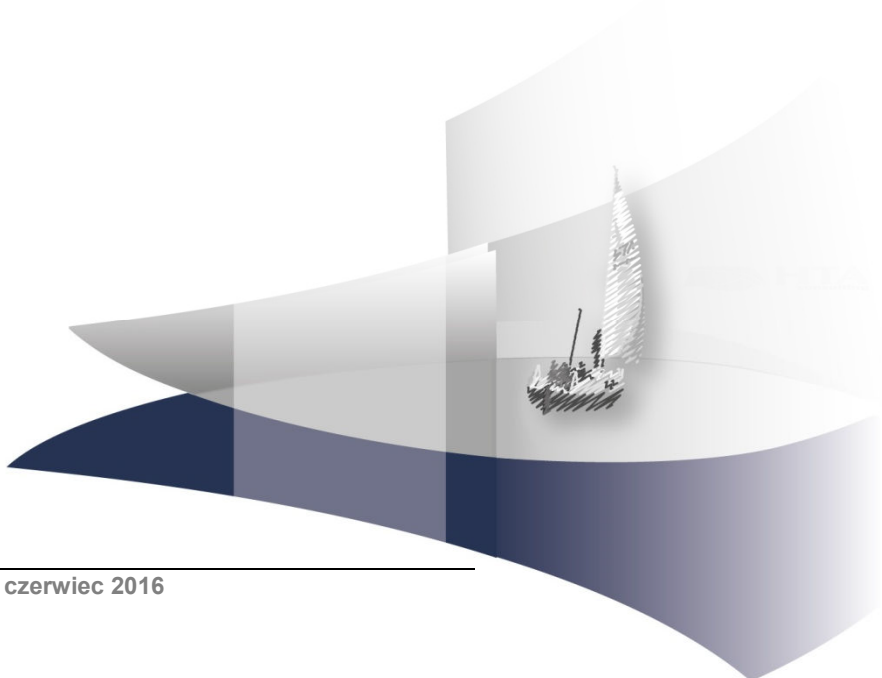


## **ANALIZA EKONOMICZNA**

### **SAKUBITRYL/WALSARTAN W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z OBJAWOWĄ PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA Z OBNIŻONĄ FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ LEWEJ KOMORY**

Wersja 1.0



Analiza stanowi adaptację dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny modelu symulacyjnego, opracowanego przez Abacus International na zlecenie firmy Novartis.

Dostosowanie analizy polegało na wprowadzeniu do oryginalnego modelu polskich danych kosztowych i adaptacji wybranych założeń.

### **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 29 czerwca 2016

Analizę uzupełniono w odpowiedzi na pismo znak PLR.4600.1214.3.2016.MR: 9 września 2016.  
Uzupełnienia dokonano w rozdziałach 2.2, 2.9, 2.13, 3.7.1.4, 3.7.2, 4, 5, 7.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Novartis Poland Sp. z o. o**

ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

Beata Wójtowicz

## SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>8</b>
<b>1. WPROWADZENIE .....</b>	<b>11</b>
1.1. Cel.....	11
1.2. Problem zdrowotny .....	12
1.3. Interwencja oceniana.....	14
1.4. Komparatory .....	14
1.4.1. Leki z grupy ACEi.....	16
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy .....	17
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>19</b>
2.1. Technika analityczna .....	19
2.2. Struktura modelu .....	20
2.2.1. Sposób modelowania .....	21
2.2.2. Śmiertelność.....	22
2.2.3. Hospitalizacje i zdarzenia niepożądane.....	22
2.3. Populacja docelowa.....	23
2.4. Porównywane interwencje .....	23
2.5. Perspektywa analizy .....	23
2.6. Horyzont czasowy analizy .....	23
2.7. Efekty zdrowotne .....	24
2.8. Koszty .....	24
2.9. ██████████ .....	25
2.10. Dyskontowanie .....	25
2.11. Korekta połowy cyklu .....	26
2.12. Próg opłacalności .....	26
2.13. Analiza wrażliwości.....	26
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE.....</b>	<b>29</b>
3.1. Charakterystyka populacji.....	29
3.2. Efektywność.....	30
3.2.1. Śmiertelność związana z układem sercowo-naczyniowym.....	30
3.2.2. Hospitalizacje .....	36

