czas od zdiagnozowania HF≥2<4,8 roku vs <0,6 roku	1,0640	0,0620	0,0696	0,3730	-0,0745	0,1985
Czas od zdiagnozowania HF >4,8 roku vs <0,6 roku	1,3814	0,3231	0,0639	0,0000	0,1978	0,4484
Wiek (lata)†	1,0106	0,0106	0,0023	0,0000	0,0060	0,0152
Skurczowe ciśnienie krwi†	0,9971	-0,0029	0,0015	0,0520	-0,0059	0,0000
Choroba wieńcowa	1,1418	0,1326	0,0569	0,0200	0,0212	0,2441
Leczenie*częstość akcji serca†	0,9894	-0,0106	0,0042	0,0120	-0,0189	-0,0024
Stała	0,0394	-3,2334	0,1102	0,0000	-3,4493	-3,0174

† wartości centrowane do średniej; * pochodzenie uczestników badania.

Wyniki otrzymane w modelu Poissona i przyjęte w modelu wskazują, że niezależnie od typu hospitalizacji wymodelowane wartości są znacznie niższe niż obserwowane w badaniu SHIFT. Przyjęte konserwatywne założenie analizy niedoszacowuje rzeczywistego wpływu leczenia iwabradyną na ten punkt końcowy.

Tab. 13. Ryzyko hospitalizacji. Wyniki w modelu regresji Poissona i obserwowane w badaniu SHIFT dla populacji chorych z częstością akcji serca ≥ 75 uderzeń/min.

Hospitalizacje	Model regresji Poissona		SHIFT ≥ 75 uderzeń/min	
	RR	p	HR	p
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	0,77	0,0000	0,70	<0,0001
Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	0,87	0,0020	0,82	<0,0001
Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	0,87	0,0030	0,79	<0,0001

W pierwotnym modelu autorzy wykorzystali dodatkowy parametr różnicujący hospitalizacje z powodu niewydolności serca, z powodów sercowo-naczyniowych innych niż niewydolność serca, oraz z pozostałych przyczyn, tj. długość hospitalizacji.

W aktualnym modelu dostosowanym do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia długości hospitalizacji zostały pominięte, a koszty oszacowano na podstawie średnich, zagregowanych wycen hospitalizacji ujętych w statystykach JGP, publikowanych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia, dotyczących hospitalizacji z powodu niewydolności krążenia.

6.3.4 Użyteczność

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 9 badań oceniających jakość życia u chorych z niewydolnością serca w poszczególnych klasach NYHA. W największym spośród odnalezionych badań (badanie Gohler 2009,¹⁸ N=1 395; przegląd badań dotyczących użyteczności: patrz aneks 12.4) wykazano, że wartości użyteczności wynoszą 0,86, 0,77, 0,67 i 0,53 odpowiednio dla klas NYHA I, II, III i IV. Pozostałe odnalezione badania charakteryzują się niższą wiarygodnością, ze względu na niewielkie liczebności populacji (64-670 chorych) lub brak raportowania jakości życia w klasach NYHA I, II, III i IV oddzielnie.

W modelu lata życia skorygowane o jakość (QALY) oszacowano na podstawie modelu regresji wyników badania SHIFT [REDACTED].

Jakość życia oszacowana na podstawie specyficznych wyników badania SHIFT opierała się na wynikach kwestionariusza EQ-5D obliczonych na podstawie norm użyteczności dla populacji Wielkiej Brytanii.

Dane pochodzące bezpośrednio z badania klinicznego, na podstawie którego analizowano skuteczności terapii, uznano za najbardziej wiarygodne źródło danych dotyczących jakości życia i przyjęto je zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu.

Wyniki kwestionariusza EQ-5D z badania SHIFT są bardzo zbliżone do szacowanej jakości życia opublikowanej w odnalezionej literaturze (badanie Gohler 2009). Dane z badania SHIFT sugerują, że wartości użyteczności stanu zdrowia u chorych w klasach NYHA I-IV (bez wystąpienia hospitalizacji) będą wynosić odpowiednio 0,82-0,46.

W modelu wykorzystano wyniki kwestionariuszy EQ-5D oszacowane na podstawie wartości norm dla populacji z Wielkiej Brytanii. Jakość życia związana ze zdrowiem została oszacowana na podstawie wyników raportowanych w badaniu SHIFT w odstępach czasu (początkowe, 4, 12, 24 i 36 miesięcy), przez chorych pochodzących z krajów, dla których kwestionariusz EuroQoL EQ-5D został zwalidowany (5 313/6 505).

Do analizy wyników kwestionariuszy EQ-5D wykorzystano mieszany model regresji (zaprojektowany dla długookresowych zbiorów danych z powtarzanych obserwacji u chorych).

Parametry przyjętego modelu regresji przedstawiono poniżej (tabela 14).

W celu przeprowadzenia analizy przy zachowaniu pierwotnej randomizacji w modelu ekonomicznym wykorzystano równania ryzyka dla populacji całkowitej (chorych z początkową częstością rytmu serca ≥ 70 uderzeń/min). Wartości użyteczności z uwzględnieniem klasy NYHA, hospitalizacji i stosowanego leczenia określono na podstawie równań ryzyka z badania SHIFT – patrz niżej.

Wykazano, że stosowanie iwabradyny i allopurinu było związane ze statystycznie istotną ($p < 0,05$) poprawą jakości życia. W toku prac testowano potencjalną zależność jakości życia od poziomu częstości akcji serca i nie wykazano istotnego wpływu ($p = 0,133$). Tym samym przyjęto, że leczenie iwabradyną poprawia jakość życia o wartość 0,01 (model testowany – tabela 13, model ostateczny – tabela 14).

Tab. 14. Mieszany model regresji uwzględniający jedynie wpływ leczenia na jakość życia – chorzy z częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min.

EQUK	Współczynnik	Błąd standardowy	p	Dolna wartość 95%CI	Górna wartość 95%CI
Leczenie	0,0196	0,0067	0,0040	0,0065	0,0328
Stała	0,6903	0,0047	0,0000	0,6810	0,6995

Tab. 15. Wyniki kwestionariusza EQ-5D. Mieszany model regresji na podstawie danych z badania SHIFT na poziomie chorego, z uwzględnieniem leczenia i interakcji lekowych.

Opis	Współczynnik	Błąd standardowy	p	Dolna wartość 95%CI	Górna wartość 95%CI
Leczenie	0,0104	0,0047	0,0270	0,0012	0,0195
Wiek (lata)†	-0,0008	0,0002	0,0000	-0,0012	-0,0004
Kobieta	-0,0590	0,0057	0,0000	-0,0702	-0,0478
Hospitalizacja w ciągu 30 dni	-0,2116	0,0320	0,0000	-0,2744	-0,1489
NYHA II vs I	-0,0848	0,0089	0,0000	-0,1023	-0,0673
NYHA III vs I	-0,1798	0,0094	0,0000	-0,1982	-0,1614
NYHA IV vs I	-0,3656	0,0182	0,0000	-0,4012	-0,3300
Niedokrwienie	-0,0365	0,0054	0,0000	-0,0471	-0,0258
Udar mózgu	-0,0243	0,0086	0,0050	-0,0410	-0,0075
Czas od zdiagnozowania HF≥0,6<2 lat vs <0,6 roku	-0,0191	0,0067	0,0040	-0,0322	-0,0061
Czas od zdiagnozowania HF≥2<4,8 roku vs <0,6 roku	-0,0394	0,0068	0,0000	-0,0526	-0,0262
Czas od zdiagnozowania HF >4,8 roku vs <0,6 roku	-0,0456	0,0068	0,0000	-0,0590	-0,0322
Allopurinol	0,0220	0,0098	0,0260	0,0027	0,0413
BMI kg/m ² †	-0,0026	0,0005	0,0000	-0,0035	-0,0016
Częstość rytmu serca*	-0,0021	0,0004	0,0000	-0,0028	-0,0014
Stosowanie diuretyków (dawka/kg/d)	-0,0158	0,0032	0,0000	-0,0220	-0,0096
Potas	-0,0142	0,0060	0,0190	-0,0261	-0,0023
Hosp30*NYHAI	0,1403	0,0832	0,0920	-0,0228	0,3035

Iwabradyna (Procoralan®) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca
- analiza ekonomiczna

Opis	Współczynnik	Błąd standardowy	p	Dolna wartość 95%CI	Górna wartość 95%CI
Hosp30* NYHAI	0,1792	0,0352	0,0000	0,1102	0,2482
Hosp30* NYHAII	0,1281	0,0344	0,0000	0,0607	0,1955
Leczenie*częstość akcji serca	0,0008	0,0005	0,1330	-0,0002	0,0017
Stała	0,9082	0,0108	0,0000	0,8870	0,9293

†wartości centrowane do średniej; Hosp30 – hospitalizacja w ciągu ostatnich 30 dni przed wizytą podczas której oceniono jakość życia.

Podsumowanie wartości użyteczności stanu zdrowia wykorzystanych w analizie kosztów-efektywności przedstawiono poniżej.

W analizie nie uwzględniono spadku użyteczności związanej z wystąpieniem działań niepożądanych przyjmując, że zdarzenia m.in. bradykardia, będą najczęściej skutkować hospitalizacją i wynikającą z tego redukcją użyteczności.

Tab. 16. Podsumowanie wartości użyteczności stanu zdrowia wykorzystanych w analizie kosztów-efektywności.

Wartość użyteczności stanu zdrowia*	
Stan	
NYHA I	0,823
NYHA II	0,738
NYHA III	0,643
NYHA IV	0,457
Spadek użyteczności związany z hospitalizacją	
NYHA I	-0,07
NYHA II	-0,03
NYHA III	-0,08
NYHA IV	-0,21
Efekt leczenia iwabradyną	
Leczenie iwabradyną	0,014

* wartości oszacowano na podstawie równań regresji danych z badania SHIFT dla średniej charakterystyki chorych.

W modelu założono, że efekt leczenia iwabradyną utrzymuje się w okresie po zakończeniu badania klinicznego i jest równy wykazanemu w badaniu SHIFT.

Przyjęto, że jakość życia pozostanie stała dla każdej klasy NYHA w okresie po zakończeniu badania klinicznego i w analizie podstawowej nie uwzględniono zmiany jej wartości związanej z wiekiem chorych. Takie uproszczenie może doprowadzić do wyższych wartości użyteczności dla chorych w późniejszych cyklach niż byłoby to oczekiwane w starszej populacji i może być korzystne dla iwabradyny, ponieważ dłuższe przeżycie będzie związane z większą wartością QALY. Zmianę powyższego warunku testowano w momencie tworzenia modelu, a uzyskane wyniki były spójne, niezależnie od pierwotnych założeń.

Pozytywna weryfikacja modelu przez NICE, przy akceptacji wartości użyteczności opartych na wynikach z próby SHIFT, dodatkowo uwiarygodniają te parametry.¹

6.3.5 Zdarzenia niepożądane

W badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (48% w grupie placebo i 45% w grupie iwabradyny, $p=0,025$).

Odsetki chorych, u których wystąpiła objawowa lub bezobjawowa bradykardia, migotanie przedsionków i zaburzenia widzenia były istotnie statystycznie większe w grupie iwabradyny niż w grupie placebo, jednak przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych występowało istotnie statystycznie częściej w grupie iwabradyny jedynie dla bradykardii (patrz poniższa tabela).²

Założono, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem iwabradyną nie wpływają bezpośrednio na jakość życia (patrz rozdz. 6.3.4). Z tego względu zdarzenia te nie zostały oddzielnie modelowane w analizie. Założono, że wszelkie utraty użyteczności stanu zdrowia z nimi związane są uwzględnione we wpływie leczenia na użyteczność lub w spadku użyteczności związanym z koniecznością hospitalizacji.

Tab. 17. Częstości występowania wybranych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach iwabradyny i placebo w badaniu SHIFT.*

Zdarzenie niepożądane	Iwabradyna, n (%)	Placebo, n (%)	p
Objawowa bradykardia	20 (1)	5 (<1)	0,002
Bezobjawowa bradykardia	28 (1)	5 (<1)	<0,0001
Migotanie przedsionków	135 (4)	113 (3)	0,137
Fosfeny**	7 (<1)	1 (<1)	0,224
Niewyraźne widzenie	17 (1)	7 (<1)	1,00

* do analizy bezpieczeństwa w badaniu SHIFT włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; ** przemijające zwiększenie jasności w ograniczonym obszarze pola widzenia.

6.3.6 Weryfikacja założeń modelu na etapie tworzenia modelu

Ekspert kliniczny (UK) w niewydolności serca został poproszony o przegląd modeli regresji badania SHIFT i komentarz do planu analizy ekonomicznej w czasie początkowej fazy projektu. Następnie zwołano komitet doradczy w celu dokonania przeglądu projektu modelu oraz przedstawienia komentarza i krytyki założeń modelu. Poszukiwano ekspertów w dziedzinie kardiologii i ekonomiki zdrowia mających najbardziej odpowiednie doświadczenie (eksperti UK). Ostatecznie wybrano sześciu ekspertów zewnętrznych, dwóch ekspertów klinicznych w niewydolności serca i czterech ekspertów w dziedzinie ekonomiki zdrowia z doświadczeniem w modelowaniu w tym wskazaniu. Na drugim spotkaniu komitetu doradczego omówiono zmiany w modelu. Podczas obu spotkań przeprowadzono otwartą dyskusję na temat wiarygodności założeń stosowanych w modelu. Uczestnicy zostali poproszeni o komentarz na temat metod modelowania oraz wszelkich zagadnień dotyczących uogólnienia danych z badania SHIFT. Wszyscy eksper-

[REDAKCYJNE]

ci zgodzili się wziąć udział w weryfikacji założeń modelu i zostali poproszeni o przedstawienie konfliktu interesów.

Przegląd ogólnego modelu ekonomicznego przez ekspertów wykazał, że parametryczny model Gomperta zapewnia najbardziej właściwy rozkład dla śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i został uznany za zapewniający najbardziej wiarygodne wartości przewidywane dla ekstrapolowanej części krzywej przeżycia. Zasugerowano także, że odsetki chorych w poszczególnych klasach NYHA powinny być oszacowane na podstawie ostatnich obserwowanych wyników w badaniu SHIFT (metoda LOCF, która została wykorzystana w aktualnej wersji modelu).

Pozytywna rekomendacja NICE (wstępna decyzja z 7 sierpnia 2012 r.) i brak zastrzeżeń do modelu ekonomicznego wskazują na wiarygodność przyjętych założeń (patrz rozdz. 6.5).1

6.3.7 Zużycie zasobów i parametry kosztowe

W modelu uwzględniono koszty związane z:

- leczeniem iwabradyną (Procoralan®),
- farmakologicznym leczeniem standardowym,
- podstawową opieką nad chorymi z niewydolnością serca,
- hospitalizacją chorych z zaostrzeniem niewydolności serca.

6.3.7.1 Iwabradyna

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy, do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania.²⁰

Wyodrębnienie niezależnej grupy limitowej wynika z:

- braku finansowania substancji czynnych o tej samej nazwie międzynarodowej;
- braku finansowania substancji czynnych o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją iwabradyny (Procoralan®, Servier) obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny detalicznej.

Poniższe oszacowania cen leku przeprowadzono z uwzględnieniem podatku od towarów i usług na poziomie 8% oraz marży hurtowej 7%, tj. aktualnej na dzień złożenia wniosku.

Dawkowanie

Iwabradyna jest dostępna w postaci tabletek 7,5 mg i 5 mg. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dawkowanie leku jest uzależnione od częstości akcji serca. Zazwyczaj zalecana dawka początkowa iwabradyny wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Po dwóch tygodniach leczenia dawka może być zwiększona do 7,5 mg dwa razy na dobę, jeśli częstość akcji serca w spoczynku wynosi stale powyżej 60 uderzeń na minutę lub zmniejszona do 2,5 mg dwa razy na dobę (pół tabletki o mocy 5 mg dwa razy na dobę), jeśli częstość akcji serca w spoczynku wynosi stale poniżej 50 uderzeń na minutę, lub w przypadku wystąpienia objawów związanych z bradykardią, takich jak zawroty głowy, zmęczenie lub niedociśnienie.¹⁹

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

^{iv} 30,3475 dnia, tj. 365,25 dni w roku (w tym lata przestępne) podzielone przez 12 miesięcy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.3.7.2 Farmakologiczne leczenie standardowe

Koszt leczenia standardowego oszacowano na podstawie odsetków chorych stosujących dane leki w badaniu SHIFT oraz aktualnych cen najczęściej stosowanych w ramach danej grupy leków w Polsce.

W analizie uwzględniono leki zalecane w aktualnych wytycznych *European Society of Cardiology* z 2012 roku (beta-adrenolityki, inhibitory ACE, diuretyki, antagoniści aldosteronu, blokery receptora angiotensynowego, glikozydy nasercowe).¹⁰ Pozostałe leki uwzględniono jedynie, jeśli były stosowane przez >10% chorych w badaniu SHIFT.

W poniższej tabeli przedstawiono odsetki chorych stosujących leki z danej grupy w badaniu SHIFT oraz najczęściej stosowane substancje czynne w Polsce (patrz niżej).

Tab. 27. Odsetki chorych stosujących leki z danej grupy w badaniu SHIFT oraz najczęściej stosowane substancje czynne w Polsce.

Grupa leków	Odsetek chorych stosujących lek z danej grupy	Najczęściej stosowana substancja czynna w Polsce
Inhibitory ACE	0,7889	ramipril
Blokery receptora angiotensynowego	0,1431	walsartan
Antagoniści aldosteronu	0,6237	spironolakton
Glikozydy naparstnicy	0,2186	digoksyna
Diuretyki pętlowe	0,7417	furosemid
Beta-adrenolityki	0,8970	metoprolol
Statyny	0,6081	atorwastatyna
Leki przeciwarytmiczne	0,1411	propafenon
Antykoagulanty	0,1219	klopidogrel
Antykoagulanty	0,1630	acenokumarol
Azotany	0,3545	monoazotan izosorbidu
Leki stosowane w chorobie wieńcowej	0,1416	trimetazydyna

Dla każdej grupy leków wybrano substancję czynną, a następnie preparat o największej liczbie sprzedanych DDD w 2012 r. na podstawie danych dotyczących wielkości kwoty refundacji w okresie od stycznia do marca 2012 r. i na podstawie komunikatu Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) z dnia 12.06.2012 r.²⁵

Koszty wybranych preparatów z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta łącznie) oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.⁴

Koszty leków nierefundowanych (trimetazydyna) oszacowano na podstawie indeksu leków Medycyny Praktycznej.⁵

Zużycie leku oszacowano na podstawie zdefiniowanej dawki dobowej (DDD, ang. *defined daily dose*).²⁶

[Redacted text block]

W poniższych tabelach przedstawiono dane kosztowe dla preparatów uwzględnionych w analizie jako leczenie standardowe.

[Redacted text block]

Tab. 28. Ceny detaliczne i stopień refundacji preparatów uwzględnionych w ramach leczenia standardowego.

Substancja czynna	Preparat o największej kwocie refundacji	Kod EAN	DDD wg WHO, mg	Cena detaliczna leku, PLN	Dopłata NFZ, PLN	Dopłata pacjenta, PLN
Ramipril	Tritace 10 mg, 28 tabl.	5909990916016	2,50	25,83	10,41	15,42
Losartan	Valsacor 160, 160 mg, 28 tabl.	5909990818914	80,00	31,74	22,22	9,52
Spironolakton	Spiroonol, 25 mg, 20 tabl.	5909990110216	75,00	6,21	2,49	3,72
Digoksyna	Digoxin 0,1, 30 tabl.	5909990012114	0,25	1,29	0	1,29
Furosemid	Furosemidum Polfa 40 mg, 30 tabl.	5909990135028	40,00	3,69	0,49	3,2
Bisoprolol	Metocard 50 mg, 30 tabl	5909990804511	150,00	3,58	0	3,58
Atorwastatyna	Atoris 20 mg, 30 tabl.	5909990991914	20,00	21,42	13,6	7,82
Propafenon	Polfenon 150 mg, 20 tabl.	5909990034123	300,00	7,7	3,72	3,98
Klopidogrel	Areplex 75 mg, 28 tabl.	5909990404117	75,00	41,79	0	41,79
Acenokumarol	Acenokumarol 4 mg, 60 tabl.	5909990055715	5,00	12,07	6,95	5,12
Monoazotan izosorbidu	Effox 50 mg, 30 tabl.	5909990368624	40,00	13,19	8,03	5,16
Trimetazydyna	Preductal MR 35 mg, 60 tabl.*	5909997195667	40,00	40,91	0	40,91

* cena detaliczna leku określona na podstawie indeksu leków (lek nier refundowany).5

Tab. 29. Koszty za 1 mg preparatów uwzględnionych w ramach leczenia standardowego ponoszone przez NFZ i pacjenta.

Substancja czynna	Zawartość substancji czynnej w tablecie, mg	Liczba tabletek/opak.	Koszt za 1 mg ponoszony przez NFZ, PLN	Koszt za 1 mg ponoszony przez pacjenta, PLN	Miesięczny koszt leczenia 1 chorego z perspektywy NFZ, PLN	Miesięczny koszt leczenia 1 chorego z perspektywy łącznej (NFZ i chorego, PLN)
Ramipril	10	28	0,037	0,055	2,23	5,54
Valsartan	160	28	0,005	0,002	1,73	2,47
Spirololakton	25	20	0,005	0,007	7,09	17,68
Digoksyna	0,1	30	0,000	0,430	0,00	0,72
Furosemid	40	30	0,0004	0,003	0,37	2,78
Metoprolol	50	30	0,000	0,002	0,00	9,77
Atorwastatyna	20	30	0,023	0,013	8,39	13,22
Propafenon	150	20	0,001	0,001	1,60	3,31
Klopidogrel	75	28	0,000	0,020	0,00	5,54
Acenokumarol	4	60	0,029	0,021	0,72	1,25
Monoazotan izosorbidu	50	30	0,005	0,003	2,31	3,80
Trimetazydyna	35	60	0,000	0,019	0,00	3,36
ŁĄCZNIE, PLN						

* cena detaliczna leku określona na podstawie indeksu leków (lek nier refundowany).⁵

[Redacted]

6.3.7.3 Podstawowa opieka nad chorym z niewydolnością serca

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6.3.7.4 Hospitalizacje

W modelu uwzględniono ryzyko hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Ze względu na bardzo szerokie kryteria kwalifikacji danej hospitalizacji do kategorii „hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny” lub „hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych” nie jest możliwe wiarygodne przypisanie kosztu jednostkowego związanego z danym zdarzeniem w ramach raportowych danych przez płatnika. Tym bardziej możliwość przypisania wag do poszczególnych typów hospitalizacji w ramach systemu JGP, uwzględniających wyjściowy stan kliniczny chorego (choroba podstawowa, wiek) jest ograniczona.

Stąd przyjęto upraszczające założenie, że wszystkie hospitalizacje przewidywane w modelu są związane z niewydolnością serca. Dodatkowo hospitalizacja z powodu niewydolności serca w badaniu SHIFT stanowiła dokładnie 50% wszystkich przypadków hospitalizacji (patrz *Analiza kliniczna*⁸), tym samym stanowiąc główną składową kosztów pojedynczego epizodu hospitalizacji.

Ze względu na upraszczający charakter założenia, koszty hospitalizacji testowano w analizie wrażliwości.

Koszt pojedynczej hospitalizacji związanej z niewydolnością serca oszacowano na podstawie statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (dane za rok 2011).⁶

Koszt hospitalizacji określono jako średnia ważona liczbą wystąpień dla procedur wykonanych w ramach E52 (Zaawansowana niewydolność serca), E53 (Niewydolność krążenia > 69 r.ż. lub z przeciwwskazaniami) i E54 (Niewydolność krążenia < 70 r.ż. bez przeciwwskazań).

Dodatkowo uwzględniono możliwość łączenia procedur, tj. kwalifikacji chorego z niewydolnością serca i obrzękiem płuc zarówno do procedury E52 (Zaawansowana niewy-

6.3.7.5 Pozostałe koszty

Nie rozpatrywano kosztów związanych z nieobecnością w pracy (kosztów pośrednich), co wynika z przyjętej perspektywy analizy.

Przyjęto, że koszty związane z leczeniem działań niepożądanych zostały uwzględnione w ramach hospitalizacji. W badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,90 [95%CI: 0,84; 0,96], p=0,001; ██████████) a więc pominięcie kosztów związanych z ich leczeniem jest założeniem konserwatywnym.

6.3.8 Zestawienie parametrów

W poniższej tabeli przedstawiono zmienne wykorzystane w analizie ekonomicznej (analiza podstawowa, perspektywa NFZ).

Tab. 34. Podsumowanie zmiennych wykorzystanych w modelu ekonomicznym. Dane liczbowe dostosowane do populacji z częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min.

Opis parametru	Wartość w analizie podstawowej	Dolna wartość 95%CI	Górna wartość 95%CI	Rozkład w ramach analizy probabilistycznej
Struktura modelu	model Markowa uwzględniający 2 stany	-	-	-
Długość cykli	1 miesiąc	-	-	-
Horyzont czasowy	dożywotni	-	-	-
Populacja	populacja chorych z badania SHIFT z częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min	-	-	-
Stopa dyskontowa dla kosztów	5%	-	-	-
Stopa dyskontowa dla wyników zdrowotnych	3,5%	-	-	-
Czas trwania leczenia iwabradyną	360 mies.	-	-	-
Parametryczny model śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych	regresja Gompertza	-	-	lognormalny
Ekstrapolacja śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych po zakończeniu badania	regresja Gompertza	-	-	lognormalny
HR dla śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych	0,90	0,80	1,03	lognormalny
Model regresji dla hospitalizacji	Poissona	-	-	lognormalny

Opis parametru	Wartość w analizie podstawowej	Dolna wartość 95%CI	Górna wartość 95%CI	Rozkład w ramach analizy probabilistycznej
RR dla hospitalizacji	0,83	0,78	0,93	lognormalny
Model regresji dla klasy NYHA	uporządkowana regresja logistyczna	-	-	lognormalna
Model regresji dla jakości życia	mieszany model regresji	-	-	lognormalny
Użyteczności				
NYHA I	0,82	-	-	normalny
NYHA II	0,74	-	-	normalny
NYHA III	0,64	-	-	normalny
NYHA IV	0,46	-	-	normalny
Spadek użyteczności związany z hospitalizacją				
NYHA I	-0,07	-	-	normalny
NYHA II	-0,03	-	-	normalny
NYHA III	-0,08	-	-	normalny
NYHA IV	-0,21	-	-	normalny
Wzrost użyteczności związany z leczeniem iwabradyną	0,01	0,001	0,02	normalny
Miesięczne koszty (perspektywa NFZ)				
Leczenie standardowe			-	
Iwabradyna			-	
Koszt pojedynczej hospitalizacji			-	
Miesięczny koszt podstawowej opieki nad chorym z niewydolnością serca			-	

6.4 Dyskontowanie

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych, przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.⁷

W analizie wrażliwości przyjęto:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

6.5 Walidacja modelu

Model wykorzystany w niniejszej analizie opiera się na wcześniej opracowanym modelu, który został następnie zaadoptowany do polskich warunków.

