



# **Agencja Oceny Technologii Medycznych**

## **Wydział Oceny Technologii Medycznych**

### **Wniosek o objęcie refundacją leków**

**1 – Procoralan, iwabradyna, tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl.  
kod EAN 5909990340439**

**2 – Procoralan, iwabradyna, tabletki powlekane, 7.5 mg, 56 tabl.  
kod EAN 5909990340477**

**we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4350-15/2012

Data ukończenia: 2 listopada 2012 r

**Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej****Autorzy**

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. [REDACTED] – ocena analizy klinicznej, inne prace;
2. [REDACTED] - korespondencja z ekspertami, ocena analizy ekonomicznej, ocena analizy wpływu na budżet, ocena instrumentu dzielenia ryzyka, ocena analizy wpływu na budżet;
3. [REDACTED] - weryfikacja modelu ekonomicznego wnioskodawcy, ocena analizy ekonomicznej
4. [REDACTED] – inne prace (sprawdzenie wymagań minimalnych, korespondencja z ekspertami)
5. [REDACTED] – inne prace (sprawdzenie wymagań minimalnych, korespondencja z ekspertami)

**Eksperci**

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	NIE	-	NIE
[REDACTED]	TAK	TAK	TAK
[REDACTED]	NIE	-	NIE
[REDACTED]	TAK	TAK	NIE
[REDACTED]	NIE	-	NIE
[REDACTED]	TAK	TAK	TAK
[REDACTED]	NIE	-	NIE
[REDACTED]	NIE	-	NIE
[REDACTED]	TAK	TAK	TAK
[REDACTED]	TAK	TAK	TAK
[REDACTED]	TAK	TAK	TAK
[REDACTED]	TAK	TAK	TAK
[REDACTED]	TAK	TAK	TAK
[REDACTED]	TAK	TAK	TAK

**Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej**

6. [REDACTED]: opis problemu zdrowotnego
7. [REDACTED] opis i charakterystyka rekomendacji klinicznych i finansowych, uwagi do instrumentu podziału ryzyka.

**Wykaz skrótów**

<b>ACE-I</b> - (ang. <i>Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor</i> ) Inhibitor Konwertazy Angiotensyny
<b>Agencja/AOTM</b> - Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ARB</b> - (ang. <i>Angiotensin II Receptor Blocker</i> ) Bloker Receptora Angiotensyny II; Sartan
<b>AWA</b> - analiza weryfikacyjna Agencji
<b>b.d.</b> - brak danych
<b>BIA</b> - analiza wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiona przez Wnioskodawcę
<b>BORK</b> - Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej
<b>BPM</b> - (ang. <i>Beats Per Minute</i> ) Liczba uderzeń na minute
<b>ChPL</b> - Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b> - (ang. – <i>Confidence Interval</i> ) przedział ufności
<b>CSANZ</b> - (ang. <i>Cardiac Society of Australia and New Zealand</i> ) Towarzystwo Kardiologiczne Australii i Nowej Zelandii
<b>DDD</b> - (ang. <i>defined daily dose</i> ) określona dawka dobową
<b>DRiOR</b> - Dział Raportów i Oceny Raportów
<b>EKG</b> - Elektrokardiografia
<b>EMA</b> - (ang. <i>European Medicines Agency</i> ) Europejska Agencja Leków
<b>ESC</b> - (ang. <i>European Society of Cardiology</i> ) Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
<b>FDA</b> - (ang. <i>Food and Drug Administration</i> ) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>HAS</b> - (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HR</b> - (ang. <i>Heart Rate</i> ) Częstość pracy serca; tętno
<b>HR</b> - (ang. <i>hazard ratio</i> ) hazard względny
<b>ICER</b> - (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> ) inkrementalny współczynnik k kosztów-efektywności
<b>ICUR</b> - (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> ) inkrementalny współczynnik k kosztów-użyteczności
<b>IPNTS, GMMMG</b> - ang. <i>Interface Prescribing and New Therapies Subgroup/Greater Manchester Medicines Management Group</i>
<b>IS</b> - wynik istotny statystycznie
<b>ITT</b> - (ang. <i>intention to treat</i> ) zgodnie z zaplanowanym leczeniem
<b>IVA</b> - iwabradyna
<b>KAR</b> - karwedilol
<b>Komparator</b> - interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b> - produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>LVEF</b> - (ang. <i>Left Ventricle Ejection Fraction</i> ) Frakcja wyrzutowa lewej komory
<b>MD</b> - (ang. <i>Mean Difference</i> ) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
<b>MET</b> - metoprolol
<b>MHRA</b> - (ang. <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> ) Agencja ds. bezpieczeństwa leków, Wielka Brytania
<b>MRA</b> - (ang. <i>mineralocorticoid receptor antagonist</i> ) blokery receptora mineralokortykoidowego
<b>n</b> - liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>N</b> - liczba pacjentów w grupie
<b>NFZ</b> - Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b> - ang. <i>National Institute for health and Clinical Excellence</i>
<b>NNT</b> - (ang. <i>Number Needed to Treat</i> ) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
<b>NS</b> - wyn k nie istotny statystycznie
<b>NT</b> - nadciśnienie tętnicze
<b>NYHA</b> - (ang. <i>New York Heart Association</i> ) Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
<b>odstęp PQ</b> - fragment zapisu elektrokardiograficznego
<b>p</b> - liczbowe wyrażenie istotności statystycznej
<b>PBAC</b> - (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PDD</b> - (ang. <i>prescribed daily dose</i> ) przepisana obowa dawka
<b>PLA</b> - placebo

**PSUR** - (ang. *Periodic Safety Update Report*) okresowy raport o bezpieczeństwie produktu leczniczego

**PTK** - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

**QALY** - (ang. *Quality Adjusted Life Years*) lata życia skorygowane o jakość

**RCT** - (ang. *Randomized Controlled Trial*) Randomizowane badanie kliniczne

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** - rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** - 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RR** - (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RSS** - (ang. *Risk Sharing Scheme*) instrument dzielenia ryzyka

**SHIFT** - (ang. *Systolic Heart failure treatment with If inhibitor ivabradine Trial*) Badanie terapii niewydolności serca Iwabradyną

**SMC** - (ang. *Scottish Medicines Consortium*) Szkocje Konsorcjum Farmaceutyczne

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

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

**Ustawa o świadczeniach** - Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**WHO** - (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

**Wytyczne** - „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>13</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	13
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	14
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	14
2.4. Problem zdrowotny.....	15
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	18
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	18
2.5.2. Status rejestracyjny .....	19
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	20
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>20</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	25
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	26
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	26
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	27
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	34
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	38
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	41
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	42
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>43</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	43
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	43
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	49
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	49
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	49
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	54
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	58
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	59
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>61</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	61

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	67
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	67
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	71
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	74
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>75</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>76</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>76</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>78</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	78
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	79
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	80
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>81</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>83</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>85</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>92</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>93</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

Data wpłynięcia do AOTM: 28.08.2012  
znak pisma: MZ-PLR-460-16321-27/JM/12

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

Procoralan® (iwabradyna), 5 mg, tabletki powlekane, 56 tabl. kod EAN 5909990340439  
Procoralan® (iwabradyna), 7.5 mg, tabletki powlekane, 56 tabl. kod EAN 5909990340477

Wnioskowane wskazanie:

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane a bo nie jest tolerowane

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
  - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
  - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

- [REDAKTOWANE]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Procoralan® (iwabradyna), 5 mg, tabletki powlekane, 56 tabl. kod EAN 5909990340439: [REDAKTOWANE]  
Procoralan® (iwabradyna), 7.5 mg, tabletki powlekane, 56 tabl. kod EAN 5909990340477: [REDAKTOWANE]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDAKTOWANE]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- [REDAKTOWANE]
- inne:
  - 1. analiza problemu decyzyjnego
  - 2. [REDAKTOWANE]

**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną****Wnioskodawca:**

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.  
Warszawa, Annopol 6B  
03-236 Warszawa; Polska

**Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francja

**Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:**

1. Les Laboratoires Servier - Corlentor

**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:**

<b>Substancja czynna</b>	<b>Nazwa handlowa</b>	<b>Podmiot odpowiedzialny</b>
<b>Grupa limitowa 36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe</b>		
Amiloridum + Hydrochlorothiazidum	Tialorid	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
Cloпамidum	Cloпамid VP	ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
Indapamidum	Apo-Indap	APOTEX EUROPE B.V., HOLANDIA
Indapamidum	Diuresin SR	POLFARMEX S.A., POLSKA
Indapamidum	Indap	PRO.MED.CS PRAHA A.S., CZECHY
Indapamidum	Indapamide SR	MYLAN S.A.S., FRANCJA
Indapamidum	Indapamide SR Arrow	ARROW POLAND S.A., POLSKA
Indapamidum	Indapamidum Farmacom	123RATIO SP. Z O.O., POLSKA
Indapamidum	Indapen	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
Indapamidum	Indapen SR	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
Indapamidum	Indapres	GEDEON RICHTER POLSKA SP.Z O.O., POLSKA
Indapamidum	Indipam SR	ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
Indapamidum	Ipres long	VEDIM SP.Z O.O., POLSKA
Indapamidum	Opamid	ORION CORPORATION, FINLANDIA
Indapamidum	Rawel SR	KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
Indapamidum	Sympamid SR	SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA
Indapamidum	Tertensif SR	LES LABORATOIRES SERVIER, FRANCJA
<b>Grupa limitowa 37.0, Leki moczopędne - pętlowe</b>		
Furosemidum	Furosemidum Polfarmex	POLFARMEX S.A., POLSKA
Furosemidum	Furosemidum Polpharma	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
<b>Grupa limitowa 38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton</b>		
Spironolactonum	Spironol	GEDEON RICHTER POLSKA SP.Z O.O., POLSKA
Spironolactonum	Verospiron	GEDEON RICHTER POLSKA SP.Z O.O., POLSKA
<b>Grupa limitowa 39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego</b>		
Propranololum	Propranolol WZF	WARSZAWSKIE ZAKŁ. FARM. POLFA S.A., POLSKA
Sotalolum	Biosotal	Biosotal
Sotalolum	SotaHEXAL	SANDOZ GMBH, AUSTRIA
<b>Grupa limitowa 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego</b>		
Acebutololum	Sectra	GEDEON RICHTER POLSKA SP.Z O.O., POLSKA
Atenololum	Atenolol Sanofi	SANOFI AVENTIS SP. Z O.O., POLSKA



przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

<b>Substancja czynna</b>	<b>Nazwa handlowa</b>	<b>Podmiot odpowiedzialny</b>
Bisoprololum	Bisoratio	123RATIO SP. Z O.O., POLSKA
Bisoprololum	Coronal	ZENTIVA A.S., SŁOWACJA
Carvedilolum	Atram	ZENTIVA K.S., CZECHY
Carvedilolum	Avedol	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
Carvedilolum	Carvedigamma	WORWAG PHARMA GMBH & CO.KG, NIEMCY
Carvedilolum	Carvedilol Teva	123RATIO SP. Z O.O., POLSKA
Carvedilolum	Carvedilol-ratiopharm	RATIOPHARM GMBH, NIEMCY
Carvedilolum	Carvetrend	TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
Carvedilolum	Coryol	KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
Carvedilolum	Dilatrend	ROCHE POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
Carvedilolum	Hypoten	ORION CORPORATION, FINLANDIA
Carvedilolum	Symtrend	SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA
Carvedilolum	Vivacor	EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
Metoprololum	Metocard	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
Nebivololum	Nebilenin	ADAMED SP.Z O.O., POLSKA
Nebivololum	Nebispes	ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
Nebivololum	Nedal, tabl., 5 mg	WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
<b>Grupa limitowa 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone</b>		
Benazeprilum	Lotensin	MEDA AKTIEBOLAG, SZWECJA
Captoprilum	Captopril Polfarmex	POLFARMEX S.A., POLSKA
Cilazaprilum	Cazaprol	KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
Cilazaprilum	Cilan	POLFARMEX S.A., POLSKA
Cilazaprilum	Cilapril	CELON PHARMA SP. Z O.O., POLSKA
Cilazaprilum	Cilazaprilum 123ratio	123RATIO SP. Z O.O., POLSKA
Cilazaprilum + Hydrochlorothiazidum	Cazacombi	KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
Enalaprilum	Enarenal	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
Enalaprilum	Mapryl	WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
Imidaprilum	Tanatril	PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE JELFA S.A., POLSKA
Lisinoprilum	LisiHEXAL	SANDOZ GMBH, AUSTRIA
Lisinoprilum	Lisinoratio	RATIOPHARM GMBH, NIEMCY
Lisinoprilum	Lisiprol	GEDEON RICHTER POLSKA SP.Z O.O., POLSKA
Lisinoprilum	Ranopril	RANBAXY (POLAND) SP. Z O.O., POLSKA
Lisinoprilum + Amlodipinum	Dironorm	GEDEON RICHTER POLSKA SP.Z O.O., POLSKA
Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum	Lisiprol HCT	GEDEON RICHTER POLSKA SP.Z O.O., POLSKA
Perindoprilum	Coverex	EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
Perindoprilum	Lextril	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O., CZECHY
Perindoprilum	Prenessa	KRKA POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
Perindoprilum	Prestarium	LES LABORATOIRES SERVIER, FRANCJA
Perindoprilum	Vidotin	GEDEON RICHTER LTD., WĘGRY
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa	KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
Perindoprilum + Amlodipinum	Co-Prestarium	LES LABORATOIRES SERVIER, FRANCJA
Perindoprilum + Indapamidum	Co-Prenessa	KRKA POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
Perindoprilum + Indapamidum	Noliprel Bi-Forte	LES LABORATOIRES SERVIER, FRANCJA
Perindoprilum + Indapamidum	Noliprel Forte	ANPHARM PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE S.A., POLSKA
Perindoprilum + Indapamidum	Tertensif Bi-Kombi	ANPHARM PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE S.A., POLSKA

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

<b>Substancja czynna</b>	<b>Nazwa handlowa</b>	<b>Podmiot odpowiedzialny</b>
Perindoprilum + Indapamidum	Tertensif Kombi	LES LABORATOIRES SERVIER, FRANCJA
Quinaprilum	Accupro	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
Quinaprilum	Acurenal	ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
Quinaprilum	Aprilgen	GENERICS (UK) LTD., WIELKA BRYTANIA
Quinaprilum	Quinapril Teva	123RATIO SP. Z O.O., POLSKA
Ramiprilum	Ampril	KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
Ramiprilum	Apo-Rami	APOTEX EUROPE B.V., HOLANDIA
Ramiprilum	Axtil	ADAMED SP.Z O.O., POLSKA
Ramiprilum	Mitrip	123RATIO SP. Z O.O., POLSKA
Ramiprilum	Piramil	SANDOZ GMBH, AUSTRIA
Ramiprilum	Polpril	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
Ramiprilum	Ramicor	RANBAXY (POLAND) SP. Z O.O., POLSKA
Ramiprilum	Ramipril Pfizer	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
Ramiprilum	Ramistad	STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY
Ramiprilum	Ramve	FARMA PROJEKT SP.Z O.O., POLSKA
Ramiprilum	Tritace	SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, NIEMCY
Ramiprilum	Vivace	ACTAVIS NORDIC A/S, DANIA
Ramiprilum + Felodipinum	Delmuno	SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, NIEMCY
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Ampril HD	KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Tritace 2,5 Comb	SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, NIEMCY
Trandolaprilum	Trandolapril Arrow	ARROW POLAND S.A., POLSKA
<b>Grupa limitowa 45.0, Anatagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone</b>		
Candesartanum	Atacand	ASTRAZENECA AB, SZWECJA
Candesartanum	Karbis	KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
Candesartanum cilexetilum	Candepres, tabl., 8 mg	SANDOZ GMBH, NIEMCY
Candesartanum cilexetilum	Candepres, tabl., 16 mg	SANDOZ GMBH, NIEMCY
Candesartanum cilexetilum	Ranacand	RANBAXY (POLAND) SP. Z O.O., POLSKA
Candesartanum cilexetilum + Hydrochlorothiazidum	Candepres HCT, tabl., 8+12,5 mg	SANDOZ GMBH, NIEMCY
Candesartanum cilexetilum + Hydrochlorothiazidum	Karbicombi	KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
Eprosartanum	Teveten	SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V., HOLANDIA
Losartanum	Apo-Lozart	APOTEX EUROPE B.V., HOLANDIA
Losartanum	Cozaar	MSD POLSKA SP.Z O.O., POLSKA
Losartanum	Lakea	SANDOZ GMBH, AUSTRIA
Losartanum	Loreblok	ORION CORPORATION, FINLANDIA
Losartanum	Lorista	KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
Losartanum	Losacor	BIOFARM SP.Z O.O., POLSKA
Losartanum	Losagen	GENERICS (UK) LTD., WIELKA BRYTANIA
Losartanum	Losargamma	WORWAG PHARMA GMBH & CO.KG, NIEMCY
Losartanum	Losartan Arrow	ARROW POLAND S.A., POLSKA
Losartanum	Losartan Bluefish	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, SZWECJA
Losartanum	Losartan Pfizer	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
Losartanum	Losartic	TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
Losartanum	Lozap	ZENTIVA A.S., SŁOWACJA
Losartanum	Presartan	ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
Losartanum	Rasoltan	ACTAVIS HF., ISLANDIA
Losartanum	Sarve	FARMA PROJEKT SP.Z O.O., POLSKA

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

<b>Substancja czynna</b>	<b>Nazwa handlowa</b>	<b>Podmiot odpowiedzialny</b>
Losartanum	Sortabax	RANBAXY (POLAND) SP. Z O.O., POLSKA
Losartanum	Stadazar	STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY
Losartanum	Xartan	ADAMED SP.Z O.O., POLSKA
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Hyzaar Forte	MSD POLSKA SP.Z O.O., POLSKA
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Loreblok HCT	ORION CORPORATION, FINLANDIA
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Lorista H	KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Losacor HCT	BIOFARM SP.Z O.O., POLSKA
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Losagen Combi	GENERICS (UK) LTD., WIELKA BRYTANIA
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Losargamma HCT	WOERWAG PHARMA GMBH & KO.KG, NIEMCY
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Losartan+HCT Arrow	ARROW POLAND S.A., POLSKA
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Presartan H	ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Sortabax HCT	RANBAXY (POLAND) SP. Z O.O., POLSKA
Losartanum kalicum + Hydrochlorothiazidum	Hyzaar	MSD POLSKA SP.Z O.O., POLSKA
Losartanum kalicum + Hydrochlorothiazidum	Lorista H	KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
Losartanum kalicum + Hydrochlorothiazidum	Lozap HCT	ZENTIVA K.S., CZECHY
Telmisartanum	Actelsar	ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
Telmisartanum	Micardis	BOEHRINGER INGELHEIM INTERN.GMBH, NIEMCY
Telmisartanum	Pritor	BAYER SCHERING PHARMA AG, NIEMCY
Telmisartanum	Telmisartan Sandoz, tabl., 40 mg	SANDOZ GMBH, NIEMCY
Telmisartanum	Telmisartan Sandoz, tabl., 80 mg	SANDOZ GMBH, NIEMCY
Telmisartanum	Telmix	BIOFARM SP.Z O.O., POLSKA
Telmisartanum	Telmizek	ADAMED SP.Z O.O., POLSKA
Telmisartanum	Tezeo	ADAMED SP.Z O.O., POLSKA
Telmisartanum	Tolura	KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	MicardisPlus	BOEHRINGER INGELHEIM INTERN.GMBH, NIEMCY
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	PritorPlus	BAYER SCHERING PHARMA AG, NIEMCY
Valsartanum	Avasart	POLFARMEX S.A., POLSKA
Valsartanum	Axudan	SANDOZ GMBH, NIEMCY
Valsartanum	Bespres	TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
Valsartanum	Diovan	NOVARTIS PHARMA STEIN AG, SZWAJCARIA
Valsartanum	Nortivan	GEDEON RICHTER POLSKA SP.Z O.O., POLSKA
Valsartanum	Tensart	EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
Valsartanum	Valsacor	KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
Valsartanum	Valsargen	GENERICS (UK) LTD., WIELKA BRYTANIA
Valsartanum	Valsartan Arrow	ARROW POLAND S.A., POLSKA
Valsartanum	Valsartan Ranbaxy, tabl. powl., 80 mg	RANBAXY (POLAND) SP. Z O.O., POLSKA
Valsartanum	Valsartan Ranbaxy, tabl. powl., 160 mg	RANBAXY (POLAND) SP. Z O.O., POLSKA
Valsartanum	Valsotens	ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
Valsartanum	Valtap	ZENTIVA K.S., CZECHY
Valsartanum	Valzek	CELON PHARMA SP. Z O.O., POLSKA
Valsartanum	Vanatex	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
Valsartanum	Zelvartan	GALEX D.D., SŁOWENIA
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Axudan HCT	SANDOZ GMBH, NIEMCY
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Co-Bespres	TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

<b>Substancja czynna</b>	<b>Nazwa handlowa</b>	<b>Podmiot odpowiedzialny</b>
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Co-Diovan	NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Co-Nortivan	GEDEON RICHTER POLSKA SP.Z O.O., POLSKA
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Co-valsacor	KRKA D.D., NOVO MESTO, SŁOWENIA
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Tensart HCT	EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Valsartan+HCT Arrow	ARROW POLAND S.A., POLSKA
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Valsotens HCT	ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Valtap HCT	ZENTIVA K.S., CZECHY
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Vanatex HCT	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Zelvartancombo	GALEX D.D., SŁOWENIA

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 29 sierpnia 2012 roku, do AOTM wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia (MZ), znak MZ-PLR-460-16321-27/JM/12 dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, odnośnie produktu leczniczego:

- Procoralan, iwabradyna, tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl. kod EAN 5909990340439;
- Procoralan, iwabradyna, tabletki powlekane, 7.5 mg, 56 tabl. kod EAN 5909990340477;

na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Do zlecenia dołączono komplet dokumentacji złożony przez Wnioskodawcę.

Wnioskodawca przekazał następujące analizy HTA:

[Redacted content]

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

W dniu 7 września 2012 roku poinformowano MZ o niezgodnościach przedłożonych analiz dla preparatu Procoralan (iwabradyna), względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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. 2012 nr 0 poz. 388).

W dniu 1 października 2012 roku do AOTM wpłynęły uzupełnione analizy wnioskodawcy przekazane przez MZ (dotyczące usunięcia przez Wnioskodawcę niezgodności podanych w wezwaniu).

Pomimo przekazanych uzupełnień, analiza ekonomiczna, a dokładniej model dołączony przez wnioskodawcę do analizy (wersja CEA\_Procoralan\_all\_corr.xlsm) **nie spełnia zapisów Rozporządzenia 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. Dołączony do analizy model ekonomiczny w postaci arkusza Ms Excel JEST CHRONIONY HASŁEM (na poziomie makr i solverów) co uniemożliwia sprawdzenie przez Agencję metodyki przeprowadzonych obliczeń jest to **niezgodne z zapisami § 5. ust.2 pkt 7 Rozporządzenia**.

W dniu 24 października 2012 roku wnioskodawca przekazał do AOTM dodatkowe nieopublikowane dotąd materiały dotyczące szacowania populacji, na które powoływał się w dołączonych do wniosku analizach. Korespondencja ta nie została oficjalnie przekazana przez Ministra Zdrowia do AOTM [Redacted]

W dniu 26 października 2012 roku do AOTM wpłynęła przekazana przez wnioskodawcę opinia Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) dotycząca skuteczności iwabradyny. W opinii PTK odniesiono się do wyników badania SHIFT oraz do wytycznych ESC 2012, które zostały szeroko opisane w niniejszej analizie. Należy wspomnieć, iż w opinii zawarto stwierdzenie, iż „Wszyscy eksperci ujawnili swój potencjalny konflikt

interesów”, jednakże nie przedstawiono dokumentów zawierających informację na temat rodzaju konfliktu interesów autorów opracowania ( [REDACTED] )

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowany lek był już przedmiotem oceny w Agencji, jednak we wskazaniu innym, niż obecnie rozpatrywane (dławica piersiowa). Szczegółowe dane dotyczące wydanych dokumentów zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RK nr 50/14/2008 z dnia 2 października 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie ze środków publicznych iwabradyny (Procoralan) w leczeniu objawowej przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u pacjentów z prawidłowym rytmem zatokowym i przeciwwskazaniami lub nietolerancją beta-adrenolityków, w ramach listy leków refundowanych, ponieważ brak jest podstaw do rekomendowania finansowania powyższej technologii medycznej ze środków publicznych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przedstawione Radzie dokumenty i analizy nie spełniają wymagań AOTM, stawianych przedstawianym do oceny wnioskom (w zakresie oceny efektywności klinicznej niespełnionych jest 25 z 31 wymagań krytycznych, w zakresie oceny efektywności ekonomicznej w 10 na 15).</li> <li>2. Nie ma dowodów naukowych wskazujących na większą efektywność kliniczną iwabradyny w stosunku do atenololu. Nie ma również dowodów na większą efektywność kliniczną iwabradyny w stosunku do amlodypiny, w przypadku przeciwwskazań do stosowania beta-adrenolityków lub nietolerancji leków z tej grupy.</li> <li>3. Działania niepożądane iwabradyny są znamienne częstsze niż komparatorów.</li> <li>4. Opublikowane ostatnio duże badanie „BEAUTIFUL” dotyczyło innej populacji niż we wnioskowanym i zarejestrowanym wskazaniu.</li> </ol>	Nie dotyczy

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Agencja oceniła dotychczas cztery inne produkty lecznicze stosowane w niewydolności serca, zawierające substancje czynne z grupy beta-adrenolityków (nebiwolol) i leków moczopędnych (torasemid i eplerenon). Szczegółowe dane dotyczące wydanych dokumentów zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące alternatywnych technologii medycznych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>beta-adrenolityki</b>			
Nebicard (nebiwolol)	Stanowisko RK/RP nr 71/22/2010 z dnia 18 października 2010r	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie, jako świadczenia gwarantowanego, leku Nebicard (nebiwolol), w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz łagodnej i umiarkowanej niewydolności serca, w ramach wykazu leków refundowanych z 30% odpłatnością, z limitem na poziomie najtańszego leku w tej grupie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nebiwolol, w postaci preparatu Nedal, był już pozytywnie oceniony przez Radę w obydwu wskazaniach. Ponieważ obecnie oceniany wniosek nie zawierał nowych, istotnych danych dotyczących nebiwololu, Rada uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych preparatu Nebicard na zasadach podobnych do preparatu Nedal.</p>	Nie dotyczy
Nedal (nebiwolol)	Stanowisko RK nr 44/13/2009 z dnia 22 czerwca 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego nebiwolol (Nedal) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz łagodnej i umiarkowanej niewydolności serca, w ramach wykazu leków refundowanych z 30% odpłatnością, z limitem na poziomie najtańszego leku w tej grupie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nebiwolol jest kolejnym lekiem z grupy selektywnych beta-adrenolityków, który wyróżnia się dodatkowym działaniem rozszerzającym naczynia obwodowe poprzez wpływ na procesy syntezy tlenu azotu, lek ten wykazał się skutecznością u chorych z niewydolnością serca w podeszłym wieku w szerokim przedziale frakcji wyrzucania lewej komory, brak jednak danych na jego przewagę w zakresie efektywności klinicznej nad innymi lekami z tej grupy (karwedilem</p>	Nie dotyczy

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		i bisoprololem). Nedal jest lekiem generycznym, w związku z czym może być refundowany z limitem ceny na poziomie najtańszego leku w tej grupie.	
<b>moczopędne</b>			
Diuver (torasemid)	Stanowisko RK nr 11/6/22/2009 z dnia 9 listopada 2009 r.	<u>Zalecenie:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych torasemidu (Diuver) w terapii niewydolności serca, w ramach wykazu leków refundowanych z odpłatnością 50%. <u>Uzasadnienie:</u> Torasemid jest lekiem z grupy diuretyków pętlowych o podobnej skuteczności i profilu klinicznym do furosemidu, a także korzystnym profilem bezpieczeństwa. Koszt stosowania tego leku w terapii niewydolności serca jest wyższy od kosztów furosemidu, ale mieści się w przyjętych granicach efektywności kosztowej. Ponadto, torasemid jest użyteczną alternatywą terapeutyczną w grupie chorych niereagujących na furosemid.	Nie dotyczy
Inspra (eplerenon)	Uchwała RK nr 18/06/2008 z dnia 5 maja 2008 r.	<u>Zalecenie:</u> Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie eplerenonu ze środków publicznych w leczeniu pozawałowej niewydolności serca. <u>Uzasadnienie:</u> Rada po zapoznaniu się z argumentami wnioskodawcy oraz analizą farmakoekonomiczną przedstawioną przez wnioskodawcę, kierując się podobną skutecznością spironolaktonu w porównaniu z eplerenonem w jednostce chorobowej „niewydolność serca”, bez względu na jej pochodzenie, nie uznała za stosowne rekomendować refundacji wielokrotnie droższego leczenia przy pomocy eplerenonu. Niewieka różnica na korzyść eplerenonu w występowaniu takich działań niepożądanych jak ginekomastia i podobna częstotliwość występowania poważnego działania niepożądanego jakim jest hiperkaliemia w przypadku obu leków, nie uzasadnia obciążenia budżetu ochrony zdrowia w sposób proponowany przez wnioskodawcę. Istotnym elementem wziętym pod uwagę, były wyniki badania RALES, które wykazały wysoką skuteczność (ok. 30% obniżenie ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych (NNT, ok. 9) i zmniejszenie liczby hospitalizacji (NNT = 4) przy stosowaniu spironolaktonu (koszt opakowania równoważnej z eplerenonem mocy leku, ok. 40 razy mniejszy), należącym podobnie jak eplerenon – do grupy antagonistów receptora aldosteronu. Rada nie znalazła dowodów potwierdzających przypuszczenie, że pozawałowa niewydolność serca u chorych w badaniu EPHEUS (próba z eplerenonem) różni się zasadniczo od niewydolności serca z różnych przyczyn, w tym z powodu zawału serca u chorych w badaniu RALES (próba wcześniejsza ze spironolaktonem). Pomimo braku badań porównujących bezpośrednio skuteczność obydwóch antagonistów receptora aldosteronu (eplerenonu ze spironolaktonem), porównanie pośrednie wypada na korzyść spironolaktonu.	Nie dotyczy

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: I50.0

I50.0 – przewlekła niewydolność serca

Przewlekłą niewydolność serca definiuje się jako zaburzenie funkcji mięśnia sercowego wynikającą z nieprawidłowości w jego budowie lub czynności, które doprowadza do upośledzenia dostarczania tlenu do tkanek organizmu proporcjonalnego do zapotrzebowania metabolicznego (ESC 2012). Rozpoznanie niewydolności serca stawia się na podstawie objawów przedmiotowych takich jak duszność, obrzęki wokół kostek czy zmęczenie, i podmiotowych oraz wyników badań dodatkowych. Do powstania niewydolności serca prowadzi wiele chorób takich jak choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze czy wady zastawkowe. Do oceny stopnia zaawansowania niewydolności serca stosuje się klasyfikację NYHA (*New York Heart Association*), która wyróżnia cztery stopnie zaawansowania choroby w zależności ograniczenia aktywności fizycznej przez nasilenie objawów.