3.3. Zdarzenia niepożądane .....	38
3.4. Śmiertelność niezwiązana z chorobami układu sercowo-naczyniowego .....	39
3.5. Przerwanie leczenia .....	41
3.6. Użyteczności stanów zdrowia .....	42
3.6.1. Przegląd systematyczny .....	42
3.6.2. Dane z badania PARADIGM-HF .....	51
3.6.3. Dane uwzględnione w analizie .....	54
3.7. Koszty .....	56
3.7.1. Koszty leków .....	56
3.7.2. Hospitalizacja .....	62
3.7.3. Monitorowanie choroby .....	66
3.7.4. Zdarzenia niepożądane .....	67
<b>4. WYNIKI .....</b>	<b>70</b>
4.1. Populacja ogólna .....	70
4.1.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych .....	70
4.1.2. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ .....	70
4.1.3. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + pacjent .....	72
4.1.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	74
4.2. Pacjenci [REDAKTOWANE] .....	78
4.2.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych .....	78
4.2.2. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ .....	79
4.2.3. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + pacjent .....	80
4.2.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	82
<b>5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....</b>	<b>87</b>
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości .....	87
5.2. Wyniki .....	89
5.2.1. Populacja ogólna .....	89
5.2.2. [REDAKTOWANE] .....	96
5.3. Podsumowanie .....	103
<b>6. WALIDACJA .....</b>	<b>104</b>
6.1. Walidacja wewnętrzna .....	104
6.2. Walidacja konwergencji .....	104
6.3. Walidacja zewnętrzna .....	105
<b>7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>106</b>
<b>8. OGRANICZENIA .....</b>	<b>108</b>

<b>9. DYSKUSJA.....</b>	<b>109</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>111</b>
<b>11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....</b>	<b>115</b>
<b>12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI.....</b>	<b>118</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>121</b>
A.1. Strategie wyszukiwania .....	121
A.1.1. Analizy ekonomiczne .....	121
A.1.2. Użyteczności .....	123
A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne .....	126

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>ACEi</b>	Inhibitory konwertazy angiotensyny ( <i>Angiotensin-Converting-Enzyme inhibitors</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ARB</b>	Antagoniści receptora angiotensyny ( <i>Angiotensin Receptor Blockers</i> )
<b>b.i.d.</b>	Dwa razy dziennie ( <i>fac. bis in die</i> )
<b>BB</b>	Beta-blokery
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała ( <i>Body Mass Index</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności ( <i>Cost-effectiveness acceptability curve</i> )
<b>CEAR</b>	Rejestr analiz ekonomicznych ( <i>Cost-effectiveness analysis registry</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową ( <i>Defined daily dose</i> )
<b>eGFR</b>	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej ( <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
<b>ENA</b>	Enalapryl ( <i>Enalapril</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )
<b>ESC</b>	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne ( <i>European Society of Cardiology</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HF</b>	Niewydolność serca ( <i>Heart Failure</i> )
<b>HF-REF</b>	Niewydolność serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową

*(Heart Failure with Reduced Ejection Fraction)*

<b>HR</b>	Hazard względny <i>(Hazard ratio)</i>
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności <i>(Incremental cost-utility ratio)</i>
<b>LVEF</b>	Frakcja wyrzutowa lewej komory <i>(Left Ventricular Ejection Fraction)</i>
<b>LYG</b>	Lata życia <i>(Life years gained)</i>
<b>MRA</b>	Antagoniści receptora mineralokortykoidowego <i>(Mineralocorticoid receptor antagonists)</i>
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych <i>(National Institute for Health and Care Excellence)</i>
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NT-proBNP</b>	N-końcowy fragment prohormonu BNP <i>(N-terminal Fragment of prohormone BNP)</i>
<b>NYHA</b>	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne <i>(New York Heart Association)</i>
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością <i>(Quality-adjusted life years)</i>
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne <i>(Randomized controlled trial)</i>
<b>■</b>	■
<b>SAC/VAL</b>	Sakubitryl/walsartan <i>(Sacubitril/Valsartan)</i>
<b>SBP</b>	Skurczowe ciśnienie tętnicze <i>(Systolic Blood Pressure)</i>
<b>SMC</b>	Szkocka agencja oceny technologii medycznych <i>(Scottish Medicine Consortium)</i>

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu ENTRESTO stanowiącego połączenie zawierającego sakubitrylu z walsartanem (SAC/VAL) w postaci soli sodowej, pierwszego leku w nowej grupie ARNI w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (HF), z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca [REDACTED]

### ■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej. W ramach tej analizy został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii SAC/VAL oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą HF z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca [REDACTED]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich. Dostosowany model jest modelem Markowa umożliwiającym śledzenie rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu cyklu 1-miesięcznego. W ramach dostosowania modelu wprowadzono polskie dane kosztowe oraz tablice trwania życia, a także wprowadzono alternatywne wartości dla użyteczności.

Wyniki analizy przedstawiono dla dwóch populacji: populacji ogólnej, zgodnej z kryteriami włączenia do badania randomizowanego dla SAC/VAL (PARADIGM-HF) oraz populacji pacjentów [REDACTED]. Wyniki dla populacji ogólnej przedstawiono ze względu na fakt, że badanie PARADIGM-HF zostało przeprowadzone w takiej populacji i w konsekwencji dla takiej populacji dostępny jest szerszy zakres danych. Z drugiej strony, przedstawiono również wyniki dla populacji pacjentów [REDACTED] w celu uwzględnienia populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji docelowej.