Model został zwalidowany wewnętrznie przez autorów modelu – *Oxford Outcomes Ltd*. Walidacja wewnętrzna modelu obejmowała następujące czynności:

- został przeprowadzony pełny przegląd systematyczny poprzednich modeli ekonomicznych dotyczących stosowania ocenianej interwencji w leczeniu niewydolności serca;
- projekt modelu został przedstawiony ekspertom klinicznym i ekspertom w dziedzinie ekonomii zdrowia w celu weryfikacji kluczowych założeń i struktury modelu na dwóch oddzielnych spotkaniach rady doradczej;
- kod STATA dla każdego modelu regresji użytego w analizie ekonomicznej został niezależnie sprawdzony przez analityka niezaangażowanego w tworzenie równań ryzyka;
- wszystkie analizy STATA zostały zweryfikowane przez niezależnego statystyka w celu potwierdzenia opracowania dla każdego klinicznego punktu końcowego najbardziej odpowiednich modeli;
- przewidywane wyniki z modelu (śmiertelność, konieczność hospitalizacji, rozkład NYHA w czasie, jakość życia) zostały porównane z obserwowanymi w celu zweryfikowania czy wyniki modelu dokładnie odzwierciedlają wyniki z badania SHIFT;
- szereg analiz wrażliwości został przeprowadzony w celu określenia wpływu struktury modelu na jego wyniki;
- szereg analiz wrażliwości został przeprowadzony w celu sprawdzenia odporności wyników na możliwe zmiany wartości poszczególnych parametrów;
- wyniki modelu zostały przeanalizowane w celu weryfikacji czy kierunek i wielkość efektu odzwierciedla oczekiwania związane z użytymi parametrami wejściowymi;
- starszy analityk niezaangażowany w pierwotne modelowanie przejrzał każdy arkusz programu Excel pod kątem potencjalnych odwołań oraz błędów w parametrach wejściowych i wyjściowych;
- starszy analityk niezaangażowany w pierwotne modelowanie niezależnie odwzorował łańcuch Markowa.

Intencją powyższych kroków było stopniowe wyeliminowanie błędów modelu.

[REDACTED]

W celu walidacji zewnętrznej przeprowadzono wyszukiwanie opracowań wtórnych. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania iwabradyny w leczeniu niewydolności serca przedstawiono w aneksie 12.1. Niezależny, zaktualizowany przegląd systematyczny przeprowadzono przez autorów niniejszego opracowania przedstawiono w aneksie 12.3.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych oceniających stosowanie iwabradyny w populacji chorych z niewydolnością serca.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7 Wyniki

Analizę przeprowadzono zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), jak i z perspektywy łącznej (płatnika publicznego i chorego).

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z wytycznymi AOTM, analiza wrażliwości jest niezbędnym elementem prezentacji wyników analizy ekonomicznej i stanowi odniesienie do ich niepewności.⁷ W ramach analizy wrażliwości testowano parametry takie jak: stopy dyskontowe, horyzont czasowy, śmiertelność, koszt podstawowej opieki nad chorym z niewydolnością serca, koszt hospitalizacji oraz koszt leków. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.1 Analiza podstawowa

Poniżej, w formie tabelarycznej, zestawiono wyniki dotyczące kosztów stosowania iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym i leczenia standardowego bez iwabradyny u chorych z niewydolnością serca i częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min z perspektywy NFZ [REDACTED]. Największy wpływ na różnicę w kosztach całkowitych pomiędzy porównywanymi terapiami w dożywotnym horyzoncie czasowym mają koszty leczenia ([REDACTED]).

Zestawienie składowych kosztów całkowitych dla iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym i leczenia standardowego bez iwabradyny przedstawiono poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy przedstawiono w postaci współczynnika inkrementalnego – kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), uzyskanego dzięki stosowaniu iwabradyny w niewydolności serca (patrz tabela poniżej).

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano [REDACTED]

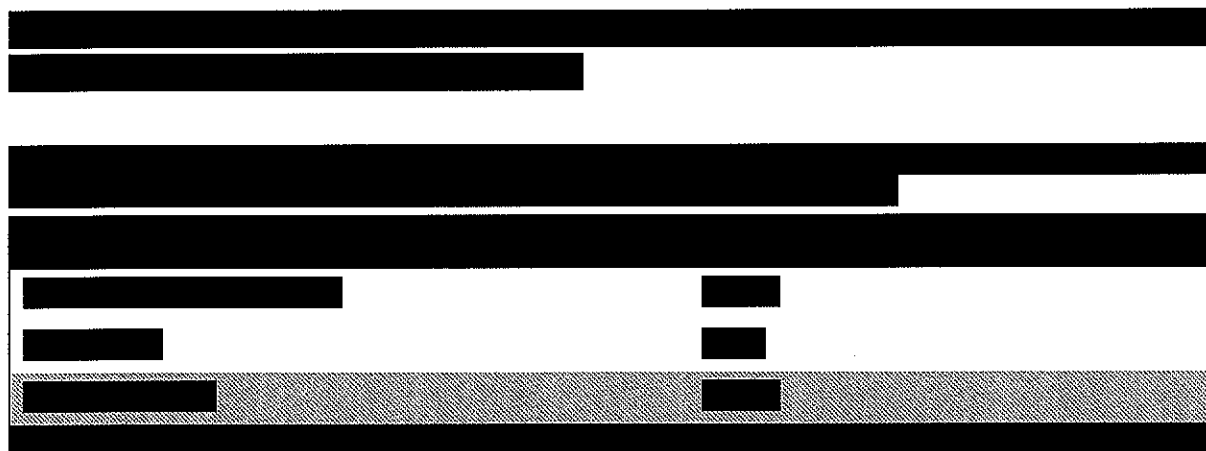
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

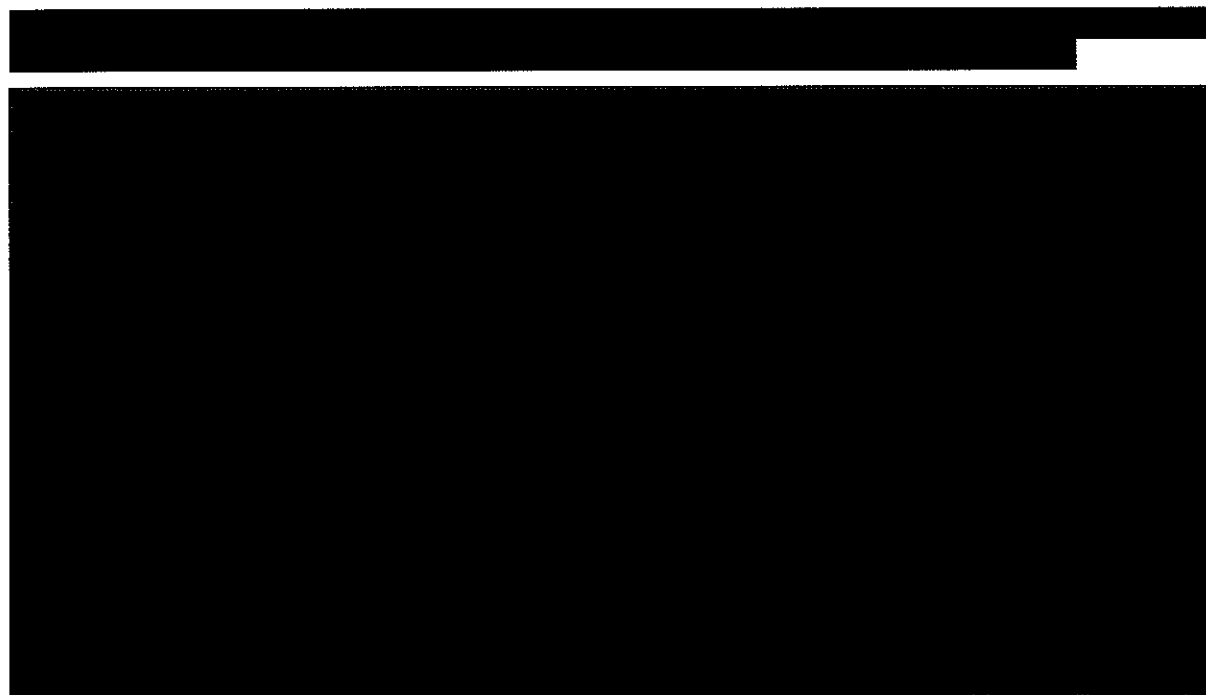
[REDACTED]

[REDACTED]



Na poniższym wykresie rozproszenia przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY) w postaci 1 000 symulacji wykonanych w modelu (wszystkich parametrów próbkowanych zgodnie z odpowiednim rozkładem).

Prawie wszystkie wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu do leczenia standardowego bez iwabradyny. W kwadrancie wskazującym na niższą efektywność leku i wyższe koszty leczenia iwabradyną znalazły się pojedyncze wyniki.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosz-

[REDACTED]

towo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma. Iwabradynę w skojarzeniu z leczeniem standardowym oznaczono linią niebieską.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.1.1 Analiza wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano poszczególne warianty oraz wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej dla porównania iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym i leczenia standardowego bez iwabradyny z uwzględnieniem RSS. Zestawienie współczynników inkrementalnych kosztów-efektywności w odniesieniu do QALY dla poszczególnych scenariuszy przedstawiono na rycinie poniżej.

Najwyższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ([REDACTED]) oszacowano dla scenariusza, w którym horyzont czasowy zmniejszono z dożywotniego do 29 miesięcy, co związane jest z niewielką różnicą w zyskanych latach życia w pełnym zdrowiu (brak kumulacji efektu).

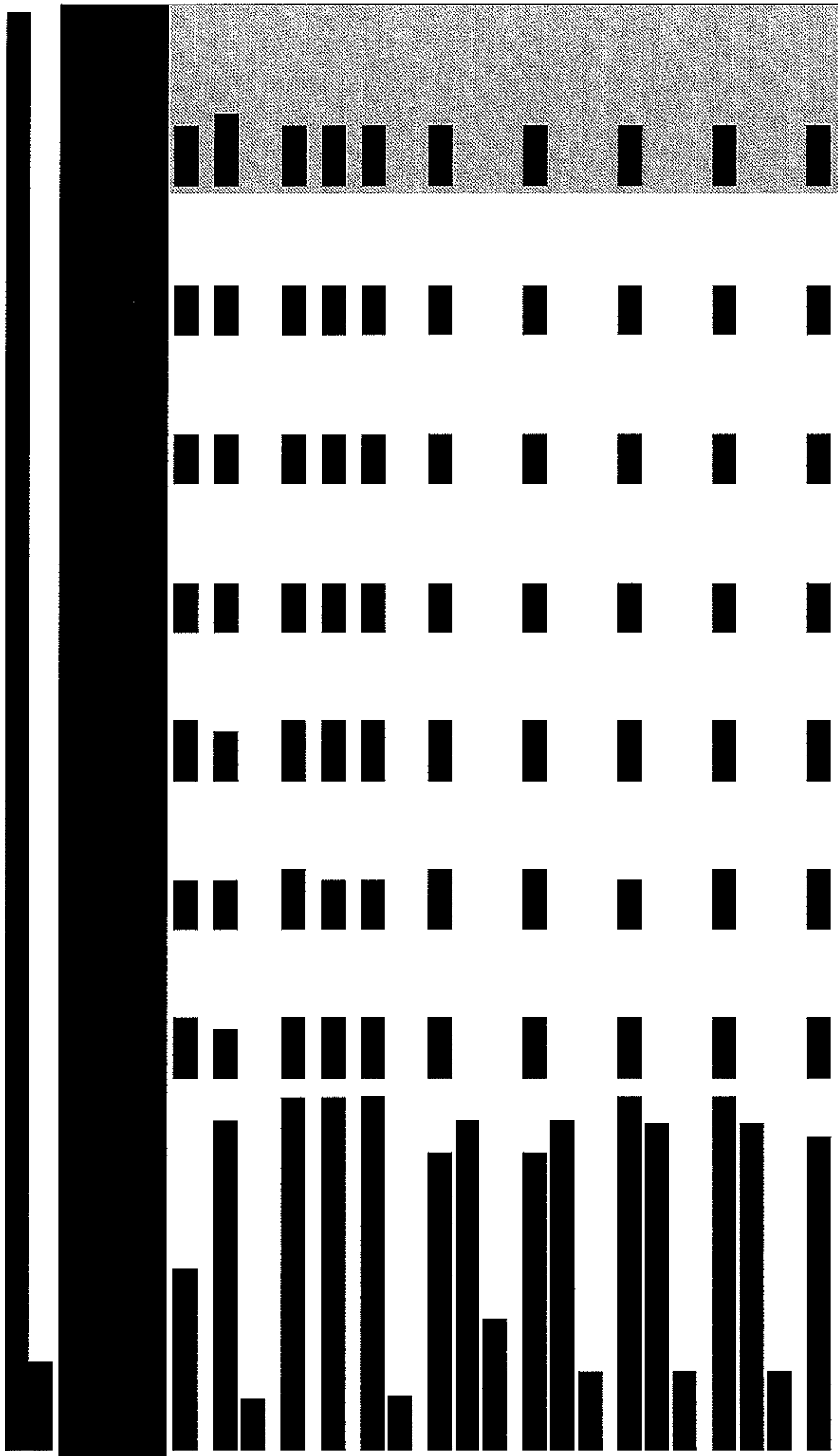
Najniższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w odniesieniu do QALY ([REDACTED]), oszacowano dla scenariusza z 5% stopą dyskontową na koszty i 0% stopą dyskontową na efekty. W scenariuszu tym koszty leczenia pozostały bez zmian w odniesieniu do analizy podstawowej, a różnica w zyskanych latach życia w pełnym

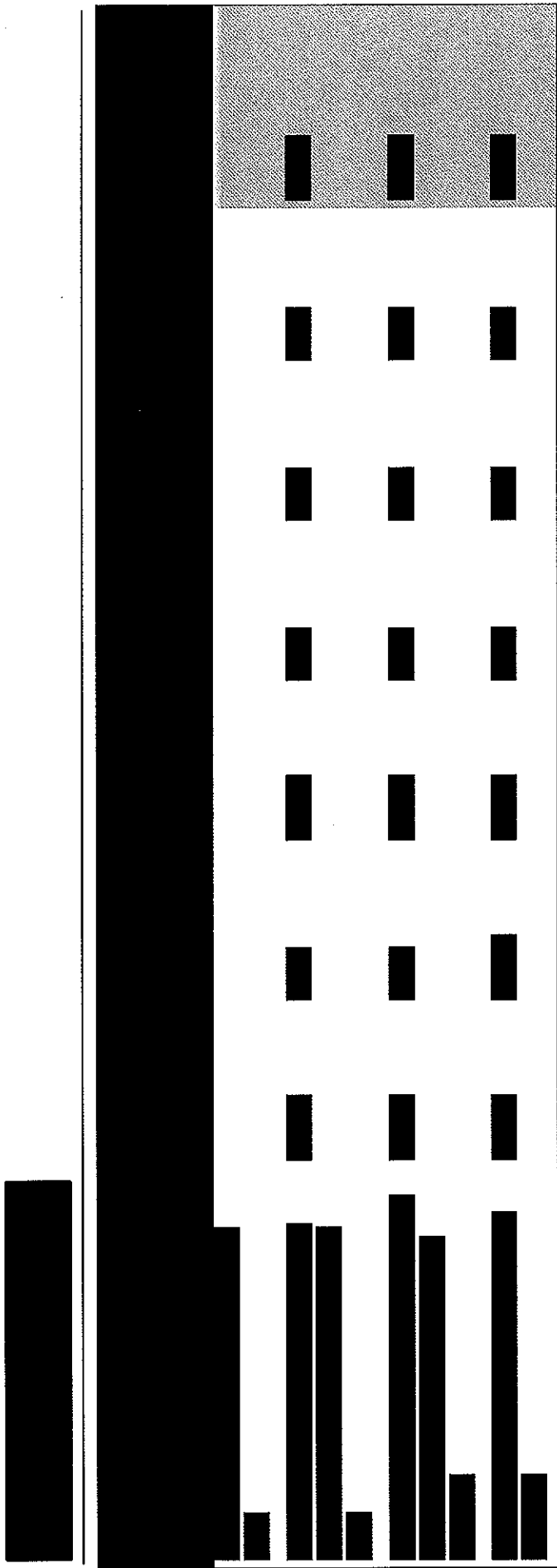
zdrowiu dla iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu z leczeniem standardowym bez iwabradyny [REDACTED].

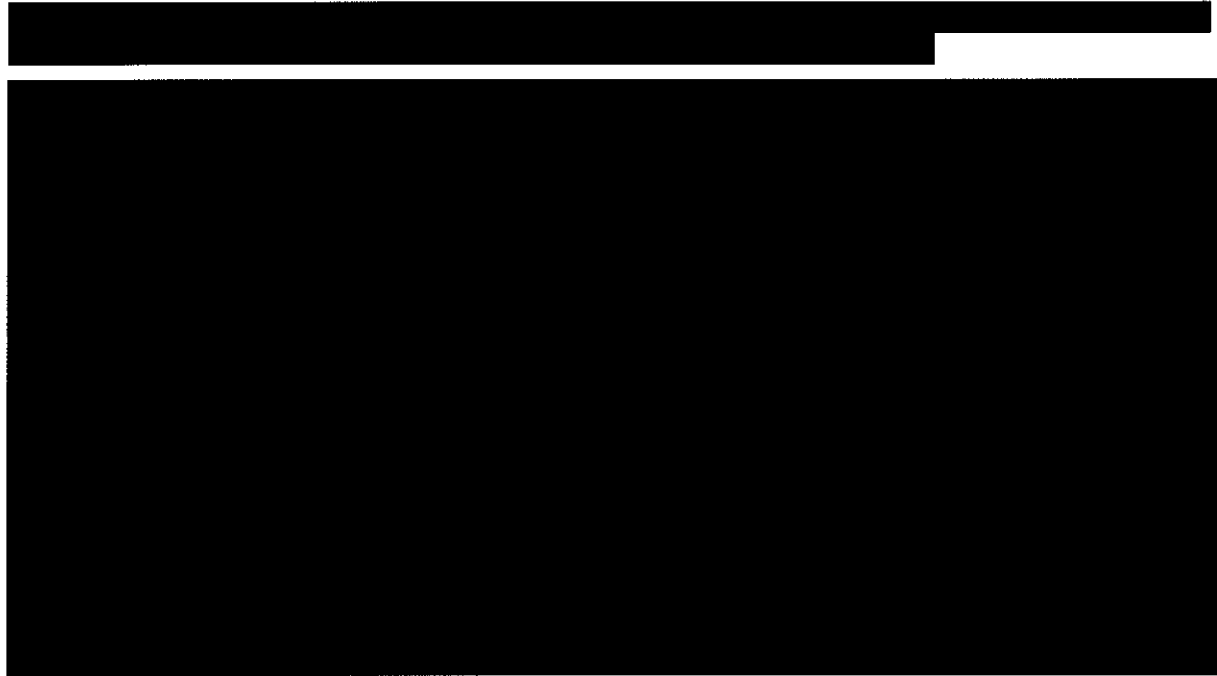
Zwraca uwagę wysoka stabilność wyników w odniesieniu do większości parametrów, w tym parametrów dotyczących sposobu modelowania efektu zdrowotnego oraz kosztów hospitalizacji. Przy przyjęciu skrajnych wartości kosztu pojedynczego epizodu hospitalizacji, różnica w ostatecznych wynikach była nieistotna (poniżej 2%), co wskazuje, że upraszczające założenie (patrz rozdz. 6.3.7.4) nie powoduje obciążenia wyniku błędem.

Tab. 38. Scenariusze analizy wrażliwości.

Scenariusz	Opis zmian w odniesieniu do scenariusza podstawowego (BC)	Źródło	Wartość w analizie podstawowej
SA1	Horyzont czasowy badania SHIFT (29 m-cy)	Założenie (rozdział 4)	Horyzont dożywotni
SA2	Stopa dyskontowa 0% na koszty i efekty	AOTM7	Stopa dyskontowa 5% na koszty i 3,5% efekty
SA3	Stopa dyskontowa 5% na koszty i efekty	AOTM7	Stopa dyskontowa 5% na koszty i 3,5% efekty
SA4	Stopa dyskontowa 5% na koszty i 0% na efekty	AOTM7	Stopa dyskontowa 5% na koszty i 3,5% efekty
SA5	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie rozkładu wykładniczego	Założenie (rozdział 6.3.1)	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie modelu Gompertza
SA6	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie rozkładu Weibulla	Założenie (rozdział 6.3.1)	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie modelu Gompertza
SA7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
SA8	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
SA9	[Redacted]	Założenie (rozdział 6.3.7.4)	Koszt jednostkowy hospitalizacji jako średnia ważona liczbą wystąpień dla procedur E52+D38, E52, E53 i E54
SA10	[Redacted]	Założenie (rozdział 6.3.7.4)	Koszt jednostkowy hospitalizacji jako średnia ważona liczbą wystąpień dla procedur E52+D38, E52, E53 i E54
SA11	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
SA12	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]







W kolejnym zestawie analiz wrażliwości testowano 95% przedziały zakresów zmienności określonych na podstawie przyjętych krzywych regresji w odniesieniu do ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wpływu iwabradyny na jakość życia i klasę NYHA oraz horyzontu czasowego analizy (wykres tornado patrz poniżej).

Wyraźnie odchylony wariant przy górnym 95% przedziale ufności dla ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest związany z przyjęciem konserwatywnych założeń dotyczących krzywych regresji i w konsekwencji brakiem istotności statystycznej wyników (HR=1,03; patrz rozdz. 6.5), co jest założeniem skrajnie pesymistycznym.



[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

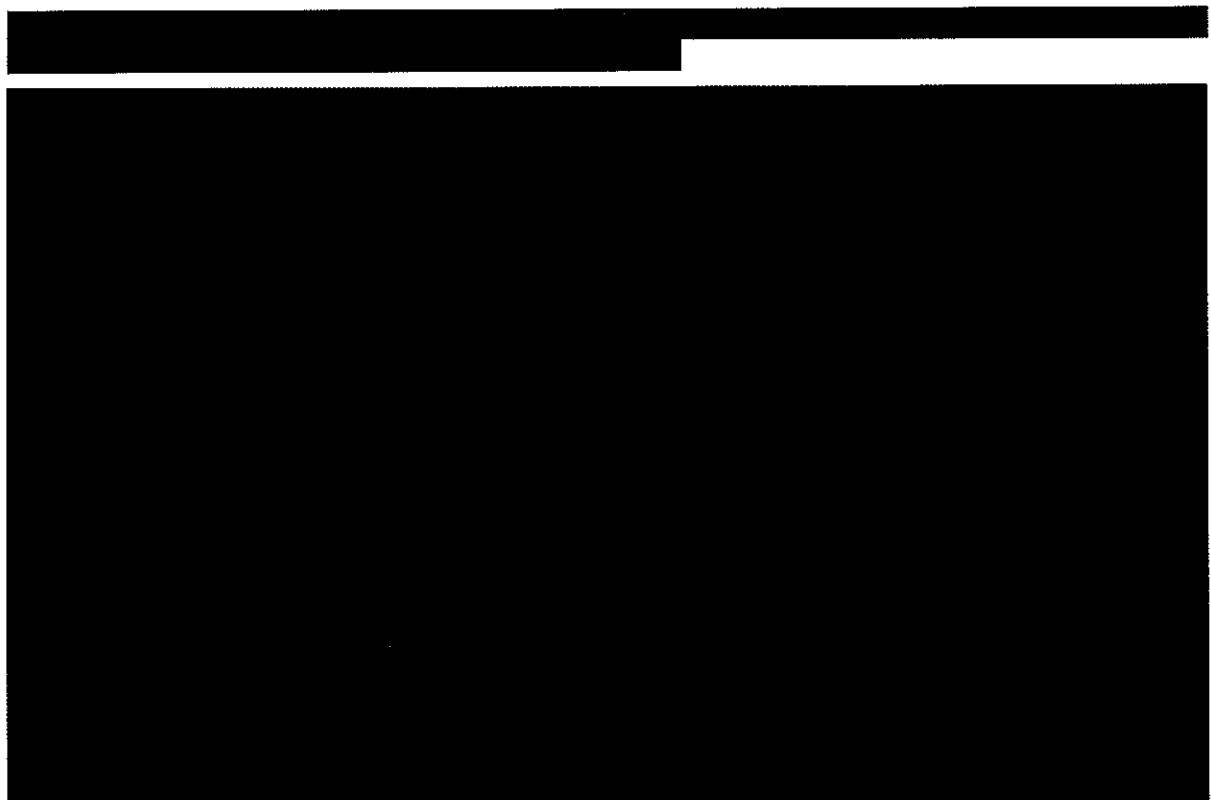
7.2 Analiza uzupełniająca

Poniżej, w formie tabelarycznej, zestawiono wyniki dotyczące kosztów stosowania iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym i leczenia standardowego bez iwabradyny u chorych z niewydolnością serca i częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min z perspektywy NFZ [REDACTED]. Największy wpływ na różnicę w kosztach całkowitych pomiędzy porównywanymi terapiami w dożywotnim horyzoncie czasowym mają koszty leczenia (różnica 22 tys. PLN).

Zestawienie składowych kosztów całkowitych dla iwabradyny i leczenia standardowego przedstawiono poniżej.

[REDACTED]

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



Wyniki analizy przedstawiono w postaci współczynnika inkrementalnego – kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) uzyskanego dzięki stosowaniu iwabradyny w niewydolności serca (patrz tabela poniżej).