### Epidemiologia

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów leczonych z powodu niewydolności serca w latach 2007, 2008 i I kwartale 2009 roku, uzyskane z Centrali NFZ. Dane dotyczą osób, którym udzielono świadczeń w ramach leczenia szpitalnego i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Należy pamiętać, że dane stanowią jedynie orientacyjną liczbę pacjentów leczonych w Polsce z powodu niewydolności serca.

**Tabela 3. Liczebność populacji pacjentów leczonych z powodu niewydolności serca w latach 2007, 2008 i I kwartale 2009 roku, według Centrali NFZ. Dane z Raportu AOTM-OT-1099 z listopada 2009.**

ICD-10	2007	2008	I kw. 2009
I50 Niewydolność serca	93 738	88 503	28 102
I50.0 Niewydolność serca zastoinowa	43 043	66 962	24 603
I50.1 Niewydolność serca lewokomorowa	22 675	29 462	8 923
I50.9 Niewydolność serca, nie określona	49 235	62 804	19 734
Sumaryczna liczba pacjentów z ww. rozpoznaniem (unikalne nr PESEL)	190 633	220 108	77 230

W dostępnej literaturze brak jest ogólnodostępnych danych, które szacowałyby obecną liczebność pacjentów z niewydolnością serca w Polsce

. Szczegółowe dane dotyczące docelowej populacji zostały przedstawione w punkcie 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

### Etiologia i patogeneza

Choroba wieńcowa jest najczęstszą przyczyną rozwoju niewydolności serca – przyczynia się ona do rozwoju około 2/3 przypadków tej choroby. Ważnymi czynnikami etiopatogenetycznymi są również nadciśnienie tętnicze i cukrzyca. Do innych należą wady zastawkowe, wcześniejsza infekcja wirusowa, naużywanie alkoholu, chemioterapia szczególnie za pomocą doksorubicyny lub trastuzumabu oraz przyczyny genetyczne i idiopatyczne (PTK 2012). W miarę zmniejszania się liczby prawidłowo funkcjonujących kardiomiocytów w mięśniu sercowym dochodzi do przeciążenia ciśnieniowego i objętościowego pozostałych oraz zmian adaptacyjnych do tego stanu obejmujących wiele układów organizmu w szczególności układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz wzmożenie aktywności układu współczulnego. W rezultacie dochodzi do spadku frakcji wyrzutowej lewej komory, niekorzystnego remodelingu mięśnia sercowego, powiększania się jam serca w szczególności lewej komory

### Klasyfikacja

Istnieje wiele klasyfikacji przewlekłej niewydolności serca, lecz dla potrzeb tego opracowania szerzej zostanie omówiona klasyfikacja czynnościowa wg. NYHA, umieszczona w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Klasyfikacja czynnościowa wg NYHA**

<b>Klasa I</b>	Bez ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje uczucia duszności, zmęczenia lub kołatania serca
<b>Klasa II</b>	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, natomiast zwykła aktywność fizyczna powoduje uczucie duszności, zmęczenia lub kołatania serca



<b>Klasa III</b>	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, natomiast mniejsza niż przeciętna aktywność fizyczna powoduje uczucie
<b>Klasa IV</b>	Nieemożność wykonywania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia dyskomfortu. Objawy HF w spoczynku. Po podjęciu jakiejkolwiek aktywności fizycznej uczucie dyskomfortu wzrasta

### Obraz kliniczny

Do objawów podmiotowych niewydolności serca należą duszność (z początku wysiłkowa, później spoczynkowa), ortopnoe, napadowa duszność nocna, zmniejszenie tolerancji wysiłku, zmęczenie, znużenie, wydłużony czas odpoczynku po wysiłku fizycznym, obrzęki wokół kostek. Do mniej typowych objawów podmiotowych należą nocny kaszel, świszczący oddech, wzrost masy ciała (>2kg/tydz.), utrata masy ciała (w zaawansowanej niewydolności serca), uczucie pełności, utrata apetytu, splątanie, depresja, kołatania serca, omdlenia. Do charakterystycznych objawów przedmiotowych należą podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, refluks wątrobowo-szyjny, trzeci ton serca, przemieszczenie w lewo uderzenia koniuszkowego, szmer sercowy. Do mniej charakterystycznych objawów należy zaliczyć obrzęki wokół kostek, okolicy krzyżowej, moszny, trzeszczenie u podstawy płuc, tachykardię, tachypnoe, powiększenie wątroby, płyn w jamie otrzewnej, wyniszczenie (ESC 2012).

### Diagnostyka

Podstawą postawienia rozpoznania niewydolności serca jest szczegółowo zebrany wywiad i dokładnie przeprowadzone badanie kliniczne. Do najbardziej użytecznych badań w tej grupie pacjentów należą elektrokardiografia i echokardiografia. Pozwalają one ocenić między innymi rytm serca pacjenta – stwierdzić czy jest on zatokowy, czy też pacjent cierpi na jakąś arytmie oraz określić częstość pracy serca. Echokardiografia pozwala przede wszystkim na diagnozę zaburzeń kurczliwości oraz ocenę frakcji wyrzutowej. Należy również przeprowadzić badania w celu identyfikacji etiologii niewydolności serca. Nowe wytyczne ESC pozwalają na wykorzystanie oznaczeń biochemicznych NT-proBNP w algorytmie diagnozowania niewydolności serca, jednak kluczową rolę dla ostatecznego ustalenia diagnozy ma nadal echokardiografia (ESC 2012).

### Leczenie i cele leczenia

Jedyną formą wyleczenia niewydolności serca jest obecnie transplantacja tego narządu. Leczenie farmakologiczne oraz za pomocą urządzeń wszczepialnych ma na celu przerwanie patofizjologicznego błędnego koła, opóźnienie niekorzystnego remodelingu mięśnia sercowego, poprawę jakości życia, prewencję przedwczesnego zgonu oraz redukcję liczby zaostrzeń i hospitalizacji. W leczeniu farmakologicznym obecnie kluczową rolę odgrywają dwie grupy leków – beta-adrenolityki oraz leki z grupy hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I) lub antagoniści receptora dla angiotensyny (ARB). Innymi ważnymi lekami są leki z grupy antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego i diuretyki. W najnowszych wytycznych z 2012 roku ESC uwzględniło w algorytmie leczenia pacjentów z niewydolnością serca iwabradynę. Według ESC jej stosowanie należy rozważyć u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory  $\leq 35\%$ , w klasie czynnościowej NYHA II-IV, którzy otrzymują ACE-I/ARB, beta-adrenolityk i antagonistę receptora mineralokortykosteroidowego w pełnej lub największej tolerowanej dawce oraz którzy mają rytm zatokowy o częstości  $\geq 70/\text{min}$  w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (Źródło: ESC 2012).

### Przebieg naturalny i rokowanie

Uszkodzenie kardiomiocytów prowadzi do przeciążenia objętościowego i ciśnieniowego serca oraz upośledzenia jego funkcji. To prowadzi do aktywacji mechanizmów kompensacyjnych głównie pod postacią aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron i układu współczulnego. Aktywacja tych dwóch układów prowadzi do niekorzystnego remodelingu serca, wzrostu sztywności naczyń, podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi, zatrzymywania wody i soli w organizmie. Te zjawiska prowadzą do dalszego przeciążenia układu krążenia. Dochodzi do przerostu ścian serca oraz powiększania się jego komór przy jednoczesnej utracie funkcji wyrzutowej objawiającej się zmniejszeniem frakcji wyrzutowej.

Pośród wszystkich chorych na niewydolność serca roczna śmiertelność wynosi około 10%. Mediana czasu przeżycia od pojawiania się objawów wynosi 6 lat. Rokowanie zależy między innymi od stopnia zaawansowania objawów w klasyfikacji NYHA - w ciągu roku umiera 50% chorych w IV klasie NYHA (Źródło: Szczeklik 2011).

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych do których zwrócił się AOTM, opinie te dotyczą innych wskazań dla iwabradyny w których możliwe jest jej stosowanie.

Tabela 5. Opinie Ekspertów dotyczące innych wskazań dla iwabradyny, których możliwe jest jej stosowanie

Ekspert	Inne wskazania, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie iwabradyny.
[zgłoszono konflikt interesów]	„leczenie objawowe przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u dorosłych z chorobą niedokrwienną serca, z rytmem zatokowym, spełniających ściśle określone warunki do zastosowania leczenia: nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania beta-adrenolityków lub w skojarzeniu z beta-adrenolitykiem u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą optymalnej dawki beta-adrenolityku, czyli HR > 70/min”.
[zgłoszono konflikt interesów]	„Stabilna choroba wieńcowa- nie znam oszacowań statystycznych. Ogromna liczba. Tachykardia „oporna” na działania β-blokerów- nie znam oszacowań statystycznych”
[zgłoszono konflikt interesów]	„oszacowanie własne - pacjenci z przewlekłą chorobą wieńcową i brakiem efektywnej kontroli rytmu zatokowego (<60/min) beta-blokerem w monoterapii (300 000/ 80 000) - pacjenci z niedokrwienną tachykardią zatokową przy braku możliwości efektywnej kontroli beta-blokerem (5000/ 800)”
[zgłoszono konflikt interesów]	„Poza wymienionym powyżej: Chorzy z niedokrwienną chorobą serca, stenokardią nie dająca się leczyć metodami chirurgicznymi i angioplastyką. Oszacowania własne: liczby podane powyżej powiększone powinny być z powodu takiego wskazania o 20-30%”
[zgłoszono konflikt interesów]	„Leczenie objawowe przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u dorosłych z chorobą niedokrwienną serca, z prawidłowym rytmem zatokowym. Iwabradyna jest wskazana: • u dorosłych z nietolerancją lub z przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków • lub w skojarzeniu z beta-adrenolitykami u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą optymalnej dawki beta-adrenolityku i u których częstość akcji serca jest większa niż 60 uderzeń na minutę.”
Wspólna opinia [zgłoszono konflikty interesów]	„Objawowa choroba niedokrwienna serca z tachykardią przy braku możliwości lub w razie braku skuteczności standardowego leczenia farmakologicznego i zabiegowego”.

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Podstawowe dane dotyczące wnioskowanego produktu leczniczego podano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	Procoralan 5, tabl., 5 mg, 56 tabl. EAN 13: 5909990340439 Procoralan 7,5, tabl., 7,5 mg, 56 tabl. EAN 13: 5909990340477
<b>Substancja czynna</b>	iwabradyna
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania</b>	Iwabradyna jest lekiem o swoistym działaniu zmniejszającym częstość pracy serca poprzez wybiórcze i swoiste działanie na prąd I <sub>f</sub> rozrusznika serca, który kontroluje samoistną depolaryzację węzła zatokowego w okresie rozkurczu i reguluje częstość pracy serca. Lek działa wyłącznie na węzeł zatokowy i nie ma wpływu na czas przewodnictwa w przedsionkach, węzle przedsionkowokomorowym lub komorach serca ani na kurczliwość mięśnia sercowego lub repolaryzację komory. Iwabradyna może mieć wpływ na prąd I <sub>h</sub> w siatkówce, który bardzo przypomina prąd I <sub>f</sub> w sercu. Prąd ten uczestniczy w uzyskiwaniu rozdzielczości czasowej układu wzrokowego poprzez ograniczanie reakcji siatkówki na bodźce jasnego światła.

Do obrotu w Unii Europejskiej dopuszczone są również inne produkty lecznicze zawierające iwabradynę: Corlenter 5 mg i Corlenter 7,5 mg.

Źródło:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=ivabradine&category=human&isNewQuery=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=ivabradine&category=human&isNewQuery=true) (data dostępu 10.10.2012 r.)

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna (EMA)
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b> <b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25/10/2005. Data przedłużenia pozwolenia: 31/08/2010 Data zmiany w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (nowe wskazanie): 15/12/2011
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W przewlekłej niewydolności serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi $\geq 75$ uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane.
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Zwykle zalecana dawka początkowa iwabradyny wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Po trzech do czterech tygodniach leczenia dawka może być zwiększona do 7,5 mg dwa razy na dobę, w zależności od odpowiedzi terapeutycznej. W niewydolności serca docelowa dawka dobową wynosi 15 mg.  <i>Pacjenci w wieku podeszłym</i> U pacjentów w wieku 75 lat i powyżej należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej leku (2,5 mg dwa razy na dobę, tzn. dwa razy po pół tabletki o mocy 5 mg dwa razy na dobę). Dawkę można zwiększać w razie potrzeby.  <i>Zaburzenie czynności nerek</i> Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny powyżej 15 ml/min. Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 15 ml/min. W tej grupie pacjentów, iwabradynę należy stosować ze szczególną ostrożnością.  <i>Zaburzenie czynności wątroby</i> Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania iwabradyny u pacjentów z umiarkowanym nasilonym zaburzeniem czynności wątroby. Iwabradyna jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej populacji i należy spodziewać się znacznego zwiększenia narażenia układowego.  <i>Dzieci i młodzież</i> Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania iwabradyny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Leczenie objawowe przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u dorosłych z chorobą niedokrwienną serca, z prawidłowym rytmem zatokowym. Iwabradyna jest wskazana: - u dorosłych z nietolerancją lub z przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków - lub w skojarzeniu z beta-adrenolitykami u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą optymalnej dawki beta-adrenolityku i u których częstość akcji serca jest większa niż 60 uderzeń na minutę.
<b>Przeciwwskazania</b>	- Częstość pracy serca w spoczynku przed leczeniem poniżej 60 uderzeń na minutę - Wstrząs kardiogeny - Świeży zawał mięśnia sercowego - Ciężkie niedociśnienie (< 90/50 mm Hg) - Ciężka niewydolność wątroby - Zespół chorego węzła zatokowego - Blok zatokowo-przedsionkowy - Niestabilna lub ostra niewydolność serca - Konieczność stosowania stymulatora serca (częstość akcji serca narzucona wyłącznie przez stymulator serca) - Niestabilna dławica piersiowa - Blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia - Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4, takimi jak: azolowe pochodne przeciwgrzybicze (ketokonazol, itraconazol), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna podawana doustnie, jozamycyna, telitromycyna), inhibitory proteazy HIV (nelfinawir, rytonawir) i nefazodon - Ciąża, laktacja
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	Nie

Iwabradyna nie jest obecnie dostępna w Stanach Zjednoczonych i nie została zarejestrowana w FDA jako lek w terapii niewydolności serca. Również wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia niewydolności serca

American College of Cardiology/American Heart Association nie uwzględniają iwabradyny w schemacie leczenia. Należy mieć na uwadze, że ostatnia aktualizacja tego dokumentu ukazała się w 2009 roku, na rok przed publikacją badania SHIFT, które dało podstawę dla rekomendowania tego leku w terapii niewydolności serca przez EMA i ESC.

Źródło: <http://www.cardiosource.org/> <http://www.heart.org/HEARTORG/> (data dostępu 17.09.2012 r.); <http://www.fda.gov/default.htm> (data dostępu 19.10.2012 r.)

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	Procoralan 5, tabl., 5 mg, 56 tabl. EAN 13: 5909990340439: [REDACTED] Procoralan 7,5, tabl., 7,5 mg, 56 tabl. EAN 13: 5909990340477: [REDACTED]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Poziom odpłatności</b>	[REDACTED]
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa, zawierająca jedynie produkty lecznicze Procoralan
[REDACTED]	[REDACTED]

## 3. Ocena analizy klinicznej

### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

#### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W poniższej tabeli przedstawiono przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie przewlekłej niewydolności serca.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenia niewydolności serca.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	European Society of Cardiology, 2012	<p>W ramach leczenia farmakologicznego przewlekłej skurczowej niewydolności serca zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitorów ACE w skojarzeniu z beta-adrenolitykami - powinny być stosowane u wszystkich chorych z objawową niewydolnością serca i LVEF<math>\leq</math>40%. <i>Klasa zalecenia I, poziom wiarygodności A*</i>.</li> <li>• Beta-adrenolityków (betablokerów) w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub ARB jeśli inhibitory ACE nie są tolerowane - powinny być stosowane u wszystkich chorych z objawową niewydolnością serca i LVEF<math>\leq</math>40%. <i>Klasa zalecenia I, poziom wiarygodności A*</i>.</li> <li>• Blokerów receptora mineralokortykoidowego (MRA) - powinny być stosowane u wszystkich chorych z objawową niewydolnością serca (NYHA II-IV) i LVEF<math>\leq</math>35%, utrzymującą się pomimo leczenia inhibitorami ACE (lub ARB jeśli inhibitory ACE nie są tolerowane) i beta-adrenolitykami. <i>Klasa zalecenia I, poziom wiarygodności A*</i>.</li> <li>• Blokerów receptora angiotensynowego (ARB) - zaleca się w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych z LVEF<math>\leq</math>40%, którzy nie tolerują leczenia inhibitorami ACE z powodu kaszlu (pacjenci powinni również otrzymywać beta-adrenolityki i MRA). <i>Klasa zalecenia I, poziom wiarygodności A*</i>. ARB są również zalecane w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych z utrzymującymi się objawami niewydolności serca (NYHA II-IV) i LVEF<math>\leq</math>40% pomimo leczenia inhibitorami ACE i beta-adrenolitykami, którzy nie tolerują MRA. <i>Klasa zalecenia I, poziom wiarygodności A*</i>.</li> <li>• <b>Iwabradyny</b> - powinna być rozważona w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych z rytmem zatokowym, LVEF <math>\leq</math>35%, częstością rytmu serca <math>\geq</math>70 uderzeń/min<sup>^</sup> i <b>utrzymującymi się objawami niewydolności serca (NYHA II-IV) pomimo leczenia</b> optymalnymi (ang. <i>evidence-based dose</i>) dawkami beta-blokerów (lub maksymalną tolerowaną dawką), inhibitorem ACE (lub ARB) i MRA (lub ARB); <i>Klasa zalecenia IIa, poziom wiarygodności B*</i>. Leczenie iwabradyną może być także rozważone w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych z rytmem zatokowym, LVEF <math>\leq</math>35% i częstością rytmu serca <math>\geq</math>70 uderzeń/min<sup>^</sup>, <b>którzy nie tolerują leczenia beta-adrenolitykami</b>. Chorzy powinni otrzymywać także inhibitor ACE (lub ARB) i MRA (lub ARB). <i>Klasa zalecenia IIb, poziom wiarygodności C*</i>.</li> <li>• Digoksyny - stosowanie może być rozważone w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych z rytmem zatokowym i LVEF<math>\leq</math>45%, którzy nie tolerują beta-blokerów (iwabradyna stanowi alternatywę dla chorych z częstością rytmu serca <math>\geq</math>70 uderzeń/min). Chorzy powinni otrzymywać także inhibitory ACE (lub ARB) oraz MRA (lub ARB). <i>Klasa zalecenia IIb, poziom wiarygodności B*</i>. Leczenie digoksyną może być także rozważone w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych z LVEF<math>\leq</math>45% i utrzymującymi się objawami niewydolności serca (NYHA II-IV) pomimo leczenia beta-adrenolitykami, inhibitorami ACE (lub ARB) oraz MRA (lub ARB). <i>Klasa zalecenia IIb, poziom wiarygodności B*</i>.</li> <li>• Hydralazyny z diazotanem izosorbidu (H-ISDN) - stosowanie może być rozważone jako alternatywa dla inhibitorów ACE lub ARB, jeżeli leki te nie są tolerowane, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca i zmniejszenia ryzyka zgonu u chorych z LVEF<math>\leq</math>45% i rozstrzenię lewej komory (lub LVEF<math>\leq</math>35%). Chorzy powinni także otrzymywać beta-blokery i MRA. <i>Klasa zalecenia IIb, poziom wiarygodności B*</i>. Leczenie H-ISDN może być także rozważone w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca i zmniejszenia ryzyka zgonu u chorych z LVEF<math>\leq</math>45% i rozstrzenię lewej komory (lub LVEF<math>\leq</math>35%) z utrzymującymi się objawami niewydolności serca (NYHA II-IV) pomimo leczenia beta-blokerami, inhibitorami ACE (lub ARB) i MRA (lub ARB). <i>Klasa zalecenia IIb, poziom wiarygodności B*</i>.</li> </ul>
Australia i Nowa Zelandia	Cardiac Society of Australia and New Zealand, 2011	<p>W leczeniu skurczowej niewydolności serca zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• beta-blokerów u wszystkich pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (o ile brak przeciwwskazań i są tolerowane), u których zoptymalizowana terapia inhibitorami ACE nie przyniosła rezultatów (utrzymują się objawy o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego);</li> <li>• antagonistów receptora angiotensyny II (ARB) - stanowią alternatywę dla pacjentów, którzy nie tolerują inhibitorów ACE;</li> <li>• antagonistów aldosteronu - należy rozważyć jeśli utrzymują się objawy (klasa II NYHA), pomimo leczenia standardowymi terapiami (inhibitorami ACE, beta-blokerami)</li> <li>• wielonienasyconych kwasów tłuszczowych - można rozważyć włączenie w II linii leczenia, które powinno obejmować leczenie inhibitorami ACE-I (lub ARB) i beta-blokerami (jeśli są tolerowane);</li> <li>• <b>iwabradyny</b> - zaleca się rozważanie leczenia chorych z przewlekłą niewydolnością serca z zaburzeniami czynności skurczowej, którzy byli poddani hospitalizacji z powodu niewydolności serca, z rytmem zatokowym i częstością rytmu serca <math>\geq</math>70 uderzeń/min<sup>^</sup>, pomimo leczenia maksymalną dawką beta-blokerów.</li> </ul>
Anglia i Walia	NICE 2010	<p><b>Uwaga:</b> wytyczne nie uwzględniają iwabradyny, ponieważ na dzień ich wydania lek ten nie był zarejestrowany w leczeniu chorych z niewydolnością serca.</p> <p>Poniższe zalecenia dotyczą leczenia pacjentów z niewydolnością serca z dysfunkcją lewej komory.</p> <p><b>Leczeniem I linii</b> - inhibitory ACE (lub ARB w przypadku nietolerancji ACE-I) oraz beta-blokery;</p> <p><b>Leczeniem II linii</b> - należy rozważyć włączenie leczenia antagonistami aldosteronu, ARB lub hydralazyny w skojarzeniu z azotanem u tych pacjentów, którzy nie wykazują poprawy pomimo</p>

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		optymalnego leczenia I linii; (leczenie antagonistami aldosteronu należy rozważyć u pacjentów z niewydolnością serca III-IV klasy wg NYHA lub u tych, którzy w ciągu ostatniego miesiąca przebyli zawał serca; leczenie ARB należy rozważyć u pacjentów z niewydolnością serca II-III klasy wg NYHA, a także u tych pacjentów, którzy nie tolerują efektów ubocznych terapii inhibitorami ACE; leczenie hydralazyną w skojarzeniu z azotanem należy rozważyć szczególnie u pacjentów pochodzenia afro-amerykańskiego z niewydolnością serca III-IV klasy wg NYHA, leczenie to stanowi także alternatywę dla leczenia I linii u pacjentów, którzy nie tolerują ACE-I i ARB.)

Objaśnienia skrótów: ACE - konwertaza angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme*); ARB - bloker receptora angiotensynowego (ang. *angiotensin receptor blocker*); EF - frakcja wyrzutowa (ang. *ejection fraction*); MRA - blokery receptora mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor antagonist*)

\* Klasa I - Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne. Technologia zalecana / wskazana; Klasa II - Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu; Klasa IIa - Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością; Technologia powinna być rozważona; Klasa IIb - Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie. Technologia może być rozważona.; Poziom wiarygodności A - dane pochodzą z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz. Poziom wiarygodności B - dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub z dużych badań nierandomizowanych; Poziom wiarygodności C - Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.

^Iwabradyna została zatwierdzona przez *European Medicines Agency* do stosowania u chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min; a także u chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją betablokerów (jest to również wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym).

**Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane, w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.**

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez iwabradynę, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[zgłoszono konflikt interesów]	„W mojej opinii obecnie w Polsce pacjenci spełniający dokładnie warunki określone we wskazaniu są pozbawieni aktywnego leczenia. Część pacjentów otrzymuje w tym wskazaniu digoksynę. Stosowanie digoksyny w grupie pacjentów z niewydolnością serca jest ograniczone z uwagi na przeciwwskazania do jej zastosowania oraz częstość występowania działań niepożądanych terapii, zwłaszcza przy braku możliwości monitorowania stężenia leku we krwi”.	„Zastosowanie iwabradyny jest kolejnym krokiem w terapii niewydolności serca, jest ona dodawana do stosowanego, standardowego leczenia w celu uzyskania poprawy rokowania. W obecnie obowiązujących wytycznych postępowania, należy rozważyć zastosowanie iwabradyny wcześniej niż zastosowanie digoksyny”	„Stosowana jest digoksyna. Stosowanie digoksyny jest związane z występowaniem licznych działań niepożądanych, przy braku możliwości monitorowania stężenia leku we krwi (drogą, mało dostępną procedurą).”	„Obecnie nie dysponujemy taką technologią. Wyniki badań klinicznych wskazują na iwabradynę jako najskuteczniejszy lek w tej wybranej populacji chorych”	„ <i>European Society of Cardiology Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal 2012;33:1787-1847.</i> Wszystkie zalecenia ESC są automatycznie zaleceniami Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Stanowisko grupy ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej PTK, <i>Kardiologia Polska 2012;70:10.</i> ”

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez iwabradynę, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[zgłoszono konflikt interesów]	Beta-blokery	„Iwabradyna nie ma zamiennika nie może zastąpić innego leku. Iwabradyna może być dodana do nieskutecznego leczenia (HR>70) standardową terapią, wybranej populacji chorych z niewydolnością krążenia”	diuretyki, inh bity ACE, betablokery	„diuretyki + antagoniści aldosteronu + inhibitory ACE + betablokery + elektroterapia (bardzo kosztowna)”	„Iwabradyna jest rekomendowana w wytycznych ESC 2012 <i>European Heart Journal</i> ”
[zgłoszono konflikt interesów]	„Nie istnieje obecnie alternatywa dla leczenia Iwabradyną w opiniowanym wskazaniu. Brak terapii oznacza pogorszenie rokowania.”	„Nie istnieje taka technologia”	„Nie istnieje taka technologia”	„Nie istnieje taka technologia”	„Leczenie iwabradyną 2x5->2x7,5mg/d zgodnie z akceptowanymi w Polsce wytycznymi postępowania w niewydolności serca grupy ekspertów ECS. Uwaga - omawiane wskazanie stanowi zawężenie grupy określonej przez ekspertów ECS (podwyższenie pułapu HR z 70 na 75/min) <i>Eur Heart Journ</i> ”
[zgłoszono konflikt interesów]	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) „Inh bity konwertazy /blokery angiotensyny (bez uwzględnienia rytmu zatokowego i jego częstości) &gt;500 000 Rocznie nowych 30-50 000</li> <li>2) Beta adrenolityki (bez uwzględnienia rytmu zatokowego i jego częstości) 300-500 000, rocznie nowych 20-50 000</li> <li>3) Blokery aldosteronu (bez uwzględnienia rytmu zatokowego i jego częstości) 100-200 000, rocznie nowych 10-20 000”</li> <li>4) Diuretyki &gt;500 000”</li> </ol>	„Nie ma takiej technologii. Możliwe z marginalnym prawdopodobieństwem. Ograniczenie leczenia beta-adrenolitykiem na korzyść iwabradyny.”	„Koszty stosowania inhibitorów konwertazy /blokerów angiotensyny i koszty leczenia beta-adrenolitykami są zbliżone pod warunkiem stosowania refundowanych preparatów. Najniższe są koszty terapii trzeciego rzutu-blokerami aldosteronu”	„Skuteczność leczenia beta-adrenolitykami jest nieznacznie skuteczniejsza niż leczenie inhibitorami angiotensyny/ konwertazy”	„Rekomendowana terapia obejmuje: - Inhibitory konwertazy /blokery angiotensyny + - Beta adrenolityki na podłożu indywidualizowanego leczenia diuretycznego + - Blokery aldosteronu” Na podstawie: <i>ESC Guidelines Heart Failure 2012; European Heart Journal 2012</i>
[zgłoszono konflikt interesów]	„Zgodnie z zaleceniami ESC 2012: W niewydolności serca zaleca się stosowanie kilku leków; są to: inh bity konwertazy, a przy złej tolerancji: antagoniści receptora angiotensynowego (ARB), beta-adrenolityki, leki moczopędne w celu złagodzenia; objawów podmiotowych i przedmiotowych, antagoniści receptora	„Iwabradyna ma być stosowana jako kolejny lek w tej populacji.”	„W celu zwolnienia częstości rytmu serca stosuje się beta-adrenolityki, jednak w tolerowanych dawkach nie zawsze pozwalają osiągnąć cel terapeutyczny jakim jest HR<75/min”.	„W celu zwolnienia częstości rytmu serca stosuje się beta-adrenolityki, jednak w tolerowanych dawkach nie zawsze pozwalają osiągnąć cel terapeutyczny jakim jest HR<75/min.”	“1. <i>ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012, 33, 1787–1847.</i> 2. <i>Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-</i>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez iwabradynę, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	mineralokortykoidowego, a przy HR $\geq$ 70/min iwabradynę. W tabeli znajduje się odnośnik informujący o tym, że Europejska Agencja Leków zaakceptowała iwabradynę przy HR>75/min.”				controlled study. Lancet 2010, 376, 875-885.”
<p>██████████ ██████████ Wspólna opinia [zgłoszono konflikty interesów]</p>	„Stosowanie beta-adrenolityku >90% chorych”	„Stosowanie beta-adrenolityku u chorych nie tolerujących leku lub w razie jego nieskuteczności”	„Stosowanie beta adrenolityku. Należy podkreślić, że główną składową kosztów leczenia chorych z niewydolnością serca jest hospitalizacja.”	„Stosowanie beta-adrenolityku (wraz z inhibitorem konwertazy angiotensyny i spironolaktonem), a w przypadku złej tolerancji lub nieskuteczności beta adrenolityku- stosowanie iwabradyny”	„Wytyczne są zgodne z wnioskowanym stosowaniem iwabradyny [1] Sedberg K, Komada M, Bohm M et al.: <i>Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study.</i> Lancet 20120, 376, 875-885 [2]Borer JS, Bohm M, Ford I et al.: <i>Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study.</i> Eur Heart J 2012 Sep 12 [Epub ahead of print] [3] Karasek D, Kubica A, Sienkiewicz W et al.: <i>Epidemia niewydolności serca problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy.</i> Folia Kardiologia Excerpta 2008; 3:242-248”

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

(patrz załącznik 1 niniejszej analizy)



### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wytyczne ESC 2012, które są również zaleceniami Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, w leczeniu skurczowej niewydolności serca, zalecają stosowanie Inhibitorów ACE (lub ARB jeśli inhibitory ACE nie są tolerowane) w skojarzeniu z beta-adrenolitykami (beta-blokerami). W przypadku nieskutecznego leczenia inhibitorami ACE (lub ARB) i beta-adrenolitykami (utrzymywanie się II-IV klasy wg NYHA), zalecają stosowanie blokerów receptora mineralokortykoidowego (MRA). Według wytycznych zastosowanie iwabradyny należy rozważyć w kolejnym etapie leczenia u chorych z rytmem zatokowym, LVEF  $\leq 35\%$ , częstością rytmu serca  $\geq 70$  uderzeń/min i utrzymującymi się objawami niewydolności serca (II-IV klasa wg NYHA), pomimo leczenia optymalnymi dawkami beta-adrenolityków, inhibitorem ACE (lub ARB) i MRA (lub ARB). Ponadto leczenie iwabradyną może być także rozważone u chorych z rytmem zatokowym, LVEF  $\leq 35\%$  i częstością rytmu serca  $\geq 70$  uderzeń/min, którzy nie tolerują leczenia beta-adrenolitykami (w skojarzeniu z inhibitorem ACE (lub ARB) i MRA (lub ARB)). W dalszych etapach leczenia, u chorych z rytmem zatokowym i LVEF  $\leq 45\%$ , którzy nie tolerują beta-blokerów można rozważyć zastosowanie digoksyny w skojarzeniu z inhibitorem ACE (lub ARB) oraz MRA (lub ARB). Leczenie digoksyną może być także rozważone u chorych z LVEF  $\leq 45\%$  i utrzymującymi się objawami niewydolności serca (NYHA II-IV) pomimo leczenia beta-adrenolitykami, inhibitorami ACE (lub ARB) oraz MRA (lub ARB).