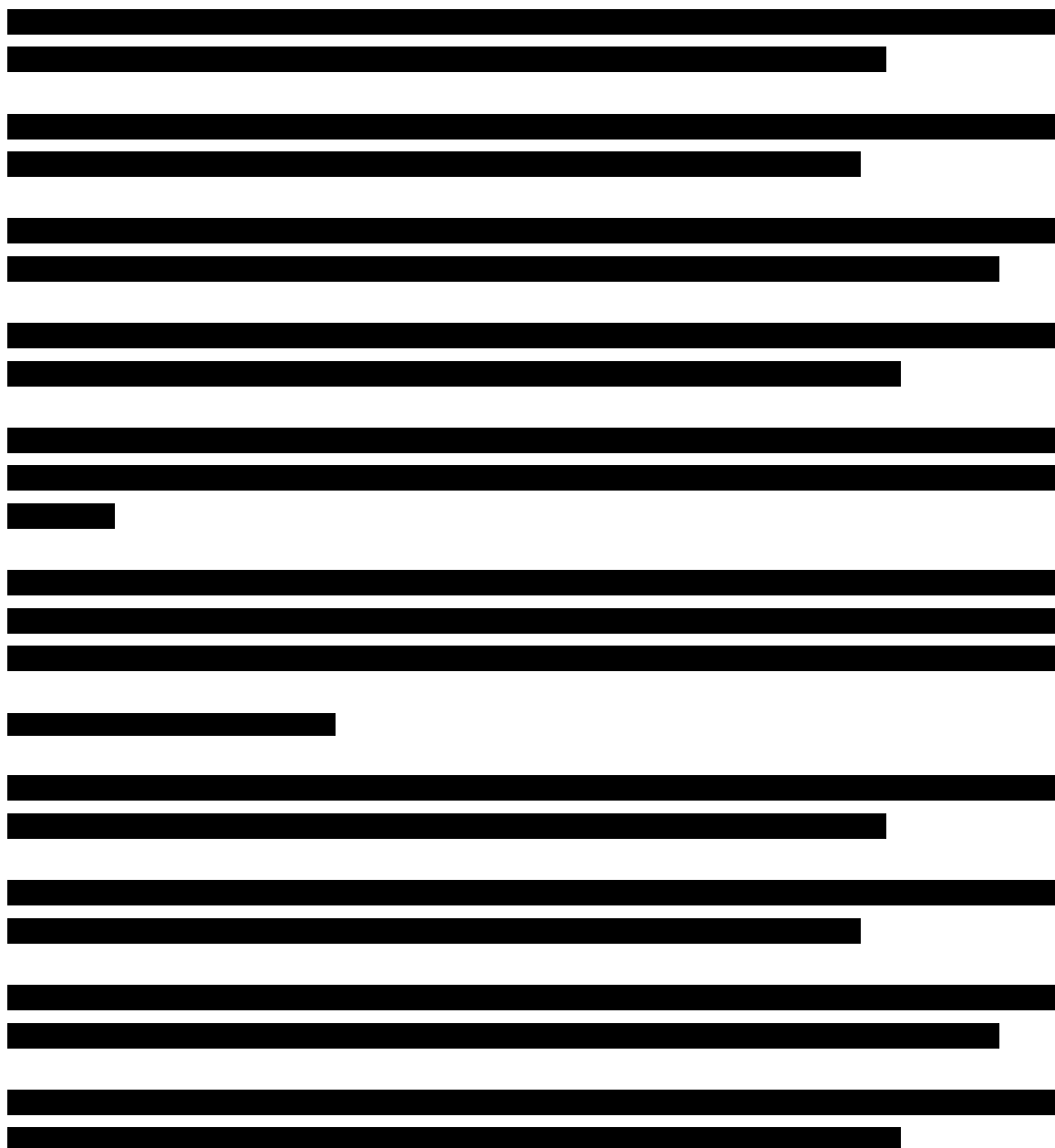
Dane dotyczące skuteczności terapii oraz charakterystyk początkowych pacjentów zaczerpnięto z randomizowanego badania PARADIGM-HF. Dane kosztowe zaczerpnięto z aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 roku oraz zarządzeń Prezesa NFZ.



Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (współpłacenie za leki). Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym, a zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla SAC/VAL. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 125 955 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

## ■ Wyniki

### *Populacja ogólna*



[Redacted text block]

[Redacted text block]

■ **Wnioski końcowe**

[Redacted text block]

## 1. WPROWADZENIE

### 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu ENTRESTO stanowiącego połączenie sakubitrylu z walsartanem (SAC/VAL) w postaci soli sodowej, pierwszego leku w nowej grupie ARNI w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (HF), z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca [REDACTED]

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

#### Populacja

Dorośli pacjenci z przewlekłą HF, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca [REDACTED]

#### Interwencja

Sakubitril / walsartan (SAC/VAL) stosowany w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), tj. w dawce docelowej 200 mg b.i.d. w terapii skojarzonej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu HF, w tym [REDACTED] (jeśli są tolerowane).

#### Komparatory

Enalapryl (ENA) stosowany w dawkowaniu zgodnym z ChPL (dawka docelowa 10 mg b.i.d.) w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w terapii HF, w tym BB i/lub MRA (jeśli są tolerowane)

#### Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- lata życia (LYG),
- liczba hospitalizacji,

- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- cena progowa.