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

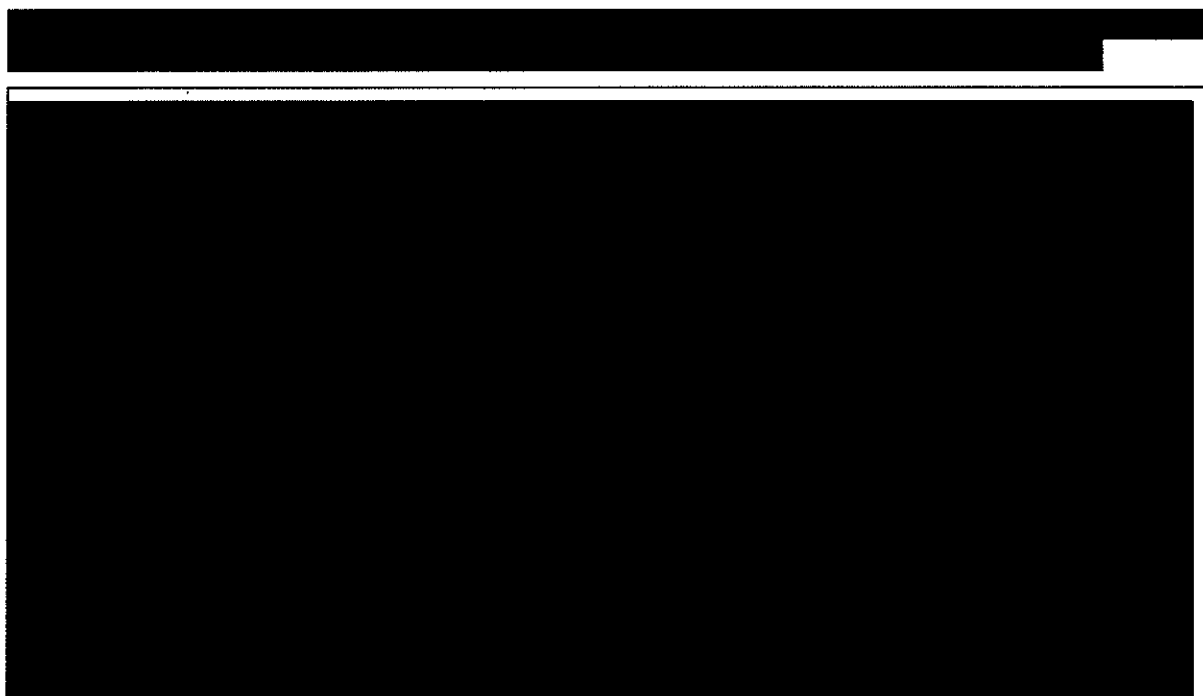
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

Na poniższym wykresie rozproszenia przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY) w postaci 1 000 symulacji wykonanych w modelu (wszystkich parametrów próbkowanych zgodnie z odpowiednim rozkładem).

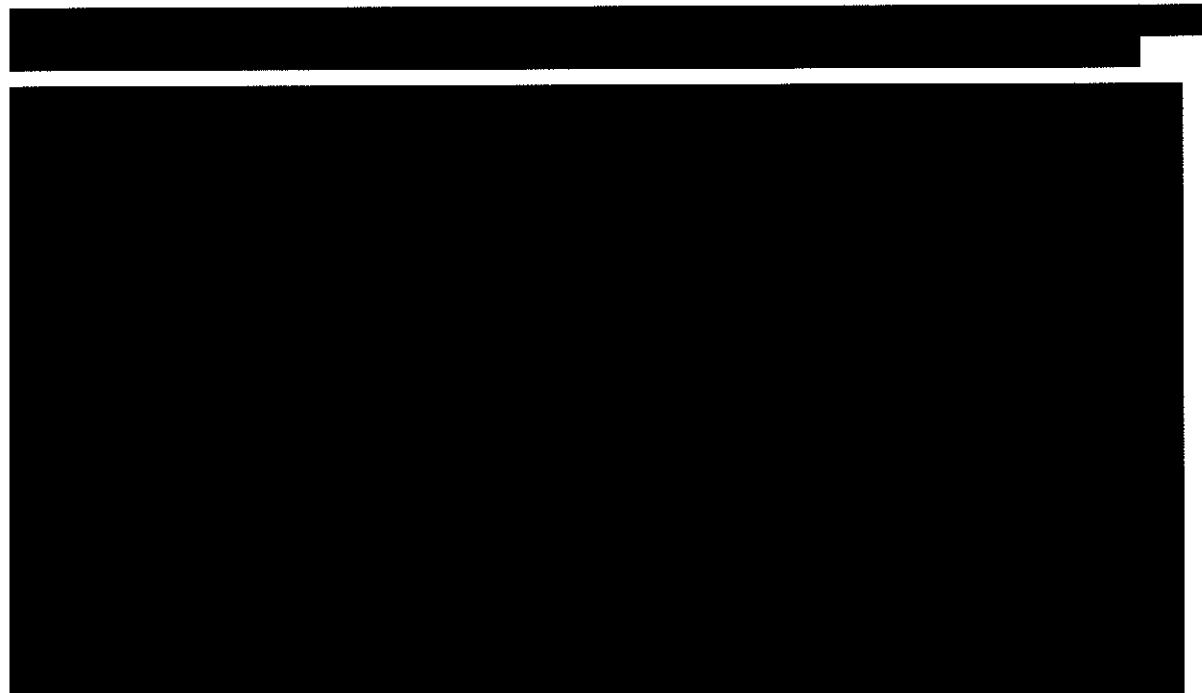
Prawie wszystkie wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu do leczenia standardowego bez iwabradyny. W kwadrancie wskazującym na niższą efektywność leku i wyższe koszty leczenia iwabradyną znalazły się pojedyncze wyniki.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma. Iwabradynę w skojarzeniu z leczeniem standardowym oznaczono linią niebieską.

Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że częstość kosztowej efektywności iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym wynosi [REDACTED]

[REDACTED]



7.2.1 Analiza wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano poszczególne warianty oraz wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej dla porównania iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym i leczenia standardowego bez iwabradyny [REDACTED]. Zestawienie współczynników inkrementalnych kosztów-efektywności w odniesieniu do QALY dla poszczególnych scenariuszy przedstawiono na rycinie poniżej.

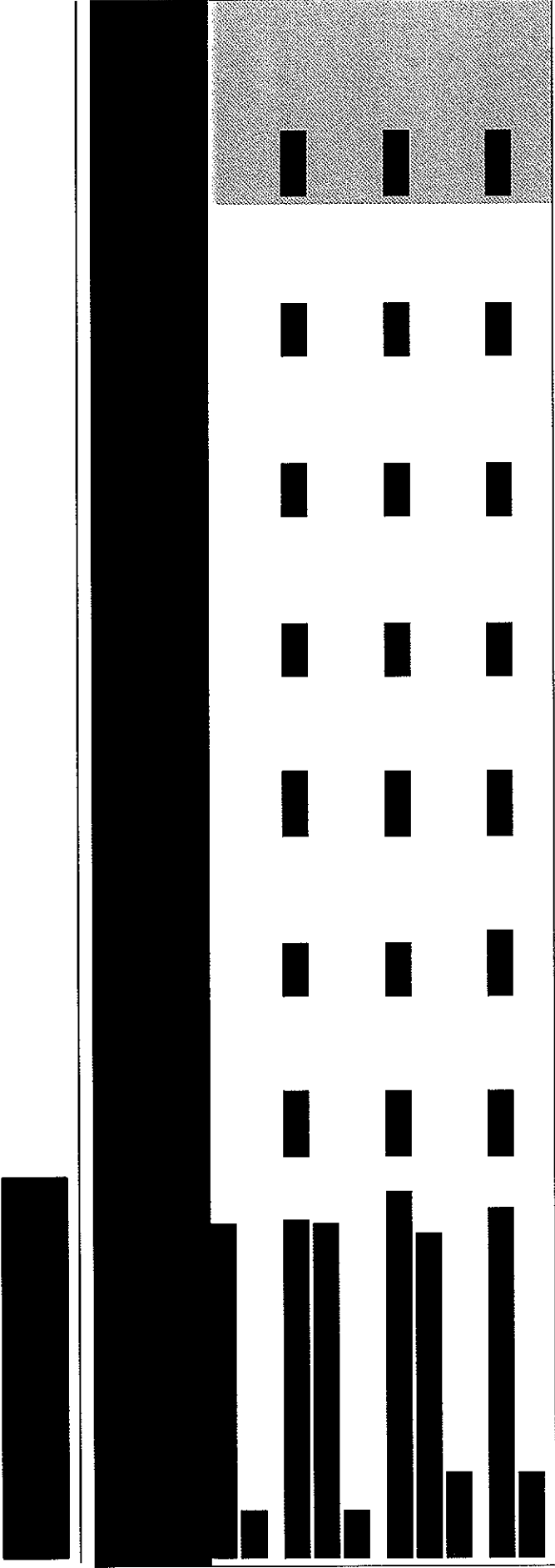


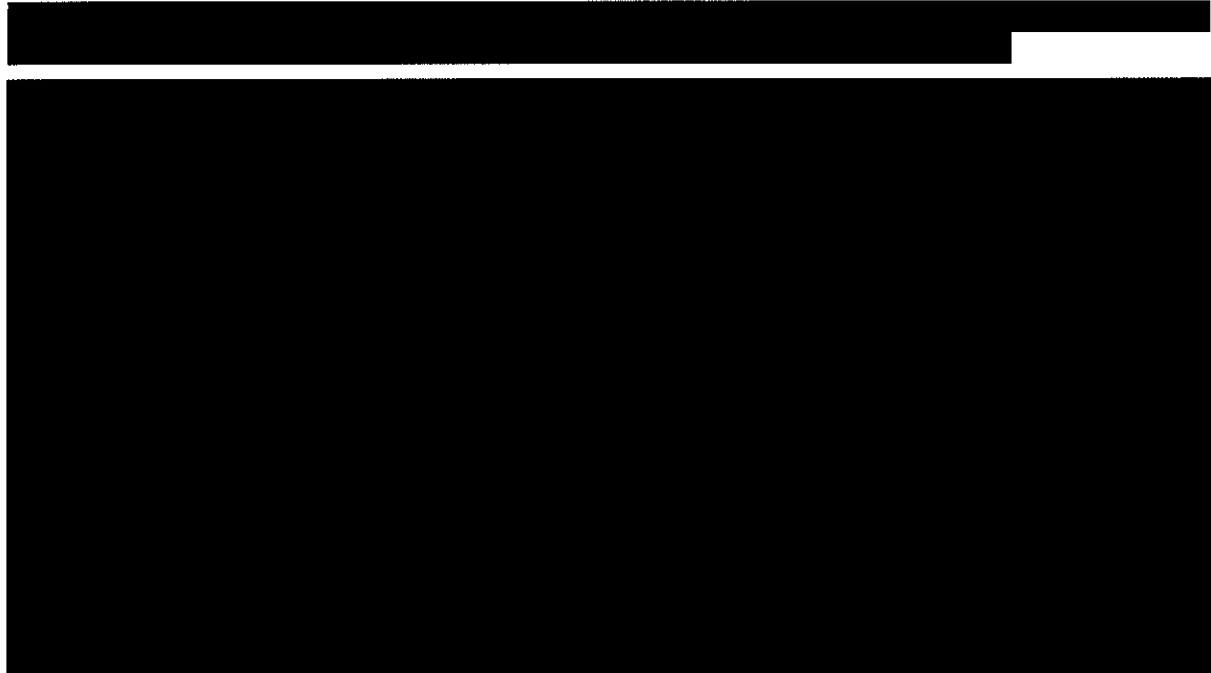
Najniższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w odniesieniu do QALY ([REDACTED]), oszacowano dla scenariusza z 5% stopą dyskontową na koszty i 0% stopą dyskontową na efekty. W scenariuszu tym koszty leczenia pozostały bez zmian w odniesieniu do analizy podstawowej, a różnica w zyskanych latach życia w pełnym zdrowiu dla iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu z leczeniem standardowym bez iwabradyny [REDACTED].

Pozostałe wnioski są identyczne jak w przypadku analizy podstawowej (patrz rozdz. 7.2.1).

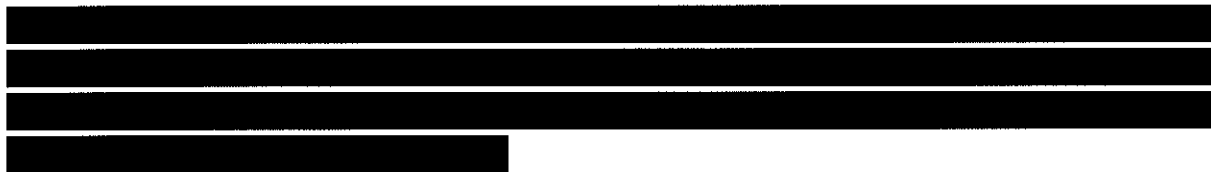
Tab. 44. Scenariusze analizy wrażliwości.

Scenariusz	Opis zmian w odniesieniu do scenariusza podstawowego (BC)	Źródło	Wartość w analizie podstawowej
SA1	Horyzont czasowy badania SHIFT (29 m-cy)	Założenie (rozdział 4)	Horyzont dożywotni
SA2	Stopa dyskontowa 0% na koszty i efekty	AOTM7	Stopa dyskontowa 5% na koszty i 3,5% efekty
SA3	Stopa dyskontowa 5% na koszty i efekty	AOTM7	Stopa dyskontowa 5% na koszty i 3,5% efekty
SA4	Stopa dyskontowa 5% na koszty i 0% na efekty	AOTM7	Stopa dyskontowa 5% na koszty i 3,5% efekty
SA5	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie rozkładu wykładniczego	Założenie (rozdział 6.3.1)	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie modelu Gompertza
SA6	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie rozkładu Weibulla	Założenie (rozdział 6.3.1)	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie modelu Gompertza
SA7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
SA8	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
SA9	[Redacted]	Założenie (rozdział 6.3.7.4)	Koszt jednostkowy hospitalizacji jako średnia ważona liczbą wystąpień dla procedur E52+D38, E52, E53 i E54
SA10	[Redacted]	Założenie (rozdział 6.3.7.4)	Koszt jednostkowy hospitalizacji jako średnia ważona liczbą wystąpień dla procedur E52+D38, E52, E53 i E54
SA11	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
SA12	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





W kolejnym zestawie analiz wrażliwości testowano 95% przedziały zakresów zmienności, określone na podstawie przyjętych krzywych regresji w odniesieniu do ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wpływu iwabradyny na jakość życia i klasę NYHA oraz horyzontu czasowego analizy (wykres tornado patrz poniżej).



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań²⁹, w niniejszym rozdziale oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia oraz koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **99 543 PLN/QALY**.³⁰

[Redacted content]

9 Ograniczenia

Równania ryzyka opracowane na podstawie badania SHIFT wydają się niedoszacowywać zdarzeń klinicznych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacje) w porównaniu ze zdarzeniami obserwowanymi. W modelu uwzględniającym całkowitą populację chorych z badania SHIFT (chorzy z częstością rytmu serca ≥ 70 uderzeń/min) stosowanie iwabradyny związane było ze zmniejszeniem o 5-10% częstości występowania zdarzeń klinicznych (w zależności od punktu końcowego) w porównaniu z częstościami obserwowanymi dla tej populacji. Podejrzewa się, że rozbieżność pomiędzy zdarzeniami obserwowanymi, a przewidywanymi na podstawie równań regresji może być spowodowana faktem, że niektóre czynniki prognostyczne mogły nie zostać uwzględnione w dostępnych danych klinicznych. Ograniczenie działa na niekorzyść iwabradyny, a tym samym jest założeniem konserwatywnym.

W przypadku, gdy równania ryzyka opracowane dla populacji całkowitej zostały wykorzystane do przewidywania wyników w populacji chorych z częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min, rozbieżność między obserwowanymi i przewidywanymi częstościami zdarzeń jest większa (patrz poniższa tabela). Równania ryzyka niedoszacowują częstości zdarzeń klinicznych w tej populacji chorych i niedoszacowują względnej różnicy między iwabradyną w skojarzeniu z leczeniem standardowym i leczeniem standardowym bez iwabradyny. Należy jednak zaznaczyć, że kierunek wpływu tych niedoszacowań może mieć potencjalny wpływ na szacunki ICER. Korzyść ze stosowania iwabradyny pozostaje niedoszacowana, co w konsekwencji powoduje wyższe (bardziej konserwatywne) wartości ICER.

Tab. 48. Porównanie wyników modelu z danymi klinicznymi: liczba zdarzeń w populacji chorych z częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min.

Punkt końcowy	Wyniki badania klinicznego – leczenie standardowe	Wyniki modelu – leczenie standardowe	Różnica, %	Wyniki badania klinicznego – iwabradyna	Wyniki modelu – iwabradyna	Różnica, %
Śmiertelność z powodu niewydolności serca	126,00	107,66	-14,56%	78,00	74,56	-4,40%
Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych	364,00	325,70	-10,52%	304,00	291,15	-4,23%
Śmiertelność z dowolnej przyczyny	407,00	401,59	-1,33%	340,00	367,81	8,18%
Hospitalizacje	2213,00	1814,00	-18,03%	1754,00	1629,75	-7,08%

Potencjalnym ograniczeniem analizy jest pominięcie kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych. Założono jednak, że ciężkie działania niepożądane będą leczone w ramach hospitalizacji. Ponadto w badaniu SHIFT wykazano, że stosowanie iwabradyny wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, a więc pominięcie kosztów związanych z ich leczeniem jest również konserwatywnym założeniem analizy. Dodatkowo działania niepożądane, szczególnie ciężkie i wymagające hospitalizacji zostały uwzględnione w ramach ryzyka hospitalizacji niezależnie od przyczyny.

Za ograniczenie można uznać brak specyficznych danych kosztowych dotyczących epizodu hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Testowane bardzo szerokie przedziały ufności dla przyjętego kosztu hospitalizacji z powodu niewydolności serca dowodzą, że koszt jednostkowy nie jest parametrem istotnie wpływającym na końcowy wynik, a tym samym upraszczające założenie nie jest istotnym ograniczeniem analizy.

Niepewne parametry dotyczące stopy dyskontowej, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, horyzontu czasowego, kosztów podstawowej opieki nad chorym z niewydolnością serca, hospitalizacji i terapii lekowej testowano w ramach licznych scenariuszy analizy wrażliwości, przy czym uzyskane wyniki były spójne

[Redacted text block]

10 Dyskusja

Skuteczność iwabradyny podawanej w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu do stosowania leczenia standardowego bez iwabradyny w populacji chorych z niewydolnością serca i częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min została wykazana w randomizowanym badaniu klinicznym SHIFT (patrz: *Analiza kliniczna*).¹⁴ W niniejszej analizie kosztów-użyteczności porównano iwabradynę w skojarzeniu z leczeniem standardowym do leczenia standardowego bez iwabradyny, przy zastosowaniu modelu dostarczonego przez producenta leku Procoralan®. W modelu wykorzystano dane z badania SHIFT, a wykorzystane techniki modelowania oparto na danych z poziomu pojedynczego chorego, które są powszechnie akceptowalne.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Dożywotni horyzont jest często zalecany przez autorytety z dziedziny wyceny i refundacji i jest odpowiedni jako założenie w scenariuszu podstawowym. Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.⁷

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszt leczenia standardowego stosowanego w Polsce oszacowano na podstawie kosztów preparatów stosowanych najczęściej (dane NFZ dotyczące kwoty refundacji leków w okresie od stycznia do marca 2012 r.) w ramach poszczególnych grup leków. Koszty preparatów uwzględnionych w analizie oparto o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia.⁴

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie założono, że koszty związane z leczeniem działań niepożądanych zostały uwzględnione w ramach hospitalizacji. W badaniu SHIFT wykazano jednak, że stosowanie iwabradyny wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, a więc pominięcie kosztów związanych z ich leczeniem stanowi konserwatywne założenie analizy. Przypuszcza się, że pozostałe działania nie-

pożądane związane z leczeniem iwabradyną mają niewielki wpływ na jakość życia chorych.

Na uzyskane w analizie wyniki, w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności, pomijalny wpływ miała przyjęta perspektywa (samego płatnika publicznego lub perspektywa połączona – łącznie z pacjentem), a istotny – dostosowanie ceny iwabradyny zgodnie z zaproponowanym instrumentem dzielenia ryzyka. Przyjęcie skrajnych wartości dla ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=1,03 – założenie skrajnie pesymistyczne, wynikające z synergistycznego działania konserwatywnych założeń) było jedynym wariantem znacznie przekraczającym próg opłacalności dla technologii w Polsce.

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z wykonaną analizą wrażliwości dla porównania iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym i leczenia standardowego bez iwabradyny, istotny wpływ na inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności miało zmniejszenie horyzontu czasowego analizy z dożywotniego do 29 miesięcy ([REDACTED])

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11 Podsumowanie i wnioski

W celu oceny opłacalności farmakoekonomicznej iwabradyny w leczeniu niewydolności serca zastosowano model dostarczony przez Zleceniodawcę, który służy do przewidywania długofalowego przeżycia chorych z przewlekłą niewydolnością serca leczonych iwabradyną w skojarzeniu z leczeniem standardowym lub leczeniem standardowym bez iwabradyny oraz do przewidywania kosztów i opłacalności kosztowej terapii. [REDACTED]

[REDACTED]

Inkrementalny koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość związany z leczeniem iwabradyną w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu z leczeniem standardowym bez iwabradyny oszacowano [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ alternatywnych założeń i wartości parametrów na współczynnik kosztów-żyteczności testowano w ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości. Uwzględniono wpływ stopy dyskontowej, modelowania śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, kosztu podstawowej opieki nad chorym z niewydolnością serca, hospitalizacji i terapii lekowej. Koszt QALY dla różnych symulacji w odniesieniu do porównania iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym i leczenia standardowego bez iwabradyny oszacowano w ramach analizy wrażliwości w [REDACTED]

[REDACTED]

Największy wpływ na różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami miało zmniejszenie horyzontu czasowego analizy z dożywotniego do 29 miesięcy, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] oraz pominięcie stopy dyskontowej w odniesieniu do uzyskiwanych efektów (poprawa współczynnika ICUR).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla iwabradyny stosowanej u chorych zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym przekroczenie progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB wymaga zwiększenia miesięcznego kosztu terapii do poziomu [REDACTED]

[REDACTED]

Dla warunków określonych w modelu iwabradyna w porównaniu z leczeniem standardowym jest leczeniem, które przynosi korzyści pacjentowi w postaci dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu ([REDACTED]) Otrzymaany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu związany z leczeniem iwabradyną nie przekracza ustawowo określonej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12 Aneks

12.1 Wyniki analizy z perspektywy łącznej (NFZ + chory)

12.1.1 Analiza podstawowa

Poniżej, w formie tabelarycznej, zestawiono wyniki dotyczące kosztów stosowania iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym i leczenia standardowego bez iwabradyny u chorych z niewydolnością serca i częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min z perspektywy łącznej (NFZ + chory) [REDACTED].

Wyniki z perspektywy łącznej (płatnika publicznego i chorego) związane z dodaniem iwabradyny do leczenia standardowego w leczeniu niewydolności serca nieznacznie różnią się od wyników z perspektywy NFZ ze względu na wnioskowaną [REDACTED] oraz brak wiarygodnych danych dotyczących kosztów ponoszonych przez chorych istotnie wpływających na łączne koszty terapii (innych niż koszty leków). Interpretację wyników dla perspektywy NFZ przedstawiono w rozdziale 7.

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


Wyniki analizy przedstawiono w postaci współczynnika inkrementalnego – kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) uzyskanego dzięki stosowaniu iwabradyny w niewydolności serca (patrz tabela poniżej).

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano [REDACTED]

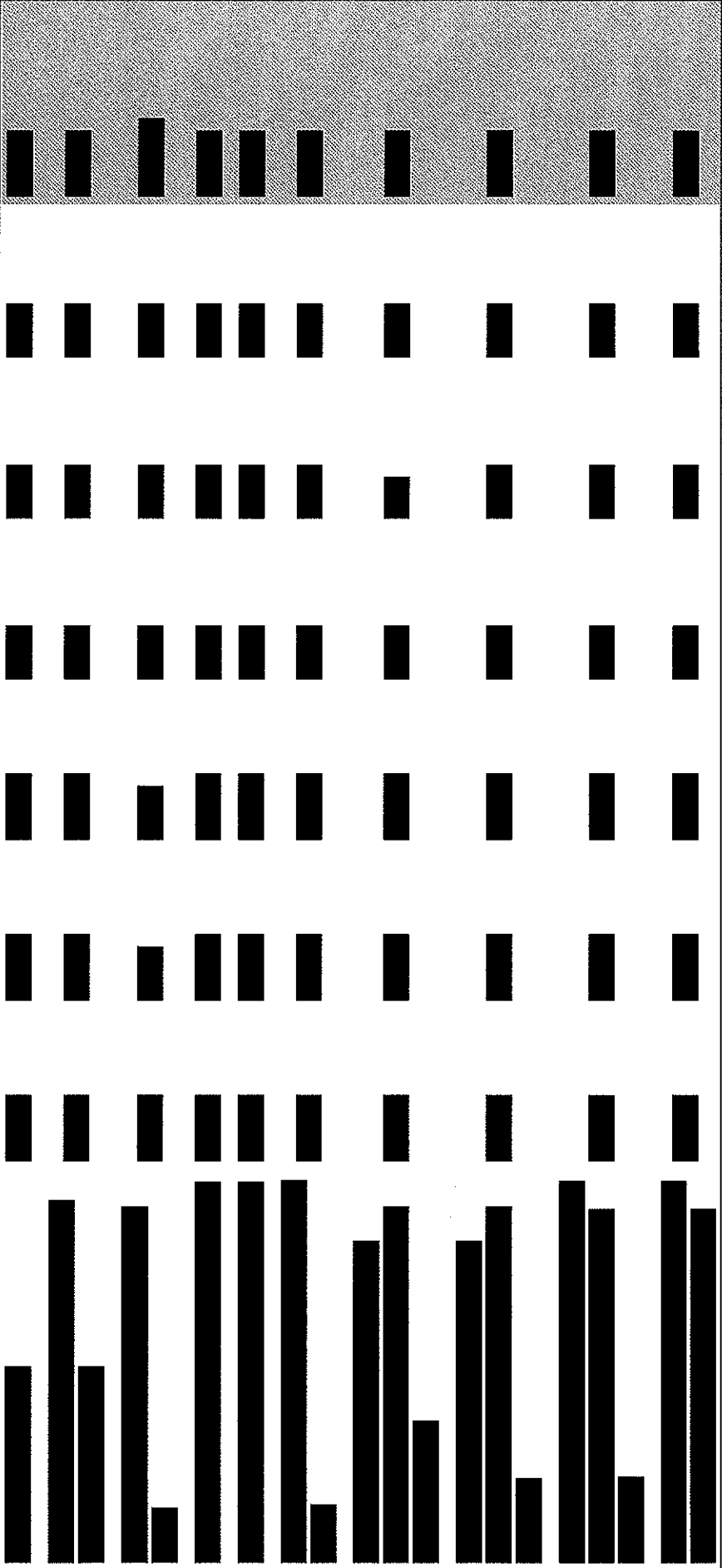
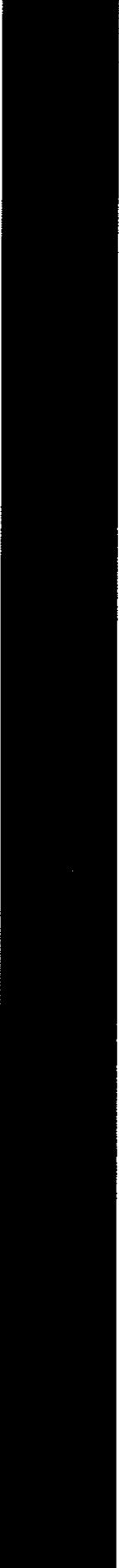
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



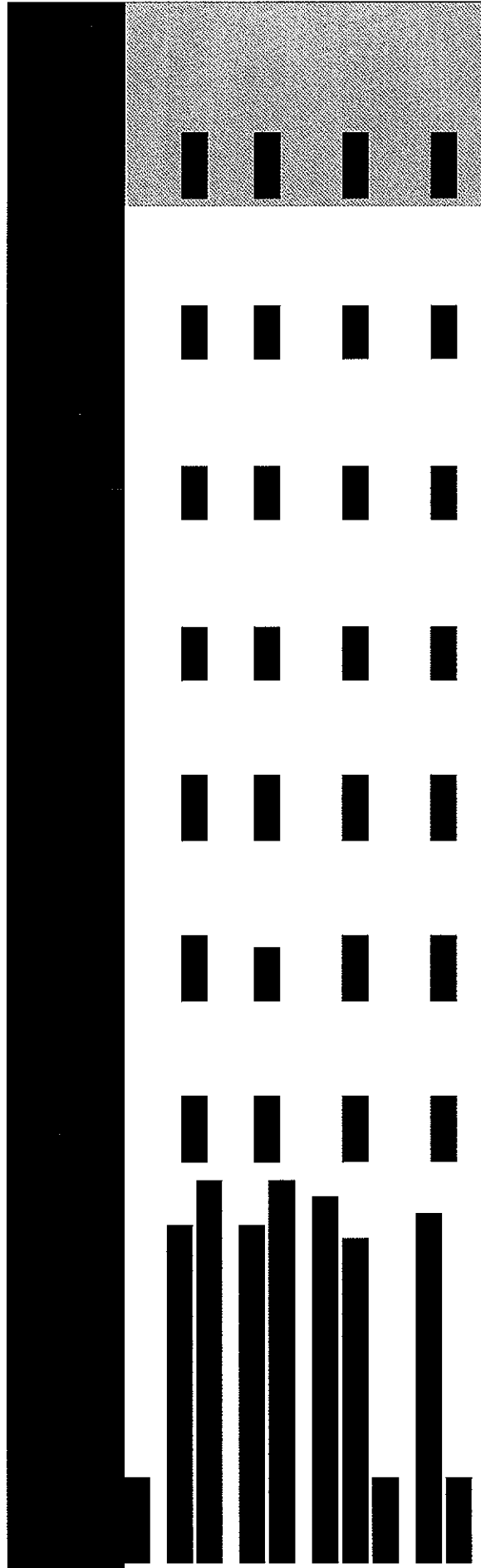
12.1.1.1 Analiza wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano poszczególne warianty oraz wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej dla porównania iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym i leczenia standardowego bez iwabradyny . Zestawienie współczynników inkrementalnych kosztów-efektywności w odniesieniu do QALY dla poszczególnych scenariuszy przedstawiono na rycinie poniżej.