Eksperti kliniczni wskazują, iż w leczeniu niewydolności serca zaleca się stosowanie kilku leków; są to: inhibitory ACE, a przy złej tolerancji: antagoniści receptora angiotensynowego (ARB), beta-adrenolityki, leki moczopędne w celu złagodzenia objawów podmiotowych i przedmiotowych, antagoniści receptora mineralokortykoidowego, a przy HR  $\geq 70$ /min iwabradynę. Jeden z ekspertów wskazał, iż we wnioskowanym wskazaniu „część pacjentów otrzymuje (...) digoksynę”, jednakże zwrócił on uwagę, iż zgodnie z wytycznymi postępowania, zastosowanie iwabradyny należy rozważyć wcześniej niż zastosowanie digoksyny. Ponadto większość ekspertów stwierdziła, iż nie istnieje technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez iwabradynę, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu.

Mając na uwadze powyższe, wybór komparatora w analizie klinicznej wnioskodawcy - kontynuacja leczenia standardowego bez iwabradyny - wydaje się zasadny.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
kontynuacja leczenia standardowego bez iwabradyny		brak

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Autorzy analizy klinicznej oraz analizy bezpieczeństwa Wnioskodawcy nie zidentyfikowali opracowań wtórnych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny stosowania iwabradyny, „o cechach wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury”.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo iwabradyny, w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w latach 2011 - 2012, w języku polskim lub angielskim. Nie odnaleziono opracowań, spełniających kryteria włączenia.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania wskazanych w wytycznych AOTM źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

Dodatkowo przeszukano także:

- wybrane strony agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA,
- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestru badań klinicznych: <http://www.controlled-trials.com/>,
- rejestru badań klinicznych: <http://clinicaltrials.gov/>,
- stron internetowych producenta leku: <http://www.servier.pl/> oraz <http://www.servier.com/>.

Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej w analizie klinicznej wnioskodawcy dokonano 2 maja 2012 roku.

W celu weryfikacji procesu wyszukiwania informacji przez wnioskodawcę przeprowadzono wyszukiwanie własne (kontrolne) w dniu 4 września 2012 r. Odnaleziono trzy publikacje Swedberg 2012, Komajda 2012 oraz Borer 2012, przedstawiające wyniki badania SHIFT, uwzględnionego w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy. Wspomniane dokumenty zostały opublikowane po dacie ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej w analizie klinicznej wnioskodawcy.

W publikacji Swedberg 2012 przedstawiono dodatkowe dane kliniczne eksplorujące skuteczność terapii w subpopulacjach chorych stosujących różne dawki beta-adrenolityku (analiza *post hoc* przeprowadzona w pełnej populacji chorych z badania SHIFT - częstość akcji serca  $\geq 70$  uderzeń na minutę). Wyniki wskazują na istotną statystycznie redukcję częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca) oraz hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności w grupie pacjentów leczonych iwabradyną we wszystkich podgrupach z docelową dawką beta-blokera  $< 50\%$ , w tym w grupie pacjentów nie otrzymujących dawki beta-blokera ( $p=0,012$ ). Zaobserwowano tendencję do redukcji skuteczności leczenia iwabradyną wraz ze wzrostem dawki beta-blokera, jednakże według autorów publikacji nie osiągnęła ona istotności statystycznej.

W publikacji Komajda 2012 przedstawiono dodatkowe dane kliniczne eksplorujące skuteczność iwabradyny w zależności od stosowanej terapii podstawowej (analiza *post hoc* przeprowadzona w pełnej populacji chorych z badania SHIFT - częstość akcji serca  $\geq 70$  uderzeń na minutę). W badaniu porównywano skuteczność leku w grupie leczonej antagonistą receptora mineralokortykoidowego (MRA) z grupą chorych nie leczonych MRA. Niezależnie od stosowanej uprzednio lub nie terapii MRA, dodanie iwabradyny skutkuje znamiennej statystycznie redukcją ryzyka końcowych punktów sercowo-naczyniowych. Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami, jeśli chodzi o tolerancję i bezpieczeństwo iwabradyny.

W publikacji Borer 2012 (analiza *post hoc*, większość danych przedstawiono jedynie dla pełnej populacji chorych z badania SHIFT - częstość akcji serca  $\geq 70$  uderzeń na minutę) przedstawiono dodatkowe dane kliniczne eksplorujące skuteczność iwabradyny związaną z redukcją liczby hospitalizacji (*incidence rate ratio*, IRR) związanych z zaostrzeniem niewydolności serca, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz niezależnie od przyczyny. W badaniu analizowano subpopulację chorych z jednym ( $n=714$ ), dwoma ( $n=254$ ) oraz trzema i więcej ( $n=218$ ) zaostrzeniami choroby w trakcie trwania badania. Wyniki badania pokazują, że iwabradyna znamiennej statystycznie zmniejsza liczbę wszystkich hospitalizacji o 25% ( $p=0,0002$ ) oraz zmniejsza ryzyko drugiej hospitalizacji o 34% ( $p<0,001$ ) oraz trzeciej hospitalizacji o 29% ( $p=0,012$ ). W publikacji, jedyne dane dla populacji chorych zgodnej z wnioskowaną, dotyczą liczby epizodów hospitalizacji z powodu zaostrzeń niewydolności serca w horyzoncie 22,9 miesięcznej obserwacji badania SHIFT. Wyniki wskazują, że stosowanie iwabradyny istotnie statystycznie zmniejsza liczbę epizodów hospitalizacji z powodu zaostrzeń niewydolności serca (IRR=0,73 [95%CI: 0,61; 0,87],  $p=0,0006$ ).

## 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Analiza kliniczna		Analiza bezpieczeństwa	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>			
<b>Kryteria włączenia</b>	chorzy $\geq 18$ . roku życia z przewlekłą niewydolnością serca	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy powyżej 18 r.ż. ze stabilną dławicą piersiową;</li> <li>chorzy z przewlekłą niewydolnością serca II-IV wg NYHA z częstością rytmu serca <math>\geq 75</math> uderzeń/min';</li> <li>populacje eksperymentalne, nieobjęte wskazaniami</li> </ul>	populacja uwzględniona w analizie klinicznej jest szersza niż wnioskowana*
<b>Kryteria wykluczenia</b>	brak (nie podano)	brak (nie podano)	
<b>Interwencja</b>			
<b>Kryteria włączenia</b>	iwabradyna (Procoralan, Servier)	iwabradyna (Procoralan, Servier)	brak
<b>Kryteria wykluczenia</b>	brak (nie podano)	brak (nie podano)	brak
<b>Komparatory</b>			
<b>Kryteria włączenia</b>	standardowe leczenie bez stosowania iwabradyny	<ul style="list-style-type: none"> <li>placebo;</li> <li>aktywne leczenie (m.in. atenolol, metoprolol, amlodypina, propranolol);</li> <li>brak komparatora;</li> </ul>	brak
<b>Kryteria wykluczenia</b>	brak (nie podano)	brak (nie podano)	brak
<b>Punkty końcowe</b>			
<b>Kryteria włączenia</b>	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>złożony punkt końcowy:</b> zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca;</li> <li><b>złożony punkt końcowy:</b> zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem;</li> <li>zgon z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>zgon z powodu niewydolności serca;</li> <li>hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca;</li> <li>hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>zmiana stopnia niewydolności serca wg NYHA;</li> <li>ocena ogólna wg chorego i lekarza;</li> <li>redukcja częstości rytmu serca;</li> <li>dystans w 6-cio minutowym teście wysiłkowym;</li> <li>maksymalne zużycie tlenu w teście wysiłkowym;</li> <li>jakość życia;</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane łącznie;</li> <li>zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;</li> <li>poszczególne zdarzenia niepożądane;</li> <li>ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie;</li> <li>ciężkie zdarzenia niepożądane związane z poszczególnymi układami;</li> <li>zgony</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zgony;</li> <li>działania niepożądane łącznie;</li> <li>ciężkie działania niepożądane;</li> <li>działania niepożądane powodujące przerwanie leczenia;</li> <li>pozostałe działania niepożądane;</li> <li>działania niepożądane z poszczególnych układów.</li> </ul>	brak
<b>Kryteria wykluczenia</b>	brak (nie podano)	brak (nie podano)	brak
<b>Typ badań</b>			
<b>Kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>prospektywne,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>prospektywne,</li> </ul>	brak

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

	Analiza kliniczna	Analiza bezpieczeństwa	Uwagi oceniającego
<b>włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z randomizacją,</li> <li>z grupą kontrolną.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z randomizacją,</li> <li>z grupą kontrolną,</li> <li>obserwacyjne (kohortowe oraz kliniczno-kontrolne),</li> <li>opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów, opisy przypadków)</li> <li>abstrakty konferencyjne"</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,</li> <li>badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),</li> <li>badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,</li> <li>badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,</li> <li>doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.</li> </ul>	brak (nie podano)	brak

\*wnioskowane wskazanie: „Przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane a bo nie jest tolerowane.

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją, w których oceniano skuteczność kliniczną iwabradyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca. W badaniu SHIFT oraz Mansour 2011 porównano stosowanie iwabradyny w skojarzeniu z leczeniem standardowym do leczenia standardowego. Z kolei w badaniu CARVIVA HF iwabradynę dodawano do maksymalnej dawki inhibitora konwertazy angiotensyny (inhibitora ACE), a grupę kontrolną stanowili chorzy, u których do maksymalnej dawki inhibitora ACE dodawano karwedilol w monoterapii lub karwedilol w skojarzeniu z iwabradyną. Natomiast w badaniu Kanorski 2011 komparatorem dla iwabradyny był metoprolol (patrz tabela poniżej).

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego analizy klinicznej wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>SHIFT</b> <u>Źródło finansowania:</u> Servier, Francja	<ul style="list-style-type: none"> <li>- międzynarodowe</li> <li>- wieloośrodkowe</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- metoda podwójnie ślepej próby,</li> <li>- grupy równoległe</li> <li>- mediana okresu obserwacji: 22,9 miesiąca,</li> <li>- ITT</li> <li>- hipoteza badawcza : <i>superiority</i> (dla pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IVA w dawce 5 mg/2xd przez pierwsze 2 tyg., potem w dawce 7,5 mg/2xd,**</li> <li>• PLA</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• niewydolność serca stopnia II, III lub IV wg NYHA przez <math>\geq 4</math> tygodnie, w stabilnym stanie klinicznym w odniesieniu do objawów niewydolności serca przez <math>\geq 4</math> tygodnie;</li> <li>• optymalne i niezmienniane dawkowanie leków stosowanych w niewydolności serca od <math>\geq 4</math> tygodni;</li> <li>• udokumentowana hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>• rytm zatokowy (potwierdzony w EKG) ze spoczynkową częstością rytmu serca <math>\geq 70</math> uderzeń/min;</li> <li>• dysfunkcja skurczowa lewej komory, z frakcją wyrzutową <math>\leq 35\%</math>, udokumentowaną w ciągu ostatnich 3 miesięcy na podstawie EKG, wentrykulografii radioizotopowej, rezonansu magnetycznego, angiografii serca lub angiografii TK.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 2 miesięcy lub niedawno wykonana/zaplanowana rewaskularyzacja wieńcowa;</li> <li>• ciężka pierwotna choroba zastawek;</li> <li>• zaplanowany zabieg chirurgiczny wad zastawkowych serca;</li> <li>• udar mózgu lub przemijające niedokrwienie mózgu w ciągu ostatnich 4 tygodni;</li> <li>• czynne zapalenie mięśnia sercowego;</li> <li>• wrodzone wady serca;</li> <li>• planowany przeszczep serca;</li> <li>• terapia resynchronizująca serca rozpoczęta w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• rozrusznik serca ze stymulacją przedsionkową lub komorową (z wyjątkiem dwukomorowej) <math>&gt;40\%</math> czasu lub z progami stymulacji przedsionków lub komór na poziomie 60 uderzeń/min;</li> <li>• stałe migotanie lub trzepotanie przedsionków;</li> <li>• zespół chorego węzła zatokowego, blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia;</li> <li>• objawowe lub trwałe arytmie komorowe w wywiadzie jeżeli nie wszczepiono kardiowertera/defibrylatora;</li> <li>• kardiowersja/defibrilacja w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT lub przyjmowanie wybranych produktów wydłużających odstęp QT;</li> <li>• ciężkie lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP <math>&gt;180</math> mmHg lub DBP <math>&gt;110</math> mmHg);</li> <li>• spoczynkowe SBP <math>&lt;85</math> mmHg lub objawowe niedociśnienie;</li> <li>• miarkowane lub ciężkie choroby wątroby, ciężka niewydolność nerek, niedokrwistość.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup*</u>: IVA=3 268, PLA=3 290</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>złożony punkt końcowy:</u> zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>złożony punkt końcowy:</u> zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych otrzymujących co najmniej 50% docelowej dawki dobowej beta-adrenolityków podczas randomizacji;</li> <li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>• hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca;</li> <li>• hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>• hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>• zgon z powodu niewydolności serca;</li> <li>• <u>złożony punkt końcowy:</u> zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego niezakończona zgonem;</li> <li>• zmiana stopnia niewydolności serca wg NYHA;</li> <li>• ocena ogólna wg chorego i lekarza;</li> <li>• pozostałe punkty końcowe:</li> <li>• redukcja częstości rytmu serca;</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<b>CARVIVA HF</b> <u>Źródło</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- otwarte</li> <li>- wieloośrodkowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IVA w dawce 5 mg/2xd przez pierwsze 2 tyg., potem w dawce 7,5 mg/2xd,##</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek: 18-90 lat;</li> <li>• niewydolność serca stopnia II lub III wg NYHA zdiagnozowana od co najmniej 12 miesięcy, w</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dystans w teście 6-minutowego marszu;</li> </ul>

## przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
finansowania: bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>- randomizowane</li> <li>- grupy równoległe</li> <li>- okres obserwacji: 12 tygodni,</li> <li>- ITT</li> <li>- hipoteza badawcza: bd</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• KAR w dawce 12,5 mg/2xd przez pierwsze 2 tyg., potem w dawce 25 mg/2xd,<sup>##</sup></li> <li>• KAR 6,25 mg/2xd + IVA 2,5/2xd przez pierwsze 2 tyg., potem KAR 12,5 mg/2xd + IVA 5/2xd,<sup>##</sup></li> </ul>	stabilnym stanie klinicznym przez $\geq 3$ tygodnie; <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy nieprzyjmujący beta-adrenolityków lub przyjmujący beta-adrenolityki w skojarzeniu z inhibitorem ACE.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z rozrzuśnikiem serca ustawionym na <math>&gt;50</math> uderzeń/min;</li> <li>• wydolność wysiłkowa mierzona za pomocą 6MWT <math>&lt;100m</math> lub <math>&gt;400m</math>;</li> <li>• zmienność wyników wstępnych 6MWT <math>\geq 10\%</math>;</li> <li>• ograniczenia funkcjonalne i ortopedyczne, które mogłyby pogorszyć wydajność podczas testów funkcjonalnych układu krążenia.</li> </ul> <u>Liczebność grup</u> <sup>#</sup> : IVA=41, KAR=38, KAR + IVA=42	<ul style="list-style-type: none"> <li>• maksymalne zużycie tlenu w teście wysiłkowym sercowo-płucnym.</li> </ul> <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia;</li> <li>• zmiana stopnia niewydolności serca wg NYHA;</li> <li>• pozostałe punkty końcowe:</li> <li>• redukcja częstości rytmu serca;</li> <li>• inne parametry fizjologiczne i funkcjonalne.</li> </ul>
<b>Kanorski 2011</b> <u>Źródło finansowania:</u> bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>- randomizowane</li> <li>- grupy równoległe</li> <li>- brak informacji o zaślepieniu</li> <li>- okres obserwacji: 6 miesięcy,</li> <li>- ITT</li> <li>- hipoteza badawcza: bd</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IVA 12,1 mg/d† (6 mies.)</li> <li>• MET 59,1 mg/d†† (6 mies.)</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekła niewydolność serca stopnia III i choroba niedokrwienna serca i/lub nadciśnienie tętnicze stopnia III.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uzależnienie od a alkoholu lub leków;</li> <li>• ostre epizody wieńcowe lub udar mózgu w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>• wysiłkowa dławica piersiowa stopnia III lub IV;</li> <li>• migotanie lub trzepotanie przedsionków;</li> <li>• blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy;</li> <li>• przeprowadzony zabieg kardiologiczny lub procedura neurochirurgiczna;</li> <li>• niewydolność płuc, nerek lub wątroby;</li> <li>• nowotwór złośliwy;</li> <li>• zaburzenia autoimmunologiczne;</li> <li>• zaburzenia endokrynologiczne.</li> </ul> <u>Liczebność grup:</u> IVA=44, MET=56	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany parametrów dotyczących ciśnienia tętniczego krwi;</li> <li>• zmiany parametrów krążeniowo-oddechowe;</li> <li>• zmiany parametrów echokardiograficzne;</li> <li>• zmiany parametrów związanych z testem wysiłkowym.</li> </ul>
<b>Mansour 2011</b> <u>Źródło finansowania:</u> Wydział Lekarski Uniwersytetu w Ain Shams oraz Szpitale Uniwersyteckie w Ain Shams	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jednośrodkowe</li> <li>- randomizowane</li> <li>- grupy równoległe</li> <li>- brak informacji o zaślepieniu</li> <li>- okres obserwacji: 13,5 miesięcy</li> <li>- analiza ITT: bd</li> <li>- hipoteza badawcza: bd</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IVA 2,5 mg/d-7,5 mg/2xd (3 mies.),</li> <li>• brak leczenia IVA (3 mies.),</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• objawowa niewydolność serca stopnia III-IV wg NYHA i frakcja wyrzutowa <math>&lt;40\%</math> udokumentowana na podstawie EKG;</li> <li>• kardiomiopatia rozstrzeniowa;</li> <li>• rytm zatokowy;</li> <li>• częstość rytmu serca <math>&gt;70</math> uderzeń/min na podstawie 12-odprowadzeniowego EKG w spoczynku.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niewydolność serca stopnia I wg NYHA;</li> <li>• choroba wieńcowa;</li> <li>• znacząca reumatyczna wada zastawkowa serca;</li> <li>• choroba serca spowodowana nadczynnością tarczycy;</li> <li>• migotanie przedsionków;</li> <li>• ciężka niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny <math>&gt;3</math> mg/dl;</li> <li>• ciężkie zaburzenia czynności wątroby.</li> </ul> <u>Liczebność grup:</u> IVA=30, brak leczenia IVA=23	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany parametrów echokardiograficznych;</li> <li>• zmiana stopnia niewydolności serca wg NYHA;</li> <li>• jakość życia (kwestionariusz <i>Minnesota Living With Heart Failure</i>);</li> <li>• tolerancja wysiłku.</li> </ul>

## przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

wyjaśnienia skrótów: IVA - iwabradyna, PLA - placebo, KAR- karwedilol, MET - metoprolol

\*do analizy skuteczności włączono 6 505 chorych (wykluczono 7 chorych, których dane nie były dostępne oraz 46 chorych z ośrodków usuniętych z badania z powodu nieprawidłowych danych wykrytych podczas kontroli), natomiast do analizy bezpieczeństwa – 6 492 chorych (którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku);

\*\*chyba że spoczynkowa częstość rytmu serca (ang. *heart rate, HR*) była  $\leq 60$  uderzeń/min; jeżeli częstość rytmu serca była pomiędzy 50 a 60 uderzeń/min, dawka iwabradyny była utrzymywana na poziomie 5 mg/2xd; jeżeli spoczynkowa częstość rytmu serca była  $< 50$  uderzeń/min lub chory miał objawy związane z bradykardią, dawkę zmniejszono do 2,5 mg/2xd;

#123 chorych spełniało kryteria włączenia do badania, ale 2 chorych (1 w grupie IVA i KAR i 1 w grupie KAR) przegrali badanie po randomizacji, a ponieważ nie oceniono u nich skutków leczenia, zostali wykluczeni z analizy statystycznej;

##chorzy, u których podczas okresu leczenia spoczynkowa częstość rytmu serca wyniosła  $< 45$  uderzeń/min, byli klasyfikowani jako chorzy z niepowodzeniem leczenia (analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem); u tych chorych dawka leków była dostosowywana w celu osiągnięcia wartości docelowej rytmu serca pomiędzy 50 a 60 uderzeń na min;

† dawka początkowa iwabradyny 5 mg/2xd, średnia dawka dobową 12,1 mg;

†† dawka początkowa metoprololu 12,5 mg/d, średnia dawka dobową 59,1 mg.

**Tabela 15. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Punkt końcowy	Badanie	
	CARVIVA HF	Mansour 2011
Jakość życia	skala MacNew QLMI (ang. <i>Quality of Life after Myocardial Infarction</i> ) - zmodyfikowana wersja skali stosowanej pierwotnie u osób po zawale serca (QLMI). Skala MacNew QLMI jest skalą 7-punktową oceniającą jakość życia chorych w 3 dziedzinach (fizycznej, emocjonalnej i społecznej) i składającą się z 27 elementów. Wartość MID (ang. <i>Minimal Important Difference</i> ) dla skali MacNew QLMI wynosi 0,5 punktu.	kwestionariusz <i>Minnesota Living With Heart Failure</i> (MLWHF) - stosowany w populacji chorych z niewydolnością serca. Kwestionariusz MLWHF składa się z 21 pytań i jest kwestionariuszem 6-punktowym (wartości 0-5). Chociaż kwestionariusz ten zawiera pytania dotyczące kluczowych dziedzin jakości życia (fizyczna, emocjonalna, społeczna, psychiczna), to nie został zaprojektowany do pomiaru żadnej z dziedzin z osobna. Wartość MID (ang. <i>Minimal Important Difference</i> ) dla kwestionariusza MLWHF wynosi 5 punktów w wyniku całkowitym. Zakres wyników uzyskiwanych podczas wypełniania kwestionariusza MLWHF wynosi 0-105 pkt, a większa wartość oznacza gorszą jakość życia.

Źródło: Analiza kliniczna wnioskodawcy

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego analizy klinicznej wnioskodawcy zastosowano skalę Jadad. Trzy badania charakteryzowały się niską, a jedno badanie dobrą jakością w skali Jadad (odpowiednio: CARVIVA HF: 1 pkt, Kanorski 2011: 1 pkt, Mansour 2011: 2 pkt., SHIFT: 4 pkt.). Wszystkie włączone do analizy badania przeprowadzono w schemacie grup równoległych.

Badanie SHIFT zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z kolei badanie CARVIVA HF było badaniem otwartym, natomiast w badaniach Kanorski 2011 i Mansour 2011 nie podano informacji o zaślepieniu. Mediana okresu obserwacji w badaniu SHIFT wynosiła 22,9 miesiąca. W badaniu Kanorski 2011 chorych obserwowano przez 6 miesięcy. W badaniu Mansour 2011 okres stosowania leczenia wynosił 3 miesiące, natomiast średni okres obserwacji chorych – 13,5 miesiąca. W badaniu CARVIVA HF chorych obserwowano przez 12 tygodni (faza właściwa badania).

#### Wśród ograniczeń, w analizie klinicznej Wnioskodawcy wymieniono:

- Niewielką liczbę odnalezionych badań randomizowanych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa iwabradyny w populacji chorych z niewydolnością serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę (zarejestrowane wskazanie iwabradyny). „Niewielka liczba badań wynika z rejestracji wskazania dla iwabradyny dopiero w lutym 2012 roku. Jediną analizą dla powyższego wskazania jest opracowanie *post hoc* na podstawie wyników badania SHIFT, co może być uznane za ograniczenie analiz”.
- „Skuteczność w badaniu SHIFT oceniano w populacji 6 505 chorych (spośród których 3 241 było randomizowanych do grupy przyjmujących iwabradynę), zaś bezpieczeństwo – w populacji 6 492 chorych. W badaniu CARVIVA HF do analizy skuteczności włączono 121 chorych, w badaniu Kanorski 2011 – 100 chorych, natomiast w badaniu Mansour 2011 nie podano liczebności populacji, w której oceniono skuteczność (założono liczebność populacji ITT; N=53). W publikacjach z badań CARVIVA HF, Kanorski 2011 i Mansour 2011 autorzy nie przedstawili wyników analizy bezpieczeństwa.”
- „Jakość badania SHIFT oceniono na 4 pkt., badania Mansour 2011 – na 2 pkt, natomiast badań CARVIVA HF i Kanorski 2011 – na 1 pkt. W badaniu SHIFT opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania uznano za niewystarczający. Krytyczna ocena badań CARVIVA HF i Kanorski 2011 wynika z braku zaślepienia lub braku informacji o zaślepieniu, braku opisu metod randomizacji, a także niewystarczającego opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. W badaniu Mansour 2011 nie podano informacji o zaślepieniu, a opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania także uznano za niewystarczający. Liczna populacja chorych biorących udział we włączonych do analizy badaniach (głównie badanie SHIFT, N=6 558) przemawia za podwyższeniem jakości dostępnych dowodów.
- „Zgodnie z wytycznymi GRADE, rekomendację stosowania analizowanego leku należy uznać za umiarkowanie wysoką w kontekście porównania iwabradyny z placebo w badaniu SHIFT oraz niską dla iwabradyny w monoterapii lub skojarzeniu z karwedilem w porównaniu z karwedilem w monoterapii (badanie CARVIVA HF), iwabradyny w porównaniu z placebo w badaniu Mansour 2011 oraz iwabradyny w porównaniu z metoprololem w badaniu Kanorski 2011 (obniżenie jakości wynika z małej liczebności próby w badaniach oraz otwartego charakteru badania CARVIVA HF i braku informacji o zaślepieniu w badaniach Kanorski 2011 i Mansour 2011).”
- „W badaniu SHIFT skuteczność iwabradyny oceniano w populacji ITT z wykluczeniem 7 chorych, których dane nie były dostępne oraz 46 chorych z ośrodków usuniętych z badania z powodu nieprawidłowych danych wykrytych podczas kontroli (N=6 505), natomiast bezpieczeństwo – dodatkowo z wykluczeniem 13 chorych, którzy nie otrzymali ani jednej dawki leku (N=6 492). Analizowane populacje stanowią jednak 99,2% i 98,9% populacji całkowitej.”
- „Ograniczeniem badań CARVIVA HF, Kanorski 2011 i Mansour 2011 jest niewielka liczebność populacji (odpowiednio: 121, 100 i 53 chorych). Dodatkowo dane dotyczące zmiany stopnia niewydolności serca wg NYHA w badaniu CARVIVA HF zostały odczytane z wykresu. W badaniach CARVIVA HF, Kanorski 2011 i Mansour 2011 analizowano przede wszystkim fizjologiczne i funkcjonalne punkty końcowe. W badaniu CARVIVA HF nie podano różnic w ocenianych parametrach pomiędzy wartościami początkowymi a uzyskanymi po 12 tygodniach obserwacji w każdej z grup. W badaniu Kanorski 2011 również nie podano zmian w częstości rytmu serca chorych po 6 miesiącach obserwacji, a jedynie średnie wartości początkowe i średnie wartości końcowe”. W analizie Wnioskodawcy „porównywano jedynie wartości końcowe, gdyż w większości przypadków stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w wartościach początkowych pomiędzy



przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

porównywanymi grupami (wyjątek stanowi częstość rytmu serca w badaniu Kanorski 2011, która była istotnie statystycznie wyższa w grupie iwabradyny niż w grupie metoprololu.)”

- „Brak populacji chorych z niewydolnością serca stopnia IV wg NYHA w badaniu CARVIVA HF oraz jedynie 2% chorych w badaniu SHIFT i 13% w badaniu Mansour 2011 ograniczają wnioskowanie o skuteczności terapii w tej subpopulacji chorych.”