Scenariusz	Opis zmian w odniesieniu do scenariusza podstawowego (BC)	Źródło	Wartość w analizie podstawowej
SA1	Koszty leczenia standardowego na poziomie 100 PLN/m-c	Założenie (rozdział 6.3.7.2)	Koszty leczenia standardowego na poziomie 24,44 PLN/m-c
SA2	Horyzont czasowy badania SHIFT (29 m-cy)	Założenie (rozdział 4)	Horyzont dożywotni
SA3	Stopa dyskontowa 0% na koszty i efekty	AOTM7	Stopa dyskontowa 5% na koszty i 3,5% efekty
SA4	Stopa dyskontowa 5% na koszty i efekty	AOTM7	Stopa dyskontowa 5% na koszty i 3,5% efekty
SA5	Stopa dyskontowa 5% na koszty i 0% na efekty	AOTM7	Stopa dyskontowa 5% na koszty i 3,5% efekty
SA6	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie rozkładu wykładniczego	Założenie (rozdział 6.3.1)	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie modelu Gompertza
SA7	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie rozkładu Weibulla	Założenie (rozdział 6.3.1)	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie modelu Gompertza
SA8	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
SA9	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
SA10	[Redacted]	Założenie (rozdział 6.3.7.4)	Koszt jednostkowy hospitalizacji jako średnia ważona liczbą wystąpień dla procedur E52+D38, E52, E53 i E54
SA11	[Redacted]	Założenie (rozdział 6.3.7.4)	Koszt jednostkowy hospitalizacji jako średnia ważona liczbą wystąpień dla procedur E52+D38, E52, E53 i E54
SA12	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
SA13	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Iwabradyna (Procoralan®) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca
- analiza ekonomiczna



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

12.1.2 Analiza uzupełniająca

Poniżej, w formie tabelarycznej, zestawiono wyniki dotyczące kosztów stosowania iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym i leczenia standardowego bez iwabradyny u chorych z niewydolnością serca i częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min z perspektywy łącznej (NFZ + chory) [REDACTED].

Wyniki z perspektywy łącznej (płatnika publicznego i chorego) związane z dodaniem iwabradyny do leczenia standardowego w leczeniu niewydolności serca nieznacznie różnią się od wyników z perspektywy NFZ [REDACTED] oraz brak wiarygodnych danych dotyczących kosztów ponoszonych przez chorych istotnie wpływających na łączne koszty terapii (innych niż koszty leków). Interpretację wyników dla perspektywy NFZ przedstawiono w rozdziale 7.

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

Wyniki analizy przedstawiono w postaci współczynnika inkrementalnego – kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) uzyskanego dzięki stosowaniu iwabradyny w niewydolności serca (patrz tabela poniżej).

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

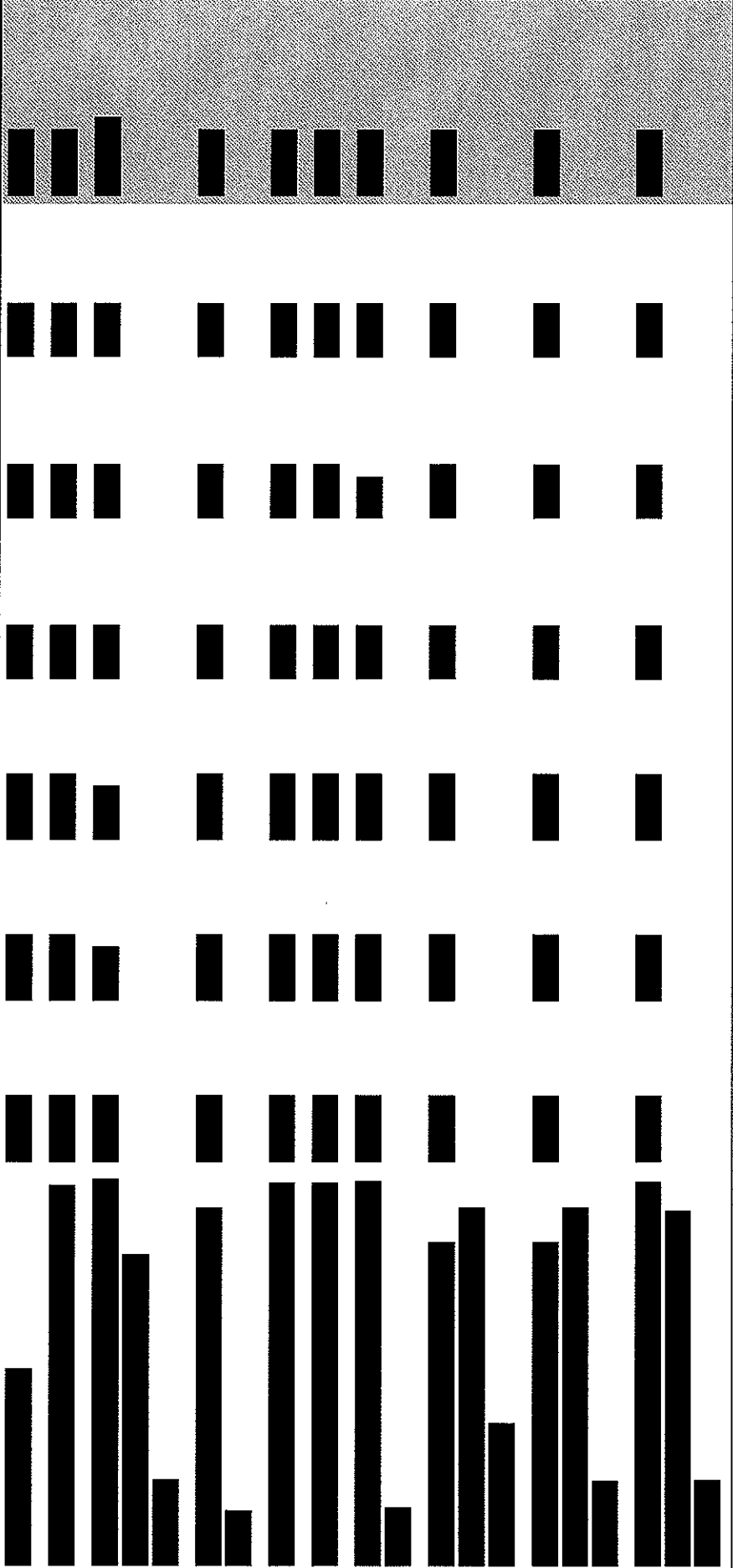
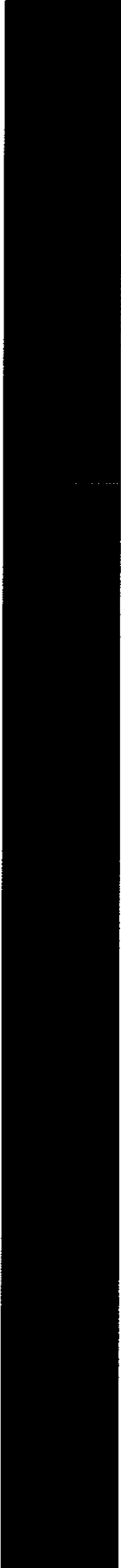
[REDACTED]

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

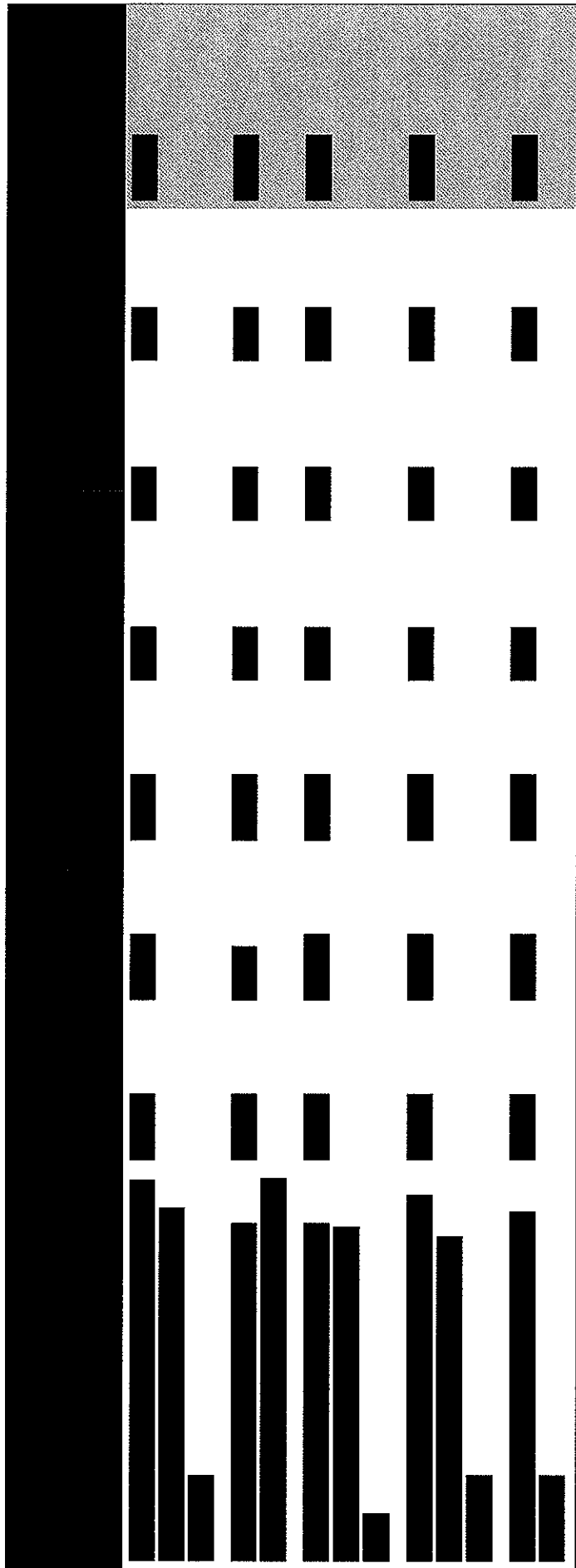
12.1.2.1 Analiza wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano poszczególne warianty oraz wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej, dla porównania iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym i leczenia standardowego bez iwabradyny [REDACTED]. Zestawienie współczynników inkrementalnych kosztów-efektywności w odniesieniu do QALY dla poszczególnych scenariuszy przedstawiono na rycinie poniżej.

Scenariusz	Opis zmian w odniesieniu do scenariusza podstawowego (BC)	Źródło	Wartość w analizie podstawowej
SA1	Koszty leczenia standardowego na poziomie 100 PLN/m-c	Założenie (rozdział 6.3.7.2)	Koszty leczenia standardowego na poziomie 24,44 PLN/m-c
SA2	Horyzont czasowy badania SHIFT (29 m-cy)	Założenie (rozdział 4)	Horyzont dożywotni
SA3	Stopa dyskontowa 0% na koszty i efekty	AOTM7	Stopa dyskontowa 5% na koszty i 3,5% efekty
SA4	Stopa dyskontowa 5% na koszty i efekty	AOTM7	Stopa dyskontowa 5% na koszty i 3,5% efekty
SA5	Stopa dyskontowa 5% na koszty i 0% na efekty	AOTM7	Stopa dyskontowa 5% na koszty i 3,5% efekty
SA6	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie rozkładu wykładniczego	Założenie (rozdział 6.3.1)	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie modelu Gomperta
SA7	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie rozkładu Weibulla	Założenie (rozdział 6.3.1)	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie modelu Gomperta
SA8	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
SA9	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
SA10	[Redacted]	Założenie (rozdział 6.3.7.4)	Koszt jednostkowy hospitalizacji jako średnia ważona liczbą wystąpień dla procedur E52+D38, E52, E53 i E54
SA11	[Redacted]	Założenie (rozdział 6.3.7.4)	Koszt jednostkowy hospitalizacji jako średnia ważona liczbą wystąpień dla procedur E52+D38, E52, E53 i E54
SA12	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
SA13	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Iwabradyna (Procoralan®) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca
- analiza ekonomiczna



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

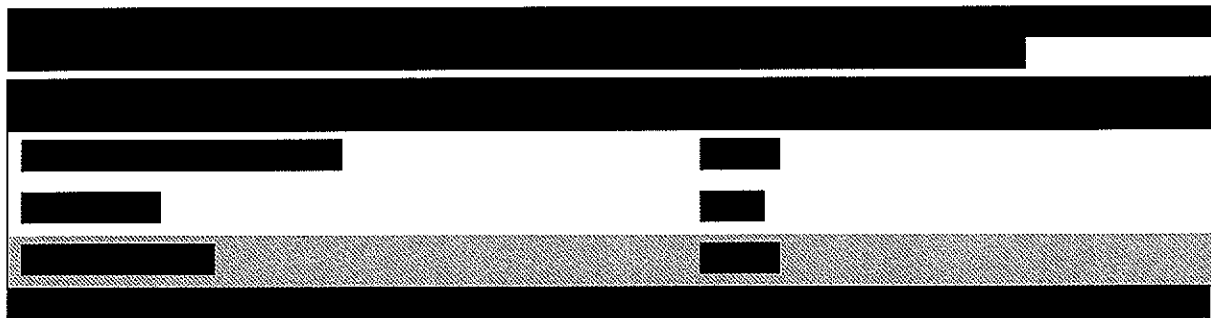
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

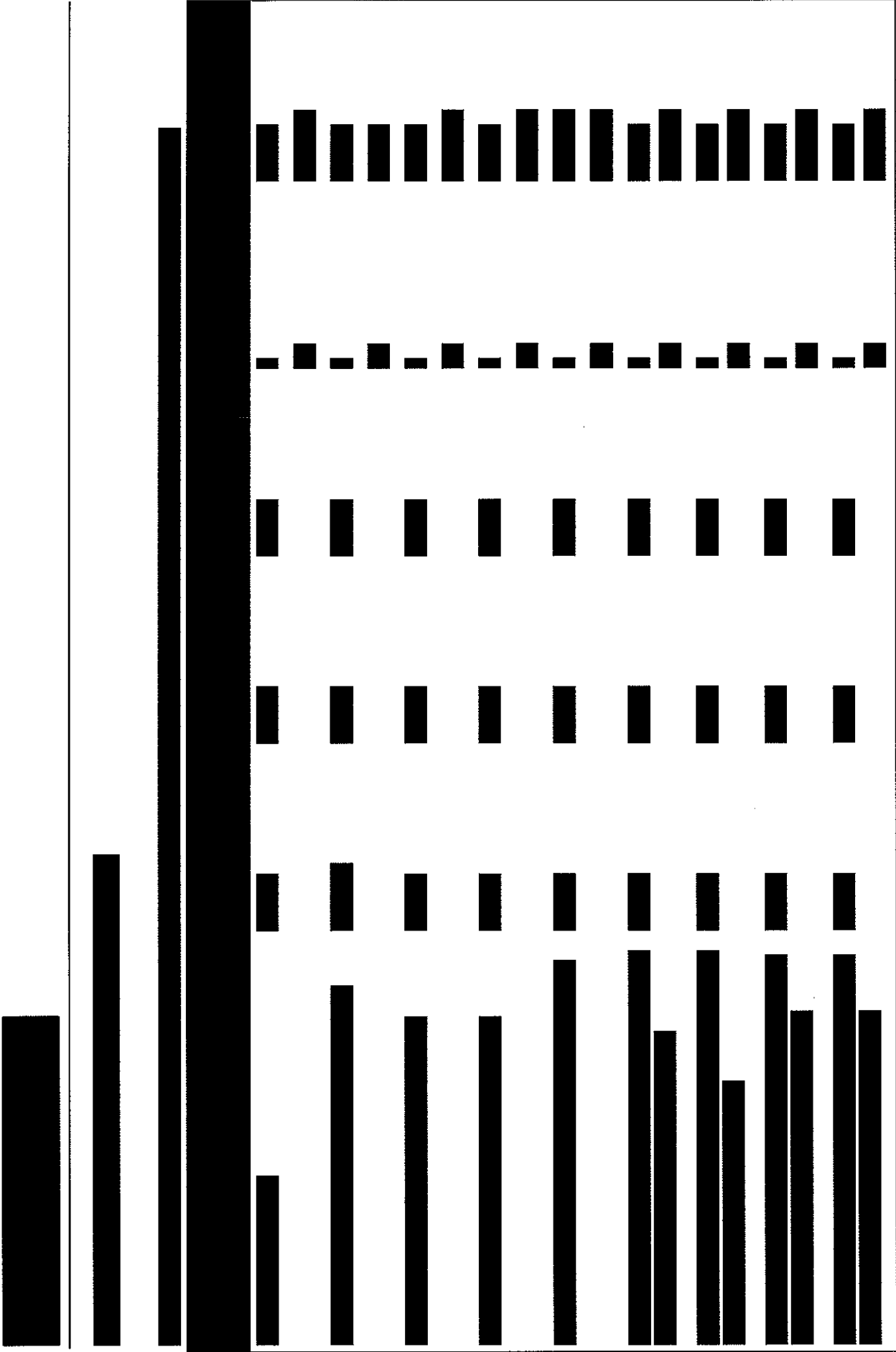
[REDACTED]

A table with a white background and a grey shaded header row. The content is almost entirely redacted with black bars. Only a few small black rectangular marks are visible in the white cells, likely representing redacted data points.

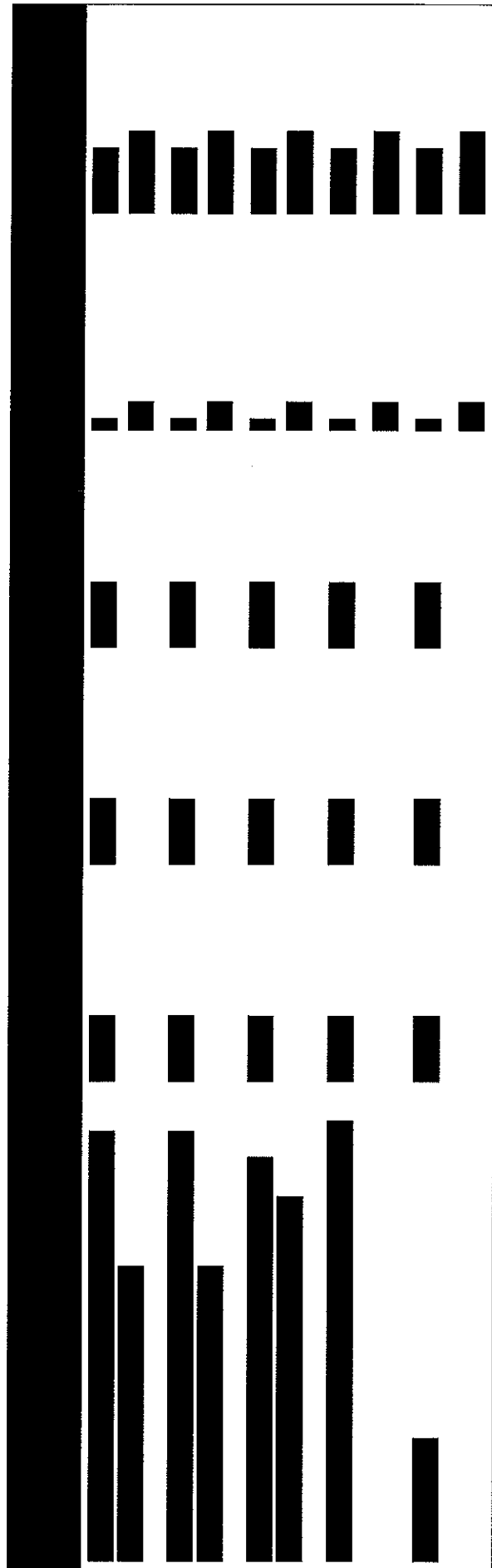
12.2 Analiza progowa

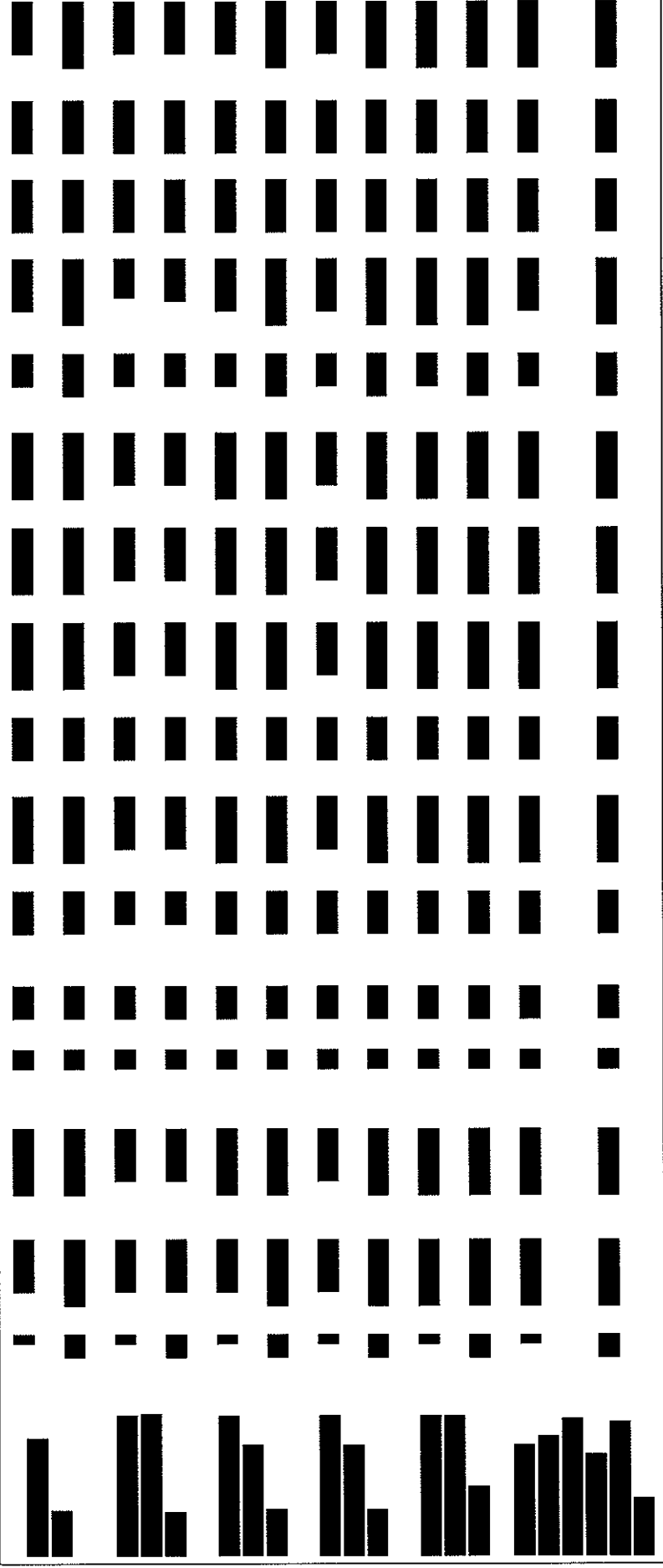
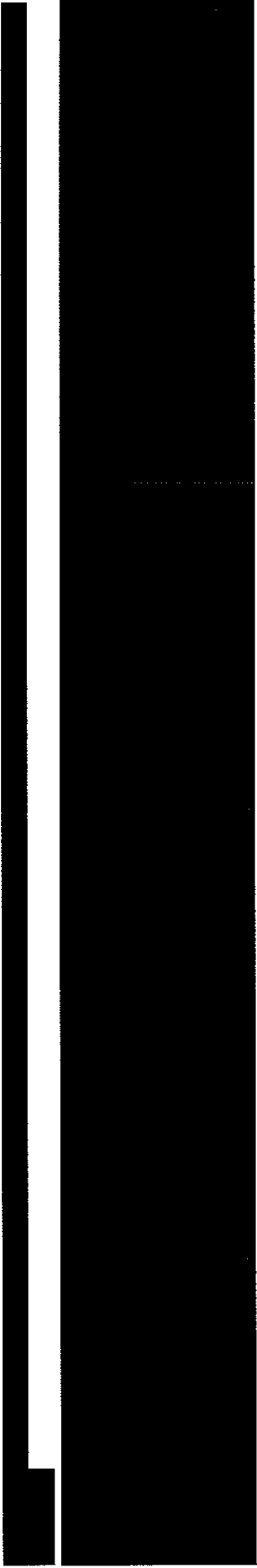
Poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), jak i z perspektywy łącznej (płatnika publicznego i chorego).

A table with a white background, almost entirely redacted with black bars. Only a few small black rectangular marks are visible in the white cells, likely representing redacted data points.

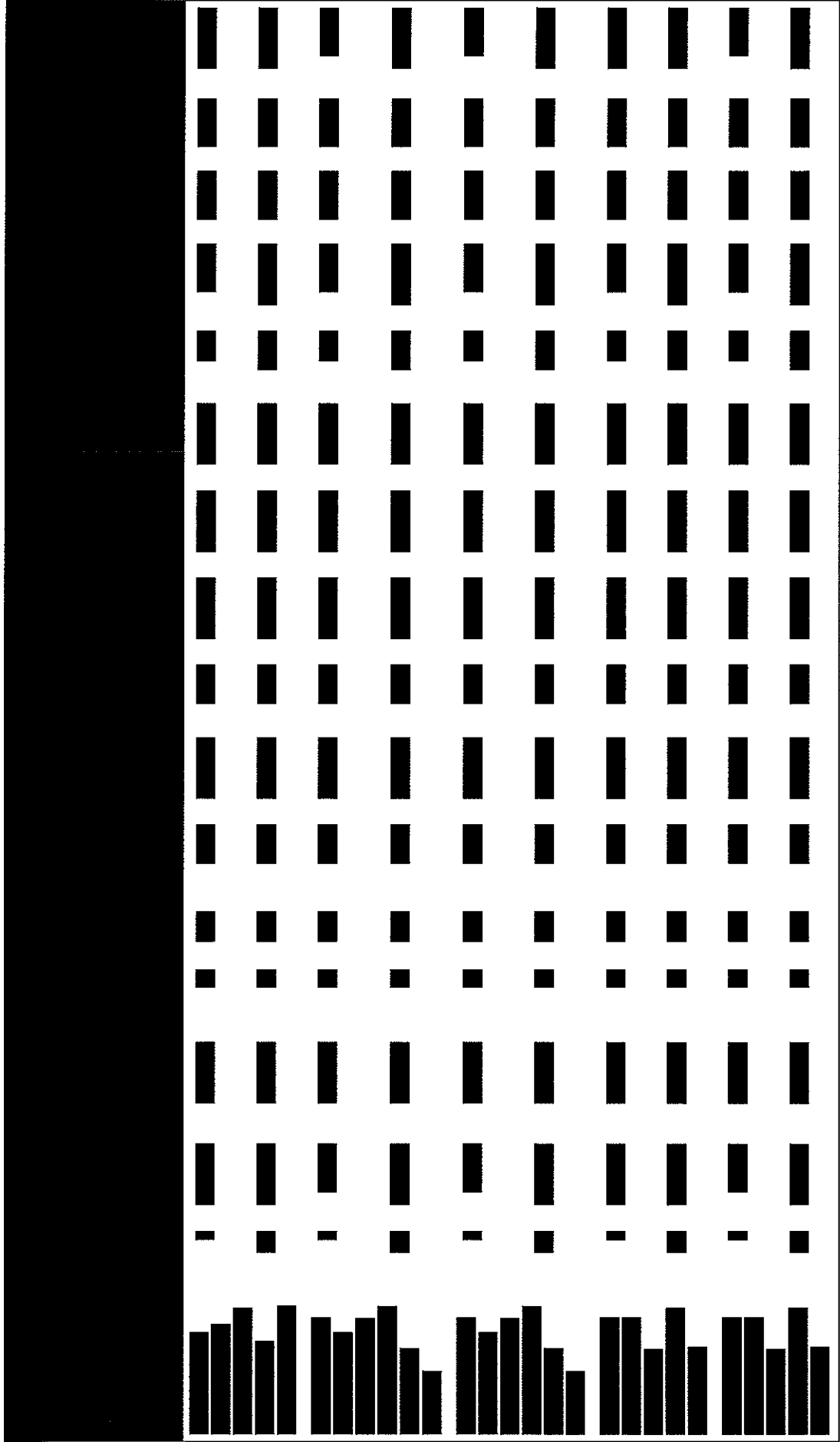


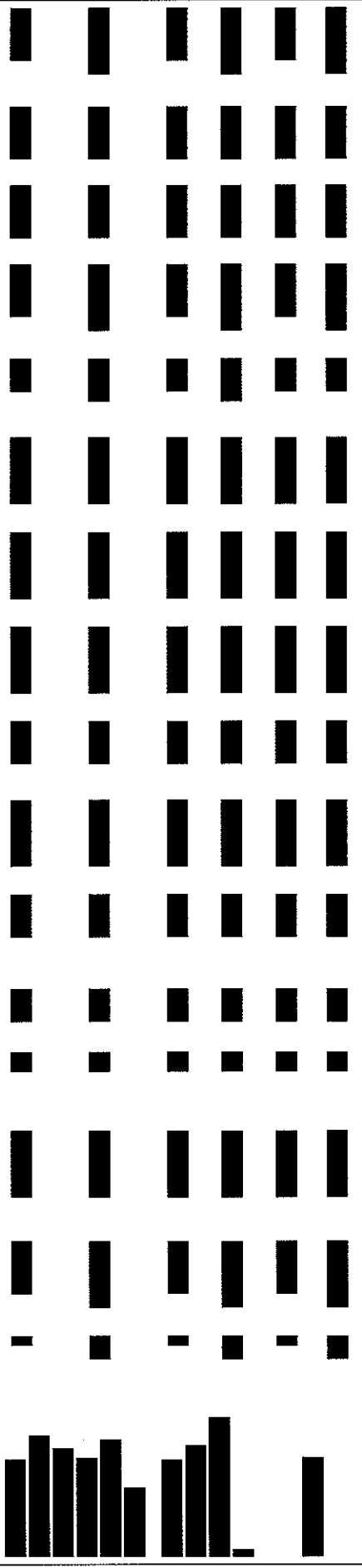
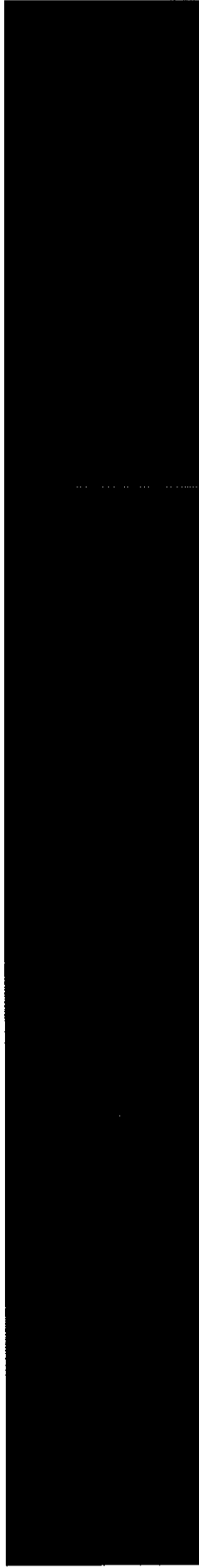
Iwabradyna (Procoralan®) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca
- analiza ekonomiczna

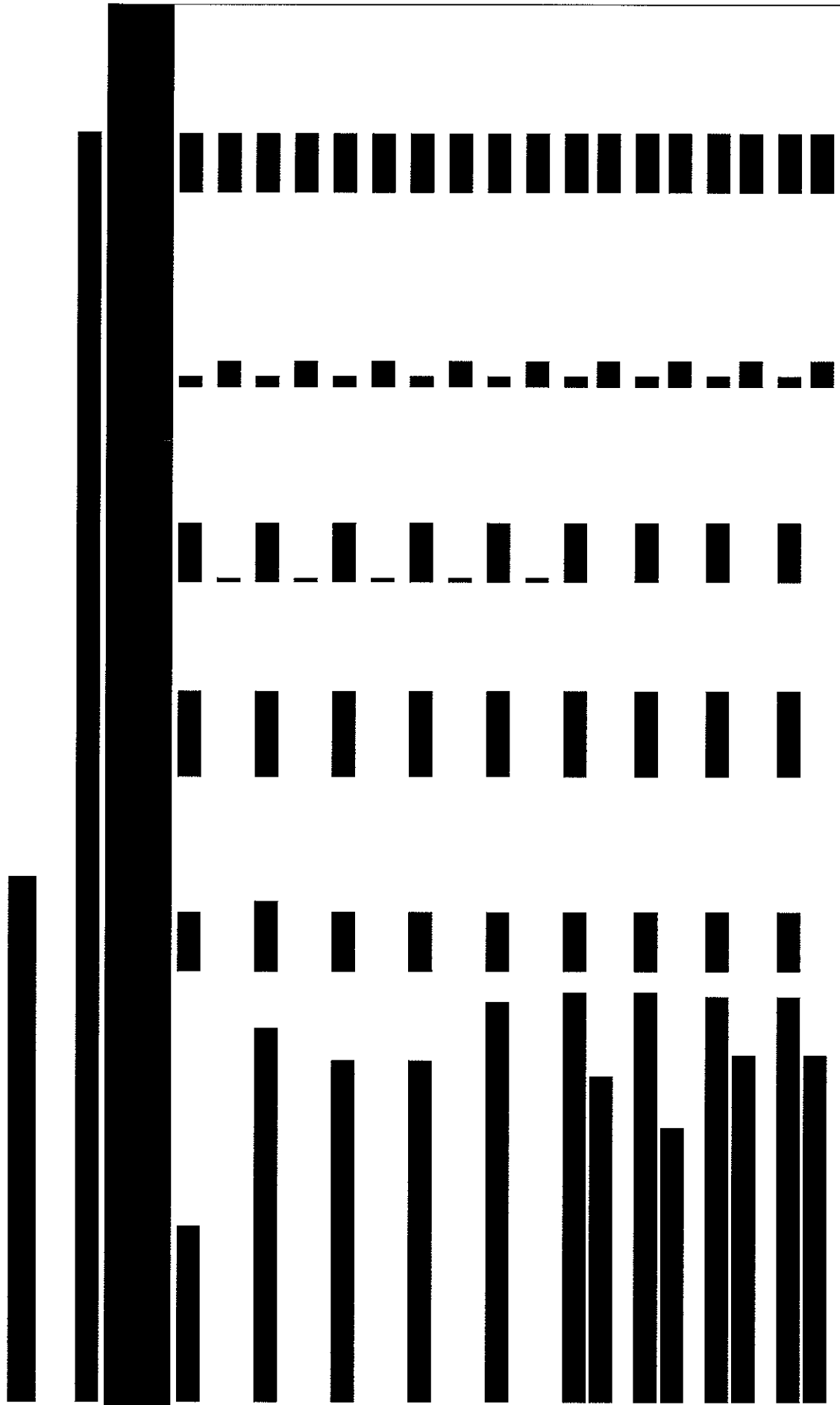


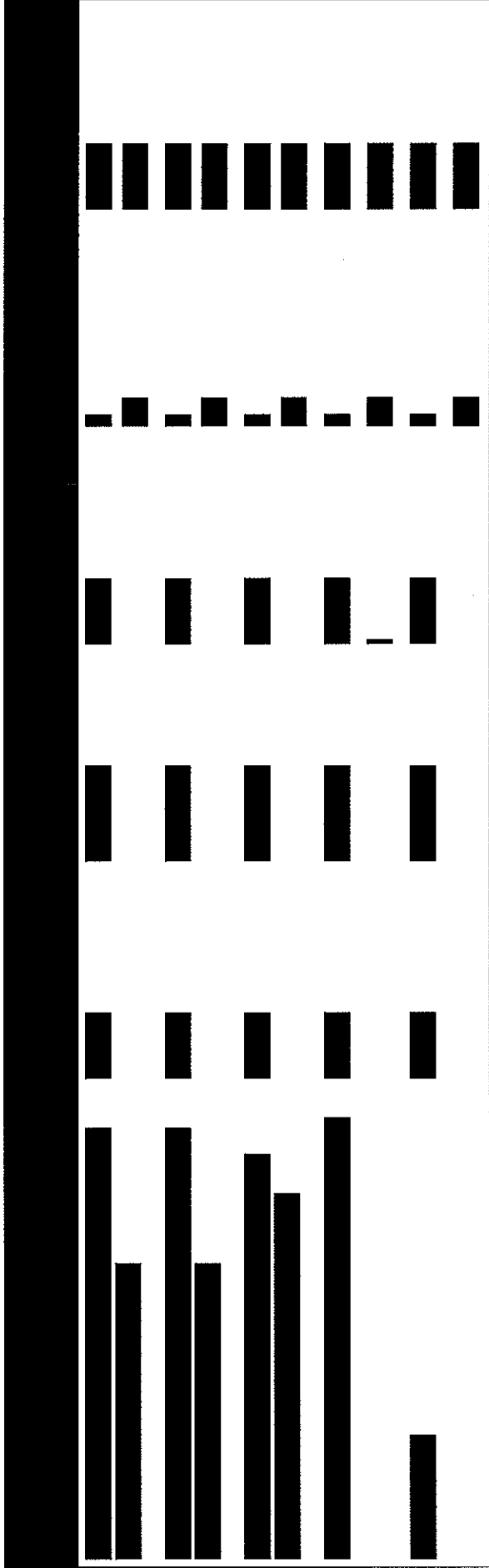


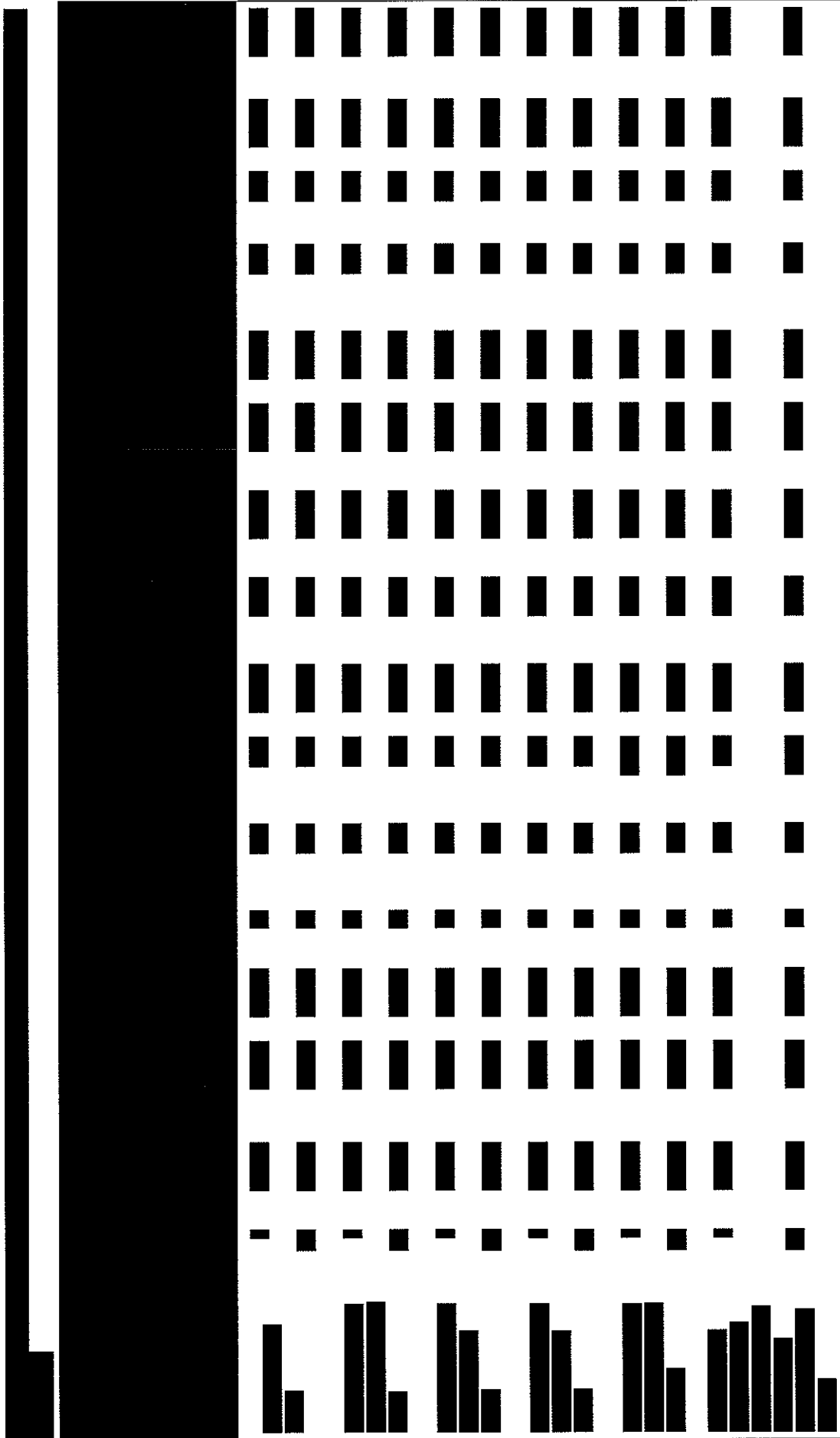
Iwabradyna (Procoralan®) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca
- analiza ekonomiczna

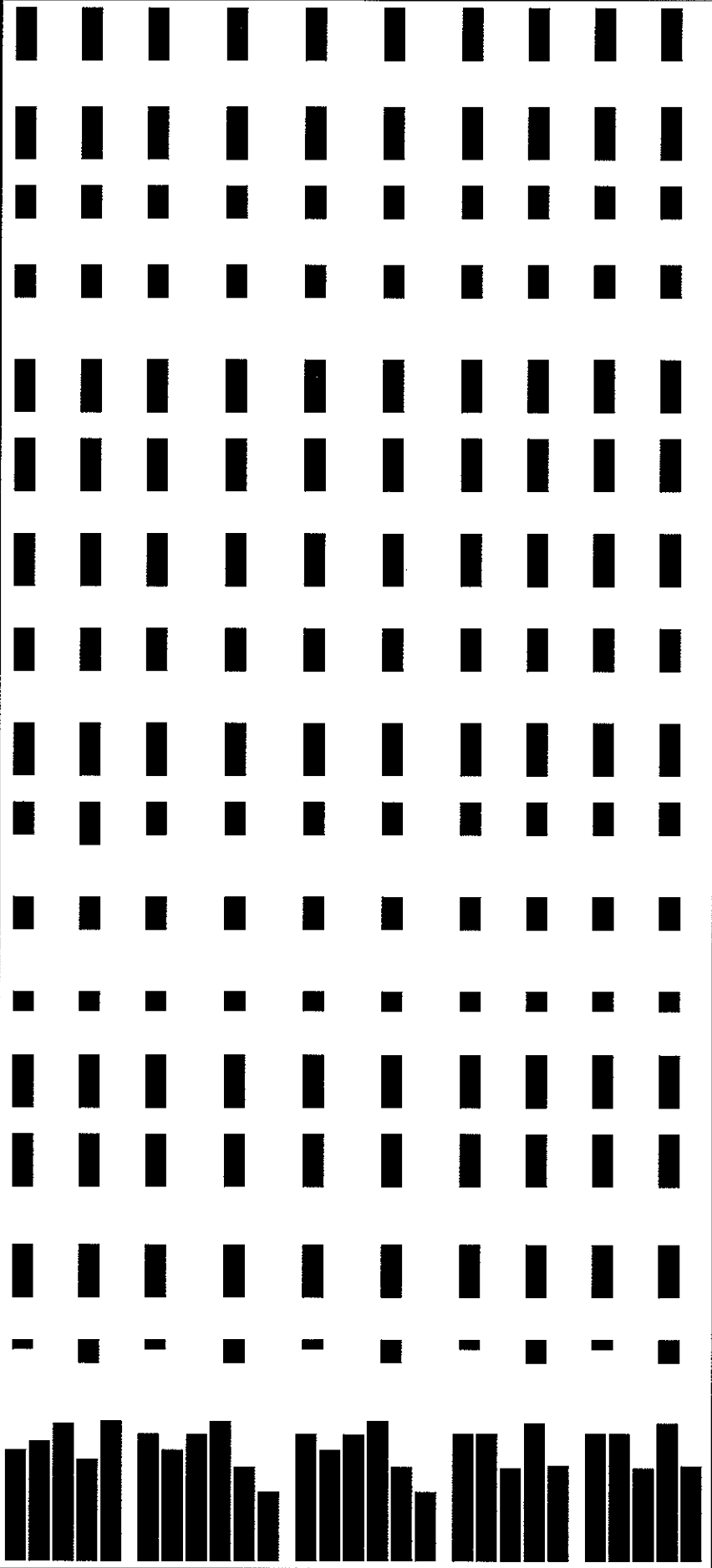
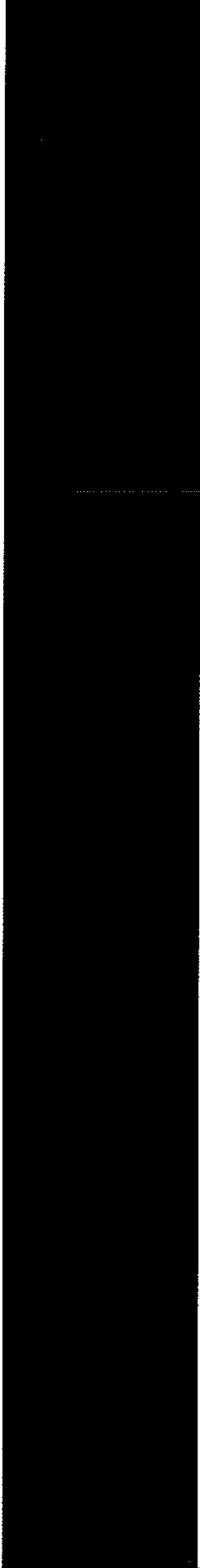