Źródło: Analiza kliniczna wnioskodawcy

#### Wśród ograniczeń, w analizie bezpieczeństwa Wnioskodawcy wymieniono:

- „Iwabradynę w badaniach włączonych do analizy ilościowej (metaanaliz) przyjmowało łącznie 12 403 chorych, w badaniach włączonych do analizy jakościowej – ponad 627 chorych, w badaniach nierandomizowanych z grupą kontrolną – 1 607, w badaniach opisowych – 9 472, natomiast w badaniach opisanych w abstraktach konferencyjnych – łącznie 12 166 chorych. Niektóre dowody naukowe, głównie abstrakty konferencyjne, ze względu na fragmentaryczność mogą pokrywać się i dotyczyć tego samego badania. Istnieje więc ryzyko podwójnego liczenia i oszacowaną populację chorych w badaniach o niższej wiarygodności należy interpretować ostrożnie.”
- „Czas obserwacji w 14 spośród 23 badań randomizowanych włączonych do analizy ilościowej (metaanaliz) wynosił od 2 do 22,9 miesiąca, natomiast w 5 badaniach – 12-21 dni. W czterech badaniach oceniano pojedyncze podanie iwabradyny w porównaniu z placebo (czas obserwacji w badaniu Manz 2003 wynosił 24 godziny, w badaniu CL2-006 - 4 dni, zaś w badaniach Pichler 2012 i CL3-078 nie podano informacji o czasie obserwacji). Dodatkowo ograniczeniem badań randomizowanych włączonych do analizy ilościowej (metaanaliz) jest fakt, że 4 z nich nie są opublikowane (Littler 2002, Tendera 2001, CL2-006 oraz CL3-078), a ich wyniki odnaleziono w dokumentach PSUR lub we wstępnych raportach dostarczonych przez Zleceniodawcę. W badaniach Tendera 2001, Littler 2002 i Ruzylo 2007 częstości niektórych zdarzeń niepożądanych podano w procentach. Badania BEAUTIFUL i SHIFT analizowano jedynie w łącznej populacji chorych pomimo zidentyfikowania wyników badania w różnych subpopulacjach. Nie analizowano wyników badania Borer 2003 w populacji *per-protocol* (chorych leczonych zgodnie z protokołem) przedstawionych w publikacji Fox 2003”
- „Ograniczeniem 2 spośród 5 badań nierandomizowanych z grupą kontrolną jest bardzo krótki czas obserwacji (5-7 dni).”
- „Jedynie 7 spośród 43 badań opisowych włączonych do (...) opracowania przeprowadzono w populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową, natomiast 6 – w populacji chorych z niewydolnością serca (zarejestrowane wskazania iwabradyny). Wiarygodność badań opisowych jest bardzo niska”.
- „Ograniczeniem baz działań niepożądanych, takich jak Vigibase oraz MHRA jest fakt, że składane do nich raporty w wielu przypadkach zawierają jedynie podejrzenia dotyczące działań niepożądanych danego leku, gdyż często niemożliwe jest udowodnienie związku przyczynowo-skutkowego. Ponadto należy zaznaczyć, że zgłaszalność działań niepożądanych do baz działań niepożądanych jest różna w czasie oraz różna w poszczególnych państwach. W niektórych krajach zgłoszenia do bazy Vigibase przyjmowane są jedynie od lekarzy, w innych natomiast od szerszego grona pracowników służby zdrowia lub także od producenta leku. Na liczbę raportów zgłaszanych do bazy Vigibase mogą wpływać także czynniki takie jak reklama i zakres stosowania danego leku. Uwzględnione w (...) analizie bazy działań niepożądanych nie zawierają informacji o liczbie pacjentów stosujących dany lek, a więc nie jest możliwe określenie częstości występowania danego działania niepożądanego. Ze względu na wymienione ograniczenia porównanie iwabradyny z innymi lekami może okazać się mylące.”

Źródło: Analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy

#### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przeglądzie systematycznym analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę przeprowadzono syntezę jakościową dowodów.

#### Wśród ograniczeń, w analizie Wnioskodawcy wymieniono:

- „Różnice w charakterystyce populacji chorych (do badania SHIFT włączono chorych ze spoczynkową częstością rytmu serca  $\geq 70$  uderzeń/min, a iwabradyna dodawana była do standardowego leczenia, w tym do beta-adrenolityków; podczas włączania chorych do badania CARVIVA HF nie zastosowano kryterium częstości rytmu serca, a iwabradynę dodawano do maksymalnej dawki inhibitora ACE; badanie Kanorski 2011 przeprowadzono w populacji chorych z niewydolnością serca i chorobą niedokrwinną serca i/lub ciężkim nadciśnieniem, natomiast badanie Mansour 2011 – w populacji chorych z niewydolnością serca i idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową), a także

różne komparatory dla iwabradyny (placebo, karwedilol, metoprolol) uniemożliwiały przeprowadzenie metaanaliz. Z tego powodu wyniki obu badań przedstawiono niezależnie”.

Źródło: Analiza kliniczna wnioskodawcy

### Wśród ograniczeń, w analizie bezpieczeństwa Wnioskodawcy wymieniono:

- „Metaanalizy przeprowadzono dla heterogenicznej populacji chorych, nie ograniczając danych do jednostki chorobowej. Uwzględniono zarówno populacje chorych ze stabilną dławicą piersiową oraz z niewydolnością serca, jak i populacje eksperymentalne, dla których iwabradyna nie posiada zarejestrowanych wskazań (...). Włączenie do metaanaliz pozostałych badań randomizowanych było niemożliwe ze względu na ich metodykę (4 randomizowane badania kliniczne) lub brak raportowania zdarzeń niepożądanych w poszczególnych grupach (10 randomizowanych badań klinicznych). Badania te włączono jedynie do analizy jakościowej”.

Źródło: Analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania dowodzące wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu, tym samym można uznać, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

#### ➤ Wyniki badania SHIFT – porównanie iwabradyna vs placebo

Do analizy skuteczności w badaniu SHIFT włączono 6 505 chorych (wykluczono 7 chorych, których dane nie były dostępne oraz 46 chorych z ośrodków usuniętych z badania z powodu nieprawidłowych danych wykrytych podczas kontroli). Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 22,9 miesiąca.

Skuteczność i bezpieczeństwo iwabradyny w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min (zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem leku) oceniano w publikacji Bohm 2012, na podstawie badania SHIFT – analiza *post hoc*. W publikacji analizowano 4 150 chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min oraz 2 351 chorych z częstością rytmu  $< 75$  uderzeń/min (łącznie 6 501 chorych). W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki jedynie dla populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min (zarejestrowane wskazanie iwabradyny). Średni okres obserwacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min wynosił 22,5 miesiąca.

Tabela 16. Wyniki badania SHIFT – porównanie iwabradyna vs placebo.

Badanie SHIFT, analiza główna							
Punkt końcowy	IWA 7,5 mg	PLA	HR [95% CI]	wartość p	RR [95%CI]	wartość p	NNT [95%CI]
	N=3 241	N=3 264					
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF, n (%)	793 (24)	937 (29)	<b>0,82 [0,75; 0,90]</b>	<0,0001	<b>0,85 [0,79; 0,92]</b>	0,0001	24 [16; 48]
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF, lub hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, n (%)	825 (25)	979 (30)	<b>0,82 [0,74; 0,89]</b>	<0,0001	<b>0,85 [0,78; 0,92]</b>	<0,0001	23 [15; 43]
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, n (%)	503 (16)	552 (17)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092	0,92 [0,82; 1,03]	NS	nd
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, n (%)	449 (14)	491 (15)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128	0,92 [0,82; 1,04]	NS	nd
Zgon z powodu niewydolności serca, n (%)	113 (3)	151 (5)	<b>0,74 [0,58; 0,94]</b>	0,014	<b>0,75 [0,59; 0,96]</b>	0,02	88 [48; 552]
Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny, n (%)	1 231 (38)	1 356 (42)	<b>0,89 [0,82; 0,96]</b>	0,003	<b>0,91 [0,86; 0,97]</b>	0,003	29 [17; 85]
Hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, n (%)	514 (16)	672 (21)	<b>0,74 [0,66; 0,83]</b>	<0,0001	<b>0,77 [0,69; 0,85]</b>	<0,00001	22 [16; 36]

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

Badanie SHIFT, analiza główna							
Punkt końcowy	IVA 7,5 mg	PLA	HR [95% CI]	wartość p	RR [95%CI]	wartość p	NNT [95%CI]
	N=3 241	N=3 264					
Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, n (%)	997 (30)	1 122 (34)	<b>0,85 [0,78; 0,92]</b>	0,0002	<b>0,89 [0,83; 0,96]</b>	0,002	28 [17; 75]
Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA, n (%)	887 (28)	776 (24)	bd	bd	<b>1,17 [1,07; 1,27]</b>	0,0003	26 [17; 55]
Poprawa oceny ogólnej wg. chorego, n (%)	2 118 (72)	2 017 (68)	bd	bd	<b>1,06 [1,02; 1,09]</b>	0,0008	26 [16; 61]
Poprawa oceny ogólnej wg. lekarza, n (%)	1 888 (61)	1 772 (57)	bd	bd	<b>1,07 [1,03; 1,12]</b>	0,001	25 [16; 65]
Badanie SHIFT, analiza <i>post hoc</i> populacji chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min							
Punkt końcowy	IVA	PLA	HR [95% CI]	wartość p	RR [95%CI]	wartość p	NNT [95%CI]
	N=2 052	N=2 098					
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF, n (%)	545 (27)	688 (33)	<b>0,76 [0,68; 0,85]</b>	<0,0001	<b>0,81 [0,74; 0,89]</b>	<0,0001	17 [12; 29]
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, n (%)	340 (17)	407 (19)	<b>0,83 [0,72; 0,96]</b>	0,0109	<b>0,85 [0,75; 0,97]</b>	0,02	36 [20; 202]
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, n (%)	304 (15)	364 (17)	<b>0,83 [0,71; 0,97]</b>	0,0166	<b>0,85 [0,74; 0,98]</b>	0,03	40 [21; 332]
Zgon z powodu niewydolności serca, n (%)	78 (4)	126 (6)	<b>0,61 [0,46; 0,81]</b>	0,0006	<b>0,63 [0,48; 0,83]</b>	0,001	46 [29; 112]
Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny, n (%)	796 (39)	932 (44)	<b>0,82 [0,75; 0,90]</b>	<0,0001	<b>0,87 [0,81; 0,94]</b>	0,0002	18 [12; 38]
Hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, n (%)	363 (18)	503 (24)	<b>0,70 [0,61; 0,80]</b>	<0,0001	<b>0,74 [0,65; 0,83]</b>	<0,00001	16 [12; 27]
Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, n (%)	640 (31)	779 (37)	<b>0,79 [0,71; 0,88]</b>	<0,0001	<b>0,84 [0,77; 0,91]</b>	<0,0001	17 [12; 33]
Redukcja częstości rytmu serca po 28 dniach, średnia (SD), uderzenia/min	17,5 (11,5)	5,7 (11,3)	MD [95%CI]		wartość p		NNT [95%CI]
			<b>11,80 [11,11; 12,49]</b>		<0,00001		-

W badaniu SHIFT wykazano, iż leczenie iwabradyną w porównaniu do podania placebo wiązało się z istotną statystycznie przewagą dotyczącą:

- zmniejszenia o 18% częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca (HR=0,82 [95%CI: 0,75; 0,90], p<0,0001)
- zmniejszenia o 18% częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca lub hospitalizacji z powodu zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem (HR =0,82 [95%CI: 0,74; 0,89]; p<0,0001).
- zmniejszenia o 26% częstości występowania zgonu z powodu niewydolności serca (HR=0,74 [95%CI: 0,58; 0,94], p=0,014).
- zmniejszenia o 26% częstości występowania hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (HR=0,74 [95%CI: 0,66; 0,83], p<0,0001).
- mniejszej częstości występowania hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny (HR=0,89 [95%CI: 0,82; 0,96], p=0,003);
- mniejszej częstości występowania hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,85 [95%CI: 0,78; 0,92]; p=0,0002).

Ponadto nie wykazano istotnej statystycznie przewagi iwabradyny w porównaniu do placebo, w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- częstość występowania zgonów niezależnie od przyczyny (HR=0,90 [95%CI: 0,80; 1,02], p=0,092);

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

- częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym z powodu niewydolności serca) (HR=0,91 [95%CI: 0,80; 1,03], p=0,128);

W badaniu SHIFT po 28 dniach terapii częstość rytmu serca w grupie iwabradyny zmniejszyła się średnio o 15,4 (SD=10,7) uderzenia/min. Po skorygowaniu o wynik w grupie placebo redukcja częstości rytmu serca w grupie iwabradyny wynosiła 10,9 [95%CI: 10,4; 11,4] uderzenia/min.

Po 1 roku terapii redukcja częstości rytmu serca w grupie iwabradyny po skorygowaniu o wynik w grupie placebo wynosiła 9,1 [95%CI: 8,5; 9,7] uderzenia/min, zaś na koniec badania (do 32 miesięcy) – 8,1 [95%CI: 7,5; 8,7] uderzenia/min.

### Populacja chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min (analiza *post hoc*)

Wykazano, iż w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min leczenie iwabradyną w porównaniu do podania placebo wiązało się z istotną statystycznie przewagą dotyczącą:

- zmniejszenia o 24% częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca (HR=0,76 [95%CI: 0,68; 0,85], p<0,0001);
- zmniejszenia o 17% częstości występowania zgonu niezależnie od przyczyny (HR=0,83 [95%CI: 0,72; 0,96], p=0,0109);
- redukcji o 17% częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,83 [95%CI: 0,71; 0,97], p=0,0166);
- zmniejszenia o 39% częstości występowania zgonu z powodu niewydolności serca (HR=0,61 [95%CI: 0,46; 0,81], p=0,0006);
- zmniejszenia o 18% częstości występowania hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny (HR=0,82 [95%CI: 0,75; 0,90], p<0,0001);
- redukcji o 30% częstości występowania hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (HR=0,70 [95%CI: 0,61; 0,80], p<0,0001);
- zmniejszenia o 21% częstości występowania hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,79 [95%CI: 0,71; 0,88], p<0,0001);
- większej redukcji częstości rytmu serca (MD=11,80 [95%CI: 11,11; 12,49] uderzeń/min, p<0,00001).

➤ Wyniki badania CARVIVA HF – porównanie iwabradyna vs karwedilol oraz iwabradyna w skojarzeniu z karwedilolem vs karwedilol w monoterapii.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy skuteczności w badaniu CARVIVA HF. Do analizy skuteczności w badaniu CARVIVA HF nie włączono 2 chorych, którzy przerwali badanie po randomizacji i u których nie oceniono skutków leczenia.

**Tabela 17. Wyniki badania CARVIVA HF – porównanie iwabradyna vs karwedilol oraz iwabradyna w skojarzeniu z karwedilolem vs karwedilol w monoterapii.**

Badanie CARVIVA				
Punkt końcowy, grupa	IVA (N=41) vs KAR (N=38)	wartość p	IVA + KAR (N=42) vs KAR (N=38)	wartość p
dystans w teście 6-cio min marszu [m], po 12 tyg. terapii	MD = 39,10 [95%CI: -15,72; 93,92]	NS	MD = 17,40 [95%CI: -29,36; 64,16]	NS
maksymalne zużycie tlenu [ml/kg/min], po 12 tyg. terapii	<b>MD = 2,90 [95%CI: 1,94; 3,86]</b>	<0,00001	<b>MD = 1,80 [95%CI: 0,90; 2,70]</b>	<0,0001
spoczynkowa częstość rytmu serca [uderzenia/min], po 12 tyg. terapii	MD = -1,50 [95%CI: -4,43; 1,43]	NS	<b>MD = -6,20 [95%CI: -8,76; -3,64]</b>	<0,00001
poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA, po 12 tyg. terapii <sup>^</sup>	<b>RR = 7,41 [95%CI: 2,89; 19,00]</b>	<0,0001	<b>RR = 4,75 [95%CI: 1,79; 12,59]</b>	0,002

<sup>^</sup> dane dotyczące zmiany stopnia niewydolności serca wg NYHA w badaniu CARVIVA HF zostały odczytane przez autorów analizy klinicznej z wykresu.

### Porównanie iwabradyna vs karwedilol

Wyniki badania CARVIVA HF wskazują, iż leczenie iwabradyną w porównaniu do leczenia karwedilolem wiązało się z **istotną statystycznie** przewagą dotyczącą:

- większej wartości maksymalnego zużycia tlenu (pierwszorzędowy punkt końcowy) po 12 tygodniach obserwacji (MD=2,90 [95%CI: 1,94; 3,86] ml/kg/min, p<0,00001).

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

- poprawy stopnia niewydolności serca wg NYHA (RR=7,41 [95%CI: 2,89; 19,00], p<0,0001)

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem:

- różnicy w dystansie w teście 6-cio minutowego marszu (pierwszorzędowy punkt końcowy) po 12 tygodniach obserwacji (MD=39,10 [95%CI: -15,72; 93,92] m, p=NS);
- wartości spoczynkowej częstości rytmu serca po 12 tygodniach obserwacji (MD=-1,50 [95%CI: -4,43; 1,43] uderzeń/min, p=NS).

#### **Porównanie iwabradyna + karwedilol vs karwedilol**

Wyniki badania CARVIVA HF wskazują, iż leczenie iwabradyną w skojarzeniu z karwedilem w porównaniu do podania karwedilolu w monoterapii wiązało się z **istotną statystycznie** przewagą dotyczącą:

- większej wartości maksymalnego zużycia tlenu (pierwszorzędowy punkt końcowy) po 12 tygodniach obserwacji (MD=1,80 [95%CI: 0,90; 2,70] ml/kg/min, p<0,0001);
- niższej wartości spoczynkowej częstości rytmu serca (MD=-6,20 [95%CI: -8,76; -3,64] uderzeń/min, p<0,00001).
- poprawy stopnia niewydolności serca wg NYHA (RR=4,75 [95%CI: 1,79; 12,59], p=0,002).

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem:

- różnicy w dystansie w teście 6-cio minutowego marszu (pierwszorzędowy punkt końcowy) po 12 tygodniach obserwacji (MD=17,40 [95%CI: -29,36; 64,16] m, p=NS).

W badaniu CARVIVA HF w odniesieniu do **ogólnej oceny jakości życia** wykazano poprawę po 12 tygodniach obserwacji w porównaniu z wartością początkową u chorych otrzymujących iwabradynę (z 4,3±0,5 do 6,7±0,9) lub iwabradynę w skojarzeniu z karwedilem (z 4,7±0,8 do 6,1±0,6). W grupie pacjentów otrzymujących karwedilol nie zaobserwowano istotnych zmian w jakości życia (z 4,6±0,8 do 4,1±0,6).

#### ➤ Wyniki badań Kanorski 2011 oraz Mansour 2011.

W badaniu Kanorski 2011 skuteczność iwabradyny oceniano w populacji ITT (N=100). Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 miesięcy.

Natomiast w badaniu Mansour 2011 nie podano liczebności populacji, w której oceniono skuteczność (autorzy analizy wnioskodawcy założyli liczebność populacji ITT, N=53). Iwabradynę w badaniu podawano przez 3 miesiące i po tym czasie oceniano większość punktów końcowych dotyczących skuteczności. Średni okres obserwacji chorych wynosił natomiast 13,5 miesiąca (ocena zgonów i hospitalizacji).

W poniższej tabeli zestawiono wyniki oceny skuteczności raportowane w badaniu Kanorski 2011 oraz Mansour 2011.

**Tabela 18. Wyniki badań Kanorski 2011 - porównanie iwabradyna vs metoprolol oraz Mansour 2011 - porównanie iwabradyna vs placebo.**

Badanie, końcowy	grupa		porównanie	wartość p
<b>Kanorski 2011</b>	<b>IVA</b>	<b>MET</b>	<b>IVA vs MET</b>	
częstość rytmu serca [uderzenia/min], po 6 mies. terapii,	N=44	N=56	<b>MD = 2,20 [95%CI: 1,23; 3,17]</b>	<0,00001
<b>Mansour 2011</b>	<b>IVA</b>	<b>PLA</b>	<b>IVA vs PLA</b>	
	N=30	N=23		
Zgony, n (%)	3 (10)	3 (13)	RR = 0,77 [95%CI: 0,17; 3,45]	NS
Hospitalizacje z powodu zaostrzenia niewydolności serca, średnia (SD)	1,0 (1,4)	2,1 (1,1)	<b>MD = -1,10 [95%CI: -1,77; -0,43]</b>	0,001
Redukcja częstości rytmu serca, średnia (SD), uderzenia/min	24,0 (13,0)	3,0 (7,7)	<b>MD = 21,00 [95%CI: 15,38; 26,62]</b>	<0,00001
Poprawa stopnia niewydolności serca wg NYHA, n (%)	4 (12)	3 (12)	RR = 1,02 [95%CI: 0,25; 4,12]	NS
Poprawa jakości życia, średnia (SD), wyn k MLWHF	12,3 (3,3)	8,7 (5,2)	<b>MD = 3,60 [95%CI: 1,17; 6,03]</b>	0,004

#### **Porównanie iwabradyna vs metoprolol**

Wyniki badania Kanorski 2011 wykazały, że po 6 miesiącach leczenia pacjentów iwabradyną częstość rytmu serca była istotnie statystycznie większa niż w grupie pacjentów leczonych metoprololem (MD=2,20 [95%CI:

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

1,23; 3,17] uderzeń/min,  $p < 0,00001$ ), jednak należy zaznaczyć, że początkowe wartości częstości rytmu serca były także istotnie statystycznie większe w grupie iwabradyny ( $p < 0,0001$ ).

**Porównanie iwabradyna vs placebo.**

Wyniki badania Mansour 2011 wskazują, iż leczenie iwabradyną w porównaniu do podania placebo wiązało się z **istotną statystycznie** przewagą dotyczącą:

- mniejszej średniej liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w ciągu 13,5-miesięcznej obserwacji (MD=-1,10 [95%CI: -1,77; -0,43],  $p=0,001$ ).
- większej redukcji częstości rytmu serca (MD=21,00 [95%CI: 15,38; 26,62] uderzeń/min,  $p < 0,00001$ ).
- poprawy jakości życia (MD=3,60 [95%CI: 1,17; 6,03],  $p=0,004$ ).

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem:

- częstości występowania zgonów (RR=0,77 [95%CI: 0,17; 3,45],  $p=NS$ ).
- częstości występowania poprawy stopnia niewydolności serca wg NYHA (RR=1,02 [95%CI: 0,25; 4,12],  $p=NS$ ).

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Informacje na podstawie analizy klinicznej Wnioskodawcy

Autorzy analizy klinicznej Wnioskodawcy przeprowadzili ocenę bezpieczeństwa w oparciu o 4 włączone do analizy randomizowane badania kliniczne. W publikacjach opisujących badania CARVIVA HF, Kanorski 2011 oraz Mansour 2011 nie podano szczegółowych informacji na temat bezpieczeństwa iwabradyny, w związku z czym wnioskowanie na temat bezpieczeństwa iwabradyny autorzy analizy klinicznej oparli na wynikach badania SHIFT.

**Tabela 19. Wyniki badania SHIFT – iwabradyna vs placebo. Poszczególne zdarzenia niepożądane.**

Badanie SHIFT	grupa		porównanie IVA vs PLA		
	IVA 7,5 mg n (%) / N	PLA n (%) / N	RR [95%CI]	wartość p	NNH [95%CI]
<b>Badanie SHIFT - analiza główna</b>					
Zdarzenia niepożądane łącznie	2 439 (75)/3 232	2 423 (74)/3 260	1,02 [0,99; 1,04]	NS	na
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	467 (14)/3 232	416 (13)/3 260	1,13 [1,00; 1,28]	0,047	60 [30; 4 798]
Niewydolność serca powodująca przerwanie leczenia	70 (2)/3 232	82 (3)/3 260	0,86 [0,63; 1,18]	NS	na
Bradykardia objawowa powodująca przerwanie leczenia	20 (1)/3 232	5 (<1)/3 260	4,03 [1,52; 10,74]	0,005	215 [131; 612]
Bradykardia bezobjawowa powodująca przerwanie leczenia	28 (1)/3 232	5 (<1)/3 260	5,65 [2,18; 14,61]	0,0004	141 [95; 273]
Migotanie przedsionków powodujące przerwanie leczenia	135 (4)/3 232	113 (3)/3 260	1,21 [0,94; 1,54]	NS	na
Fosfeny* powodujące przerwanie leczenia	7 (<1)/3 232	3 (<1)/3 260	2,35 [0,61; 9,09]	NS	na
Niewyraźne widzenie powodujące przerwanie leczenia	1 (<1)/3 232	1 (<1)/3 260	1,01 [0,06; 16,12]	NS	na
Niewydolność serca	804 (25)/3 232	937 (29)/3 260	0,87 [0,80; 0,94]	0,0004	na**
Bradykardia objawowa	150 (5)/3 232	32 (1)/3 260	4,73 [3,24; 6,90]	<0,00001	28 [23; 35]
Bradykardia bezobjawowa	184 (6)/3 232	48 (1)/3 260	3,87 [2,82; 5,29]	<0,00001	24 [20; 31]
Migotanie przedsionków	306 (9)/3 232	251 (8)/3 260	1,23 [1,05; 1,44]	0,01	57 [32; 247]
Fosfeny*	89 (3)/3 232	17 (1)/3 260	5,28 [3,15; 8,85]	<0,00001	45 [36; 62]
Niewyraźne widzenie	17 (1)/3 232	7 (<1)/3 260	2,45 [1,02; 5,90]	0,046	322 [165; 6 426]
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	1 450 (45)/3 232	1 553 (48)/3 260	0,94 [0,89; 0,99]	0,03	na**
Ciężkie zaburzenia serca	920 (28)/3 232	991 (30)/3 260	0,94 [0,87; 1,01]	0,09	na
Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	240 (7)/3 232	254 (8)/3 260	0,95 [0,80; 1,13]	NS	na
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze	216 (7)/3 232	236 (7)/3 260	0,92 [0,77; 1,10]	NS	na

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

Badanie SHIFT	grupa		porównanie IVA vs PLA		
	IVA 7,5 mg	PLA	RR [95%CI]	wartość p	NNH [95%CI]
	n (%) / N	n (%) / N			
Ciężkie zaburzenia układu nerwowego	130 (4)/3 232	178 (5)/3 260	0,74 [0,59; 0,92]	0,007	na**
Ciężkie zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia	107 (3)/3 232	122 (4)/3 260	0,88 [0,69; 1,14]	NS	na
Ciężkie zabiegi i procedury medyczne	102 (3)/3 232	122 (4)/3 260	0,84 [0,65; 1,09]	NS	na
Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit	89 (3)/3 232	103 (3)/3 260	0,87 [0,66; 1,15]	NS	na
Ciężkie nowotwory łagodne złośliwe i nieokreślone	68 (2)/3 232	61 (2)/3 260	1,12 [0,80; 1,58]	NS	na
Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych	51 (2)/3 232	47 (1)/3 260	1,09 [0,74; 1,62]	NS	na
Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	29 (1)/3 232	39 (1)/3 260	0,75 [0,46; 1,21]	NS	na
Ciężkie zaburzenia oka	18 (1)/3 232	13 (<1)/3 260	1,40 [0,69; 2,85]	NS	na
<b>Badanie SHIFT w populacji chorych z częstością rytmu serca <math>\geq 75</math> uderzeń/min - analiza post hoc</b>					
Zdarzenia niepożądane łącznie	1 554 (76)/2 046	1 607 (77)/2 095	0,99 [0,96; 1,02]	NS	na
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	892 (44)/2 046	1 020 (49)/2 095	0,90 [0,84; 0,96]	0,001	na**
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	300 (15)/2 046	295 (14)/2 095	1,04 [0,90; 1,21]	NS	na
Niewydolność serca	487 (24)/2 046	609 (29)/2 095	0,82 [0,74; 0,91]	0,0001	na**
Bradykardia objawowa	84 (4)/2 046	14 (1)/2 095	6,14 [3,50; 10,78]	<0,00001	29 [22; 39]
Bradykardia bezobjawowa	98 (5)/2 046	25 (1)/2 095	4,01 [2,60; 6,20]	<0,00001	27 [21; 39]
Migotanie przedsionków	161 (8)/2 046	143 (7)/2 095	1,15 [0,93; 1,43]	NS	na
Fosfeny*	57 (3)/2 046	11 (<1)/2 095	5,31 [2,79; 10,09]	<0,00001	44 [32; 67]
Niewyraźne widzenie	11 (<1)/2 046	7 (<1)/2 095	1,61 [0,62; 4,14]	NS	na

\*przemijające zwiększenie jasności w ograniczonym obszarze pola widzenia; \*\*wynik istotny statystycznie na korzyść iwabradyny.

Na podstawie wyników badania SHIFT można stwierdzić, iż zdarzenia niepożądane występujące **częściej w grupie pacjentów przyjmujących iwabradynę** w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących placebo obejmowały:

- zdarzenia niepożądane łącznie (RR=1,02 [95%CI: 0,99; 1,04]),
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie (RR=1,13 [95%CI: 1,001; 1,28]; wg wnioskodawcy różnica IS),
- występowanie bradykardii objawowej (RR=4,73 [95%CI: 3,24; 6,90]; wg wnioskodawcy różnica IS) oraz bradykardii objawowej powodującej przerwanie leczenia (RR=4,03 [95%CI: 1,52; 10,74]; wg wnioskodawcy różnica IS),
- występowanie bradykardii bezobjawowej (RR=3,87 [95%CI: 2,82; 5,29]; wg wnioskodawcy różnica IS) oraz bradykardii bezobjawowej powodującej przerwanie leczenia (RR=5,65 [95%CI: 2,18; 14,61]; wg wnioskodawcy różnica IS),
- występowanie migotania przedsionków (RR=1,23 [95%CI: 1,05; 1,44]; wg wnioskodawcy różnica IS) oraz występowanie migotania przedsionków powodujące przerwanie leczenia (RR=1,21 [95%CI: 0,94; 1,54]),
- występowanie fosfenów (RR=5,28 [95%CI: 3,15; 8,85]; wg wnioskodawcy różnica IS) oraz fosfenów powodujące przerwanie leczenia (RR=2,35 [95%CI: 0,61; 9,09]),
- występowanie niewyraźnego widzenia (RR=2,45 [95%CI: 1,02; 5,90]; wg wnioskodawcy różnica IS) oraz niewyraźnego widzenia powodującego przerwanie leczenia (RR=1,01 [95%CI: 0,06; 16,12]),
- ciężkie nowotwory łagodne złośliwe i nieokreślone (RR=1,12 [95%CI: 0,80; 1,58]),
- ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych (RR=1,09 [95%CI: 0,74; 1,62]),
- ciężkie zaburzenia oka (RR=1,40 [95%CI: 0,69; 2,85])

*W populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min (analiza post hoc)*

- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie (RR=1,04 [95%CI: 0,90; 1,21]),
- występowanie bradykardii objawowej (RR=6,14 [95%CI: 3,50; 10,78]; wg wnioskodawcy różnica IS),

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

- występowanie bradykardii bezobjawowej (RR=4,01 [95%CI: 2,60; 6,20]; wg wnioskodawcy różnica IS),
- występowanie migotania przedsionków (RR=1,15 [95%CI: 0,93; 1,43]),
- występowanie fosfenów (RR=5,31 [95%CI: 2,79; 10,09]; wg wnioskodawcy różnica IS),
- występowanie niewyraźnego widzenia (RR=1,61 [95%CI: 0,62; 4,14]).

Zdarzenia niepożądane występujące **rzadziej w grupie pacjentów przyjmujących iwabradynę** w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących placebo obejmowały:

- niewydolność serca powodująca przerwanie leczenia (RR=0,86 [95%CI: 0,63; 1,18]),
- niewydolność serca (RR=0,87 [95%CI: 0,80; 0,94]; wg wnioskodawcy różnica IS),
- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RR=0,94 [95%CI: 0,89; 0,99]; wg wnioskodawcy różnica IS),
- ciężkie zaburzenia serca (RR=0,94 [95%CI: 0,87; 1,01]),
- ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (RR=0,95 [95%CI: 0,80; 1,13]),
- ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze (RR=0,92 [95%CI: 0,77; 1,10]),
- ciężkie zaburzenia układu nerwowego (RR=0,74 [95%CI: 0,59; 0,92]; wg wnioskodawcy różnica IS),
- ciężkie zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia (RR=0,88 [95%CI: 0,69; 1,14]),
- ciężkie zabiegi i procedury medyczne (RR=0,84 [95%CI: 0,65; 1,09]),
- ciężkie zaburzenia żołądka i jelit (RR=0,87 [95%CI: 0,66; 1,15]),
- ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (RR=0,75 [95%CI: 0,46; 1,21])

W populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min

- zdarzenia niepożądane łącznie (RR=0,99 [95%CI: 0,96; 1,02]),
- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RR=0,90 [95%CI: 0,84; 0,96]; wg wnioskodawcy różnica IS),
- niewydolność serca (RR=0,82 [95%CI: 0,74; 0,91]; wg wnioskodawcy różnica IS).

### **Uwagi analityków AOTM**

- Na stronie 121 analizy klinicznej wnioskodawcy podano nieprawidłową informację, iż „Wyniki badania SHIFT wykazały, że stosowanie iwabradyny 7,5 mg/2xd w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min istotnie statystycznie zmniejszyło częstość występowania bradykardii objawowej (RR=6,14 [95%CI: 3,50; 10,78],  $p < 0,00001$ ; (...)), bradykardii bezobjawowej (RR=4,01 [95%CI: 2,60; 6,20],  $p < 0,00001$ ; (...)) i fosfenów (RR=5,31 [95%CI: 2,79; 10,09],  $p < 0,00001$ ; (...)) w grupie leczonych tym lekiem w porównaniu z grupą przyjmujących placebo”. Dla wymienionych zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych iwabradyną wykazano **zwiększenie** ich częstości występowania w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo.
- Ponadto również na 121 stronie analizy klinicznej wnioskodawcy wskazano błędną wartość parametru RR we fragmencie tekstu: „W grupie placebo istotnie statystycznie częściej niż w grupie iwabradyny występowała natomiast niewydolność serca (RR=1,61 [95%CI: 0,62; 4,14],  $p = ns$ ; (...))”. Prawidłowa wartość powinna wynosić RR=0,82 [95%CI: 0,74; 0,91]. Ten sam błąd wystąpił także na 145 stronie wspomnianej analizy.

Źródło: Analiza kliniczna wnioskodawcy

### **Informacje na podstawie analizy bezpieczeństwa Wnioskodawcy**

Wnioskodawca, oprócz analizy klinicznej przedstawił również analizę bezpieczeństwa.

„Zakres analizy bezpieczeństwa został poszerzony w porównaniu z zakresem objętym analizą kliniczną:

- zostały przeanalizowane dane dotyczące nie tylko chorych z zarejestrowanym wskazaniem (leczenie objawowe przewlekłej, stabilnej dławicy piersiowej u dorosłych z chorobą niedokrwienną serca, z prawidłowym rytmem zatokowym lub leczenie przewlekłej niewydolności serca II-IV wg NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń/min), ale również wszystkie populacje eksperymentalne nieobjęte wskazaniami rejestracyjnymi;
- kryteria włączenia do przeglądu zostały poszerzone o badania obserwacyjne (kohortowe oraz kliniczno-kontrolne, czyli z poziomu III klasyfikacji doniesień naukowych wg AOTM), badania opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów, opisy przypadków; poziom IV klasyfikacji doniesień naukowych wg AOTM) oraz abstrakty konferencyjne;



Do przeglądu systematycznego analizy bezpieczeństwa zakwalifikowano 125 badań (82 publikacje): 37 randomizowanych badań klinicznych (w tym 9 badań nieopublikowanych), 5 badań nierandomizowanych z grupą kontrolną, 43 badania opisowe (w tym 2 badanie nieopublikowane) oraz 40 abstraktów konferencyjnych. Przeprowadzono analizę ilościową (metaanaliza) dla 23 badań RCT. Badania charakteryzowały się zróżnicowaną jakością w skali Jadad: 9 badań uzyskało 1-2 pkt (niska jakość), 7 badań 3-4 pkt (średnia-dobra jakość) oraz 7 badań 5 pkt (wysoka jakość), co dało łączną średnią ocenę 3,3 pkt. Pozostałe 14 badań RCT zostało przeanalizowanych niezależnie (analiza jakościowa) ze względu na ich heterogeniczność pod względem metodyki oraz sposobu raportowania zdarzeń niepożądanych w poszczególnych grupach terapeutycznych. Badania te uzyskały średnio 1,9 pkt w skali Jadad: 12 badań 1-2 pkt (niska jakość), 1 badanie 3 pkt (średnia jakość) oraz 1 badanie 5 pkt (wysoka jakość). Metaanalizy przeprowadzono dla 17 badań RCT porównujących iwabradynę z **placebo**, 3 badań RCT porównujących iwabradynę z **atenololem**, 2 badaniach RCT porównujących iwabradynę z **metoprololem**, 1 badanie porównujące iwabradynę z **amlodypiną**, 1 badanie RCT porównującym iwabradynę z **propranololem**. Na podstawie metaanaliz wyników tych badań wykazano, że stosowanie iwabradyny wiąże się w szczególności z występowaniem zaburzeń serca, bradykardii, zaburzeń oka, zaburzeń widzenia i fosfenów. Zdarzenia te zostały uwzględnione w ChPL.

#### Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

„Najczęściej występujące działania niepożądane iwabradyny, zaburzenia widzenia i bradykardia, zależą od dawki leku i są związane z działaniem farmakologicznym produktu leczniczego”. W ChPL jako działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) wymieniono: zaburzenia widzenia, natomiast jako działania niepożądane występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) wskazano: ból głowy, zazwyczaj podczas pierwszego miesiąca leczenia; zawroty głowy, prawdopodobnie związane z bradykardią; niewyraźne widzenie; bradykardię; blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużony odstęp PQ w zapisie EKG); dodatkowe skurcze komorowe; niekontrolowane ciśnienie tętnicze.”

Zaburzenia widzenia, zgłaszało 14,5% pacjentów, natomiast bradykardia była zgłaszana u 3,3% pacjentów, szczególnie w ciągu pierwszych 2 – 3 miesięcy leczenia.

#### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Przeszukano strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA). Nie odnaleziono komunikatów i ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa iwabradyny.

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

Według informacji przedstawionej przez Wnioskodawcę iwabradyna nie jest dostępna na terytorium Stanów Zjednoczonych.

**Prescrire, październik 2012;** „Ivabradine (Procoralan) et insuffisance cardiaque. Surtout des effets indésirables graves” *La Revue Prescrire* Octobre 2012/Tome 32 N° 348, page 729

W publikacji wskazano, iż profil działań niepożądanych iwabradyny obejmuje bradykardię, zaburzenia widzenia, migotanie przedsionków, a także niekontrolowane nadciśnienie tętnicze i zawał mięśnia sercowego prowadzący do zgonu, również reakcje nadwrażliwości (obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka). Ponadto istnieje podwyższona możliwość wystąpienia interakcji.

W publikacji zawarto stwierdzenie, iż w praktyce, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, należy lepiej zoptymalizować standardowe leczenie, i odsunąć stosowanie iwabradyny.

W publikacji powołano się na następujące źródła danych: 1- *Prescrire Rédaction “ivabradine en association aux bêtabloquants-Procoralan”. Angor stable: ni à la place, ni avec un bêtabloquant” Rev Prescrire 2010 ; 30 (321) : 488.* 2- *EMA - CHMP “Assessment Report - Procoralan (ivabradine) - Procedure No.: EMEA/H/C/597/II/18” 16 mars 2012 : 53 pages.* 3- *Commission européenne “RCP-Procoralan 5 mg” 09 février 2012: 15 pages;* 4- *Prescrire Rédaction “Insuffisance cardiaque : ivabradine pas mieux qu’un traitement bêtabloquant optimisé” Rev Prescrire 2011 ; 31 (329) : 209-210.*

Źródło: *Prescrire 2012*

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

#### **Analiza skuteczności klinicznej**

Do przeglądu systematycznego analizy klinicznej wnioskodawcy włączono cztery pierwotne badania RCT, w których oceniano skuteczność kliniczną iwabradyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca. Trzy badania charakteryzowały się niską, a jedno badanie dobrą jakością w skali Jadad (odpowiednio CARVIVA HF: 1 pkt, Kanorski 2011: 1 pkt, Mansour 2011: 2 pkt., SHIFT: 4 pkt.; a maksymalna możliwa liczba punktów wynosi 5).

#### Wyniki badania SHIFT – porównanie iwabradyna vs placebo

##### *Populacja chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min*

Wyniki badania SHIFT dla subpopulacji chorych z częstością akcji serca  $\geq 75$  uderzeń/min. należy interpretować z ostrożności, ze względu na fakt, iż opracowano je w oparciu o analizę *post hoc*. Należy również zwrócić uwagę na niepewność skuteczności terapii iwabradyną u chorych z niewydolnością serca IV stopnia wg klasyfikacji NYHA ze względu na niski odsetek pacjentów w badaniu.

Wykazano, iż leczenie iwabradyną w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu do leczenia standardowego wiązało się ze znamienym statystycznie zmniejszeniem o 24% częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca (HR=0,76 [95%CI: 0,68; 0,85],  $p < 0,0001$ ), a także zmniejszeniem o 17% częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,83 [95%CI: 0,71; 0,97],  $p = 0,0166$ ) oraz zmniejszeniem o 30% częstości występowania hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (HR=0,70 [95%CI: 0,61; 0,80],  $p < 0,0001$ ).

#### Wyniki pozostałych badań

Wnioskowanie na podstawie wyników badań CARVIVA HF, Kanorski 2011 oraz Mansour 2011 ograniczone jest niepewnością ze względu na niską jakość tych badań (m.in. otwarty charakter badania, brak zaślepienia lub brak informacji o zaślepieniu, braku opisu metod randomizacji, niewystarczający opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania). Należy również zwrócić uwagę na niewielką liczebność populacji pacjentów we wspomnianych badaniach.

Wyniki badań wskazują, iż leczenie iwabradyną w porównaniu do leczenia standardowego wiąże się ze wzrostem wartości maksymalnego zużycia tlenu, poprawą stopnia niewydolności serca wg NYHA, niższą wartością spoczynkową częstości rytmu serca, zmniejszeniem średniej liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca, większą redukcją częstości rytmu serca oraz poprawą jakości życia.

#### **Analiza bezpieczeństwa**

##### *Informacje na podstawie analizy wnioskodawcy*

Wnioskowanie na temat bezpieczeństwa iwabradyny autorzy analizy klinicznej oparli na wynikach badania SHIFT. Na podstawie wyników analizy *post hoc* populacji pacjentów z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min, można stwierdzić, iż zdarzenia niepożądane występujące częściej w grupie pacjentów

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

przyjmujących iwabradynę w porównaniu do grupy pacjentów poddanych leczeniu standardowemu obejmowały: zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie, występowanie bradykardii objawowej, występowanie bradykardii bezobjawowej, występowanie migotania przedsionków, występowanie fosfenów, występowanie niewyraźnego widzenia. Zdarzenia niepożądane występujące rzadziej w grupie pacjentów przyjmujących iwabradynę w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących standardowe leczenie obejmowały: zdarzenia niepożądane łącznie, ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, niewydolność serca. Wnioskodawca, oprócz analizy klinicznej przedstawił również analizę bezpieczeństwa. Wyniki analizy bezpieczeństwa są spójne z danymi zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

#### Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Do najczęściej występujących działań niepożądanych iwabradyny zaliczono zaburzenia widzenia i bradykardię. Ponadto jako działania niepożądane występujące często wskazano: ból głowy, zazwyczaj podczas pierwszego miesiąca leczenia; zawroty głowy, prawdopodobnie związane z bradykardią; niewyraźne widzenie; blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużony odstęp PQ w zapisie EKG); dodatkowe skurcze komorowe; niekontrolowane ciśnienie tętnicze.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych, pełnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych danych dotyczących jakości życia. Przeszukano bazy informacji medycznych Cochrane Library, Medline (przez PubMed), EMBASE (Biomedical Answers). Według wyszukiwania, opartego na zapytaniu dotyczącym problemu zdrowotnego [(*heart failure; quality of life; mortality, survival*)] słów kluczowych odnoszących się do ocenianej technologii medycznej [(*ivabradine; coralan, corlentor; procoralan*)] oraz słów wskazujących na analizy ekonomiczne lub publikacje dotyczące jakości życia połączonych operatorami logicznymi, z datą ostatniego wyszukiwania 23 maja 2012 roku.

Nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych oceniających stosowanie iwabradyny w populacji chorych z niewydolnością serca.

Autorzy analizy jako dodatkowe źródło informacji dołączyli draft wytycznych dotyczących stosowania iwabradyny odnaleziony po dacie głównego wyszukiwania, źródło strona internetowa NICE. Jednocześnie wykonano przegląd systematyczny danych dotyczących jakości życia. Autorzy analizy dokonali aktualizacji strategii wyszukiwania autorów przeglądu NICE.

Ostatecznie w wyniku aktualizacji przeglądu NICE nie odnaleziono dodatkowych publikacji oceniających jakość życia w zależności od klasy NYHA. Informacje dotyczące wstępnego raportu NICE na temat iwabradyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca umieszczono w punkcie dotyczącym rekomendacji klinicznych i refundacyjnych. Wyszukiwanie kontrolne przeprowadzone w AOTM nie wskazało nowych doniesień.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

**Cel analizy według wnioskodawcy** była ocena opłacalności stosowania iwabradyny (Procoralan) 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  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w porównaniu ze standardowym leczeniem bez stosowania iwabradyny. Na analizę ekonomiczną składały się: analiza kosztów-użyteczności, analiza wrażliwości

**Technika analityczna** Zastosowaną w opracowaniu techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności (ang. Cost-Utility Analysis, CUA), której wynik stanowi koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wyrażony jako iloraz różnicy kosztów oraz różnicy lat życia skorygowanych o jakość.

#### Porównywane interwencje

- iwabradyna w skojarzeniu z leczeniem standardowym w przewlekłej niewydolności serca II do IV klasy NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej i rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

- wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, stosujący leczenie standardowe, w tym beta-adrenolitykiem lub u których leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane
- standardowe leczenie przewlekłej niewydolności serca (...) bez stosowania iwabradyny

#### Perspektywa

- 

**Horyzont czasowy** 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. Czas trwania leczenia iwabradyną 360 miesięcy.

**Dyskontowanie** Roczną stopę dyskontową przyjęto na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. W analizie wrażliwości przyjęto: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów. Założenia dotyczące dyskontowania są zgodne z Wytycznymi AOTM.

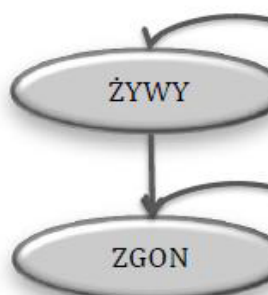
**Koszty** W analizie wnioskodawcy ujęto bezpośrednie koszty medyczne, na które składały się następujące kategorie:

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

**Model** W analizie ekonomicznej wnioskodawcy obliczenia przeprowadzono w modelu farmakoekonomicznym

. Model miał formę skoroszytu kalkulacyjnego Excel. W modelu wyróżniono następujące stany zdrowotne: żywy oraz zgon.

**Wykres 1** przedstawia schemat przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi w modelu farmakoekonomicznym wnioskodawcy.



Źródło: Analiza Ekonomiczna Wnioskodawcy.

Celem modelu była ocena:

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

Scenariusz podstawowy (ang. *base case*) analizy jest modelem uwzględniającym dożywni 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.

W ramach analizy wrażliwości analizowano: stopy dyskontowe, horyzont czasowy, śmiertelność, koszt podstawowej opieki nad chorym z niewydolnością serca, koszt hospitalizacji oraz koszt leków

Autorzy analizy wskazują:

Tabela 20. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Ocena wyników zdrowotnych</b>		
Śmiertelność z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe	Wartości stałe	Tabele śmiertelności w Polsce – GUS (z uwzględnieniem wieku i płci) po usunięciu zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym śmiertelność z powodu niewydolności serca)	HR=0,82 [95%CI:0,75;0,90] p<0,0001	Badanie SHIFT(w oparciu o parametryczny model regresji Gompertza, krzywe Kaplan-Meiera, parametryczny rozkład wykładniczy, rozkład We bulla)
<b>Wskaźnik hospitalizacji</b>		
Hospitalizacja	Regresja Poissona	Badanie SHIFT (w analizie podstawowej wskaźnik hospitalizacji po zakończeniu badania SHIFT został oparty na równaniu regresji Poissona)
<b>Użyteczność stanów zdrowia</b>		
Klasy NYHA (jakość życia u pacjentów z niewydolnością serca w poszczególnych klasach NYHA)	NYHA I 0,823;NYHA II 0,738;NYHA III 0,643;NYHA IV 0,457	Badanie SHIFT (równania regresji danych z badania SHIFT dla średniej charakterystyki chorych)
Spadek użyteczność związany z hospitalizacją	NYHA I -0,07;NYHA II -0,03;NYHA III -0,08;NYHA IV -0,21	Badanie SHIFT (równania regresji danych z badania SHIFT dla średniej charakterystyki chorych)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Koszty</b>		
[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]

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

<b>Inne parametry</b>		
Długość cykli w modelu	1 miesiąc	-
Horyzont czasowy	Dożywotni	Dożywotni horyzont czasowy został zdefiniowany jako czas do wystąpienia zgonu u 99% badanej kohorty chorych
Stopa dyskontowa dla kosztów 5%		Założenia zgodne z wytycznymi AOMT 2010
Stopa dyskontowa dla wyników zdrowotnych 3,5%		
Czas trwania leczenia iwabradyną	360 miesięcy	-

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Według przeprowadzonej w analizie wnioskodawcy dyskusji metodyki analizy ekonomicznej, przedstawiono następujące ograniczenia analizy ekonomicznej:



Porównanie wyników modelu z danymi klinicznymi: liczba zdarzeń w populacji chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min – analiza ekonomiczna wnioskodawcy

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%

Źródło: Analiza Ekonomiczna Wnioskodawcy str. 96

- Potencjalnym ograniczeniem analizy jest pominięcie kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych. Założono jednak, że ciężkie działania niepożądane będą leczone w ramach

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

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.

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	Cel analizy został przedstawiony dokładnie.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak	Odniesiono się do literatury oraz wyników badania SHIFT
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	Charakterystyka populacji pacjentów odpowiada charakterystyce pacjentów w badaniach klinicznych, z których zaczerpnięto dane dotyczące efektywności klinicznej. Populacja włączona do badań klinicznych jest zbliżona do populacji określonej we wniosku.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Charakterystyka populacji pacjentów odpowiada charakterystyce pacjentów z badań klinicznych
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Zgodnie z wnioskiem
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	-
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	Tak	
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	Tak	W analizie efektywności klinicznej wykazano wyższą skuteczność iwabradyny w porównaniu z leczeniem standardowym
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Tak	Horyzont dożywotni
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	-



przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak	Uwzględniono istotne kategorie kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Tak	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Tak	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	Tak	-

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Pomimo przekazanych uzupełnień, analiza ekonomiczna, a dokładniej model dołączony przez wnioskodawcę do analizy (wersja CEA\_Procoralan\_all\_corr.xlsm) **nie spełnia zapisów Rozporządzenia 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.

- Dołączony do analizy model ekonomiczny w postaci arkusza Ms Excel JEST CHRONIONY HASŁEM (na poziomie makr i solverów) co uniemożliwia sprawdzenie przez Agencję metodyki przeprowadzonych obliczeń jest to **niezgodne z zapisami § 5. ust.2 pkt 7 Rozporządzenia**.
- Brak możliwości modyfikacji struktury (tj brak możliwości edycji formuł i powiązań pomiędzy wartościami dla makr i solverów).
- Jednocześnie mając na uwadze czas generowania wyników po wprowadzeniu zmian do modelu (czas oczekiwania 3 godziny!) technicznie NIE JEST MOŻLIWE SPRAWDZENIE WSZYSTKICH PRZYJĘTYCH W MODELU PARAMETRÓW.
- Próby walidacji modelu przeprowadzono wprowadzając wartości zerowe do modelu oraz sprawdzając zgodność wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy

**W związku z powyższym oszacowania przedstawione przez wnioskodawcę należy traktować z ostrożnością.**

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił analizę ekonomiczną

[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]

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

[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]	[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 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]

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

[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]

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

[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]

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy progowej przeprowadzonej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy przy przyjętym progu opłacalności 99 543 PLN/QALY.

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

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

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

#### Komentarze analityków AOTM do analizy progowej wnioskodawcy

- [REDACTED]
- Kalkulator przekazany przez wnioskodawcę (arkusz kalkulacyjny plik w formacie MS Excel) służący do wyliczania cen progowych JEST ZABLOKOWANY HASŁAMI, co uniemożliwia sprawdzenie poprawności oszacowanych przez wnioskodawcę cen progowych
- Arkusz ten po zmianie perspektywy analizy oraz [REDACTED] nie generuje nowych wartości. ARKUSZ NIEUMOŻLIWIA RÓWNIEŻ PRZEPROWADZENIE WŁASNYCH OSZACOWAŃ.
- Kalkulator przedstawiony przez wnioskodawcę nie przedstawia wyników dla wszystkich wariantów przedstawionych w analizie wnioskodawcy m.in. [REDACTED]. Podobnie brak jest możliwości przeprowadzenia oszacowań analizy wrażliwości, które to znalazły się w dokumencie dotyczącym analizy ekonomicznej.
- Jednocześnie mając na uwadze czas generowania wyników po wprowadzeniu zmian do modelu (czas oczekiwania 3 godziny!) technicznie nie jest możliwe sprawdzenie WSZYSTKICH PRZYJĘTYCH W MODELU parametrów. Przekazany przez wnioskodawcę MODEL JEST CHRONIONY HASŁEM, co uniemożliwia sprawdzenie przez Agencję metodyki przeprowadzonych obliczeń. W kontekście opisanych powyżej problemów wynikających z konstrukcji samego modelu tzn. długi czas generowania danych, ochorna hasłami makr i solwerów, weryfikacja danych wejściowych do analizy progowej odnoszących się do wyliczonych wcześniej w analizie ekonomicznej [REDACTED]
- Ponadto sprawdzenie podanej przez wnioskodawcę ceny progowej miesięcznego stosowania [REDACTED]  
Powyższe potwierdza błędną metodykę obliczeń dotyczących ceny progowej wnioskodawcy.

[Redacted text block]

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił wyniki [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

[Redacted Title]										
[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]	[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]	[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]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]







#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z brakiem uwzględnionych w analizie wnioskodawcy obliczeń dla ceny podanej we wniosku będącej ceną [REDACTED]

Podnaddo w związku z wątpliwościami metodologicznymi dotyczącymi zaprezentowanych przez wnioskodawcę oszacowań ceny progowej [REDACTED]

Tabela 33. Oszacowania ceny progowej wg AOTM [REDACTED]

EAN	Dawka opakowanie	Cena zbytu netto	Koszt NFZ	ICUR	Cena progowa	Cena progowa z RSS
[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]

Tabela 34. Oszacowania ceny progowej wg AOTM [REDACTED]

EAN	Dawka opakowanie	Cena zbytu netto	Cena detaliczna brutto	ICUR	Cena progowa	Cena progowa z RSS
[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]

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono w celu oceny opłacalności stosowania iwabradyny (Procoralan) 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  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w porównaniu ze standardowym leczeniem bez stosowania iwabradyny. Na analizę ekonomiczną składały się: analiza kosztów-użyteczności, analiza wrażliwości. Przyjęto dożywni horyzont analizy.

. Dane o skuteczności zaczerpnięto z analizy efektywności klinicznej.

Pomimo przekazanych uzupełnień, analiza ekonomiczna, a dokładniej **model** dołączony przez wnioskodawcę do analizy ekonomicznej **nie spełnia zapisów Rozporządzenia 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. Dołączony do analizy model ekonomiczny w postaci arkusza Ms Excel JEST CHRONIONY HASŁEM (na poziomie makr i solwerów) co uniemożliwia sprawdzenie przez Agencję metodyki przeprowadzonych obliczeń jest to niezgodne z zapisami § 5. ust.2 pkt 7 Rozporządzenia. Jednocześnie brak możliwości modyfikacji struktury (tj brak możliwości edycji formuł i powiązań pomiędzy wartościami dla makr i solwerów). Mając na uwadze czas generowania wyników po wprowadzeniu zmian do modelu (czas oczekiwania 3 godziny!) technicznie **NIE JEST MOŻLIWE SPRAWDZENIE WSZYSTKICH PRZYJĘTYCH W MODELU PARAMETRÓW**. W związku z powyższym oszacowania przedstawione przez wnioskodawcę należy traktować z ostrożnością.

Średni efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość, przypadający na jednego pacjenta z przewlekłą niewydolnością serca II do IV wg NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej i rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym wyniósł

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

[Redacted text block]

Analitycy AOTM odnaleźli szereg nieścisłości w metodologii szacowania ceny progowej przez wnioskodawcę, były to między innymi błędy w podjęciu metodologicznym do wyznaczenia wysokości ceny progowej. Ponadto kalkulator przekazany przez wnioskodawcę służący do wyliczania cen progowych JEST ZABLOKOWANY HASŁAMI co uniemożliwia sprawdzenie poprawności oszacowanych przez wnioskodawcę cen progowych. Arkusz ten po zmianie perspektywy analizy oraz po zmianie [redacted] nie generuje nowych wartości. ARKUSZ NIEUMOŻLIWIA RÓWNIEŻ PRZEPROWADZENIE WŁASNYCH OSZACOWAŃ. Kalkulator przedstawiony przez wnioskodawcę nie przedstawia wyników dla wszystkich wariantów przedstawionych w analizie wnioskodawcy m.in. [redacted]

Jednocześnie mając na uwadze czas generowania wyników po wprowadzeniu zmian do modelu (czas oczekiwania 3 godziny!) technicznie nie jest możliwe sprawdzenie WSZYSTKICH PRZYJĘTYCH W MODELU parametrów. Przekazany przez wnioskodawcę MODEL JEST CHRONIONY HASŁEM, co uniemożliwia sprawdzenie przez Agencję metodyki przeprowadzonych obliczeń. [redacted]

W związku z opisanymi powyżej licznymi wątpliwościami analitycy AOTM zdecydowali się przedstawić obliczenia własne [pozostałe obliczenia przedstawiono w rozdziale 4.5.4 Obliczenia własne Agencji]

[Redacted text block]



## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu wprowadzenia finansowania iwabradyny (Procoralan®) 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  $\geq 75$  uderzeń na minutę, na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Wpływ na wydatki wyznaczono jako różnicę pomiędzy wydatkami generowanymi w ramach scenariusza aktualnego, stanowiącego przedłużenie aktualnej sytuacji przedmiotowych produktów leczniczych (oraz innych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu) na lata horyzontu czasowego a wydatkami generowanymi w ramach scenariusza nowego, wyznaczonego prognozą zmian w systemie ochrony zdrowia wynikających z wprowadzenia finansowania przedmiotowych produktów leczniczych we wnioskowanym wskazaniu.

#### Populacja i wielkość sprzedaży




[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]	[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]	[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]

**Perspektywa**

[redacted]

**Horyzont czasowy**

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy. [redacted]

**Analizowane scenariusze refundacyjne**

[redacted]

- [redacted]

**Kluczowe założenia**

[redacted]

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

[Redacted text block]

**Koszty**

[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]

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

[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]	[Redacted]

[Redacted]

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

Do zidentyfikowanych ograniczeń przedstawionych przez wnioskodawcę należą:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

**Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez analityków AOTM**

- Autorzy analizy oprali oszacowania prowadzące do określenia docelowej populacji kwalifikującej się do terapii iwabradyna

[Redacted text block]

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

- Podczas szacowania docelowej populacji autorzy analizy nie odnieśli się do [REDACTED]

- W analizie zidentyfikowano błędnie podpisane tabele, [REDACTED]

- Autorzy analizy nie przedstawili wyników dla [REDACTED]

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Podano źródła danych wykorzystanych do oszacowania liczebności populacji docelowej.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Tak, horyzont czasowy analizy wydłużono do 4 lat z uwagi na długotrwały proces osiągania stabilizacji w analizowanym rynku
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Brak uwag/komentarzy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag/komentarzy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	W przekazanej korespondencji z dnia 15 października 2012 r znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0425/W/26456/ALA Prezes NFZ przekazał dane dotyczące liczby pacjentów leczonych z powodu niewydolności serca (rozpoznania wg ICD-10: I50,I50.0, I50.1, I50.9), którym udzielono świadczeń w ramach leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego - pacjenci powyżej 13 roku życia w oparciu o dane Funduszu według stanu z dnia 8 października 2012. Dane przekazane przez NFZ znacznie odbiegają od danych źródłowych zaprezentowanych przez autorów analizy
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	[REDACTED]

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	[REDACTED]
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Uwzględniono istotne kategorie kosztów.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	[REDACTED]	[REDACTED]
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

**Ocena kalkulatora (skoroszytu kalkulacyjnego udostępnionego przez podmiot odpowiedzialny)**

Przeprowadzono walidację wewnętrzną otrzymanego skoroszytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W trakcie przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano błędów w skoroszytcie kalkulacyjnym.

**5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet**

**5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy**

Poniższa tabela przedstawia oszacowane w analizie wnioskodawcy liczebności populacji docelowej.







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

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

Poniższa tabela oddaje oszacowania ekspertów klinicznych, do których zwrócił się AOTM z prośbą o przedstawienie: szacowanych liczb nowych przypadków ocenianego wskazania rocznie, liczby osób z przedmiotowym wskazaniem oraz liczby osób (lub odsetek) z ocenianym wskazaniem, które będą leczone z zastosowaniem iwabradyny (populacja docelowa).