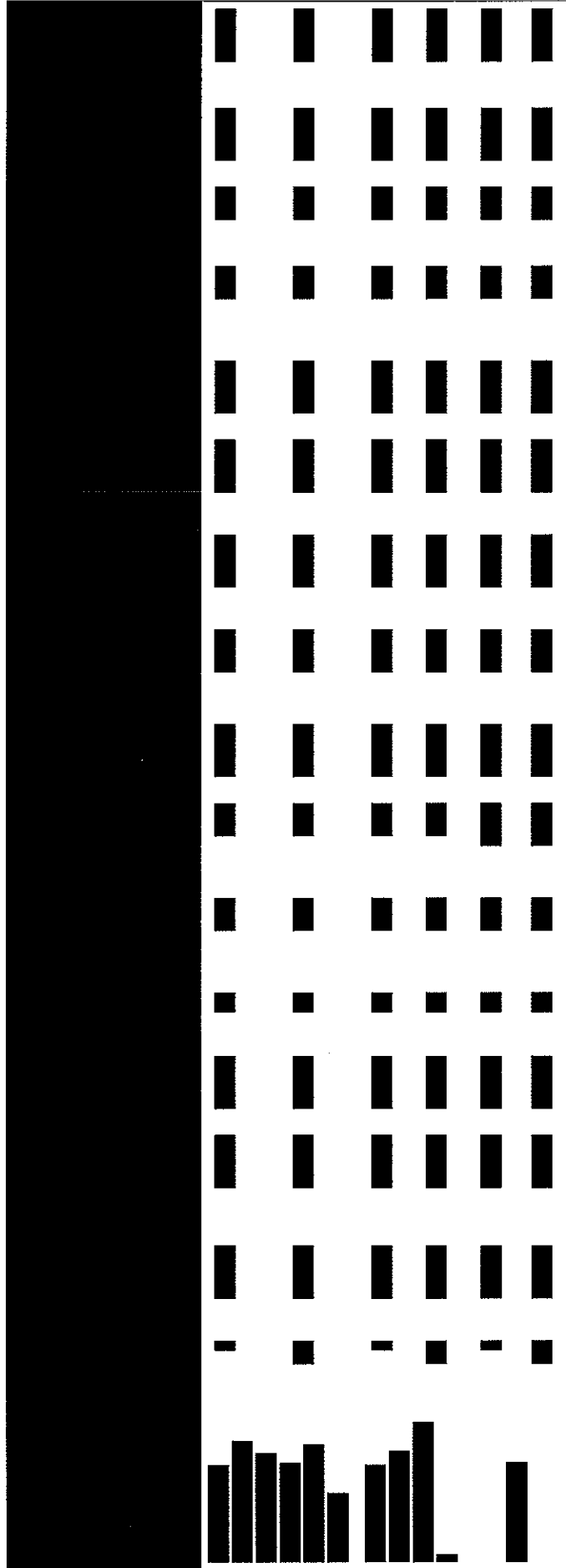


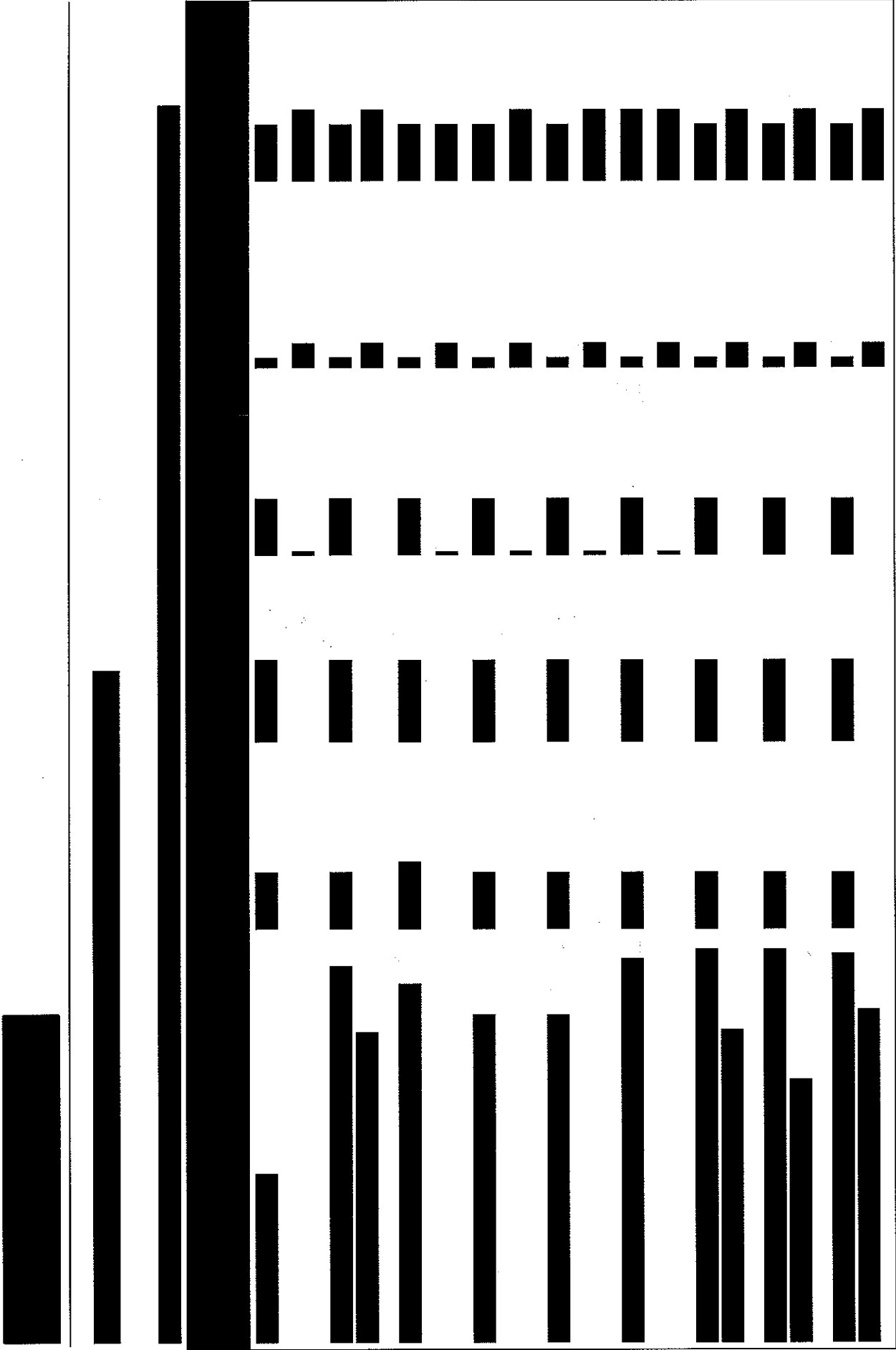




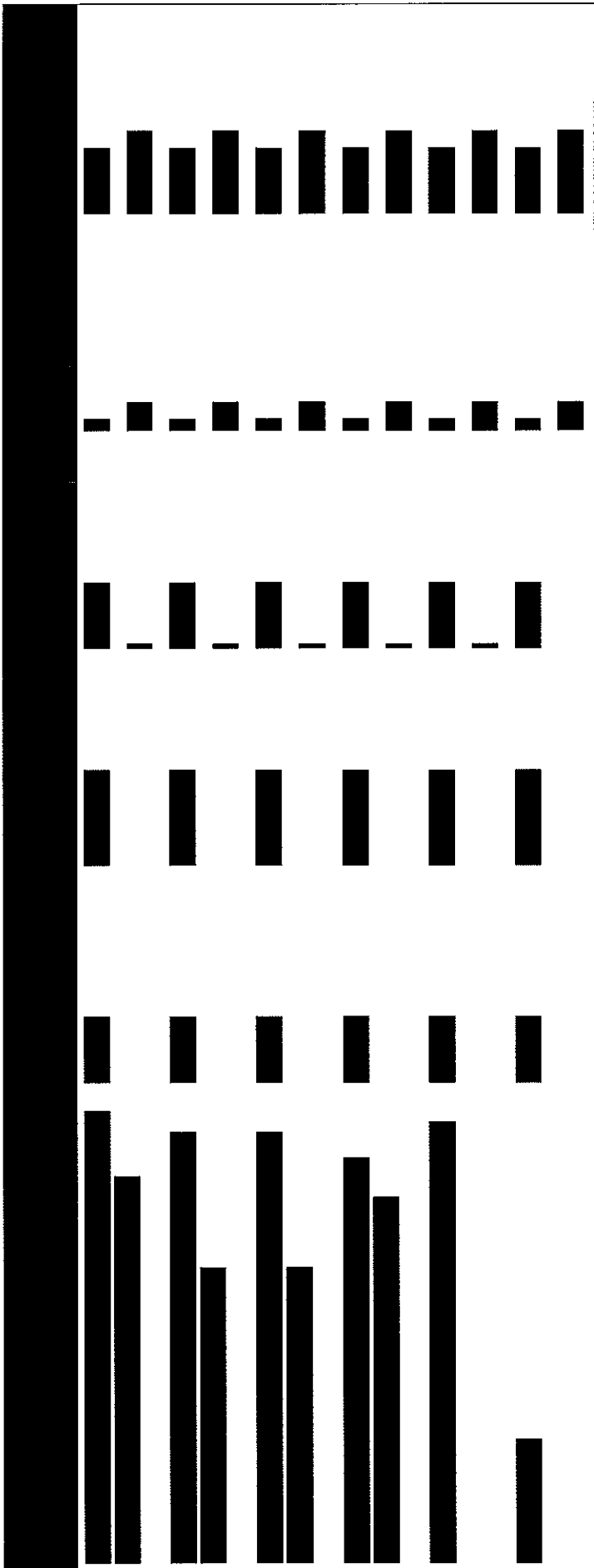


Iwabradyna (Procoralan®) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca
- analiza ekonomiczna

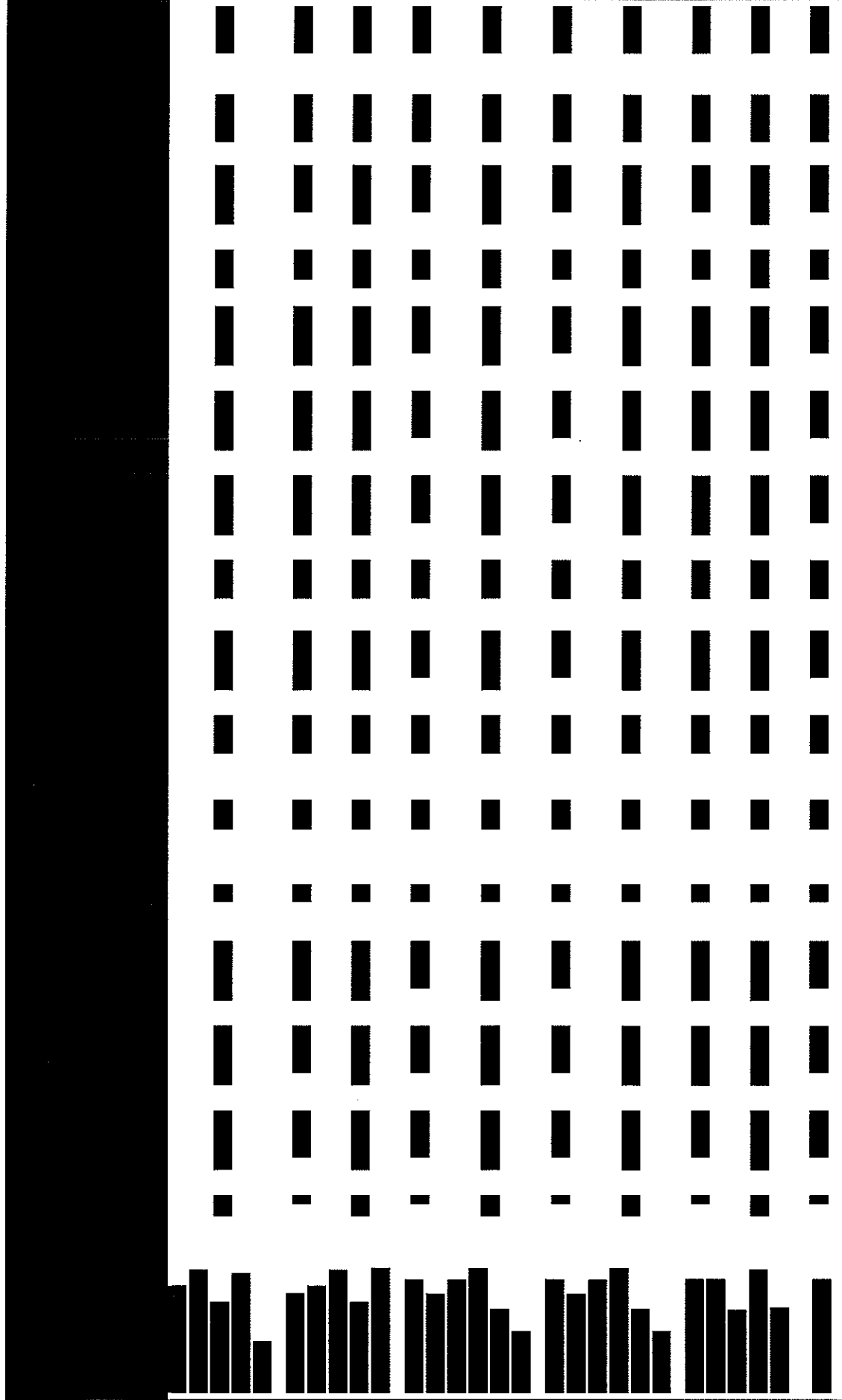


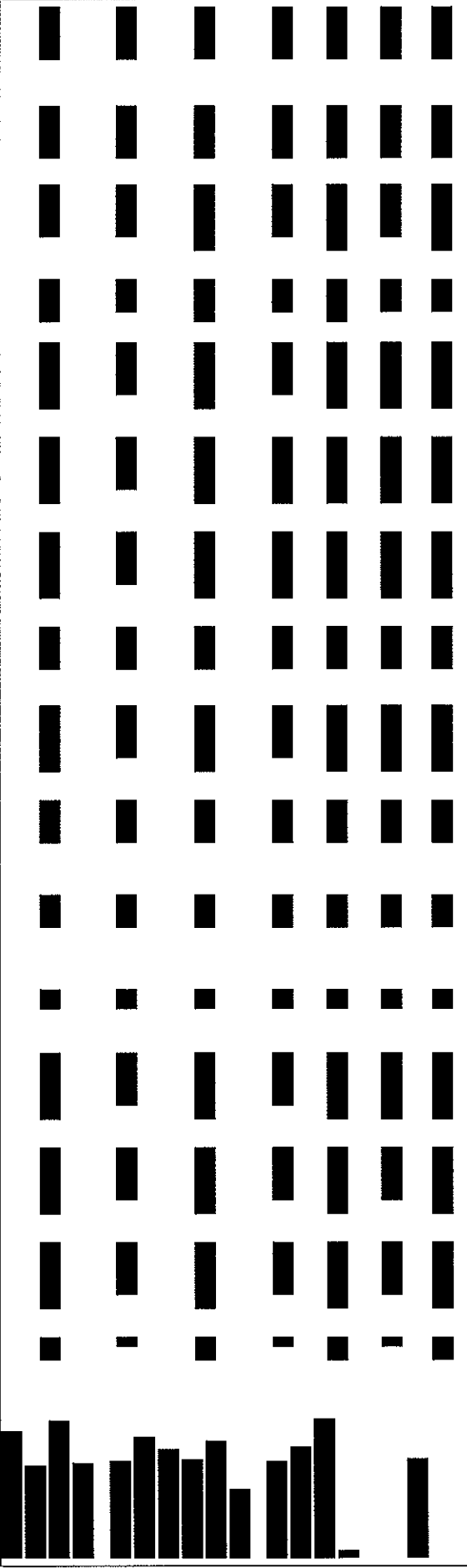
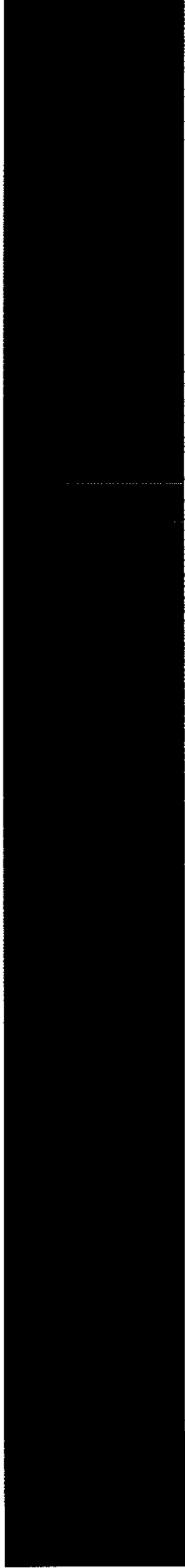


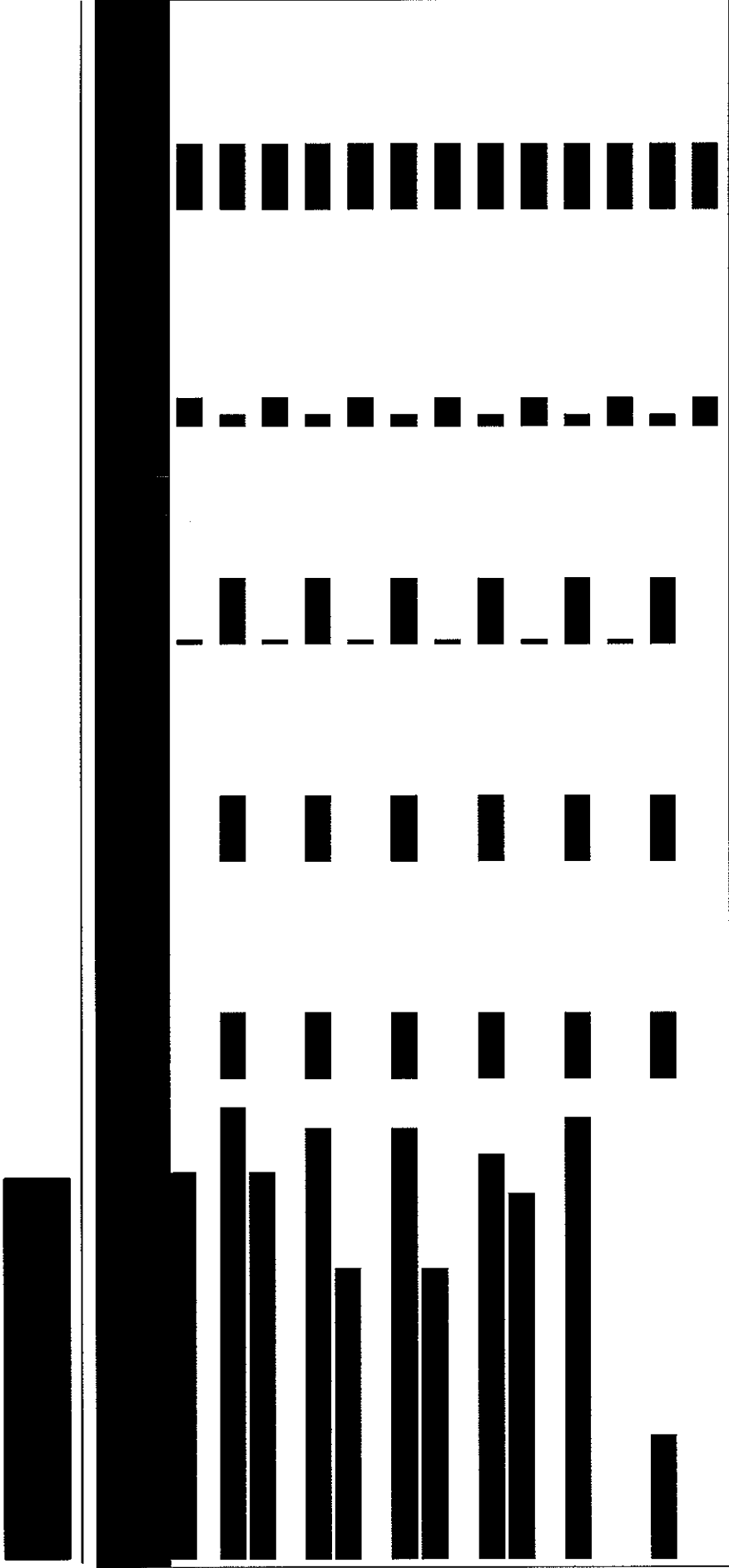
Iwabradyna (Procoralan®) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca
- analiza ekonomiczna

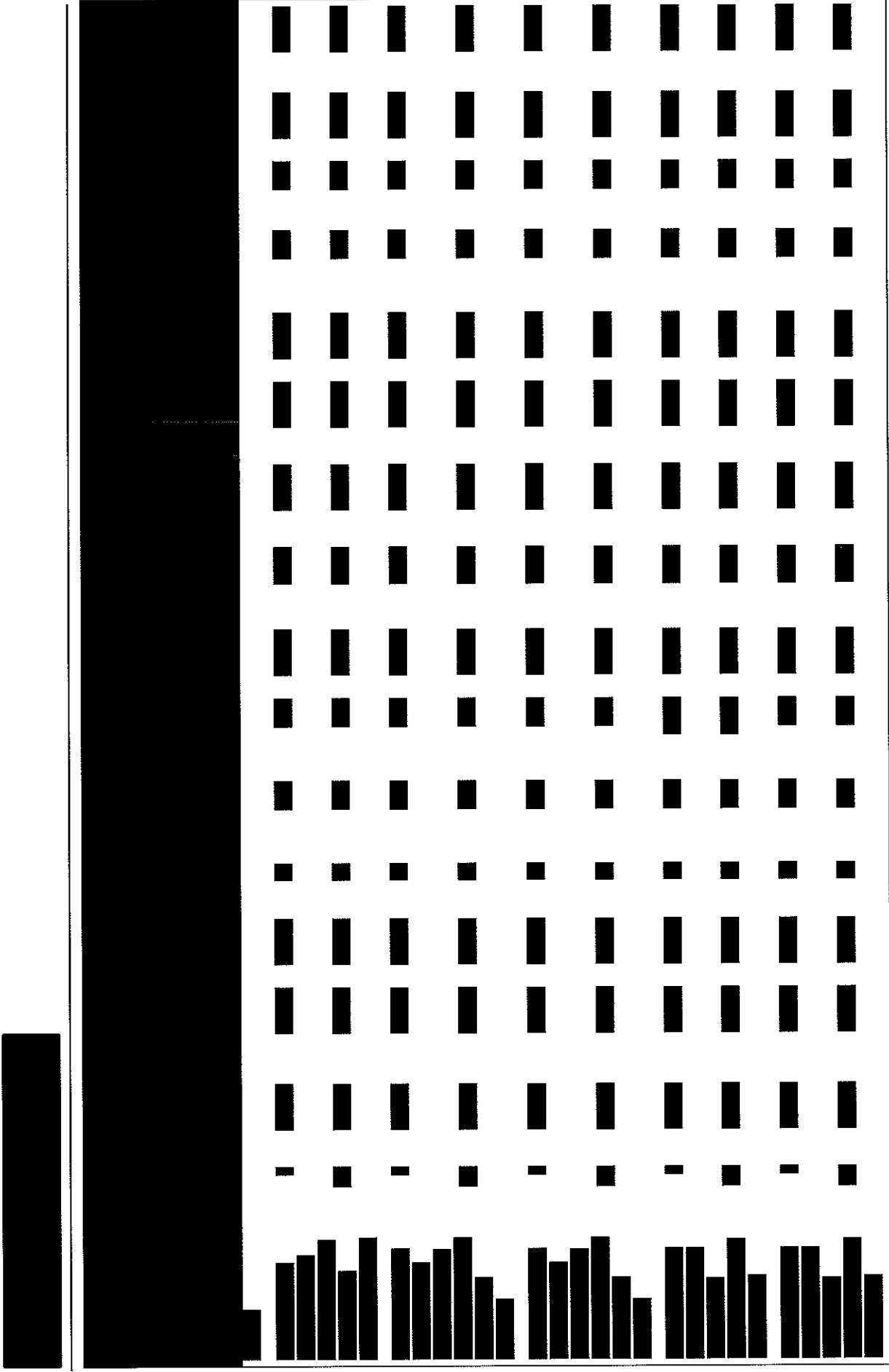


Iwabradyna (Procoralan®) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca
- analiza ekonomiczna









[Redacted content]																												

12.3 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania iwabradyny w leczeniu niewydolności serca przedstawiono w poniższych tabelach, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Elektroniczne systemy baz danych były przeszukiwane z datą odcięcia 23.05.2012 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED].

W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji. Bazę danych *Cost-Effectiveness Analysis Registry* przeszukano używając następujących słów kluczowych: "ivabradine", "procoralan", "coralan", "coraxan", "corlentor".

Tab. 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania iwabradyny w leczeniu niewydolności serca w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 23.05.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	heart failure[mh]	76 479
#2	(heart[tiab] or cardia[tiab] or cardia*[tiab] or myocardial[tiab])	917 898
#3	(failure[tiab] or insufficiency[tiab])	484 399
#4	#2 AND #3	136 753
#5	(heart[tiab] or cardia*[tiab])	799 178
#6	(decomposition[tiab] or incompetence[tiab] or output[tiab])	148 325
#7	#5 AND #6	43 411
#8	cardiac stand still[tiab] or decompensatio cordis[tiab] or insufficentia cordis[tiab] or low output syndrome[tiab]	489
#9	forward failure[tiab] or output failure[tiab]	126
#10	#1 OR #4 OR #7 OR #8 OR #9	194 686
#11	quality of life[mh]	97 922
#12	mortality[mh]	246 095
#13	survival[mh]	3 481
#14	quality of life[tiab] or qol[tiab] or health quality[tiab] or health related quality[tiab] or hrqol[tiab] or hrql[tiab]	118 788
#15	utility[tiab] or utilities[tiab] or mortal*[tiab] or survival[tiab]	930 622

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1 170 065
#17	#10 AND #16	43 641
#18	pharmacoeconomics[mh]	2 320
#19	economic evaluation[tiab] or economic evaluations[tiab]	5 461
#20	cost-effectiveness[tw] or sensitivity analys*[tw]	37 600
#21	Costs and Cost Analysis[mh] or Cost-Benefit Analysis[mh] or Economics[mh] or Models, Economic[mh] or economic evaluation[tw] or Models, Econometric[mh] or Economics, Medical[mh]	454 427
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	471 363
#23	#17 AND #22	1 241
#24	ivabradine[NM]	324
#25	ivabradine[TW]	425
#26	procoralan[TW]	12
#27	coralan[TW]	2
#28	coraxan[TW]	9
#29	corlantor[TW]	2
#30	S 16257[TW]	12
#31	S16257[TW]	2
#32	S 16260[TW]	3
#33	S16260[TW]	0
#34	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	426
#35	#23 AND #34	0

Tab. 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania iwabradyny w leczeniu niewydolności serca w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answer*) do dnia 26.04.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'heart failure'/de	106 807
#2	((heart OR cardia OR cardia? OR myocardial) NEAR/4 (failure OR insufficiency)):ab,ti	171 651
#3	((heart OR cardia OR cardia?) NEAR/4 (decompensation OR incompetence OR output)):ab,ti	50 781
#4	'cardiac stand still':ab,ti OR 'decompensatio cordis':ab,ti OR 'insufficiencia cordis':ab,ti OR 'low output syndrome':ab,ti	679
#5	((forward OR output) NEXT/1 failure):ab,ti	170
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	244 356

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#7	'quality of life'/exp	204 915
#8	'mortality'/exp	536 311
#9	'survival'/exp	454 858
#10	'quality of life':ab,ti OR qol:ab,ti OR 'health quality':ab,ti OR 'health related quality':ab,ti OR hrqol:ab,ti OR hrql:ab,ti	161 502
#11	utility:ab,ti OR utilities:ab,ti OR mortal*:ab,ti OR survival:ab,ti	1 148 570
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	1 636 594
#13	#6 AND #12	64 386
#14	'economic evaluation'/exp	183 009
#15	'pharmacoeconomics'/exp	148 756
#16	'economic evaluation':ab,ti OR 'economic evaluations':ab,ti	7 200
#17	#14 OR #15 OR #16	309 962
#18	#13 AND #17	2 279
#19	'ivabradine'/exp	1 053
#20	ivabradine:ab,ti	666
#21	'procoralan'/exp	1 053
#22	procoralan:ab,ti	31
#23	'coralan'/exp	15
#24	coralan:ab,ti	9
#25	'coraxan'/exp	1 053
#26	coraxan:ab,ti	10
#27	'corlantor'/exp	1 053
#28	corlantor:ab,ti	2
#29	s AND 16257	62
#30	's16257'/exp	1 053
#31	s16257:ab,ti	3
#32	s AND 16260	34
#33	s16260	0
#34	s16260:ab,ti	0
#35	#19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34	1 133
#36	#18 and #35	14

Tab. 71. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania iwabradyny w leczeniu niewydolności serca w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 26.04.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor Heart Failure, this term only	4 753
#2	((heart OR cardia OR cardia? OR myocardial) NEAR/4 (failure OR insufficiency)):ab,ti,kw	9 337
#3	((heart OR cardia OR cardia?) NEAR/4 (decompensation OR incompetence OR output)):ab,ti,kw	3 798
#4	("cardiac stand still" OR "decompensatio cordis" OR "insufficiencia cardis" OR "low output syndrome"):ab,ti,kw	38
#5	((forward OR output) NEAR/1 failure):ab,ti,kw	2
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	12 978
#7	MeSH descriptor Quality of Life, this term only	11 889
#8	MeSH descriptor Quality-Adjusted Life Years, this term only	2 494
#9	MeSH descriptor Heart Failure, this term only with qualifier: MO	870
#10	MeSH descriptor Mortality explode all trees	9 335
#11	MeSH descriptor Survival, this term only	97
#12	MeSH descriptor Survival Analysis explode all trees	12 895
#13	MeSH descriptor Survival Rate, this term only	7 198
#14	("quality of life" OR qol OR "health quality" OR "health related quality" OR hrqol OR hrql):ti,ab,kw	21 910
#15	(utility OR utilities OR mortal* OR survival):ti,ab,kw	55 456
#16	(#7 OR #8 OR (#9 AND OR#10) OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15)	75 814
#17	(#6 AND #16)	4 107
#18	(#17) in NHS Economic Evaluation Database	101
#19	(#17) in Health Technology Assessment Database	1
#20	MeSH descriptor Heart Failure, this term only with qualifier: EC	168
#21	("economic evaluation" OR "economic evaluations"):ti,ab,kw	2 167
#22	#20 OR #21	2 315
#23	#17 AND #22	124
#24	#18 OR #19 OR #23	290
#25	(ivabradine):ti,ab,kw	51
#26	(procoralan):ti,ab,kw	2
#27	(coralan):ti,ab,kw	0

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#28	(coraxan):ti,ab,kw	3
#29	(corlantor):ti,ab,kw	0
#30	(S 16257):ti,ab,kw	3
#31	(S16257):ti,ab,kw	3
#32	(S 16260):ti,ab,kw	0
#33	(S16260):ti,ab,kw	0
#34	(#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33)	57
#35	#24 AND #34	0

Tab. 72. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania iwabradyny w leczeniu niewydolności serca w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination* do dnia 23.05.2012 r.

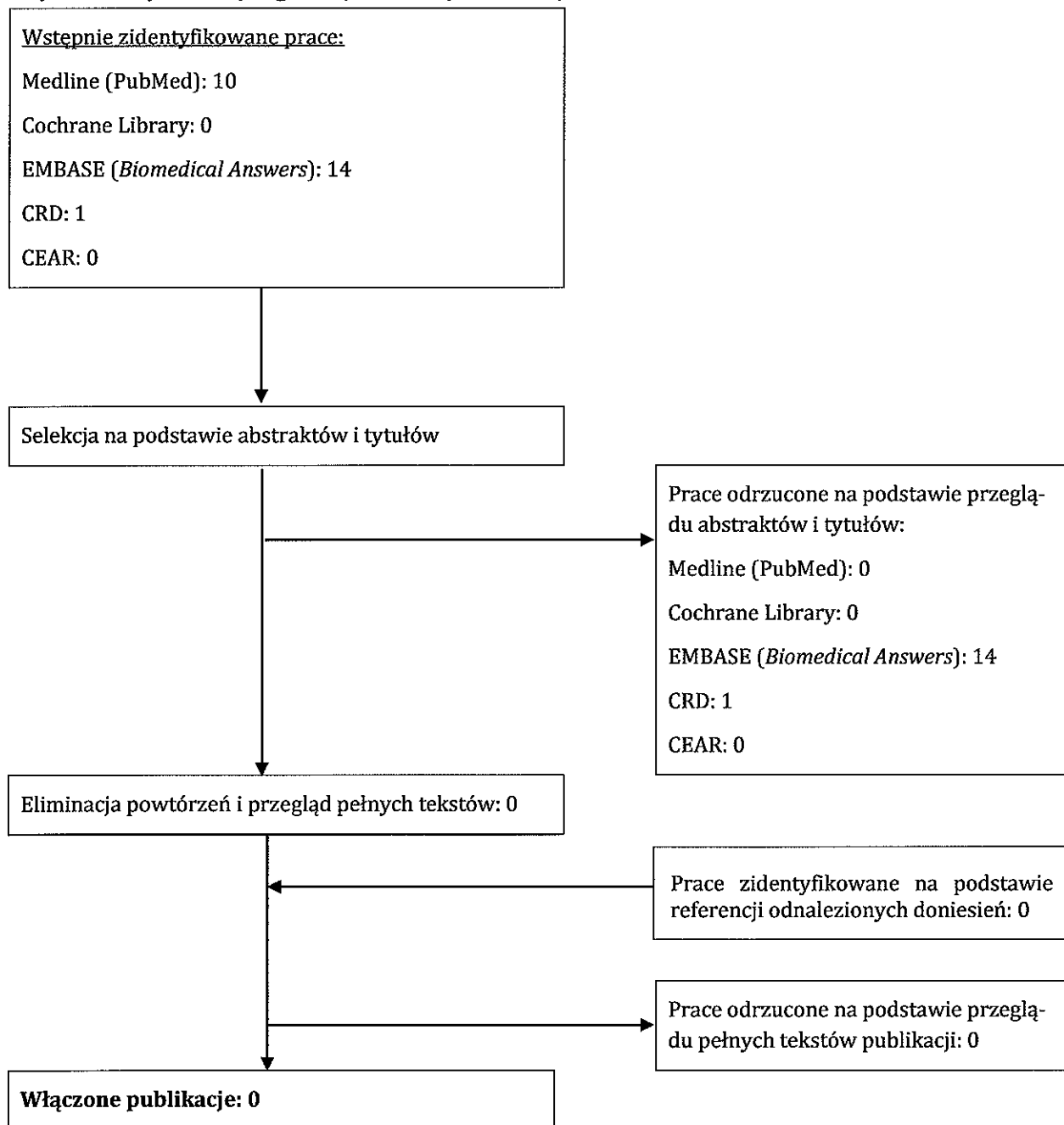
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH DESCRIPTOR Heart Failure EXPLODE ALL TREES	500
#2	heart AND failure	1 347
#3	chf	117
#4	#1 OR #2 OR #3	1 372
#5	ivabradine	2
#6	procoralan	1
#7	coralan	0
#8	coraxan	0
#9	corlantor	0
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2
#11	#4 AND #10	1

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych oceniających stosowanie iwabradyny w populacji chorych z niewydolnością serca.

Dostosowana do warunków brytyjskich analiza ekonomiczna oceniająca stosowanie iwabradyny w populacji chorych z niewydolnością serca została złożona i zweryfikowana przez NICE (wyniki przedstawiono w rozdziale 6.5).1

Diagram wg QUOROM³¹/PRISMA,³² przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, przedstawiono na poniższym rysunku.

Ryc. 24. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych u chorych z niewydolnością serca – (diagram QUOROM³¹/PRISMA³²).



12.4 Przegląd systematyczny danych dotyczących jakości życia

12.4.1 Przegląd pierwotny NICE

12.4.1.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Przeszukiwano następujące bazy danych:

- MEDLINE (Ovid);
- EMBASE (Ovid);
- Cochrane Library;
- NHSEED (baza danych CRD);
- Econlit (Ovid).

Zastosowano następujące kryteria włączenia:

- populacja docelowa: dorośli chorzy z niewydolnością serca;
- typ badania: ogólny pomiar użyteczności (EQ-5D, SF-36, HUI);
- pomiar użyteczności w poszczególnych klasach NYHA;
- pomiar użyteczności uzyskany przy pomocy metody loterii (*Standard Gamble method*, SG) lub metody handlowania czasem (*time trade-off*, TTO).

Kryteria wykluczenia obejmowały:

- badania opublikowane przed rokiem 2000;
- badania w języku innym niż angielski;
- publikacje w formie abstraktów konferencyjnych.

Strategię wyszukiwania publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 73. Strategia wyszukiwania publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca w systemie bazy MEDLINE (Ovid) do dnia 06.01.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	heart failure/ or heart failure, diastolic/ or heart failure, systolic/	74 145
#2	Cardiomyopathy, Dilated/	11 789
#3	Shock, Cardiogenic/	5 679
#4	exp Ventricular Dysfunction/	21 466
#5	Cardiac Output, Low/	5 116
#6	(hf or chf).ti,ab.	26 368
#7	((heart or cardiac or myocardial or coronary) adj2 (failure or decompensation)).ti.	40 596
#8	heart decompensation.ti,ab.	93
#9	((congestive or chronic) adj2 "heart failure").ti,ab.	37 884
#10	((dilated or congestive) adj2 cardiomyopath\$).ti.	5 656
#11	"cardiogenic shock".ti.	2 063
#12	((ventricular or ventricle\$) adj2 (failure or insufficien\$ or dysfunction\$)).ti.	5 097
#13	(("left ventricular" or "left ventricle") adj2 (failure or insufficien\$ or dysfunction\$)).ti,ab.	14 305

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#14	lvsd.ti,ab.	255
#15	or/1-14	142 958
#16	quality of life.ti.	31 396
#17	(hql or hrql or hrqol).ti,ab.	7 054
#18	quality-adjusted life years/	5 271
#19	quality of life index.ti,ab.	927
#20	quality adjusted life year\$.ti,ab.	4 287
#21	(qaly\$ or qald\$ or qale\$).tw.	3 772
#22	qwb.tw.	150
#23	quality of well being.tw.	292
#24	quality of wellbeing.tw.	7
#25	(hui or hui 2 or hui2 or hui 3 or hui3).tw.	721
#26	(time trade off or time tradeoff or tto).tw.	956
#27	(utilit\$ adj2 (value\$1 or cost\$1 or health or analys\$ or index)).ti,ab.	4 270
#28	health state\$1.tw.	2 940
#29	"Value of Life"/	5 190
#30	(hye or healthy year\$1 equivalent\$).ti,ab.	54
#31	standard gamble\$.ti,ab.	588
#32	(euroqol or euroquol or EQ 5D or eq5d).tw.	2 658
#33	visual analog\$ scale\$.tw.	21 993
#34	or/16-33	71 510
#35	15 and 34	928
#36	limit 35 to (english language and yr="2000 -Current")	696

Tab. 74. Strategia wyszukiwania publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca w systemie bazy EMBASE (Ovid) do dnia 06.01.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	*heart failure/ or *acute heart failure/ or *cardiogenic shock/ or diastolic dysfunction/ or *forward heart failure/ or exp *heart ventricle failure/ or *high output heart failure/ or *systolic dysfunction/	50 079
#2	exp *congestive heart failure/	14 263
#3	*congestive cardiomyopathy/	4 509
#4	(hf or chf).ti,ab.	32 228

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#5	((heart or cardiac or myocardial or coronary) adj2 (failure or decompensation)).ti.	40 635
#6	heart decompensation.ti,ab.	40
#7	((congestive or chronic) adj2 "heart failure").ti,ab.	32 832
#8	((dilated or congestive) adj2 cardiomyopath\$.ti.	4 433
#9	"cardiogenic shock".ti.	1 460
#10	((ventricular or ventricle\$) adj2 (failure or insufficien\$ or dysfunction\$)).ti.	4 624
#11	(("left ventricular" or "left ventricle") adj2 (failure or insufficien\$ or dysfunction\$)).ti,ab.	13 165
#12	lvsd.ti,ab.	454
#13	or/1-12	103 670
#14	quality of life.ti.	36 640
#15	(hql or hrql or hrqol).ti,ab.	9 230
#16	quality of life index.ti,ab.	1 028
#17	quality adjusted life year\$.ti,ab.	5 218
#18	(qaly\$ or qald\$ or qale\$).ti,ab.	5 266
#19	qwb.tw.	137
#20	quality of well being.tw.	254
#21	quality of wellbeing.tw.	15
#22	(hui or hui 2 or hui2 or hui 3 or hui3).ti,ab.	768
#23	(time trade off or time tradeoff or tto).ti,ab.	1 054
#24	(utilit\$ adj2 (value\$1 or cost\$1 or health)).ti,ab.	4 896
#25	health state\$1.ti,ab.	3 383
#26	(hye or healthy year\$1 equivalent\$).ti,ab.	40
#27	standard gamble\$.ti,ab.	603
#28	(euroqol or euroquol or EQ 5D or eq5d).ti,ab.	3 910
#29	visual analog\$ scale\$.ti,ab.	24 900
#30	*visual analog scale/	326
#31	or/14-30	75 360
#32	13 and 31	1 118
#33	conference.so.	614 543
#34	conference paper/	429 380
#35	33 or 34	1 042 382

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#36	32 not 35	817
#37	36	817
#38	limit 37 to (English language and yr="2000 -Current")	651

Tab. 75. Strategia wyszukiwania publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 06.01.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor Heart Failure, this term only	4 651
#2	MeSH descriptor Heart Failure, Diastolic, this term only	12
#3	MeSH descriptor Heart Failure, Systolic, this term only	45
#4	MeSH descriptor Cardiomyopathy, Dilated, this term only	416
#5	MeSH descriptor Shock, Cardiogenic, this term only	139
#6	MeSH descriptor Ventricular Dysfunction explode all trees	1 578
#7	MeSH descriptor Cardiac Output, Low, this term only	331
#8	((heart or cardiac or myocardial or coronary) NEXT (failure or decompensation)):ti	5 130
#9	((congestive or chronic) NEXT ("heart failure")):ti,ab	4 099
#10	((dilated or congestive) NEXT cardiomyopath*):ti	294
#11	("cardiogenic shock"):ti	87
#12	((ventricular or ventricle) NEXT (failure or insuffienc* or dysfunction)):ti	447
#13	(lvsd or hf or chf or "heart decompensation"):ti,ab	2 566
#14	((("left ventricular" or "left ventricle") NEXT (failure or insuffienc* or dysfunction*)):ti,ab	943
#15	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	9 741
#16	quality of life:ti	6 259
#17	(hql or hrql or hrqol):ti,ab	1 084
#18	MeSH descriptor Quality-Adjusted Life Years, this term only	2 423
#19	quality of life index:ti,ab	3 191
#20	quality adjusted life year*:ti,ab	1 552
#21	{qaly* or qald* or qale*}:ti,ab	482
#22	(hui or "hui 2" or hui2 or "hui 3" or hui3):ti,ab	68
#23	("time trade off" or "time tradeoff" or tto):ti,ab	107



Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#24	utilit* NEAR/2 value*:ti,ab	53
#25	utilit* NEAR/2 cost*:ti,ab	731
#26	utilit* NEAR/2 health:ti,ab	172
#27	health state*:ti,ab	5 694
#28	MeSH descriptor Value of Life, this term only	142
#29	(hye or "healthy year* equivalent*"):ti,ab	0
#30	standard gamble*:ti,ab	87
#31	(euroqol or euroquol or eq5d or "eq 5d"):ti,ab	656
#32	visual analog* scale*:ti,ab	11 861
#33	(#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32)	29 252
#34	(#15 AND #33)	464
#35	(#34), from 2000 to 2012	360

Tab. 76. Strategia wyszukiwania publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination (NHSEED)* do dnia 06.01.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH DESCRIPTOR Heart Failure EXPLODE ALL TREES	418
#2	MeSH DESCRIPTOR Cardiomyopathy, Dilated EXPLODE ALL TREES	11
#3	MeSH DESCRIPTOR Shock, Cardiogenic EXPLODE ALL TREES	5
#4	MeSH DESCRIPTOR Ventricular Dysfunction EXPLODE ALL TREES	95
#5	MeSH DESCRIPTOR Cardiac Output, Low EXPLODE ALL TREES	19
#6	((((heart or cardiac or myocardial or coronary) NEAR2 (failure or decompensation))):TI	402
#7	(hf or chf):TI	10
#8	(((((congestive or chronic) NEAR2 "heart failure"))))	532
#9	((((dilated or congestive) NEAR2 cardiomyopath*)):TI	2
#10	("cardiogenic shock"):TI	4
#11	(((((ventricular or ventricle*) NEAR2 (failure or insufficien* or dysfunction*)):TI	31
#12	(((((("left ventricle") NEAR2 (failure or insufficien* or dysfunction*))))))	1
#13	(((((("left ventricular") NEAR2 (failure or insufficien* or dysfunc-	137

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#14	tion*)))) (lvsd)	21
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	884
#16	IN NHSEED WHERE PD FROM 2000 TO 2012	60

Tab. 77. Strategia wyszukiwania publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca w systemie bazy Econlit (Ovid) do grudnia 2011 r.

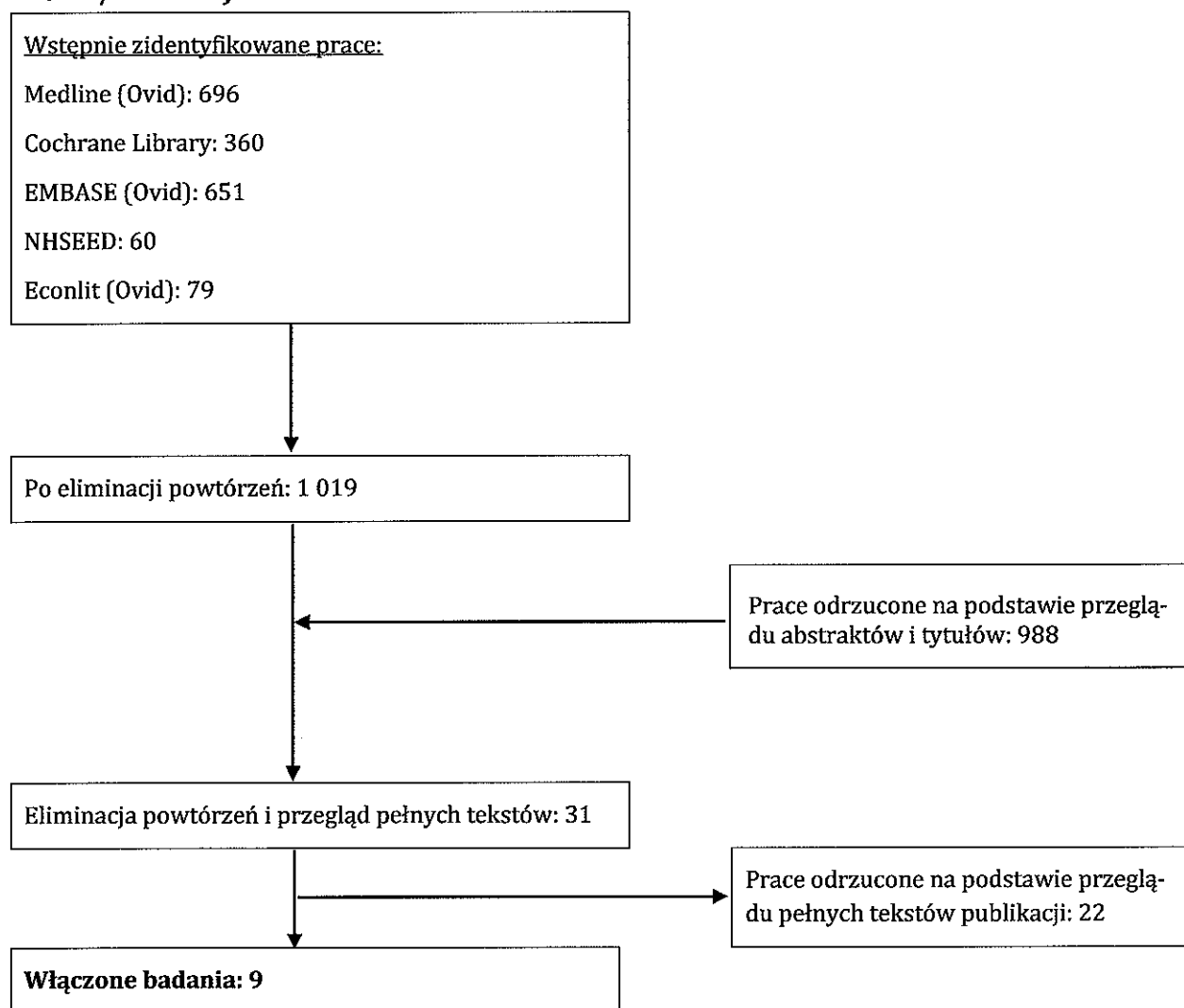
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	((heart or cardiac or myocardial or coronary) adj2 (failure or decompensation)).mp,tw.	53
#2	(chf or hf).mp,tw.	52
#3	((congestive or chronic) adj2 "heart failure").mp,tw.	28
#4	heart decompensation.mp,tw.	0
#5	((dilated or congestive) adj2 cardiomyopath\$).mp,tw.	1
#6	"cardiogenic shock".mp,tw.	0
#7	((ventricular or ventricle\$) adj2 (failure or insufficien\$ or dysfunction\$)).mp,tw.	1
#8	(("left ventricular" or "left ventricle") adj2 (failure or insufficien\$ or dysfunction\$)).mp,tw.	1
#9	lvsd.mp,tw.	0
#10	or/1-9	104
#11	limit 10 to yr="2000 - 2011"	79

12.4.1.2 Wyniki wyszukiwania publikacji

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 31 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM³¹/PRISMA,³² przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, przedstawiono na rysunku 25.

Ostatecznie do części właściwej przeglądu systematycznego zakwalifikowano 9 badań.

Ryc. 25. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca – przegląd NICE (diagram QUOROM³¹/PRISMA³²).



12.4.2 Aktualizacja przeglądu pierwotnego NICE

12.4.2.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Aktualizacja przeglądu obejmowała okres przynajmniej 6 miesięcy przed datą odcięcia stosowaną przez NICE. Zastosowano identyczne kryteria włączenia i wykluczenia publikacji, z wyjątkiem języka publikacji. Poszukiwano publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Ze względu na brak dostępu, nie aktualizowano wyszukiwania w bazie Econlit.

Dodatkowo przeszukano bazę danych *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>) przy użyciu słowa kluczowego "NYHA".

Strategię wyszukiwania publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 78. Strategia wyszukiwania publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 27.04.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Heart Failure[mh] or Heart Failure, Diastolic[mh] or Heart Failure, Systolic[mh]	76 192
#2	Cardiomyopathy, Dilated[mh]	11 904
#3	Shock, Cardiogenic[mh]	5 750
#4	Ventricular Dysfunction[mh] or Ventricular Dysfunction, Right[mh] or Ventricular Dysfunction, Left[mh]	22 007
#5	Cardiac Output, Low[mh]	5 129
#6	hf[tiab] or chf[tiab]	27 852
#7	heart[ti] or cardiac[ti] or myocardial[ti] or coronary[ti]	567 847
#8	failure[ti] or decompensation[ti]	117 952
#9	#7 and #8	44 711
#10	"heart decompensation"[tiab]	97
#11	congestive[tiab] or chronic[tiab]	736 548
#12	"heart failure"[tiab]	92 189
#13	#11 and #12	44 816
#14	dilated[ti] or congestive[ti]	16 949
#15	cardiomyopath*[ti]	22 633
#16	#14 and #15	6 001
#17	"cardiogenic shock"[ti]	2 139
#18	ventricular[ti] or ventricle*[ti]	105 526
#19	failure[ti] or insufficien*[ti] or dysfunction*[ti]	204 944
#20	#18 and #19	9 030
#21	"left ventricular"[tiab] or "left ventricle"[tiab]	132 786
#22	failure[tiab] or insufficien*[tiab] or dysfunction*[tiab]	745 014
#23	#21 and #22	46 807
#24	lvsd[tiab]	
#25	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #9 or #10 or #13 or #16 or #17 or #20 or #23 or #24	165 692
#26	"quality of life"[ti]	33 001
#27	hql[tiab] or hrql[tiab] or hrqol[tiab]	7 601

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#28	quality-adjusted life years[mh]	5 434
#29	"quality of life index"[tiab]	963
#30	"quality adjusted life year*"[tiab]	4 588
#31	qaly*[tw] or qald*[tw] or qale*[tw]	4 032
#32	qwb[tw]	150
#33	"quality of well being"[tw]	266
#34	"quality of wellbeing"[tw]	0
#35	hui[tw] or hui 2[tw] or hui2[tw] or hui 3[tw] or hui3[tw]	776
#36	"time trade off"[tw] or "time tradeoff"[tw] or tto[tw]	1 011
#37	utilit*[tiab]	99 367
#38	value[tiab] or values[tiab] or cost[tiab] or costs[tiab] or health[tiab] or analys*[tiab] or index[tiab]	4 435 153
#39	#37 and #38	46 435
#40	"health state*"[tw]	2 099
#41	Value of Life[mh]	5 201
#42	hye[tiab] or healthy year* equivalent*[tiab]	39
#43	"standard gamble*"[tiab]	596
#44	euroqol[tw] or euroquol[tw] or EQ 5D[tw] or eq5d[tw]	2 888
#45	"visual analog* scale*"[tw]	9 238
#46	#26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45	102 129
#47	#25 and #46	1 645
#48	#47 Limits: Publication Date from 2011/07/01 to 2012/05/01	154

Tab. 79. Strategia wyszukiwania publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answer*) do dnia 27.04.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'heart failure'/exp OR 'acute heart failure'/exp OR 'cardiogenic shock'/exp OR 'diastolic dysfunction'/exp OR 'forward heart failure'/exp OR 'heart ventricle failure'/exp OR 'high output heart failure'/exp OR 'systolic dysfunction'/exp	243 384
#2	'congestive heart failure'/exp	68 739
#3	'congestive cardiomyopathy'/exp	15 947
#4	hf:ab,ti OR chf:ab,ti	38 653
#5	((heart OR cardiac OR myocardial OR coronary) NEAR/2 (failure	57 397

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	OR decompensation)):ti	
#6	'heart decompensation':ab,ti	114
#7	((congestive OR chronic) NEAR/2 'heart failure'):ab,ti	49 637
#8	((dilated OR congestive) NEAR/2 cardiomyopath*):ti	7 178
#9	'cardiogenic shock':ti	2 868
#10	((ventricular OR ventricle*) NEAR/2 (failure OR insufficien* OR dysfunction*)):ti	6 824
#11	(('left ventricular' OR 'left ventricle') NEAR/2 (failure OR insufficien* OR dysfunction*)):ab,ti	19 380
#12	lvsd:ab,ti	476
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	287 106
#14	'quality of life':ti	43 163
#15	hql:ab,ti OR hrql:ab,ti OR hrqol:ab,ti	9 980
#16	'quality of life index':ab,ti	1 190
#17	'quality adjusted life year':ab,ti OR 'quality adjusted life years':ab,ti	5 887
#18	qaly*:ab,ti OR qald*:ab,ti OR qale*:ab,ti	6 007
#19	qwb	175
#20	'quality of well being'	296
#21	'quality of wellbeing'	17
#22	hui:ab,ti OR 'hui 2':ab,ti OR hui2:ab,ti OR 'hui 3':ab,ti OR hui3:ab,ti	1 829
#23	'time trade off':ab,ti OR 'time tradeoff':ab,ti OR 'tto':ab,ti	1 231
#24	(utilit* NEAR/2 (value OR values OR cost OR costs OR health)):ab,ti	5 706
#25	'health state':ab,ti OR 'heart states':ab,ti	2 866
#26	hye:ab,ti OR 'healthy year equivalent':ab,ti OR 'healthy years equivalent':ab,ti OR 'healthy year equivalents':ab,ti OR 'healthy years equivalents':ab,ti	66
#27	'standard gamble':ab,ti OR 'standard gambles':ab,ti	666
#28	euroqol:ab,ti OR euroquol:ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti OR eq5d:ab,ti	4 302
#29	'visual analog scale':ab,ti OR 'visual analogue scale':ab,ti OR 'visual analog scales':ab,ti OR 'visual analogue scales':ab,ti	28 793
#30	'visual analog scale' /exp	25 595
#31	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR	97 300

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	#30	
#32	#13 AND #31	1 824
#33	#32 AND ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim)	410
#34	#32 NOT #33	1 414
#35	#34 AND [embase]/lim AND [2011-2012]/py	172

Tab. 80. Strategia wyszukiwania publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 27.04.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor Heart Failure, this term only	4 751
#2	MeSH descriptor Heart Failure, Diastolic, this term only	15
#3	MeSH descriptor Heart Failure, Systolic, this term only	50
#4	MeSH descriptor Cardiomyopathy, Dilated, this term only	418
#5	MeSH descriptor Shock, Cardiogenic, this term only	141
#6	MeSH descriptor Ventricular Dysfunction explode all trees	1 604
#7	MeSH descriptor Cardiac Output, Low, this term only	332
#8	((heart or cardiac or myocardial or coronary) NEXT (failure or decompensation)):ti	5 226
#9	((congestive or chronic) NEXT ("heart failure")):ti,ab	4 165
#10	((dilated or congestive) NEXT cardiomyopath*):ti	298
#11	("cardiogenic shock"):ti	89
#12	((ventricular or ventricle) NEXT (failure or insuffienc* or dysfunction)):ti	451
#13	(lvsd or hf or chf or "heart decompensation"):ti,ab	2 663
#14	((("left ventricular" or "left ventricle") NEXT (failure or insuffienc* or dysfunction*)):ti,ab	951
#15	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	9 930
#16	quality of life:ti	6 379
#17	(hql or hrql or hrqol):ti,ab	1 125
#18	MeSH descriptor Quality-Adjusted Life Years, this term only	2 493
#19	quality of life index:ti,ab	3 334
#20	quality adjusted life year*:ti,ab	1 617
#21	(qaly* or qald* or qale*):ti,ab	495
#22	(hui or "hui 2" or hui2 or "hui 3" or hui3):ti,ab	70