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Ekspert	Oszacowania populacji
 [zgłoszono konflikt interesów]	<p><u>Szacowana liczba nowych przypadków przedmiotowego wskazania rocznie:</u> Trudne od oszacowania (dane w NFZ)</p> <p><u>Szacowana liczba osób z przedmiotowym wskazaniem:</u> Około 20 tysięcy chorych z ogólnej liczby około 700 tysięcy chorych z niewydolnością serca w Polsce</p> <p><b><u>Szacowana liczba (lub odsetek) osób z przedmiotowym wskazaniem, które będą leczone iwabradyna: jw.</u></b></p>
 [zgłoszono konflikt interesów]	<p><u>Szacowana liczba nowych przypadków przedmiotowego wskazania rocznie:</u> 220 tys. osób leczy się z powodu niewydolności serca w Polsce</p> <p><u>Szacowana liczba osób z przedmiotowym wskazaniem:</u> NYHA II-IV i Dysfunkcja skurczu i Rytm zatokowy -&gt; 44%-&gt;88 tys.</p> <p><b><u>Szacowana liczba (lub odsetek) osób z przedmiotowym wskazaniem, które będą leczone iwabradyna: HR&gt;75x37%≈45 tys.</u></b></p>
 [zgłoszono konflikt interesów]	<p>Brak precyzyjnych opracowań dla populacji polskiej- szacunek własny</p> <p><u>Szacowana liczba nowych przypadków przedmiotowego wskazania rocznie:</u> 5-10 000</p> <p><u>Szacowana liczba osób z przedmiotowym wskazaniem:</u> 50 000</p> <p><b><u>Szacowana liczba (lub odsetek) osób z przedmiotowym wskazaniem, które będą leczone iwabradyna: 75%</u></b></p>
 [zgłoszono konflikt interesów]	<p>Brak danych epidemiologicznych pozwala na bardzo nieprecyzyjne szacowanie.</p> <p><u>Szacowana liczba nowych przypadków przedmiotowego wskazania rocznie:</u> 1000-3000</p> <p><u>Szacowana liczba osób z przedmiotowym wskazaniem:</u> 10-20 tys., nie wykluczam jednak 30-35 tys.</p> <p><b><u>Szacowana liczba (lub odsetek) osób z przedmiotowym wskazaniem, które będą leczone iwabradyna: 20-30%</u></b></p>
 [zgłoszono konflikt interesów]	<p><u>Szacowana liczba nowych przypadków przedmiotowego wskazania rocznie:</u> Szacuje się, na podstawie danych NFZ, że liczba chorych z niewydolnością serca wynosi ok. 220 tys.</p> <p><u>Szacowana liczba osób z przedmiotowym wskazaniem:</u> Na podstawie danych z POLKARDU z 2005 r, ok. 40% chorych z niewydolnością serca, spełnia kryteria, czyli 88 tys. chorych jest w II-IV grupie NYHA, ma rytm zatokowy i dysfunkcję skurczową. Na podstawie niepublikowanych danych z Heart Failure Survey ESC, kryterium HR spełnia ok 37% chorych, czyli 33 500 chorych.</p> <p><b><u>Szacowana liczba (lub odsetek) osób z przedmiotowym wskazaniem, które będą leczone iwabradyna: Populacja docelowa to 33 500 chorych, jednak biorąc pod uwagę kolejność zalecanych leków w NS, liczba leczonych będzie mniejsza.</u></b></p>
 Wspólna opinia [zgłoszono konflikty interesów]	<p><u>Szacowana liczba nowych przypadków przedmiotowego wskazania rocznie:</u> ok. 50 000.</p> <p><u>Szacowana liczba osób z przedmiotowym wskazaniem:</u> ok. 800 000.</p> <p><b><u>Szacowana liczba (lub odsetek) osób z przedmiotowym wskazaniem, które będą leczone iwabradyna: ok. 40 000 [oszacowanie własne]</u></b></p>

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia przekazał dane dotyczące pacjentów powyżej 13 roku życia z rozpoznaniem I50\*, którym udzielano świadczeń w ramach leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego w latach 2010-2012

Tabela 43. Dane NFZ - pacjenci powyżej 13 roku życia z rozpoznaniem I50\*, którym udzielono świadczeń w ramach leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego oraz pacjenci ogółem

Pacjenci którym udzielono świadczeń w ramach leczenia ambulatoryjnego i szpitalnego	2010	2011	2012
I50 - Niewydolność serca	543 699	527 667	357 104
I50.0 - Niewydolność serca zastoinowa	86 909	91485	56 870
I50.1 - Niewydolność serca lewokomorowa	28 422	30 619	19 055
I50.9 - Niewydolność serca, nie określona	80 286	91 234	57 125
Łącznie (rozpoznania I50*)	640 492	630 400	432 732
Wszyscy pacjenci z rozpoznaniem I50*	749 489	748 877	530 317

Komenatrz analityków AOTM W przekazanej korespondencji z dnia 15 października 2012 r znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0425/W/26456/ALA Prezes NFZ przekazał dane dotyczące liczby pacjentów leczonych z powodu niewydolności serca (rozpoznania wg ICD-10: I50,I50.0, I50.1, I50.9) którym udzielono świadczeń w ramach leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego - pacjenci powyżej 13 roku życia w oparciu o dane Funduszu według stanu z dnia 8 października 2012 r. Według szacunków NFZ pacjentów powyżej 13 roku życia, u których rozliczano świadczenia w ramach leczenia ambulatoryjnego jak i szpitalnego było odpowiednio w latach 2010, 2011 oraz 09.2012 roku 749 489, 748 877 oraz 530 317 pacjentów. Pewną wątpliwość budzi zakres otrzymanych danych ponieważ w kierowanej do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia korespondencji zwrócono się z prośbą o przedstawienie danych dotyczących „liczby pacjentów leczonych z powodu niewydolności serca w latach 2010-lipca 2012 r. tj. pacjentów, którym udzielono świadczeń w ramach leczenia szpitalnego i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej z uwzględnieniem osób dorosłych i dzieci (niepowtarzalne numery PESEL) wg ICD-10 (rozpoznania I50; I50.0; I50.1; I50.9).”

Przedstawiona przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia odpowiedź uwzględniła inny niż pierwotny podział populacji docelowej tj. uwzględnienie pacjentów do 13 roku życia oraz pacjentów powyżej 13 roku życia inaczej niż w pierwotnej korespondencji. W celu weryfikacji otrzymanych danych ponownie wystąpiono do Prezesa NFZ z prośbą o potwierdzenie zakresu otrzymanych danych lub korektę ewentualnej omyłki pisarskiej (populacja do 18 roku życia zamiast do 13 roku życia) tak aby możliwa była weryfikacja populacji docelowej dla ocenianej technologii lekowej tj. pacjentów powyżej 18 roku życia. Do dnia zakończenia prac nad niniejszą analizą nie otrzymano odpowiedzi zwrotnej.

[Redacted]

Oszacowania wg

Ekspertów do których zwrócił się AOTM, populacji, która mogłaby zostać objęta leczeniem iwabradyną to przedział od 20 tys do ponad 87 tys pacjentów.

[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]

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

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

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]


przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

I	[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]					
II	[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]					
III	[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]					
IV	[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]					
V	[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]					
VI	[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]					



przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)


[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z brakiem w przedstawionej analizie wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce obliczeń dla

Analitycy AOTM zdecydowali się na przedstawienie

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

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w którym przeanalizowano wpływ wprowadzenia finansowania iwabradyny (Procoralan®) 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  $\geq 75$  uderzeń na minutę

Należy zaznaczyć, iż rozważana liczebność może być wyższa potwierdzają to informacje otrzymane od ekspertów klinicznych do których zwrócił się AOTM oraz ogólne dane dotyczące liczby pacjentów z niewydolnością serca w leczonych na terenie Polski otrzymane od Prezesa NFZ.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że w sytuacji wprowadzenia przedmiotowego produktu leczniczego do finansowania ze środków publicznych należy oczekiwać wzrostu nakładów płatnika generowanych leczeniem przedmiotowej populacji pacjentów przewlekłą

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

*6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

### 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy, lek dostępny w aptece.

### 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

[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]

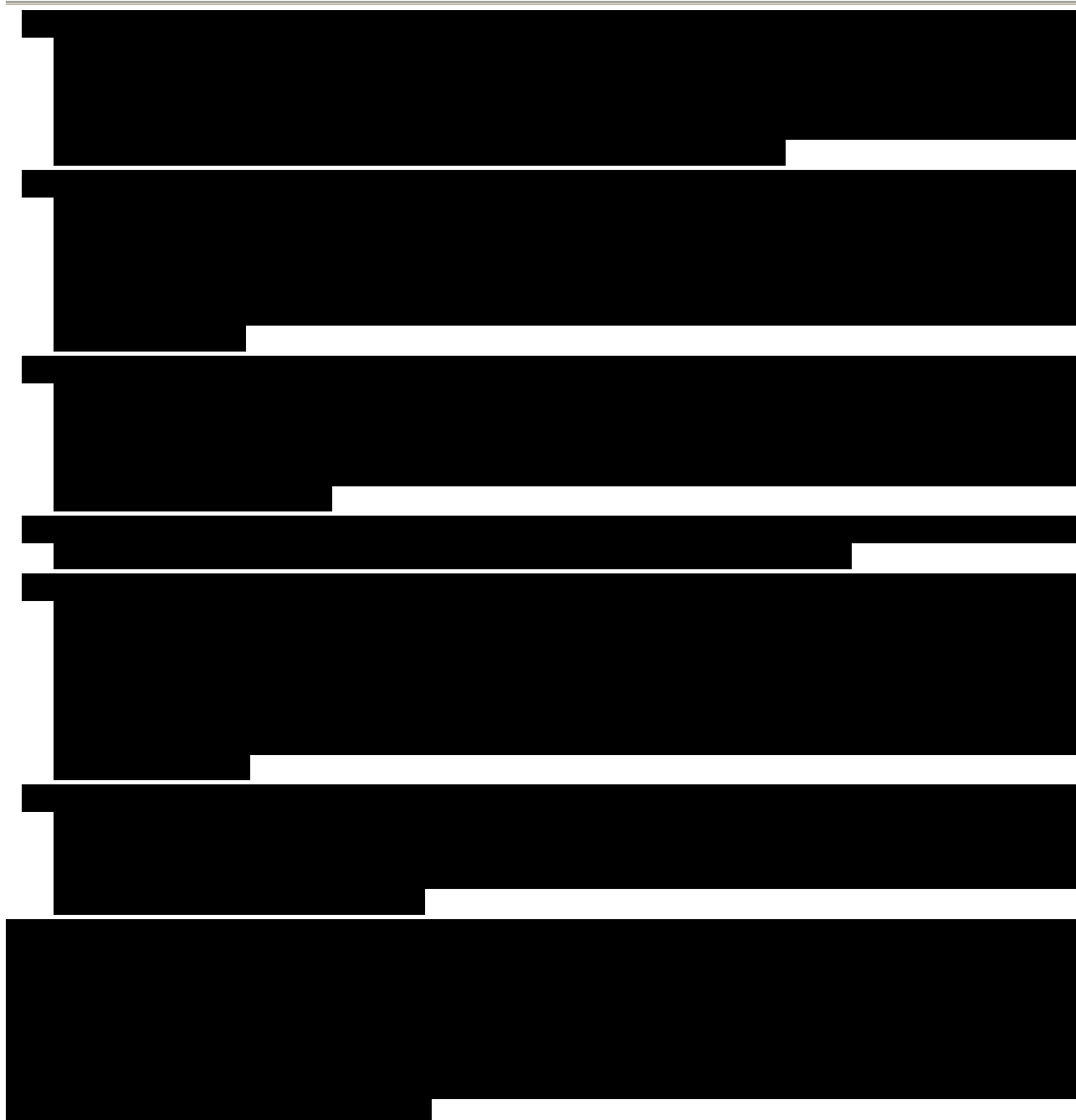
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania iwabradyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w j. polskim lub angielskim. Szczegółowe zapisy rekomendacji klinicznych i finansowych zostały przedstawione w tabelach poniżej.

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania iwabradyny w ściśle określonej populacji chorych w leczeniu przewlekłej niewydolności serca odnoszą się pozytywnie do przedmiotowej technologii. We wszystkich odnalezionych rekomendacjach klinicznych zalecono iwabradynę do stosowania, argumentując to wynikami badania klinicznego potwierdzającego skuteczność przy możliwym do kontrolowania profilu działań niepożądanych.

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

Tabela 50. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
ESC 2012, Europa <u>Źródła finansowania:</u> b.d.	Diagnoza i terapia ostrej i przewlekłej niewydolności serca	Wytyczne oparte o przegląd dostępnych dowodów naukowych	Zastosowanie <b>iwabradyny</b> powinno być rozważone w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych z rytmem zatokowym, LVEF $\leq 35\%$ , częstością rytmu serca $\geq 70$ uderzeń/min <sup>^</sup> i <b>utrzymującymi się objawami niewydolności serca (NYHA II-IV) pomimo leczenia</b> optymalnymi (ang. <i>evidence-based dose</i> ) dawkami beta-blokerów (lub maksymalną tolerowaną dawką), inhibitorem ACE (lub ARB) i MRA (lub ARB); <b>Klasa zalecenia IIa</b> (dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością; technologia powinna być rozważona), <b>poziom wiarygodności B</b> (dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub z dużych badań nierandomizowanych). Leczenie iwabradyną może 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 $\geq 70$ uderzeń/min <sup>^</sup> , <b>którzy nie tolerują leczenia beta-adrenolitykami</b> . Chorzy powinni otrzymywać także inhibitor ACE (lub ARB) i MRA (lub ARB). <b>Klasa zalecenia IIb</b> (przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie; technologia może być rozważona), <b>poziom wiarygodności C</b> (uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów).
NICE 2012 Anglia i Walia <u>Źródła finansowania:</u> środki publiczne	Iwabradyna w terapii przewlekłej niewydolności serca	W oparciu o wyniki badania SHIFT	Iwabradyna powinna być stosowana zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem tj. u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca klasy II-IV NYHA, częstością akcji serca $\geq 75$ uderzeń/min., rytmem zatokowym, w leczeniu skojarzonym z terapią standardową, obejmującą ACE-I, beta-blokery lub antagonistów aldosteronu. Terapię Iwabradyną można rozpocząć po czterotygodniowym okresie stabilnej terapii standardowej. Komitet uznał, że terapia iwabradyną w skojarzeniu z terapią standardową posiadała możliwy do kontrolowania profil działań nieporządkanych (ang. <i>manageable adverse event profile</i> ) w populacji pacjentów objętej procedurą pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Wskazano również na niepewność skuteczności terapii iwabradyną ze wzrostem dawki beta-blokerów oraz w populacji chorych z niewydolnością serca IV klasy NYHA. Zwrócono również uwagę, iż wyniki badania SHIFT dla subpopulacji chorych z częstością akcji serca $\geq 75$ uderzeń/min. należy interpretować z ostrożnością, ze względu na fakt, iż opracowano je w oparciu o analizę <i>post hoc</i> .
Interface Prescribing and New Therapies Subgroup, GMMM 2011, Greater Manchester, Anglia <u>Źródła finansowania:</u> b.d.	Iwabradyna (Procoralan) w leczeniu przewlekłej, skurczowej niewydolności serca, u pacjentów z rytmem zatokowym	Nie podano metodologii wydanej rekomendacji. Rekomendacja jest ważna do czasu wydania zaleceń przez NICE lub pojawienia się nowych i ważnych dowodów.	Zaleca się terapię iwabradyną wyłącznie u pacjentów spełniających kryteria uwzględnione w badaniu SHIFT- np. częstość akcji serca powyżej 70 uderzeń/min, LVEF $\leq 35\%$ (ponieważ skuteczność terapii u pozostałych pacjentów nie została potwierdzona). Terapia iwabradyną może być odpowiednia jako uzupełnienie optymalnej terapii beta-blokerami/inhibitorami ACE, u pacjentów którzy nie uzyskują wystarczającego zmniejszenia częstości akcji serca lub u pacjentów, u których beta-blokery są przeciwwskazane lub nie są tolerowane, ale którzy nadal mają wysoką częstość tętna.
Cardiac Society of Australia and New Zeland 2011, , Australia, Nowa Zelandia, <u>Źródła finansowania:</u> b.d.	Zapobieganie, wykrywanie i leczenie przewlekłej niewydolności serca	Aktualizacja rekomendacji wydanych w 2006 roku w oparciu o dane z przeprowadzonych od tego czasu badań klinicznych	Zaleca się, aby rozważyć podawanie iwabradyny u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i upośledzeniem funkcji skurczowej serca i niedawno hospitalizowanych, z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca utrzymuje się na poziomie $\geq 70$ uderzeń/min. pomimo leczenia maksymalną dawką beta-adrenolityków (Klasa zalecenia B: - niewielka ilość danych pochodzących z badań RCT lub z wysokiej jakości badań nie-RCT).

<sup>^</sup>Iwabradyna została zatwierdzona przez *European Medicines Agency* do stosowania u chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min; a także u chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją betablokerów (jest to również wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym).

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
----------------------	------------------------	---------------------------------

## przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

SMC 2012, Szkocja	Stosowanie Iwabradyny w niewydolności serca w dawkach 5mgx2d oraz 7,5mgx2d; Rekomendacja oparta na wynikach badania SHIFT.	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p><b>Rekomendowane jest stosowanie iwabradyny</b> (Procoralan) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca klas II-IV NYHA z upośledzeniem funkcji skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym i częstością rytmu <math>\geq 75</math> uderzeń na minutę, w połączeniu ze standardową terapią zawierającą beta-blokery lub kiedy terapia beta-blokerami jest przeciwwskazana lub nietolerowana.</p> <p><i>Ograniczenie:</i> rozpoczęcie terapii jedynie u pacjentów, których częstość rytmu utrzymuje się <math>\geq 75</math> uderzeń na minutę pomimo zoptymalizowanej terapii standardowej.</p> <p>W analizie <i>post-hoc</i> subpopulacji chorych z częstością akcji serca <math>\geq 75</math> uderzeń/min, terapia iwabradyną była znamienne statystycznie efektywniejsza w porównaniu z podaniem placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca. Jednakże, u pacjentów otrzymujących docelową dawkę beta-blokerów, leczenie iwabradyną nie było istotnie statystycznie efektywniejsze.</p>
HAS 2012, Francja	Iwabradyna (Procoralan 5 mg, Procoralan 7,5) Rekomendacja oparta na wynikach badania SHIFT	<p><u>Wnioskowane wskazanie:</u> leczenie przewlekłej niewydolności serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi <math>\geq 75</math> uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-blokerem lub gdy leczenie beta-blokerem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane;</p> <p><u>Rekomendacja pozytywna:</u> stopień refundacji 65%.</p> <p>Komitet Przejrzystość pragnie mieć dodatkowe dane dotyczące stosowania produktu Procoralan we wskazaniu "przewlekła niewydolność serca", zebrane w warunkach rzeczywistej praktyki, które pozwolą na opisanie leczonych pacjentów - wiek, płeć, opis choroby (klasa, funkcja lewej komory, tętno...), wcześniejsze leczenie (dostosowanie dawki, powody przerwania leczenia), powody przepisania produktu Procoralan i innych leków (czas trwania, dawka...).</p>
PBAC 2011, Australia	Finansowanie terapii iwabradyną w niewydolności serca (Coralan) w dawkach 5 mg oraz 7,5 mg; Rekomendacja oparta na wynikach badania SHIFT	<p><u>Wnioskowane wskazanie:</u> objawowa, skurczowa niewydolność serca w rytmie zatokowym, z częstością akcji serca na poziomie lub powyżej 70 uderzeń/minutę*, ustabilizowanych leczeniem standardowym zawierającym beta-blokery (chyba, że są przeciwwskazane lub nietolerowane) w maksymalnych dawkach.</p> <p><u>Rekomendacja negatywna,</u> ze względu na wysoką niepewność związaną z dowodami dotyczącymi skuteczności klinicznej we wnioskowanym wskazaniu oraz wynikającą z tego wysoką niepewność wyników analizy ekonomicznej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Główne zastrzeżenia PBAC dotyczą populacji badania SHIFT- byli to pacjenci głównie z krajów Europy Wschodniej, zaledwie 10% pochodziło z krajów Europy Zachodniej i Australii. Co za tym idzie, części wyników nie można odnieść bezpośrednio do populacji australijskiej. Częstość hospitalizacji, jako oceniany punkt końcowy, może różnić się znacząco w Australii i krajach, z których pochodzi większość populacji, ze względu na różnice w standardach postępowania i organizacji systemów ochrony zdrowia. Ponadto średnia wieku pacjentów objętych wskazaniem jest w Australii o 10 lat wyższa niż tych z badania SHIFT, co za tym idzie, u pacjentów australijskich dużo częściej występują choroby współistniejące, mające wpływ na śmiertelność i ograniczenia terapii.</p> <p>Zwrócono także uwagę na brak istotnej statystycznie korzyści pod względem występowania pierwszorzędnego punktu końcowego, w subpopulacji pacjentów otrzymujących beta-blokery powyżej 50% ustalonej dziennej dawki. W rekomendacji zawarto stwierdzenie, że dane sugerują, iż leczenie iwabradyną nie daje dodatkowych korzyści w przypadku, gdy pacjenci otrzymują beta-blokery w dawce większej niż 50% ustalonej dawki.</p> <p>Stwierdzono także, iż pacjenci z badania SHIFT nie przyjmowali maksymalnej tolerowalnej dawki beta-blokerów (23% pacjentów przyjmowała ustaloną dawkę, 49% pacjentów przyjmowała 50% ustalonej dawki i 10% pacjentów badania nie przyjmowała beta-blokerów).</p> <p>Zwrócono uwagę, na niepewną rolę terapii iwabradyną u pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do stosowania beta-blokerów lub nie są one przez nich tolerowane.</p> <p>PIBAC zwrócił także uwagę, iż ograniczenie leczenia do pacjentów z częstością akcji serca powyżej 70 BPM lub 75 BPM będzie trudne do zastosowania, ze względu na znaczny potencjał zmienności tego pomiaru.</p>

\*wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym obejmuje pacjentów z częstością rytmu  $\geq 75$  uderzeń na minutę.



## 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 52. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące iwabradyny (Procoralan) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca (...) - podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
<b>Rekomendacje kliniczne</b>					
Europa	ESC, 2012		+		Leczenie zalecane tylko u pacjentów z rytmem zatokowym, LVEF $\geq$ 35%, HR $\geq$ 70 BPM, u których leczenie beta-blokerami/ACE-I jest nieskuteczne/nieemożliwe
Anglia i Walia	NICE, 2012		+		Leczenie zalecane tylko u pacjentów z HR $\geq$ 75 BPM, w skojarzeniu z leczeniem beta-blokerami/ACE-I/antagonistami aldosteronu, pod nadzorem specjalisty
Greater Manchester, Anglia 2011	IPNTS/GMMMG, 2011		+		Leczenie zalecane tylko u pacjentów z LVEF $\geq$ 35%, HR $\geq$ 70 BPM
Australia, Nowa Zelandia,	CSANZ, 2011		+		Leczenie zalecane tylko u pacjentów z HR $\geq$ 70 BPM,
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>					
Szkocja	SMC, 2012		+		Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami: rozpoczęcie terapii jedynie u pacjentów, których HR utrzymuje się $\geq$ 75 uderzeń na minutę pomimo zoptymalizowanej terapii standardowej
Francja	HAS, 2012	+			Pacjenci z częstością akcji serca wynosi $\geq$ 75 uderzeń na minutę
Australia	PABC, 2011			+	Wysoka niepewność związana z dowodami dotyczącymi skuteczności klinicznej we wnioskowanym wskazaniu

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne pozytywnie odnoszą się do stosowania w praktyce klinicznej, jednakże są to rekomendacje z ograniczeniami w zakresie stosowania u populacji docelowej. Dwie odnalezione rekomendacje refundacyjne także pozytywnie odnoszą się w zakresie finansowania ze środków publicznych iwabradyny, aczkolwiek podobnie jak rekomendacje kliniczne szczegółowo określają charakterystykę populacji docelowej. Jedna negatywna rekomendacja refundacyjna wskazuje na wysoką niepewność związaną z dowodami dotyczącymi skuteczności klinicznej iwabradyny (rozpatrywane wskazanie obejmowało pacjentów z częstością rytmu na poziomie lub powyżej 70 uderzeń/minutę) oraz wynikającą z tego wysoką niepewność wyników analizy ekonomicznej.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	
		■			
■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	
					■
					■
					■
					■
					■
■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	
		■			
■	■	■	■	■	
					■
					■
■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	


przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)


## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Każdy z ekspertów podał argumenty za finansowaniem iwabradyny ze środków publicznych odwołując się do skuteczności w przedmiotowej populacji chorych, wysokich kosztów w przypadku samofinansowania produktu leczniczego Procoralan oraz obecności iwabradyny w aktualnych wytycznych klinicznych zarówno polskich jak i europejskich.

**Tabela 54. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania iwabradyny (Procoralan) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane.**

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
 [zgłoszono konflikt interesów]	„Udowodnione, istotne zmniejszenie śmiertelności całkowitej oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z niewydolnością serca i częstością rytmu serca powyżej 75/min. Istotne (aż o 26%) zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów z niewydolnością serca, po dodaniu iwabradyny do standardowego, optymalnego leczenia. Odwrócenie przebudowy lewej komory w przebiegu niewydolności serca. Dobra tolerancja i wysoki profil bezpieczeństwa terapii w porównaniu z	„W świetle wyników opublikowanych badań klinicznych oraz zaleceń ekspertów towarzystw kardiologicznych (w tym Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego) z uwagi na udowodniony korzystny wpływ na rokowanie pacjentów, nie znajduję argumentów przeciwko finansowaniu leku ze środków publicznych, pod	„Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami terapii niewydolności serca, należy dążyć do zwolnienia częstości rytmu zatokowego do wartości poniżej 70 uderzeń na minutę. Cel ten należy osiągnąć stosując leki beta-adrenolityczne w optymalnych dawkach. W razie nieskuteczności takiej terapii wskazane jest dołączenie iwabradyny. Z uwagi na wysoką cenę leku, leczenie takie jest nieosiągalne dla większości pacjentów pomimo

<sup>1</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

## przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	digoksyną."	warunkiem zachowania staranności w kwalifikacji chorych do leczenia tą metodą"	obecności oczywistych wskazań do jej zastosowania. Brak optymalnego leczenia skutkuje pogorszeniem rokowania u chorych, zwłaszcza prowadzi do zwiększenia ilości hospitalizacji z powodu zaostrzenia objawów niewydolności serca."
[zgłoszono konflikt interesów]	„Jedyny lek (nowa grupa) umożliwiająca zwolnienie czynności serca > 75 przy niemożności uzyskania tego efektu standardowym leczeniem, Znaczne poszerzenie możliwości terapeutycznych u chorych z niewydolnością krążenia. Istotnie obniża śmiertelność sercowo naczyniową (17%), całkowitą (17%), z powodu niewydolności serca (39%), hospitalizacje (30%)”	„Nie widzę argumentów za odmową finansowania u chorych z niewydolnością serca.”	„Lek poszerza skutecznie możliwości terapeutyczne. Tyko w Polsce, Szwecji i Finlandii nie jest refundowany*. W pozostałych krajach Europy - tak. HR jest czynnikiem ryzyka śmiertelności sercowo naczyniowej. Iwabradyna skutecznie zmniejsza to ryzyko. Nie ma preparatu zastępczego.”
[zgłoszono konflikt interesów]	„Iwabradyna jest lekiem o dobrze potwierdzonych, unikalnych właściwościach leczniczych, potwierdzonych w kontrolowanych, prospektywnych badaniach. Jej pozycja została uznana w tegorocznych wytycznych leczenia niewydolności serca i ma charakter unikalny (jedyny lek w klasie terapeutycznej). Niedostępność refundacji iwabradyny drastycznie ograniczy możliwości optymalizacji terapii dla rosnącej grupy polskich pacjentów z niewydolnością serca.”	[nie podano]	„Z racji unikalnych korzyści i znacznego wpływu na przeżycie i redukcję (kosztownych!!!) hospitalizacji z powodu niewydolności serca lek powinien być dostępny dla jak największej grupy chorych zwykle w starszym wieku, o ograniczonych możliwościach ekonomicznych. Optymalnie- „R”.(ryczałt)
[zgłoszono konflikt interesów]	„Iwabradyna dodana do standardowego leczenia skurczowego niewydolności serca u chorych z rytmem zatokowym i częstością serca $\geq 75'$ przy wykorzystaniu maksymalnych tolerowanych dawek inhibitora konwertazy angiotensyny / bloker aldosteronu zmniejsza śmiertelność lub hospitalizację z przyczyn związanych z niewydolnością serca”	„Nie wszyscy chorzy otrzymują rekomendowane leczenie beta-adrenolitykiem w maksymalnych dawkach”	„U chorych otrzymujących rekomendowane leczenie (ACI/ARB, beta-adrenolityk, bloker aldosteronu) pozostających w rytmie zatokowym, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$ z częstością komór $\geq 75'$ powinna otrzymać refundację ryczałtową, ponieważ tylko wtedy dostęp do tego leczenia dla stosunkowo nielicznej grupy chorych będzie realistyczny.”
[zgłoszono konflikt interesów]	<p>„1. Wyniki badania SHIFT . Przebadano 6558 chorych z niewydolnością serca w II-IV grupie NYHA, EF <math>\leq 35\%</math>, z HR <math>\geq 70/\text{min}</math> – Procoralan redukuje o 26% ryzyko hospitalizacji z powodu nasilenia objawów niewydolności serca (<math>p &lt; 0.0001</math>) i o 26% redukuje zgony z powodu niewydolności serca (<math>p = 0.014</math>)</p> <p>2. Zalecenia ESC dotyczące niewydolności serca, w których iwabradyna jest rekomendowana jako klasa I, poziomu wiarygodności B (na podstawie ww. badania). Jest włączona do algorytmu terapeutycznego w niewydolności serca z upośledzoną funkcją skurczową.</p> <p>3. Rejestracja Procorolanu przez EMA w:”leczeniu przewlekłej niewydolności serca II-IV stopnia NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi <math>\geq 75/\text{min}</math>, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z <math>\beta</math>-adrenolitykiem, lub gdy leczenie <math>\beta</math>-adrenolitykiem jest przeciwwskazane, albo nie jest tolerowane”.</p> <p>4. Pozytywna rekomendacja Scottish Medicines Consortium z 7 września 2012</p> <p>5. Wstępne, pozytywne stanowisko NICE z 7 sierpnia 2012, rekomendujące Procoralan zgodnie z wskazaniem rejestracyjnym EMA.”</p>	[nie podano]	„Jestem współautorem wytycznych ESC; zgadzam się ze stopniem zaleceń podanych w wytycznych. Uważam, że jako piąty kolejny lek, przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki betaadrenolityku i utrzymujących się objawach niewydolności serca II-IV wg NYHA, należy rozważyć stosowanie iwabradyny.”

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>[Redacted]</p> <p>Wspólna opinia [zgłoszono konflikt interesów]</p>	<p>„Niewydolność serca jest chorobą o wysokiej śmiertelności. Beta-adrenolityki, stosowane standardowo u chorych z niewydolnością serca, są lekami o udowodnionej skuteczności, wynikającej m.in. ze zwolnienia rytmu serca. U części chorych z niewydolnością serca leków tych nie można jednak stosować (ze względu na objawy uboczne, głównie spadek ciśnienia krwi) lub ich dawka potrzebna do zwolnienia rytmu serca &lt;75/min jest nietolerowana (spadek ciśnienia krwi, nasilenie objawów niewydolności).</p> <p>W badaniu SHIFT udowodniono, że iwabradyna w dawce docelowej 15mg u chorych we wnioskowanym wskazaniu powoduje:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 18% redukcja pierwszorzędowego p.końcowego (zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca)</li> <li>2. 26% redukcja ryzyka zgonu z powodu niewydolności serca</li> <li>3. 26% redukcja ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca</li> </ol> <p>Wykazano ponadto, że iwabradyna poprawia jakość życia chorych z niewydolnością serca. Iwabradyna jest lekiem znajdującym się w algorytmie postępowania terapeutycznego ESC.”</p>	Brak	„Iwabradyna powinna być finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, podobnie jak w innych krajach UE.”

\* według informacji od Wnioskodawcy, lek nie jest refundowany w 7 krajach UE i EFTA (Szwecja, Norwegia, Malta, Liechtenstein, Islandia, Finlandia, Cypr)

Eksperti, do których zwrócono się z prośbą o opinię, byli zgodni co do tego, że iwabradyna (Procoralan) jest ważnym elementem schematu terapeutycznego, o udowodnionej skuteczności, który może znacząco przyczynić się do redukcji częstości zaostrzenia się niewydolności serca i hospitalizacji. Klinicyści podkreślili, że lek powinien być stosowany ściśle według wskazań określonych w obowiązującej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dwóch ekspertów we własnym stanowisku wskazało, że najbardziej pożądaną formą refundacji byłaby odpłatność ryczałtowa.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek podmiotu odpowiedzialnego dotyczy objęcia refundacją w ramach odpłatności ryczałtowej produktów leczniczych Procoralan (iwabradyna) 5 mg oraz Procoralan (iwabradyna) 7.5 mg, we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane.

### Problem zdrowotny

Przewlekłą niewydolność serca definiuje się jako zaburzenie funkcji mięśnia sercowego wynikającą z nieprawidłowości w jego budowie lub czynności, które doprowadza do upośledzenia dostarczenia tlenu do tkanek organizmu proporcjonalnego do zapotrzebowania metabolicznego (Źródło: ESC 2012).

## Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie opinii ekspertów można stwierdzić, iż obecnie nie istnieją technologie alternatywne dla leczenia iwabradyną. Zgodnie z wytycznymi ESC 2012 iwabradyna może być dodana do nieskutecznego leczenia (HR>70) standardową terapią wybranej populacji chorych z niewydolnością krążenia. Wybór komparatora w analizie klinicznej wnioskodawcy tj. kontynuacja leczenia standardowego bez iwabradyny wydaje się zasadny.

## Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego analizy klinicznej wnioskodawcy włączono cztery pierwotne badania RCT, w których oceniano skuteczność kliniczną iwabradyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca. Trzy badania charakteryzowały się niską, a jedno badanie dobrą jakością w skali Jadad (odpowiednio CARVIVA HF: 1 pkt, Kanorski 2011: 1 pkt, Mansour 2011: 2 pkt., SHIFT: 4 pkt.; a maksymalna możliwa liczba punktów wynosi 5).

### Wyniki badania SHIFT – porównanie iwabradyna vs placebo

#### *Populacja chorych z częstością rytmu serca $\geq 75$ uderzeń/min*

Wyniki badania SHIFT dla subpopulacji chorych z częstością akcji serca  $\geq 75$  uderzeń/min. należy interpretować z ostrożności, ze względu na fakt, iż opracowano je w oparciu o analizę *post hoc*. Należy również zwrócić uwagę na niepewność skuteczności terapii iwabradyną u chorych z niewydolnością serca IV stopnia wg klasyfikacji NYHA ze względu na niski odsetek pacjentów w badaniu.

Wykazano, iż leczenie iwabradyną w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu do leczenia standardowego wiązało się ze znamienym statystycznie zmniejszeniem o 24% częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca (HR=0,76 [95%CI: 0,68; 0,85],  $p<0,0001$ ), a także zmniejszeniem o 17% częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR=0,83 [95%CI: 0,71; 0,97],  $p=0,0166$ ) oraz zmniejszeniem o 30% częstości występowania hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (HR=0,70 [95%CI: 0,61; 0,80],  $p<0,0001$ ).

### Wyniki pozostałych badań

Wnioskowanie na podstawie wyników badań CARVIVA HF, Kanorski 2011 oraz Mansour 2011 ograniczone jest niepewnością ze względu na niską jakość tych badań (m.in. otwarty charakter badania, brak zaślepienia lub brak informacji o zaślepieniu, braku opisu metod randomizacji, niewystarczający opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania). Należy również zwrócić uwagę na niewielką liczebność populacji pacjentów we wspomnianych badaniach.

Wyniki badań wskazują, iż leczenie iwabradyną w porównaniu do leczenia standardowego wiąże się ze wzrostem wartości maksymalnego zużycia tlenu, poprawą stopnia niewydolności serca wg NYHA, niższą wartością spoczynkową częstości rytmu serca, zmniejszeniem średniej liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca, większą redukcją częstości rytmu serca oraz poprawą jakości życia.

## Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

## Bezpieczeństwo stosowania

### *Informacje na podstawie analizy wnioskodawcy*

Wnioskowanie na temat bezpieczeństwa iwabradyny autorzy analizy klinicznej oparli na wynikach badania SHIFT. Na podstawie wyników analizy *post hoc* populacji pacjentów z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min, można stwierdzić, iż zdarzenia niepożądane występujące częściej w grupie pacjentów przyjmujących iwabradynę w porównaniu do grupy pacjentów poddanych leczeniu standardowemu obejmowały: zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie, występowanie bradykardii objawowej, występowanie bradykardii bezobjawowej, występowanie migotania przedsionków, występowanie fosfenów, występowanie niewyraźnego widzenia. Zdarzenia niepożądane występujące rzadziej w grupie pacjentów przyjmujących iwabradynę w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących standardowe leczenie obejmowały: zdarzenia niepożądane łącznie, ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, niewydolność serca. Wnioskodawca, oprócz analizy klinicznej przedstawił również analizę bezpieczeństwa. Wyniki analizy bezpieczeństwa są spójne z danymi zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

#### Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Do najczęściej występujących działań niepożądanych iwabradyny zaliczono zaburzenia widzenia i bradykardię. Ponadto, jako działania niepożądane występujące często wskazano: ból głowy, zazwyczaj podczas pierwszego miesiąca leczenia; zawroty głowy, prawdopodobnie związane z bradykardią; niewyraźne widzenie; blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużony odstęp PQ w zapisie EKG); dodatkowe skurcze komorowe; niekontrolowane ciśnienie tętnicze.

#### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono w celu oceny opłacalności stosowania iwabradyny (Procoralan) 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  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w porównaniu ze standardowym leczeniem bez stosowania iwabradyny. Na analizę ekonomiczną składały się: analiza kosztów-użyteczności, analiza wrażliwości. Przyjęto dożywotni horyzont analizy.

. Dane o skuteczności zaczerpnięto z analizy efektywności klinicznej.

Pomimo przekazanych uzupełnień, analiza ekonomiczna, dokładniej model dołączony przez wnioskodawcę do analizy ekonomicznej nie spełnia zapisów Rozporządzenia 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. Dołączony do analizy model ekonomiczny w postaci arkusza Ms Excel JEST CHRONIONY HASŁEM (na poziomie makr i solwerów) co uniemożliwia sprawdzenie przez Agencję metodyki przeprowadzonych obliczeń jest to niezgodne z zapisami § 5. ust.2 pkt 7 Rozporządzenia. Jednocześnie brak jest możliwości modyfikacji struktury (tj brak możliwości edycji formuł i powiązań pomiędzy wartościami dla makr i solwerów. Mając na uwadze czas generowania wyników po wprowadzeniu zmian do modelu (czas oczekiwania 3 godziny!) technicznie NIE JEST MOŻLIWE SPRAWDZENIE WSZYSTKICH PRZYJĘTYCH W MODELU PARAMETRÓW.

W związku z powyższym oszacowania przedstawione przez wnioskodawcę należy traktować z ostrożnością.

przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analitycy AOTM odnaleźli szereg nieścisłości w metodologii szacowania ceny progowej przez wnioskodawcę. Były to między innymi błędy w podejściu metodologicznym do wyznaczenia wysokości ceny progowej. Ponadto kalkulator przekazany przez wnioskodawcę służący do wyliczania cen progowych JEST ZABLOKOWANY HASŁAMI co uniemożliwia sprawdzenie poprawności oszacowanych przez wnioskodawcę cen progowych. Arkusz ten po zmianie perspektywy analizy oraz po zmianie [REDACTED] nie generuje nowych wartości. ARKUSZ NIEUMOŻLIWIA RÓWNIEŻ PRZEPROWADZENIE WŁASNYCH OSZACOWAŃ. Kalkulator przedstawiony przez wnioskodawcę nie przedstawia wyników dla wszystkich wariantów przedstawionych w analizie wnioskodawcy m.in. brak oszacowań dla perspektywy wspólnej oraz oszacowań bez instrumentu podziału ryzyka. Jednocześnie mając na uwadze czas generowania wyników po wprowadzeniu zmian do modelu (czas oczekiwania 3 godziny!) technicznie nie jest możliwe sprawdzenie WSZYSTKICH PRZYJĘTYCH W MODELU parametrów. Przekazany przez wnioskodawcę MODEL JEST CHRONIONY HASŁEM, co uniemożliwia sprawdzenie przez Agencję metodyki przeprowadzonych obliczeń. W kontekście opisanych powyżej problemów wynikających z konstrukcji samego modelu tzn. długi czas generowania danych, ochrona hasłami makr i solverów, weryfikacja danych wejściowych do analizy progowej odnoszących się do wyliczonych wcześniej w analizie ekonomicznej [REDACTED] jest bardzo utrudniona.

W związku z opisanymi powyżej licznymi wątpliwościami analitycy AOTM zdecydowali się przedstawić obliczenia własne:

[REDACTED]



przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)

[REDACTED]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w którym przeanalizowano wpływ wprowadzenia finansowania iwabradyny (Procoralan®) 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  $\geq 75$  uderzeń na minutę [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że w sytuacji wprowadzenia przedmiotowego produktu leczniczego do finansowania ze środków publicznych należy oczekiwać wzrostu nakładów płatnika generowanych leczeniem przedmiotowej populacji pacjentów przewlekłą niewydolnością serca II do IV wg NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej i rytmem zatokowym (...)

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono cztery (ESC 2012, NICE 2012, IPNTS/GMMMG, 2011 oraz CSANZ, 2011) pozytywne rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania iwabradyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, jednakże są to rekomendacje z ograniczeniami w zakresie stosowania w ściśle określonej populacji docelowej. We wszystkich rekomendacjach podkreśla się, że iwabradyna stanowi uzupełnienie zoptymalizowanego leczenia podstawowego i nie powinna być traktowana jako lek pierwszej linii w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

Odnaleziono także trzy rekomendacje refundacyjne (dwie pozytywne oraz jedną negatywną). Pozytywna rekomendacja szkocka SMC 2012 oraz francuska HAS 2012, podobnie jak rekomendacje kliniczne szczegółowo określają charakterystykę populacji docelowej. Z kolei negatywna rekomendacja australijska PBAC 2011 wskazuje na wysoką niepewność związaną z dowodami dotyczącymi skuteczności klinicznej iwabradyny (rozpatrywane wskazanie obejmowało pacjentów z częstością rytmu na poziomie lub powyżej 70 uderzeń/minutę) oraz wynikającą z tego wysoką niepewność wyników analizy ekonomicznej.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

- ESC 2012** The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. European Heart Journal 2012;33:1787–1847
- Szczeklik 2011** Dubiel J, Surdacki A, Bednarz B, Budaj A, Sadowski J, Wierzbicki K, Przybyłowski P, Maliniak I. Niewydolność serca str. 367-390 w Choroby wewnętrzne- stan wiedzy na rok 2011 red. Andrzej Szczeklik wyd. Medycyna Praktyczna Kraków 2011.
- Komajda 2012** Komajda M., Bohm M., Borer J., Ford I., Krum H., Tase A., Tavazzi L., and Swedberg K. (2012): Influence of background treatment with mineralocorticoid receptor antagonists on ivabradine's effects in patients with chronic heart failure. Eur.J.Heart Fail.
- Borer 2012** Borer J.S., Bohm M., Ford I., Komajda M., Tavazzi L., Sendon J.L., Alings M., Lopez-de-Sa E., and Swedberg K. (2012): Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. Eur. Heart J.
- Muros 2012** Muros Ortega M, Garrido Corro B, Vidal Bugallo JB, de la Rubia Nieto MA. A case of posterior reversible encephalopathy syndrome associated with ivabradine treatment. Farm Hosp. 2012 Jan 25.
- Cherif 2011** Cherif F, Ginisty S, Horowicz S, Outin H, Eftekhari P. Procoralan (ivabradine) associated to risks factors: A fatal case of torsades de pointes. Fundamental and Clinical Pharmacology 25 (Suppl. S1): 97, Apr 2011
- Karasek 2008** Karasek D, Kubica A, Sinkiewicz W, Błażejowski J, Bujak R. Epidemia niewydolności serca — problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy. Folia Cardiologica Excerpta 2008;3(5):242–248
- Prescrire 2012** Ivabradine (Procoralan) et insuffisance cardiaque. Surtout des effets indésirables graves" La Revue Prescrire Octobre 2012/Tome 32 N° 348, page 729
- RK 2009** Stanowisko nr 44/13/2009 z dnia 22 czerwca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych nebiwololu (Nedal®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz łagodnej i umiarkowanej niewydolności serca
- rekomendacja HAS 2012** [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/procoralan\\_19092012\\_avis\\_ct12097.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/procoralan_19092012_avis_ct12097.pdf) (data dostępu 30.10.2012)
- rekomendacja IPNTS, GMMMG 2011** [http://www.nyrdoc.nhs.uk/GMMMG/Groups/Publications/IPNTS\\_docs/IPNTS\\_recom/NTS%20Final%20Ivabradine%20Recommendation%20Mar11.pdf#search="procoralan"](http://www.nyrdoc.nhs.uk/GMMMG/Groups/Publications/IPNTS_docs/IPNTS_recom/NTS%20Final%20Ivabradine%20Recommendation%20Mar11.pdf#search=) (data dostępu 26.10.2012)
- rekomendacja NICE 2012** <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13581/61083/61083.pdf> (data dostępu 25.10.2012)
- rekomendacja PBAC 2011** [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/41F74AD172AEC4C0CA257A72000DF19/\\$File/Ivabradine%20CORALAN%20Servier%20PSD%202011-11%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/41F74AD172AEC4C0CA257A72000DF19/$File/Ivabradine%20CORALAN%20Servier%20PSD%202011-11%20FINAL.pdf) (data dostępu 30.10.2012)
- Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil JC, Swedberg K, Tavazzi L.** Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol. 2012 May 11. [Epub ahead of print]

Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *Eur J Heart Fail.* 2010 Jan;12(1):75-81.

Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010 Sep 11;376(9744):886-94.

Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L, Swedberg K; on behalf of the SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J.* 2011 Oct;32(20):2507-15.

Ekman I, Chassany O, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L, Swedberg K. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J.* 2011 Oct;32(19):2395-404.

Castagno D, Petrie MC, Claggett B, McMurray J. Should we SHIFT our thinking about digoxin? Observations on ivabradine and heart rate reduction in heart failure. *Eur Heart J.* 2012 May;33(9):1137-41.

**CARVIVA HF** Volterrani M, Cice G, Caminiti G, Vitale C, D'Isa S, Perrone Filardi P, Acquistapace F, Marazzi G, Fini M, Rosano GM. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). *Int J Cardiol.* 2011 Sep 1;151(2):218-24.

**Kanorski 2011** Kanorski SG, Tregubov VG, Pokrovskii VM. [Alternative therapy with ivabradine in patients with functional class III chronic heart failure]. *Kardiologiia.* 2011;51(8):39-44. Russian

**Mansour 2011** Mansour S, Youssef A, Rayan M, Saleh A. Efficacy of ivabradine in idiopathic dilated cardiomyopathy patients with chronic heart failure. *The Egyptian Heart Journal* (2011) 63, 79-85.

**Matchar 2008** Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008;148:16-29.

## 14. Załączniki

Zal. 1. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu.



## Załącznik 1. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu - na podstawie OBWIESZCZENIA MINISTRA ZDROWIA z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Grupa limitowa 36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe</b>									
Amiloridum + Hydrochlorothiazidum	Tialorid, tabl. , 5+50 mg	50 tabl. (poj.plast.w pudeł.)	5909990206025	5,59	9,17	9,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,75
Amiloridum + Hydrochlorothiazidum	Tialorid mite, tabl. , 2,5+25 mg	50 tabl. (poj.plast.w pudeł.)	5909990373819	5,19	7,34	6,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,04
Cloпамidum	Cloпамid VP, tabl. powł., 20 mg	20 tabl. (blisł.)	5909990141012	3,74	8,36	8,36	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,51
Indapamidum	Apo-Indap, tabl. powł., 2,5 mg	30 tabl.	5909990988716	6,59	10,7	10,7	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,21
Indapamidum	Diuresin SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl. (3 blisł.po 10 szt.)	5909990975815	6,59	9,49	8,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,3
Indapamidum	Indap, kaps. twarde, 2,5 mg	30 kaps. (3 blisł.po 10 szt.)	5909991162917	6,85	10,98	10,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,29
Indapamidum	Indapamide SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl	5909990644933	5,89	8,73	8,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,62
Indapamidum	Indapamide SR Arrow, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	5909990223077	5,18	7,97	7,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,39
Indapamidum	Indapamidum 123ratio (Indapamidum Farmacom), tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl. (3 blisł.po 10 szt.)	5909990586806	5,4	8,21	8,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,46
Indapamidum	Indapen, tabl. powł., 2,5 mg	20 tabl. (2 blisł.po 10 szt.)	5909990863013	6,7	9,82	9,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,95
Indapamidum	Indapen SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl. (3 blisł.po 10 szt.)	5909990665907	6,05	8,9	8,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,71
Indapamidum	Indapres, tabl. powł., 2,5 mg	30 tabl. (2 blisł.po 15 szt.)	5909990223121	6,7	10,82	10,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,25
Indapamidum	Indipam SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	5909990702534	5,38	8,19	8,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,46
Indapamidum	lpres long 1,5, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	5909990012688	6,59	9,49	8,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,3
Indapamidum	Opamid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl. (3 blisł.po 10 szt.)	5909990770182	6,43	9,31	8,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,12
Indapamidum	Rawel SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	5909990424801	6,97	9,9	8,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,71

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Indapamidum	Rawel SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	60 tabl.	5909990424849	13,93	19	17,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,62
Indapamidum	Symapamid SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990734993	5,4	8,21	8,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,46
Indapamidum	Tertensif SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990738212	11,88	15,15	8,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,96
<b>Grupa limitowa 37.0, Leki moczopędne - pętlowe</b>									
Furosemidum	Furosemidum Polfarmex, tabl. , 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990223794	2,46	3,69	3,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Furosemidum	Furosemidum Polpharma, Furosemidum, tabl. , 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990135028	2,46	3,69	3,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
<b>Grupa limitowa 38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton</b>									
Spironolactonum	Spironol, tabl. , 25 mg	20 tabl. (1 blist.po 20 szt.)	5909990110216	4,81	6,21	3,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,72
Spironolactonum	Spironol, tabl. , 25 mg	100 tabl.	5909990110223	17,82	23,23	17,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,76
Spironolactonum	Spironol, tabl. , 100 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990673124	9,93	14,25	14,25	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,28
Spironolactonum	Verospiron, tabl. , 25 mg	20 tabl.	5909990117215	5,89	7,36	3,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,87
Spironolactonum	Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990488414	10,9	14,56	10,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,08
Spironolactonum	Verospiron, kaps. twarde, 100 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990488513	16,38	22,22	21,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,25
<b>Grupa limitowa 39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego</b>									
Propranololum	Propranolol WZF, tabl. , 10 mg	50 tabl. (2 blist.po 25szt.)	5909990112111	2,17	2,65	1,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	2,65
Propranololum	Propranolol WZF, tabl. , 40 mg	50 tabl. (2 blist.po 25szt.)	5909990112210	3,03	4,54	4,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Sotalolum	Biosotal 160, tabl. , 160 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990365814	13,91	17,72	10,9	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,09
Sotalolum	Biosotal 40, tabl. , 40 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990365715	7,58	9,67	5,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,86
Sotalolum	Biosotal 80, tabl. , 80 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990365616	7,27	9,33	5,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,52
Sotalolum	SotaHEXAL 160, tabl. , 160 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990309115	12,96	15,92	7,26	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,84
Sotalolum	SotaHEXAL 40, tabl. , 40 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909991014711	2,43	3,12	1,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	1,85
Sotalolum	SotaHEXAL 80, tabl. , 80 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990309016	7,02	8,54	3,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6

## Załącznik 1 do Analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4350-15/2012

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Grupa limitowa 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego</b>									
Acebutololum	Sectral 200, tabl. powl., 200 mg	30 tabl.	5909990109920	8,36	10,54	5,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,33
Acebutololum	Sectral 400, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.	5909990110018	15,74	19,72	10,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,1
Atenololum	Atenolol Sanofi 25, tabl. , 25 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990370610	2,4	4,66	4,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Atenololum	Atenolol Sanofi 50, tabl. , 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990011414	2,15	4,39	4,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Bisoprololum	Bisoratio 10, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991015114	8,15	11,6	10,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,98
Bisoprololum	Bisoratio 5, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991015015	5,08	7,03	5,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,82
Bisoprololum	Coronal 10, tabl. powl., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990633852	7,42	10,82	10,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Bisoprololum	Coronal 5, tabl. powl., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990633791	5,08	7,03	5,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,82
Carvedilolum	Atram 12,5, tabl. , 12,5 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990570430	8,42	10,07	3,61	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	7,54
Carvedilolum	Atram 25, tabl. , 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570409	10,8	13,64	7,21	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	8,59
Carvedilolum	Atram 6,25, tabl. , 6,25 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990570454	6,8	7,81	1,8	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	6,55
Carvedilolum	Avedol, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074051	6,8	7,81	1,8	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	6,55
Carvedilolum	Avedol, tabl. powl., 12,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074099	8,96	10,65	3,61	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	8,12
Carvedilolum	Avedol, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074129	11,56	14,45	7,21	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	9,4
Carvedilolum	Carvedigamma 12,5 mg, tabl. powl., 12,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990419654	8,64	10,3	3,61	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	7,77
Carvedilolum	Carvedigamma 25 mg, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990419609	11,12	13,99	7,21	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	8,94
Carvedilolum	Carvedigamma 6,25 mg, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990419685	6,37	7,34	1,8	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	6,08
Carvedilolum	Carvedilol Teva, tabl. , 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338788	6,37	7,34	1,8	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	6,08
Carvedilolum	Carvedilol Teva, tabl. , 12,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338856	7,8	9,41	3,61	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	6,88
Carvedilolum	Carvedilol Teva, tabl. , 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338931	8,76	11,46	7,21	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	6,41
Carvedilolum	Carvedilol-ratiopharm, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990727100	6,43	7,41	1,8	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	6,15
Carvedilolum	Carvedilol-ratiopharm, tabl. powl., 12,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990727148	8,32	9,96	3,61	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	7,43
Carvedilolum	Carvedilol-ratiopharm, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990727193	10,82	13,67	7,21	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	8,62



## Załącznik 1 do Analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4350-15/2012

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Carvedilolum	Carvetrend, tabl. , 3,125 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991016814	8,31	9,15	0,9	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	8,52
Carvedilolum	Carvetrend, tabl. , 6,25 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991016913	9,34	10,52	1,8	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	9,26
Carvedilolum	Carvetrend, tabl. , 12,5 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991017019	10,37	12,16	3,61	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	9,63
Carvedilolum	Carvetrend, tabl. , 25 mg	30 tabl. (blist.)	5909991017118	12,45	15,4	7,21	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	10,35
Carvedilolum	Coryol , tabl. , 6,25 mg	30 tabl. (blist.)	5909990983315	15,54	17,16	1,8	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	15,9
Carvedilolum	Coryol 12,5, tabl. , 12,5 mg	30 tabl.	5909990216505	17,73	20,02	3,61	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	17,49
Carvedilolum	Coryol 25, tabl. , 25 mg	30 tabl.	5909990216567	20,6	24,13	7,21	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	19,08
Carvedilolum	Coryol 3,125, tabl. , 3,125 mg	30 tabl.	5909990216604	11,8	12,89	0,9	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	12,26
Carvedilolum	Dilatrend, tabl. , 6,25 mg	30 tabl.	5909990716111	15,82	17,46	1,8	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	16,2
Carvedilolum	Dilatrend, tabl. , 25 mg	30 tabl.	5909990717613	20,9	24,44	7,21	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	19,39
Carvedilolum	Hypoten, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl.	5909990048465	6,85	7,86	1,8	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	6,6
Carvedilolum	Hypoten, tabl. powl., 6,25 mg	100 tabl.	5909990048472	22,81	26,17	6,01	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	21,96
Carvedilolum	Hypoten, tabl. powl., 12,5 mg	30 tabl.	5909990048489	8,99	10,68	3,61	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	8,15
Carvedilolum	Hypoten, tabl. powl., 12,5 mg	100 tabl.	5909990048496	29,96	35,21	12,02	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	26,8
Carvedilolum	Hypoten, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	5909990048502	11,56	14,45	7,21	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	9,4
Carvedilolum	Hypoten, tabl. powl., 25 mg	100 tabl.	5909990048540	38,51	46,24	24,04	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	29,41
Carvedilolum	Symtrend, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074662	11,23	14,11	7,21	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	9,06
Carvedilolum	Symtrend, tabl. powl., 12,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074754	7,56	9,15	3,61	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	6,62
Carvedilolum	Symtrend, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990074792	6,8	7,81	1,8	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	6,55
Carvedilolum	Vivacor, tabl. , 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990687862	19,85	23,33	7,21	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	18,28
Carvedilolum	Vivacor, tabl. , 25 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990687879	39,7	46,09	14,43	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	35,99
Carvedilolum	Vivacor , tabl. , 6,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990687886	15,03	16,61	1,8	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	15,35
Carvedilolum	Vivacor , tabl. , 6,25 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990687893	30,07	33,23	3,61	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	30,7
Carvedilolum	Vivacor, tabl. , 12,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990687909	17,18	19,44	3,61	Udokumentowana niewydolność serca	30%	16,91

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
							w klasach NYHA II – NYHA IV		
Carvedilolum	Vivacor, tabl. , 12,5 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990687930	34,37	38,87	7,21	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	33,82
Carvedilolum	Vivacor, tabl. , 12,5 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990789924	17,18	19,44	3,61	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	16,91
Carvedilolum	Vivacor, tabl. , 12,5 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909990789931	34,37	38,87	7,21	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	33,82
Carvedilolum	Vivacor, tabl. , 25 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990790029	19,85	23,33	7,21	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	18,28
Carvedilolum	Vivacor, tabl. , 25 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909990790036	39,7	46,09	14,43	Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	30%	35,99
Metoprololum	Metocard, tabl. , 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990034420	3,95	5,29	3,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,88
Metoprololum	Metocard, tabl. , 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990034529	6,38	8,91	7,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,9
Nebivololum	Nebilenin, tabl. , 5 mg	28 tabl.	5909990689774	16,74	20,63	10,1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	13,73
Nebivololum	Nebispes, tabl. , 5 mg	28 tabl.	5909990673865	15,34	19,13	10,1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,23
Nebivololum	Nedal, tabl., 5 mg	28 tabl. (2 blistry po 14szt.)	5909990642809	15,34	19,13	10,1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,23
<b>Grupa limitowa 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone</b>									
Benazeprilum	Lotensin, tabl. powl., 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990118816	16,2	18,38	3,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	18,01
Benazeprilum	Lotensin, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990118915	21,76	25,36	7,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	22,2
Benazeprilum	Lotensin, tabl. powl., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990119011	28,76	34,37	14,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	28,06
Captoprilum	Captopril Polfarmex, tabl. , 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990495238	2,53	3,55	2,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,55
Captoprilum	Captopril Polfarmex, tabl. , 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990495337	4,97	7,01	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,47
Captoprilum	Captopril Polfarmex, tabl. , 12,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990830817	1,87	2,42	1,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	2,42
Cilazaprilum	Cazaprol, tabl. powl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990678648	10,04	11,41	2,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,41
Cilazaprilum	Cazaprol, tabl. powl., 2,5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990678655	14,58	17,17	5,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	15,02
Cilazaprilum	Cazaprol, tabl. powl., 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990678679	19,9	24,15	10,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	19,41
Cilazaprilum	Cilan, tabl. powl., 0,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990066636	7,34	8,19	1,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,19
Cilazaprilum	Cilan, tabl. powl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990066667	10,26	11,66	2,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,66
Cilazaprilum	Cilan, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990066780	16,8	19,67	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	17,13