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#23	("time trade off" or "time tradeoff" or tto):ti,ab	109
#24	utilit* NEAR/2 value*:ti,ab	53
#25	utilit* NEAR/2 cost*:ti,ab	748
#26	utilit* NEAR/2 health:ti,ab	176
#27	health state*:ti,ab	5 793
#28	MeSH descriptor Value of Life, this term only	142
#29	(hye or "healthy year* equivalent*"):ti,ab	0
#30	standard gamble*:ti,ab	88
#31	(euroqol or euroquol or eq5d or "eq 5d"):ti,ab	698
#32	visual analog* scale*:ti,ab	12 199
#33	(#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32)	30 035
#34	(#15 AND #33)	485
#35	(#34), from 2011 to 2012	44

Tab. 81. Strategia wyszukiwania publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca w systemie bazy Centre for Reviews and Dissemination (NHSEED) do dnia 27.04.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH DESCRIPTOR Heart Failure EXPLODE ALL TREES	500
#2	MeSH DESCRIPTOR Cardiomyopathy, Dilated EXPLODE ALL TREES	14
#3	MeSH DESCRIPTOR Shock, Cardiogenic EXPLODE ALL TREES	8
#4	MeSH DESCRIPTOR Ventricular Dysfunction EXPLODE ALL TREES	100
#5	MeSH DESCRIPTOR Cardiac Output, Low EXPLODE ALL TREES	20
#6	((((heart or cardiac or myocardial or coronary) NEAR2 (failure or decompensation))):TI	437
#7	(hf or chf):TI	11
#8	(((((congestive or chronic) NEAR2 "heart failure"))))	561
#9	(((((dilated or congestive) NEAR2 cardiomyopath*)):TI	3
#10	("cardiogenic shock"):TI	5
#11	(((((ventricular or ventricle*) NEAR2 (failure or insufficien* or dysfunction*)):TI	33
#12	(((((("left ventricle") NEAR2 (failure or insufficien* or dysfunction*))))))	2

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#13	((("left ventricular") NEAR2 (failure or insufficien* or dysfunction*))))	146
#14	(lvsd)	16
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	961
#16	(#15) IN NHSEED	357
#17	(#16) WHERE PD FROM 01/07/2011 TO 01/05/2012	17

12.4.2.2 Wyniki wyszukiwania publikacji

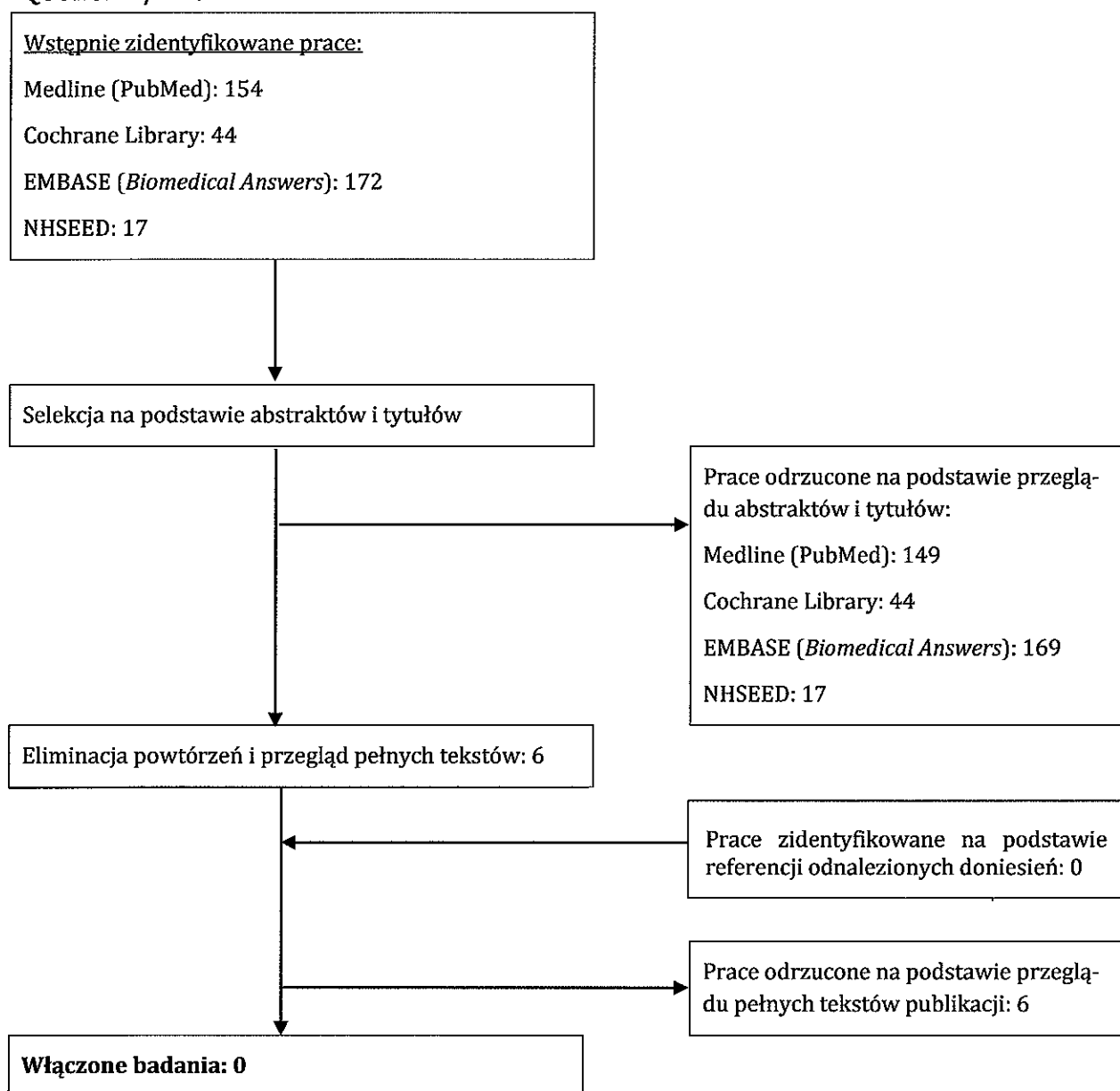
Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 6 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM³¹/PRISMA,³² przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, przedstawiono na rysunku 26.

Ostatecznie w wyniku aktualizacji przeglądu NICE nie odnaleziono dodatkowych publikacji oceniających jakość życia w zależności od klasy NYHA.

Listę włączonych publikacji przedstawiono w aneksie 12.4.3.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 12.4.4.

Ryc. 26. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca – aktualizacja przeglądu NICE (diagram QUOROM³¹/PRISMA.³²)



12.4.3 Spis publikacji włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Alehagen 2008	Alehagen U, Rahmqvist M, Paulsson T, Levin LA. Quality-adjusted life year weights among elderly patients with heart failure. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2008 Oct;10(10):1033-9.
2	Bennett 2002	Bennet SJ, Oldridge NB, Eckert GJ, Embree JL, Browning S, Hou N, Deer M, Murray MD. Discriminant properties of commonly used quality of life measures in heart failure. <i>Qual Life Res.</i> 2002 Jun;11(4):349-59.
3	Eurich 2006	Eurich DT, Johnson JA, Reid KJ, Spertus JA. Assessing responsiveness of generic and specific health related quality of life measures in heart failure. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2006 Nov 24;4:89.
4	Gohler 2009	Göhler A, Geisler BP, Manne JM, Kosiborod M, Zhang Z, Weintraub WS, Spertus JA, Gazelle GS, Siebert U, Cohen DJ. Utility estimates for decision-analytic modeling in chronic heart failure--health states based on New York Heart Association classes and number of rehospitalizations. <i>Value Health.</i> 2009 Jan-Feb;12(1):185-7.
5	Havranek 2004	Havranek EP, Simon TA, L'Italien G, Smitten A, Hauber AB, Chen R, Lapuerta P. The relationship between health perception and utility in heart failure patients in a clinical trial: results from an OVERTURE substudy. <i>J Card Fail.</i> 2004 Aug;10(4):339-43.
6	Kirsch 2000	Kirsch J, McGuire A. Establishing health state valuations for disease specific states: an example from heart disease. <i>Health Econ.</i> 2000 Mar;9(2):149-58.
7	Kurtalic 2011	Kurtalic S, Barakovic F, Kusljugic Z, Ljuca F, Tabakovic M, Halilovic D. Assessment of quality of life in patients with heart failure in relation to severity of the clinical features. <i>Acta Medica Saliniana</i> (2011) 40:1 (25-29).
8	Pressler 2011	Pressler SJ, Eckert GJ, Morrison GC, Murray MD, Oldridge NB. Evaluation of the Health Utilities Index Mark-3 in heart failure. <i>J Card Fail.</i> 2011 Feb;17(2):143-50.
9	Soriano 2010	Soriano N, Ribera A, Marsal JR, Brotons C, Cascant P, Permanyer-Miralda G; IC-QoL study investigators. Improvements in health-related quality of life of patients admitted for heart failure. The HF-QoL study. <i>Rev Esp Cardiol.</i> 2010 Jun;63(6):668-76.

12.4.4 Spis publikacji wykluczonych z przeglądu

W poniższej tabeli przedstawiono publikacje wykluczone z przeglądu podczas aktualizacji przeglądu NICE.

Tab. 82. Spis publikacji wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Pihl E, Cider A, Strömberg A, Fridlund B, Mårtensson J. Exercise in elderly patients with chronic heart failure in primary care: effects on physical capacity and health-related quality of life.	brak oceny jakości życia w poszczególnych klasach NYHA

Iwabradyna (Procoralan®) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca
- analiza ekonomiczna

2	Kontodimopoulos N, Argiriou M, Theakos N, Niakas D. The impact of disease severity on EQ-5D and SF-6D utility discrepancies in chronic heart failure. <i>Eur J Health Econ.</i> 2011 Aug;12(4):383-91.	brak oceny jakości życia w poszczególnych klasach NYHA
3	Höfer S, Saleem A, Stone J, Thomas R, Tulloch H, Oldridge N. The MacNew Heart Disease Health-Related Quality of Life Questionnaire in patients with angina and patients with ischemic heart failure. <i>Value Health.</i> 2012 Jan;15(1):143-50.	brak oceny jakości życia w poszczególnych klasach NYHA
4	Małecka B, Zabek A, Lelakowski J, Małecki J. [Change of quality of life and NYHA class in patients with advanced heart failure and permanent atrial fibrillation after 12-months period from upgrade of pacing system]. <i>Pol Merkur Lekarski.</i> 2012 Jan;32(187):9-13. Polish.	brak oceny jakości życia w poszczególnych klasach NYHA
5	Naveiro-Rilo JC, Díez-Juárez MA, Flores-Zurutuza L, Rodríguez-García MA, Rebollo-Gutiérrez F, Romero Blanco A. [Quality of life in patients with heart failure: the perspective of primary health care.] <i>Gac Sanit.</i> 2012 Feb 17. [Epub ahead of print]	brak pełnego tekstu
6	Dankner R, Burya-Sa'adon L, Geulayov G, Kobalyov A, Drory Y. [Health-related quality of life of Israeli heart patients according to the MacNew heart disease specific instrument]. <i>Harefuah.</i> 2011 Oct;150(10):760-4, 816. Hebrew	artykuł w języku hebrajskim

12.4.5 Opis włączonych publikacji

Tab. 83. Publikacje opisujące jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca.

Badanie	Populacja	Rekrutacja	Interwencje	Pomiar HRQL	Liczelbność populacji*	Stopień niewydolności serca wg NYHA	Wyniki (SD) [CI]
Alehagen 2008	osoby starsze z objawami niewydolności serca (w tym: duszność, obrzęk obwodowy i zmęczenie); Szwecja	chorzy leczeni w klinice podstawowej opieki zdrowotnej w wiejskiej gminie w południowo-wschodniej części Szwecji (1995-1996)	bd	SF-36 i TTO	323	I-III oraz sI-sIV (samozakwalifikowani)	TTO: I=0,75 [0,72-0,78]; II=0,71 [0,66-0,74]; III=0,56 [0,49-0,63]; sI=0,77 [0,74-0,80]; sII=0,68 [0,65-0,72]; sIIIa=0,61 [0,55-0,68]; sIIIb+sIV=0,50 [0,38-0,62]
Bennett 2002	chorzy z niewydolnością serca z LVIDD \geq 5,5 lub FSS \leq 18% lub LVEF \leq 40% lub uogólnionymi zaburzeniami ruchu ścian komory; USA	chorzy z kliniki kardiologicznej związanej ze szpitalem miejskim	bd	SF-12, CHQ, LHFQ	211	I-IV	SF-12 komponent fizyczny: I=45,86; II=33,45; III=27,96; IV=24,80; komponent psychiczny: I=52,99; II=48,12; III=40,95; IV=38,83
Eurich 2006	chorzy z niewydolnością serca z LVEF $<$ 40% od 30 lat; USA i Kanada	chorzy rekrutowani przez Cardiovascular Outcomes Research Consortium w 14	-	EQ5D-UK, EQ5D-US, EQ-VAS, KCCQ, RAND12	298	I-IV	poprawa NYHA: UK: +2=-0,79(0,14); +1=0,70(0,24); 0=0,71(0,22); -1=0,65(0,25) US: +2=0,82(0,06); +1=0,77(0,16); 0=0,77(0,16);

Badanie	Populacja	Rekrutacja	Interwencje	Pomiar HRQL	Liczebność populacji*	Stożek niewydolności serca wg NYHA	Wyniki (SD) [CI]
		ośrodkach w USA i Kanadzie					-1=0,74(0,17) VAS; +2=77,50(10,61); +1=62,10(21,32); 0=65,74(20,62); -1=60,38(22,31)
Gohler 2009	subpopulacja chorych z niewydolnością serca z jednoośrodkowego, randomizowanego badania EPHEBUS	dane uzyskane z badania EPHEBUS	antagoniści aldosteronu, eplerenon	EQ-5D	1 395	I-IV	I= 0,855 [0,845-0,864]; II=0,771 [0,761-0,781]; III=0,673 [0,665-0,690]; IV=0,532 [0,480-0,584]
Havranek 2004	subpopulacja chorych z niewydolnością serca z badania OVERTURE; USA i Kanada	badacze z 68 wybranych ośrodków zostali poproszeni o kontakt z chorymi włączonymi do badania	omparitrat vs enalapril	TTO, VAS, DASI	153	II-IV	TTO: II = 0,82 (0,24); III-IV = 0,70 (0,34)
Kirsch 2000	chorzy z niewydolnością serca z SmithKline Beecham oraz <i>Smith Beecham Retired Service Association</i> ; Wielka Brytania	wywiad z chorym	-	TTO	64	I-IV	2-year TTO: I=0,934(0,089); II=0,782(0,244); III=0,553(0,361); IV=0,372(0,407) 10-year TTO: I=0,930(0,093); II=0,765(0,183); III=0,509(0,351); IV=0,284(0,404)
Kurtalic 2011	chorzy ze zdiagnozowaną niewydolnością serca hospitalizowanych i leczonych ambulatoryjnie	120 chorych hospitalizowanych i leczonych ambulatoryjnie	bd	SF-36	120 chorych z niewydolnością serca i 10	I-IV	grupa kontrolna=98,6 (0,0); I=90,76 (4,51); II=70,14 (10,64); III=36,45 (9,52); IV=25,41 (5,91)

Badanie	Populacja	Rekrutacja	Interwencje	Pomiar HRQL	Liczebność populacji*	Stopień niewydolności serca wg NYHA	Wyniki (SD) [CI]
Pressler 2011	ambulatoryjnie w klinice International Medicine of University w Tuzli, Bośnia i Hercegowina	toryjnie i 10 uczestników bez niewydolności serca	-	HUI-3, SF-12, LHFQ, CHQ	211	I-IV	przed rozpoczęciem badania (średnia): I= 0,76; II=0,56; III=0,35; IV=0,24
Soriano 2010	chorzy z niewydolnością serca rekrutowani z klinik podstawowej opieki zdrowotnej i kardiologicznych związanym z centrum medycznym uniwersytetu Midwestern (09.1998-08.2000); USA	6 kwestionariuszy papierowych na każdej wizycie (przed wypisem i po 1, 3, 6, 9, 12 miesiącach)	bd	SF-36, MLHFQ	670**	I-IV	komponent fizyczny SF-36: NYHA I-II: przed wypisem=38; M1=39,3; M3=40,3; M6=38,9; M9=40,6; M12=40; NYHA III-IV: przed wypisem=33,7; M1=36,5; M3=37,9; M6=38; M9=38,3; M12=38,7

HRQL – jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *Health-Related Quality of Life*); LVIDD – wymiar rozkurczowy lewej komory (ang. *left ventricular internal diastolic dimension*); FSS – wskaźnik skracania (ang. *fraction of systolic shortening*); * chorzy, którzy wypełnili kwestionariusz; ** 670 chorych wypełniło kwestionariusz przed wypisem ze szpitala.

12.4.6 Wnioski

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 9 badań oceniających jakość życia w populacji chorych z niewydolnością serca w poszczególnych klasach NYHA. W największym spośród odnalezionych badań (badanie Gohler 2009, N=1 395) wykazano, że wartości użyteczności wynoszą 0,86, 0,77, 0,67 i 0,53 odpowiednio dla klas NYHA I, II, III i IV i są wyższe od wartości wykorzystywanych w modelu odpowiednio: 0,82, 0,74, 0,64, 0,46, przy czym różnice między poszczególnymi klasami są zbliżone (oprócz przejścia między klasą NYHA III i NYHA IV).

Pozostałe odnalezione badania charakteryzują się niższą wiarygodnością, ze względu na niewielkie liczebności populacji (64-670 chorych) lub brak raportowania jakości życia w klasach NYHA I, II, III i IV oddzielnie.

Pozytywna weryfikacja modelu przez NICE, przy akceptacji wartości użyteczności opartych na wynikach badania SHIFT, dodatkowo uwiarygodniają te parametry.¹



Spis tabel

[Redacted Table of Contents]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

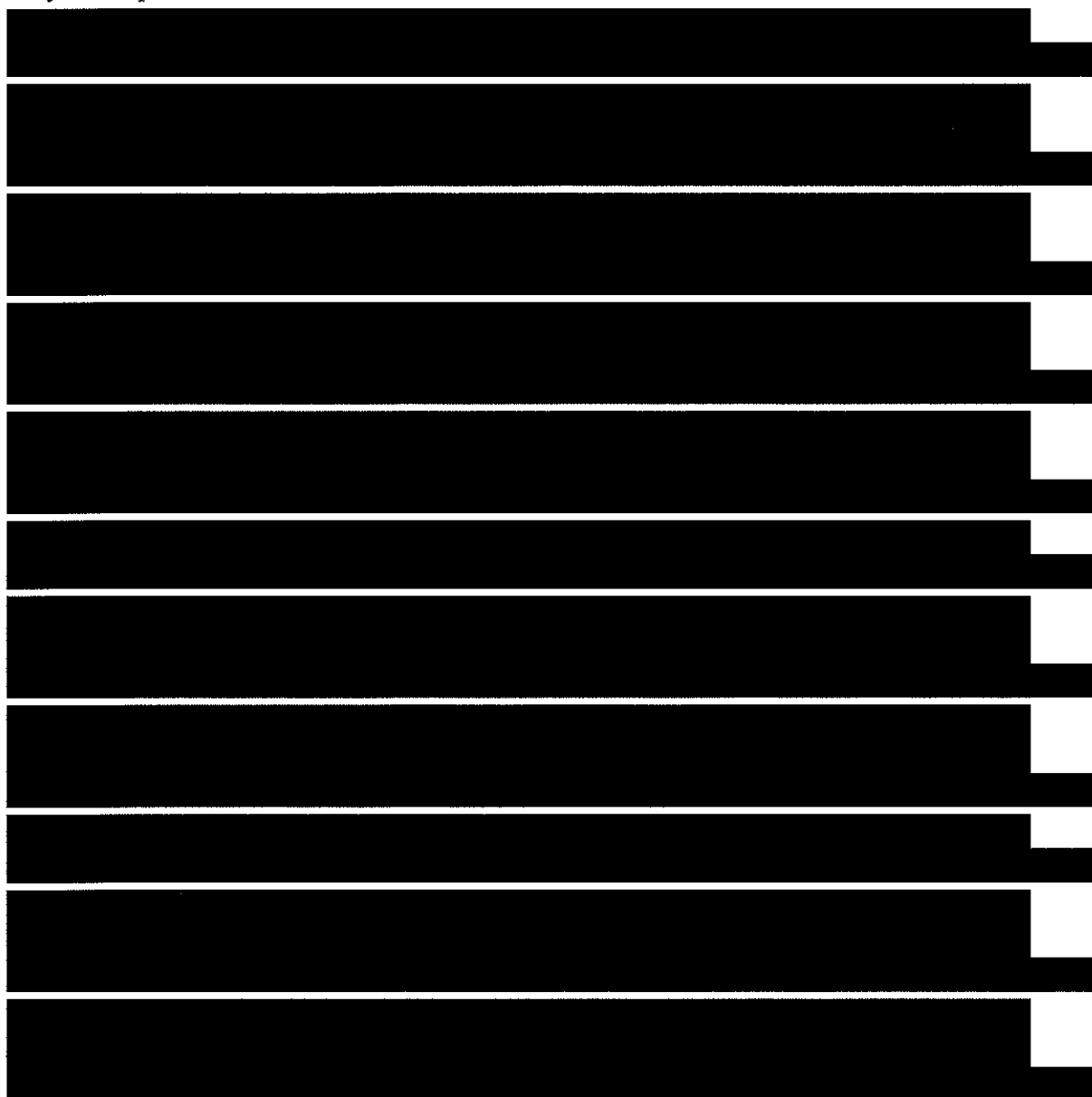
Tab. 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania iwabradyny w leczeniu niewydolności serca w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 23.05.2012 r.....	136
Tab. 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania iwabradyny w leczeniu niewydolności serca w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answer</i>) do dnia 26.04.2012 r.	137
Tab. 71. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania iwabradyny w leczeniu niewydolności serca w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 26.04.2012 r.....	139
Tab. 72. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania iwabradyny w leczeniu niewydolności serca w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 23.05.2012 r.....	140
Tab. 73. Strategia wyszukiwania publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca w systemie bazy MEDLINE (Ovid) do dnia 06.01.2012 r.....	142



Tab. 74. Strategia wyszukiwania publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca w systemie bazy EMBASE (Ovid) do dnia 06.01.2012 r.	143
Tab. 75. Strategia wyszukiwania publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 06.01.2012 r.	145
Tab. 76. Strategia wyszukiwania publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> (NHSEED) do dnia 06.01.2012 r.	146
Tab. 77. Strategia wyszukiwania publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca w systemie bazy Econlit (Ovid) do grudnia 2011 r.	147
Tab. 78. Strategia wyszukiwania publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 27.04.2012 r.	149
Tab. 79. Strategia wyszukiwania publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answer</i>) do dnia 27.04.2012 r.	150
Tab. 80. Strategia wyszukiwania publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 27.04.2012 r.	152
Tab. 81. Strategia wyszukiwania publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> (NHSEED) do dnia 27.04.2012 r.	153
Tab. 82. Spis publikacji wykluczonych z przeglądu.	156
Tab. 83. Publikacje opisujące jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca.	158

Spis rysunków

Ryc. 1. Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z objawową niewydolnością serca i dysfunkcją skurczową lewej komory wg ESC. ¹⁰	19
Ryc. 2. Schemat struktury modelu.....	23
Ryc. 3. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych – model Gompertza vs krzywa Kaplana-Meiera.....	27
Ryc. 4. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych – model wykładniczy vs krzywa Kaplana-Meiera.....	28
Ryc. 5. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych – rozkład Weibulla vs krzywa Kaplana Meiera.....	28



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ryc. 24. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych u chorych z niewydolnością serca – (diagram QUOROM³¹/PRISMA³²)..... 141

Ryc. 25. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca – przegląd NICE (diagram QUOROM³¹/PRISMA³²). 148

Ryc. 26. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji publikacji opisujących jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych z niewydolnością serca – aktualizacja przeglądu NICE (diagram QUOROM³¹/PRISMA.³²)..... 155

Piśmiennictwo

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

² Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010 Sep 11;376(9744):875-85.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=26&ma=019796> [dostęp 14.05.2012 r.]

⁵ Medycyna Praktyczna. Indeks leków, odpłatności i ceny zgodne z obwieszczeniem obowiązującym od 1 marca 2012 r. <http://indeks.mp.pl/> [dostęp 12.03.2012 r.]

⁶ Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka Jednorodnych Grup Pacjentów. <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> [dostęp 12.03.2012 r.]

⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Warszawa, kwiecień 2009. [stan na 04.08.2010 r.]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁹ NICE clinical guideline 108. Chronic heart failure. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. August 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13099/50514/50514.pdf> [dostęp 31.10.2011 r.]

¹⁰ McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*,

doi:10.1093/eurheartj/ehs104. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines-Acute%20and%20Chronic-HF-FT.pdf>
[dostęp 18.07.2012 r.]

¹¹ Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):e391-479.

¹² DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs*. 2004;64(16):1757-65.

¹³ Rywik TM, Kołodziej P, Targoński R, Fedyk-Łukasik M, Nowicka A, Zinka E, Zbyszyński B, Achremczyk P, Górski J, Muder A, Sadowski J, Leszek P, Kurjata P, Broda G, Korewicki J. Characteristics of the heart failure population in Poland: ZOPAN, a multicentre national programme. *Kardiol Pol*. 2011;69(1):24-31.

¹⁴ [REDACTED]

¹⁵ Główny Urząd Statystyczny. Dane za rok 2010. <http://www.stat.gov.pl/gus>

¹⁶ Office of National Statistics. Period expectation of life. <http://www.statistics.gov.uk> 2010

¹⁷ Harrell F. *Regression Modeling Strategies With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. New York, Springer-Verlag; 2001.

¹⁸ Göhler A, Geisler BP, Manne JM, Kosiborod M, Zhang Z, Weintraub WS, Spertus JA, Gazelle GS, Siebert U, Cohen DJ. Utility estimates for decision-analytic modeling in chronic heart failure--health states based on New York Heart Association classes and number of rehospitalizations. *Value Health*. 2009 Jan-Feb;12(1):185-7.

¹⁹ Charakterystyka produktu leczniczego. Corlentor® (Iwabradyna). European Medicines Agency [dostęp 5.07.2012 r.].

²⁰ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zmianami).

²¹ Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 13 września 2011 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2012 r. (Dz. U. nr 192 poz. 1141).

²²Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010 Sep 11;376(9744):875-85.

²³

[Redacted text]

²⁵ Komunikat DGL z dnia 12.06.2012 r.

<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4955>
[dostęp 14.06.2012 r.]

²⁶ WHO DDD index. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp 14.06.2012 r.]

²⁷ Zarządzenie Nr 62/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3901>
[dostęp 22.05.2012 r.]

²⁸ Informator o zawartych umowach. <http://www.nfz.gov.pl/> [dostęp 22.05.2012 r.]

²⁹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. nr 12 poz. 388).

³⁰ Komunikat w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość; www.aotm.gov.pl [stan na 18.05.2012 r.].

³¹ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.

³² Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.