## Załącznik 1 do Analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4350-15/2012

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Cilazaprilum	Cilan, tabl. powł., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990066803	29,81	34,93	11,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	29,86
Cilazaprilum	Cilapril, tabl. powł., 1 mg	30 tabl.	5909990811939	10,8	12,23	2,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,23
Cilazaprilum	Cilapril, tabl. powł., 0,5 mg	30 tabl.	5909990812080	7,34	8,19	1,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,19
Cilazaprilum	Cilapril, tabl. powł., 2,5 mg	28 tabl.	5909990812196	14,9	17,52	5,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	15,37
Cilazaprilum	Inhibestril, Cilazaprilum 123ratio, tabl. powł., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990696857	4,26	5,23	2,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,23
Cilazaprilum	Inhibestril, Cilazaprilum 123ratio, tabl. powł., 2,5 mg	28 tabl. (4 blistry po 7 szt.)	5909990698004	9,94	12,21	5,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,06
Cilazaprilum	Inhibestril, Cilazaprilum 123ratio, tabl. powł., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990698356	21,28	25,8	11,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	20,73
Cilazaprilum + Hydrochlorothiazidum	Cazacombi, tabl. powł., 5+12,5 mg	28 tabl. (blist.)	5909990781676	19,9	22,86	5,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	20,71
Enalaprilum	Enarenal, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990014934	2,91	3,95	2,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,95
Enalaprilum	Enarenal, tabl. , 5 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990014958	5,31	7,37	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,83
Enalaprilum	Enarenal, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990015030	4,26	6,25	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,71
Enalaprilum	Enarenal, tabl. , 10 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990015054	8,37	11,99	11,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,92
Enalaprilum	Enarenal, tabl. , 20 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990020829	14,58	20,47	20,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,8
Enalaprilum	Enarenal, tabl. , 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990020836	7,88	11,47	11,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,4
Enalaprilum	Mapryl, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990374137	2,54	3,56	2,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,56
Enalaprilum	Mapryl, tabl. , 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990374243	7,29	10,83	10,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,4
Enalaprilum	Mapryl, tabl. , 5 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990422364	4,62	6,62	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,08
Enalaprilum	Mapryl, tabl. , 20 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990422371	12,63	18,38	18,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,8
Enalaprilum	Mapryl, tabl. , 10 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990422388	7,08	10,61	10,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,4
Enalaprilum	Mapryl, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990440535	3,94	5,91	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,37
Imidaprilum	Tanatril, tabl. , 5 miligramy	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991069810	14,96	16,79	2,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,79
Imidaprilum	Tanatril, tabl. , 10 miligramy	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991069919	19,22	22,15	5,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	20
Imidaprilum	Tanatril, tabl. , 20 miligramy	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991070014	32,94	38,11	10,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	33,37

## Załącznik 1 do Analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4350-15/2012

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Lisinoprilum	LisiHEXAL 10, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991013417	10,26	12,67	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,13
Lisinoprilum	LisiHEXAL 20, tabl. , 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991013516	16,2	20,36	11,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	15,29
Lisinoprilum	LisiHEXAL 5, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991013318	9,18	10,66	2,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,66
Lisinoprilum	Lisinoratio 10, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990939817	11,07	13,53	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,99
Lisinoprilum	Lisinoratio 20, tabl. , 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990939916	18,37	22,69	11,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	17,62
Lisinoprilum	Lisinoratio 5, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990939718	7,65	9,03	2,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	9,03
Lisinoprilum	Lisiprol, tabl. , 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990682409	8,42	9,79	2,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	9,79
Lisinoprilum	Lisiprol, tabl. , 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990682447	11,66	14,06	5,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,91
Lisinoprilum	Lisiprol, tabl. , 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990682461	17,39	21,47	10,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,73
Lisinoprilum	Ranopril, tabl. , 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991132927	3,78	4,83	2,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,83
Lisinoprilum	Ranopril, tabl. , 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991133023	14,04	17,88	10,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	13,14
Lisinoprilum	Ranopril, tabl. , 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991133122	7,56	9,67	5,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,52
Lisinoprilum + Amlodipinum	Dironorm, tabl. , 10+5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990701803	22,65	25,92	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	23,38
Lisinoprilum + Amlodipinum	Dironorm, tabl. , 0,02+0,01 g	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990761685	23,76	28,45	11,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	23,38
Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum	Lisiprol HCT, tabl. , 10+12,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990708352	12,96	15,56	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	13,02
Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum	Lisiprol HCT, tabl. , 20+12,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990708369	20,52	24,99	11,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	19,92
Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum	Lisiprol HCT, tabl. , 20+25 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991167714	17,5	21,59	10,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,85
Perindoprilum	Coverex, tabl. , 4 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990836710	18,61	21,6	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	19,06
Perindoprilum	Lextril, tabl. , 4 mg	30 tabl.	5909990675128	12,31	14,85	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,31
Perindoprilum	Lextril, tabl. , 8 mg	30 tabl.	5909990675180	20,52	24,99	11,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	19,92
Perindoprilum	Prenessa, tabl. , 4 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990569311	12,2	14,74	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,2
Perindoprilum	Prenessa, tabl. , 8 mg	30 tabl.	5909990662494	22,03	26,6	11,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	21,53
Perindoprilum	Prestarium 10mg, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990336081	35,32	41,4	14,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	35,06
Perindoprilum	Prestarium 5mg, tabl.	30 tabl.	5909990337774	24,3	28,08	7,17	We wszystkich zarejestrowanych	ryczałt	24,91

## Załącznik 1 do Analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4350-15/2012

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	powł., 5 mg						wskazaniach na dzień wydania decyzji		
Perindoprilum	Vidotin, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990653614	10,26	12,67	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,13
Perindoprilum	Vidotin, tabl. , 8 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990653621	17,71	21,98	11,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,91
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl. , 4+5 mg	30 tabl.	5909990908134	15,55	18,33	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	15,79
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl. , 4+10 mg	30 tabl.	5909990908165	15,55	18,33	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	15,79
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl. , 8+5 mg	30 tabl.	5909990908196	24,49	29,23	11,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	24,16
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl. , 8+10 mg	30 tabl.	5909990908240	24,49	29,23	11,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	24,16
Perindoprilum + Amlodipinum	Co-Prestarium, tabl. , 5+5 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990669301	24,3	28,08	7,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	24,91
Perindoprilum + Amlodipinum	Co-Prestarium, tabl. , 10+5 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990669332	38,88	45,21	14,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	38,87
Perindoprilum + Amlodipinum	Co-Prestarium, tabl. , 5+10 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990669387	24,3	28,08	7,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	24,91
Perindoprilum + Amlodipinum	Co-Prestarium, tabl. , 10+10 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990669400	38,88	45,21	14,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	38,87
Perindoprilum + Indapamidum	Co-Prenessa , tabl. , 8+2,5 mg	30 tabl.	5909990850167	22,01	26,59	11,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	21,52
Perindoprilum + Indapamidum	Co-Prenessa 4 mg / 1,25 mg, tabl. , 4+1,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990641086	16,2	19,02	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,48
Perindoprilum + Indapamidum	Co-Prenessa 4 mg / 1,25 mg, tabl. , 4+1,25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990746569	16,2	19,02	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,48
Perindoprilum + Indapamidum	Noliprel Bi-Forte, tabl. powł., 10+2,5 mg	30 tabl. (pojem.)	5909990707782	38,88	45,21	14,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	38,87
Perindoprilum + Indapamidum	Noliprel Forte, tabl. powł., 5+1,25 mg	30 tabl. (pojem.)	5909990055029	24,3	28,08	7,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	24,91
Perindoprilum + Indapamidum	Tertensif Bi-Kombi, tabl. powł., 10+2,5 mg	30 tabl. (pojem.)	5909990715206	38,88	45,21	14,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	38,87
Perindoprilum + Indapamidum	Tertensif Kombi, tabl. powł., 5+1,25 mg	30 tabl. (pojem.)	5909990055678	24,3	28,08	7,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	24,91
Quinaprilum	Accupro 10, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990707010	18,36	20,77	3,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	20,15
Quinaprilum	Accupro 20, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990707119	22,68	26,45	7,65	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	23,07
Quinaprilum	Accupro 40, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	5909991080129	35,64	41,73	14,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	35,42
Quinaprilum	Accupro 5, tabl. powł., 5 mg	30 tabl.	5909990706914	14,8	16,41	1,91	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,41
Quinaprilum	Acurenal, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990953882	26,3	31,9	15,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	25,14
Quinaprilum	Acurenal, tabl. powł., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991125417	11,34	12,69	1,91	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,69

## Załącznik 1 do Analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4350-15/2012

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Quinaprilum	Acurenal, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991125516	14,58	16,72	3,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,1
Quinaprilum	Acurenal, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991125615	16,09	19,4	7,65	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,02
Quinaprilum	Aprilgen 10mg, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990014439	11,88	13,83	3,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	13,21
Quinaprilum	Aprilgen 20mg, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990014460	16,2	19,52	7,65	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,14
Quinaprilum	Aprilgen 40mg, tabl. powł., 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990014507	28,08	33,8	15,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	27,04
Quinaprilum	Aprilgen 5mg, tabl. powł., 5 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990014354	9,72	10,97	1,91	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,97
Quinaprilum	Quinapril Teva, tabl. powł., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990215737	9,72	10,97	1,91	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,97
Quinaprilum	Quinapril Teva, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990215805	11,88	13,83	3,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	13,21
Quinaprilum	Quinapril Teva, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990215898	16,09	19,4	7,65	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,02
Quinaprilum	Quinapril Teva, tabl. powł., 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990215980	28,08	33,8	15,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	27,04
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl. , 10 mg	30 tabl.	5909990571468	15,66	21,64	21,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,8
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl. , 10 mg	60 tabl.	5909990571475	24,84	34,14	34,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	25,6
Ramiprilum	Ampril 5 mg tabletki, tabl. , 5 mg	30 tabl.	5909990571499	8,64	12,28	11,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,21
Ramiprilum	Ampril 5 mg tabletki, tabl. , 5 mg	60 tabl.	5909990571505	13,77	19,61	19,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,8
Ramiprilum	Apo-Rami, tabl. , 2,5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990653355	3,6	5,42	5,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,27
Ramiprilum	Apo-Rami, tabl. , 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990653362	7,6	10,99	10,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,25
Ramiprilum	Apo-Rami, tabl. , 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990653379	15,03	20,73	20,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Axtil, tabl. , 2,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337958	4,36	6,35	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,81
Ramiprilum	Axtil, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337972	8,69	12,33	11,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,26
Ramiprilum	Axtil, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337989	17,28	23,36	22,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	13,22
Ramiprilum	Mitrip, tabl. , 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990770397	10,8	16,2	16,2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Mitrip, tabl. , 2,5 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909991110611	3,89	5,85	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,31
Ramiprilum	Mitrip, tabl. , 5 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909991110710	7,78	11,35	11,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,4
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl. , 10	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990661756	14,36	20,02	20,02	We wszystkich zarejestrowanych	ryczałt	11,95

## Załącznik 1 do Analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4350-15/2012

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	mg						wskazaniach na dzień wydania decyzji		
Ramiprilum	Piramil 2,5 mg, tabl. , 2,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990212170	6,48	8,62	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,08
Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990212248	9,61	13,31	11,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,24
Ramiprilum	Polpril, kaps. twarde, 5 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990694631	7,88	11,3	10,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,56
Ramiprilum	Polpril, kaps. twarde, 10 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990694655	16,09	21,86	21,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,4
Ramiprilum	Ramicor, kaps. twarde, 10 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990052653	20,98	27,33	22,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	17,19
Ramiprilum	Ramicor, kaps. twarde, 2,5 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990644551	6,49	8,63	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,09
Ramiprilum	Ramicor, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990644575	12,88	16,81	11,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,74
Ramiprilum	Ramicor, kaps. twarde, 5 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990763542	5,35	8,59	8,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,97
Ramiprilum	Ramicor, kaps. twarde, 10 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990763559	10,69	16,08	16,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Ramipril Pfizer, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990796601	7,34	10,71	10,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,97
Ramiprilum	Ramipril Pfizer, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990796649	14,7	20,37	20,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Ramistad 10, tabl. , 10 mg	28 tabl.	5909990017461	10,8	16,2	16,2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Ramistad 2,5, tabl. , 2,5 mg	28 tabl.	5909990017447	3,24	5,04	5,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Ramiprilum	Ramistad 5, tabl. , 5 mg	28 tabl.	5909990017454	6,48	9,8	9,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,97
Ramiprilum	Ramve 10 mg, kaps. twarde, 10 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047987	15,34	21,05	21,05	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Ramve 2,5 mg, kaps. twarde, 2,5 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047949	3,46	5,28	5,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Ramiprilum	Ramve 5 mg, kaps. twarde, 5 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047963	7,78	11,18	10,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,44
Ramiprilum	Tritace 10, tabl. , 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990916016	19,76	25,78	21,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,32
Ramiprilum	Tritace 2,5, tabl. , 2,5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990478217	12,85	15,33	5,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	13,18
Ramiprilum	Tritace 5, tabl. , 5 mg	28 tabl.	5909990478316	16,52	20,54	10,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	15,8
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl. , 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990610532	16,09	22,09	22,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,8
Ramiprilum	Vivace 2,5 mg, tabl. , 2,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990610440	4	5,97	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,43
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl. , 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990610495	7,88	11,47	11,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,4

## Załącznik 1 do Analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4350-15/2012

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Ramiprilum + Felodipinum	Delmuno 2,5, tabl. powł., 2,5+2,5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990973118	13,59	16,11	5,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	13,96
Ramiprilum + Felodipinum	Delmuno 5, tabl. powł., 5+5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990973217	17,44	21,52	10,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,78
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Ampril HD, tabl. , 5+25 mg	30 tabl.	5909990573233	12,96	16,9	11,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,83
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Ampril HL, tabl. , 2,5+12,5 mg	30 tabl.	5909990573226	10,8	13,25	5,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,71
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Tritace 2,5 Comb, tabl. , 2,5+12,5 mg + mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990885312	12,85	15,33	5,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	13,18
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Tritace 5 Comb, tabl. , 5+25 mg+mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990885411	16,52	20,54	10,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	15,8
Trandolaprilum	Trandolapril Arrow, kaps. twarde, 2 mg	28 kaps. (2 blist.po 14 szt.)	5909990641123	9,55	11,79	5,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	9,64
<b>Grupa limitowa 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone</b>									
Candesartanum	Atacand, tabl. , 8 mg	14 tabl. (blist.)	5909990430017	21,17	25,06	7,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	19,5
Candesartanum	Atacand, tabl. , 8 mg	28 tabl. (blist.)	5909990430024	40,48	47,35	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	36,24
Candesartanum	Atacand, tabl. , 16 mg	14 tabl. (blist.)	5909990430116	20,12	25,58	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	14,47
Candesartanum	Atacand, tabl. , 16 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990430123	40,24	49,37	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	27,15
Candesartanum	Karbis, tabl. , 8 mg	28 tabl.	5909990772162	21,6	27,15	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	16,04
Candesartanum	Karbis, tabl. , 16 mg	28 tabl.	5909990772193	29,16	37,51	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	15,29
Candesartanum cilexetilum	Candepres, tabl., 8 mg	28 tabl.	5909990739592	12,15	16,84	15,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,96
Candesartanum cilexetilum	Candepres, tabl., 16 mg	28 tabl.	5909990739653	24,3	32,01	31,1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,24
Candesartanum cilexetilum	Ranacand, tabl., 16 mg	28 tabl.	5909990801350	24,84	32,89	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,67
Candesartanum cilexetilum	Ranacand, tabl., 8 mg	28 tabl.	5909990801367	14,57	19,64	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,53
Candesartanum cilexetilum + Hydrochlorothiazidum	Candepres HCT, tabl., 8+12,5 mg	28 tabl.	5909990800360	10,94	15,55	15,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,67
Candesartanum cilexetilum + Hydrochlorothiazidum	Karbicombi, tabl. , 16+12,5 mg	28 tabl.	5909990865178	29,16	37,51	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	15,29
Eprosartanum	Teveten, tabl. powł., 600 mg	14 tabl.	5909990868414	36,93	41,93	7,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	36,37
Irbesartanum	Irprestan, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990747054	11,76	14,99	7,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,43
Irbesartanum	Irprestan, tabl. powł., 150 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990747085	13,66	18,67	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,56



## Załącznik 1 do Analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4350-15/2012

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Irbesartanum	Irpresan, tabl. powł., 300 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990747122	27,65	35,91	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	13,69
Losartanum	Apo-Lozart, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990702886	16,04	21,2	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,09
Losartanum	Cozaar, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990674411	16,35	21,53	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,42
Losartanum	Cozaar, tabl. powł., 100 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991073428	32,4	40,98	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	18,76
Losartanum	Lakea, tabl. powł., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991108212	20,52	26,18	17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	14,28
Losartanum	Loreblok, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990770601	8,52	13,16	13,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,95
Losartanum	Lorista, tabl. powł., 100 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990638659	32,88	41,49	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	19,27
Losartanum	Lorista, tabl. powł., 50 mg	56 tabl.	5909990649112	23,76	31,74	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,52
Losartanum	Lorista, tabl. powł., 50 mg	84 tabl. (6 blist.po 14 szt.)	5909990649129	25,92	35,95	35,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,79
Losartanum	Lorista, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990818914	16,2	21,38	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,27
Losartanum	Losacor, tabl. powł., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991055110	14,04	19,25	17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,35
Losartanum	Losagen, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990639885	10,8	15,6	15,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,68
Losartanum	Losagen, tabl. powł., 100 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990639908	23,22	31,16	31,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,35
Losartanum	Losargamma, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. powł.	5909990947164	8,64	13,29	13,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,99
Losartanum	Losartan Arrow, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909990769469	14,04	19,25	17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,35
Losartanum	Losartan Bluefish, tabl. powł., 50 mg	28 szt	5909990760770	8,32	12,94	12,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,88
Losartanum	Losartan Pfizer, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909990809790	9,07	13,92	13,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,18
Losartanum	Losartic, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990621439	16,2	21,38	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,27
Losartanum	Lozap 50, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909990573905	17,82	23,3	17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	11,4
Losartanum	Presartan, tabl. powł., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990724345	15,12	20,4	17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,5
Losartanum	Presartan, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990724352	30,78	39,51	34,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	15,7
Losartanum	Rasoltan 50, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990085644	8,64	13,29	13,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,99
Losartanum	Sarve 50 mg, tabl. powł., 50 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990045594	13,82	18,83	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,72
Losartanum	Sortabax, tabl. powł., 50	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990766673	8,53	13,17	13,17	We wszystkich zarejestrowanych	30%	3,95

## Załącznik 1 do Analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4350-15/2012

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	mg						wskazaniach na dzień wydania decyzji		
Losartanum	Sortabax, tabl. powł., 100 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990766680	17,06	24,57	24,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,37
Losartanum	Stadazar, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990079575	10,8	15,6	15,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,68
Losartanum	Xartan, tabl. powł., 50 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990481118	24,84	30,8	17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	18,9
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Hyzaar Forte, tabl. powł., 100+25 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990970513	32,4	40,98	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	18,76
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Loreblok HCT, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 tabl.	5909990778843	11,88	16,75	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,64
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Lorista H, tabl. powł., 50+12,5 mg	56 tabl.	5909990686339	23,76	31,74	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,52
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Lorista H, tabl. powł., 50+12,5 mg	84 tabl.	5909990686360	35,64	46,36	46,36	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	13,91
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Lorista HD, tabl. powł., 100+25 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990645565	32,88	41,49	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	19,27
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Lorista HL, tabl. powł., 100+12,5 mg	28 tabl.	5909990816484	23,76	31,74	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,52
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Losacor HCT, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990729685	11,77	16,64	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,53
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Losagen Combi, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 tabl.	5909990833924	11,34	16,17	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,06
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Losargamma HCT, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 tabl. powł.	5909990857784	13,5	18,49	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,38
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Losargamma HCT, tabl. powł., 100+25 mg	28 tabl. powł.	5909990858088	27	35,2	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	12,98
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Losartan+HCT Arrow, tabl. powł., 50+12,5 mg	30 tabl.	5909990752461	15,12	20,19	16,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,53
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Losartan+HCT Arrow, tabl. powł., 50+12,5 mg	30 tabl.	5909990752461	15,12	20,4	17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,5
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Presartan H, tabl. powł., 50+12,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990721641	17,28	22,71	17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,81
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Presartan H, tabl. powł., 100+25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990721894	34,56	43,56	34,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	19,75
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Sortabax HCT, tabl. powł., 0,05+0,0125 g	28 tabl.	5909990806195	10,8	15,6	15,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,68
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	Sortabax HCT, tabl. powł., 100+25 mg	28 tabl.	5909990806201	21,6	29,43	29,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,83
Losartanum kalicum + Hydrochlorothiazidum	Hyzaar, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990433612	16,35	21,53	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,42
Losartanum kalicum + Hydrochlorothiazidum	Lorista H, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 tabl.	5909990337392	13,61	18,6	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,49
Losartanum kalicum + Hydrochlorothiazidum	Lozap HCT, tabl. powł., 50+12,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990611980	15,34	20,63	17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,73
Telmisartanum	Actelsar, tabl. , 80 mg	28 tabl.	5909990891863	27	35,2	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	12,98

## Załącznik 1 do Analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4350-15/2012

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Telmisartanum	Micardis, tabl. , 40 mg	28 tabl.	5909990440726	40,48	47,35	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	36,24
Telmisartanum	Micardis, tabl. , 80 mg	14 tabl.	5909990440818	26,18	32,06	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	20,95
Telmisartanum	Micardis, tabl. , 80 mg	28 tabl.	5909990440825	54,02	64,12	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	41,9
Telmisartanum	Pritor, tabl. , 40 mg	28 tabl.	5909990463428	47,43	54,79	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	43,68
Telmisartanum	Pritor, tabl. , 80 mg	14 tabl.	5909990463510	32,7	39,03	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	27,92
Telmisartanum	Pritor, tabl. , 80 mg	28 tabl.	5909990463527	56,16	66,4	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	44,18
Telmisartanum	Telmisartan Sandoz, tabl., 40 mg	28 tabl.	5909990840472	13,23	18	15,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,12
Telmisartanum	Telmisartan Sandoz, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990840557	26,46	34,32	31,1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	12,55
Telmisartanum	Telmix, tabl., 40 mg	28 szt	5909990974863	14,53	19,59	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,48
Telmisartanum	Telmix, tabl., 80 mg	28 szt	5909990974979	29,05	37,4	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	15,18
Telmisartanum	Telmizek, tabl., 40 mg	28 tabl.	5909990902002	14,56	19,63	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,52
Telmisartanum	Telmizek, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990902095	27,3	35,53	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	13,31
Telmisartanum	Tezeo , tabl. , 40 mg	28 tabl.	5909990818082	19,63	25,04	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	13,93
Telmisartanum	Tezeo , tabl. , 80 mg	28 tabl.	5909990818150	27,97	36,24	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	14,02
Telmisartanum	Tolura 40 mg tabletki, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	5909997077604	19,63	25,04	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	13,93
Telmisartanum	Tolura 80 mg tabletki, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909997077673	29,16	37,51	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	15,29
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	MicardisPlus, tabl. , 80+25 mg	14 tabl. (blist.PA/ALU/PVC)	5909990653010	34,56	41,02	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	29,91
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	MicardisPlus, tabl. , 80+25 mg	28 tabl. (blist.PA/ALU/PVC)	5909990653027	70,85	82,12	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	59,9
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	MicardisPlus, tabl. , 80+12,5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909991020026	63,18	73,91	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	51,69
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	PritorPlus, tabl. , 80/25 mg	14 tabl.	5909990644827	32,08	38,38	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	27,27
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	PritorPlus, tabl. , 80/25 mg	28 tabl.	5909990644834	63,72	74,49	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	52,27
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	PritorPlus, tabl. , 40/12,5 mg	28 tabl.	5909991068325	52,92	60,67	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	49,56
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	PritorPlus, tabl. , 80/12,5 mg	28 tabl.	5909991068424	63,72	74,49	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	52,27
Valsartanum	Avasart, tabl. powl., 80 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990773695	10,8	15,6	15,6	We wszystkich zarejestrowanych	30%	4,68

## Załącznik 1 do Analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4350-15/2012

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
							wskazaniach na dzień wydania decyzji		
Valsartanum	Avasart, tabl. powł., 160 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990773763	21,6	29,43	29,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,83
Valsartanum	Axudan, tabl. powł., 0,08 g	28 tabl.	5909990830961	11,58	16,43	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,32
Valsartanum	Axudan, tabl. powł., 0,16 g	28 tabl.	5909990831067	23,76	31,74	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,52
Valsartanum	Axudan, tabl. powł., 320 mg	28 szt.	5909990831159	38,88	51,19	51,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	15,36
Valsartanum	Bespres, tabl. powł., 80 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990751594	11,88	16,75	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,64
Valsartanum	Bespres, tabl. powł., 160 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990751877	23,5	31,47	31,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,44
Valsartanum	Diovan, tabl. powł., 80 mg	28 tabl.	5909990929115	43,2	50,27	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	39,16
Valsartanum	Diovan, tabl. powł., 160 mg	28 tabl.	5909990929214	46,44	56	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	33,78
Valsartanum	Diovan, tabl. powł., 160 mg	14 tabl.	5909990929238	23,76	29,47	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	18,36
Valsartanum	Nortivan, tabl. powł., 80 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990726776	13,82	18,83	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,72
Valsartanum	Nortivan, tabl. powł., 160 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990726844	26,46	34,62	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	12,4
Valsartanum	Tensart, tabl. powł., 80 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990681877	14,82	19,91	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,8
Valsartanum	Tensart, tabl. powł., 160 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990682065	30,15	38,57	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	16,35
Valsartanum	Valsacor 160, tabl. powł., 160 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990074969	23,76	31,74	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,52
Valsartanum	Valsacor 160, tabl. powł., 160 mg	60 tabl.	5909990818983	47,52	60,79	60,79	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	18,24
Valsartanum	Valsacor 320, tabl. powł., 320 mg	28 tabl.	5909990779147	47	59,87	59,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	17,96
Valsartanum	Valsacor 80, tabl. powł., 80 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990074945	17,28	22,53	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	11,42
Valsartanum	Valsacor 80, tabl. powł., 80 mg	60 tabl.	5909990818853	25,16	33,51	33,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,05
Valsartanum	Valsargen, kaps. twarde, 80 mg	28 kaps.	5909990856954	10,8	15,6	15,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,68
Valsartanum	Valsargen, kaps. twarde, 160 mg	28 kaps.	5909990857081	21,6	29,43	29,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,83
Valsartanum	Valsartan Arrow, tabl. powł., 80 mg	28 tabl.	5909990917266	10,26	15,03	15,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,51
Valsartanum	Valsartan Arrow, tabl. powł., 160 mg	28 tabl.	5909990917365	17,28	24,8	24,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,44
Valsartanum	Valsotens, tabl. powł., 160 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990693276	18,36	25,96	25,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,79

## Załącznik 1 do Analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4350-15/2012

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Valsartanum	Valtap, tabl. powł., 80 mg	28 tabl.	5909990804542	10,8	15,6	15,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,68
Valsartanum	Valtap, tabl. powł., 160 mg	28 tabl.	5909990804580	21,6	29,43	29,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,83
Valsartanum	Valsartan Ranbaxy, tabl. powł., 80 mg	28 tabl.	5909990959952	10,26	14,83	14,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,45
Valsartanum	Valsartan Ranbaxy, tabl. powł., 160 mg	28 tabl.	5909990959976	17,28	24,5	24,5	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,35
Valsartanum	Valzek, tabl. , 80 mg	28 tabl.	5909990681761	11,88	16,75	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,64
Valsartanum	Valzek, tabl. , 160 mg	28 tabl.	5909990681785	23,76	31,74	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,52
Valsartanum	Vanatex, tabl. powł., 80 mg	28 tabl.	5909990827459	10,8	15,6	15,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,68
Valsartanum	Vanatex, tabl. powł., 160 mg	28 tabl.	5909990827480	21,6	29,43	29,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,83
Valsartanum	Zelvartan, tabl. powł., 80 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990688531	27,76	33,74	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	22,63
Valsartanum	Zelvartan, tabl. powł., 160 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990688722	28,84	37,17	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	14,95
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Axudan HCT, tabl. powł., 80+12,5 mg	28 tabl.	5909990829927	11,58	16,43	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,32
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Axudan HCT, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 tabl.	5909990829989	23,76	31,74	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,52
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Axudan HCT, tabl. powł., 160+25 mg	28 tabl.	5909990830107	23,76	31,74	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,52
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Axudan HCT, tabl. powł., 0,32+0,0125 g	28 tabl.	5909990830176	38,88	51,19	51,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	15,36
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Axudan HCT, tabl. powł., 320 + 25 mg	28 szt.	5909990830244	38,88	51,19	51,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	15,36
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Co-Bespres, tabl. powł., 80 + 12,5 mg	28 tabl. (2 blistry po 14szt.)	5909990740833	10,8	15,6	15,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,68
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Co-Bespres, tabl. powł., 160+25 mg	14 tabl. (2 blist.po 7 szt.)	5909990740857	11,88	16,75	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,64
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Co-Bespres, tabl. powł., 160+25 mg	28 tabl.	5909990740864	23,5	31,47	31,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,44
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Co-Bespres, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 tabl.	5909990874255	25,6	33,7	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	11,48
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Co-Diovan, tabl. powł., 160+25 mg	14 tabl. (blist.)	5909991062927	28,08	34,09	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	22,98
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Co-Nortivan, tabl. powł., 80+12,5 mg	28 tabl.	5909990772292	14,04	19,07	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,96
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Co-Nortivan, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 tabl.	5909990772452	28,08	36,36	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	14,14
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Co-Nortivan, tabl. powł., 160+25 mg	28 tabl.	5909990772506	28,08	36,36	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	14,14
Valsartanum +	Co-Valsacor, tabl. powł.,	28 tabl. (blist.)	5909990740246	23,76	31,74	31,74	We wszystkich zarejestrowanych	30%	9,52

## Załącznik 1 do Analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4350-15/2012

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Hydrochlorothiazidum	160+12,5 mg						wskazaniach na dzień wydania decyzji		
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Co-Valsacor, tabl. powl., 160+25 mg	28 tabl.	5909990740277	23,76	31,74	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,52
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Co-valsacor, tabl. powl., 320+12,5 mg	28 tabl.	5909990847464	47	59,87	59,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	17,96
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Co-valsacor, tabl. powl., 320+25 mg	28 tabl.	5909990847501	47	59,87	59,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	17,96
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Tensart HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990704132	30,15	38,57	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	16,35
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Tensart HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990704262	30,15	38,57	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	16,35
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Valsartan+HCT Arrow, tabl. powl., 160+25 mg	28 tabl.	5909990917082	19,44	27,11	27,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,13
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Valsotens HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 tabl. powl.	5909990877201	21,55	29,37	29,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,81
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Valsotens HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 tabl. powl.	5909990877386	21,55	29,37	29,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,81
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Valtap HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 tabl.	5909990801961	21,6	29,43	29,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,83
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Valtap HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 tabl.	5909990802005	21,6	29,43	29,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,83
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Valtap HCT, tabl. powl., 160+25 mg	14 tabl.	5909990813995	10,8	15,6	15,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,68
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Vanatex HCT, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 tabl.	5909990862351	11,88	16,75	15,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,64
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Vanatex HCT, tabl. powl., 160 +12,5 mg	28 tabl.	5909990862375	23,76	31,74	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,52
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Vanatex HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 tabl.	5909990862399	23,76	31,74	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,52
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	Zelvantancombo, tabl. powl., 160/25 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990761302	28,3	36,6	31,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	14,38