## 1.2. Problem zdrowotny

Zgodnie z definicją przedstawioną w wytycznych wydanych przez Europejskiego Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) niewydolność serca to zespół, w którym występują typowe objawy podmiotowe (m.in. duszność, zmęczenie oraz obrzęki wokół kostek), którym mogą towarzyszyć objawy przedmiotowe (m.in. podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad polami płucnymi, obrzęk obwodowy), spowodowane nieprawidłowościami budowy i/lub czynności serca, objawiającymi się zmniejszonym rzutem serca i/lub zwiększonym ciśnieniem wewnątrzsercowym występującymi w stanie spoczynku lub w sytuacji stresowej. [1]

Stopień zaawansowania HF w większości badań klinicznych oceniany jest za pomocą czynnościowej klasyfikacji NYHA (*New York Heart Association*) oceniającej poziom ograniczenia aktywności fizycznej chorego (Tabela 1). Klasa I wg NYHA oznacza brak typowych objawów HF wpływających na aktywność fizyczną pacjenta. Kolejne klasy określane są niekiedy jako symptomy o odpowiednio nasileniu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. [1]

Wykazano, że wyższy stopień nasilenia objawów jest czynnikiem prognostycznym gorszego rokowania w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji i przeżycia ogólnego. Jednakże, w niektórych sytuacjach nawet pacjenci z bezobjawowym HF (NYHA I) mogą mieć wysokie ryzyko hospitalizacji i zgonu, gdyż ciężkość objawów nie koreluje w pełni z czynnością komór. [1]

**Tabela 1.**  
**Klasyfikacja HF wg NYHA**

Klasa	Opis
I	Bez ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje uczucia duszności, zmęczenia lub kołatania serca.
II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, zwykła aktywność fizyczna powoduje uczucie duszności, zmęczenia lub kołatanie serca.
III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, natomiast mniejsza niż przeciętna aktywność fizyczna powoduje uczucie duszności, zmęczenia lub kołatanie serca.
IV	Nieemożność wykonywania jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia dyskomfortu. Objawy HF w spoczynku. Po podjęciu jakiegokolwiek aktywności fizycznej uczucie dyskomfortu wzrasta.

Źródło: [1]

Fracja wyrzutowa (EF) jest parametrem hemodynamicznym służącym do oceny czynności skurczowej serca. EF określa procent objętościowej krwi wypompowywanej z komory podczas każdego skurczu i oznacza się ją na podstawie wyników badania echokardiograficznego. Fracja wyrzutowa lewej komory (LVEF) jest najważniejszym parametrem funkcji serca, pozwalającym na

rozdzielenie pacjentów z upośledzoną i zachowaną czynnością skurczową serca. Matematycznie LVEF można opisać następująco:

$$LVEF = \frac{\text{objętość końcowo rozkurczowa} - \text{objętość końcowo skurczowa}}{\text{objętość końcowo rozkurczowa}} [1]$$

Prawidłowa wartość LVEF mieści się w granicach 70%–50%. Zaburzenia czynności skurczowej serca mogą powodować zmniejszenie objętości krwi wyrzucanej z komory serca. Im bardziej nasilone dysfunkcje skurczowe, tym większe odchylenie LVEF od normy. Wartość LVEF <50% uznaje się za nieprawidłową, świadczącą o zmniejszeniu wydolności serca. Wartość LVEF posiada istotne znaczenie prognostyczne u chorych z HF; Niższa LVEF związana jest z gorszym rokowaniem odnośnie do przeżycia. [1]

HF można podzielić w zależności od wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) na HF ze zredukowaną frakcją wyrzutową (LVEF <40%) oraz HF z zachowaną frakcją wyrzutową (LVEF ≥50%). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESC 2016, w przypadku gdy LVEF przyjmuje wartości pośrednie, a więc 40–49%, chorobę klasyfikuje się jako HF o pośredniej frakcji wyrzutowej. [1]

HF należy do chorób o złym rokowaniu. Ryzyko przedwczesnego zgonu w znacznym stopniu zależy od nasilenia objawów chorobowych. Roczna śmiertelność chorych z HF według poszczególnych klas wg NYHA przedstawia się następująco:

- klasa I – do 10%;
- klasa II – 10–20%;
- klasa III – 20–40%;
- klasa IV – 40–60%. [1]

Wśród pacjentów w II i III klasie wg NYHA przeważają zgony nagłe (59–64%), natomiast w zaawansowanych stadiach HF (IV klasa wg NYHA) zgony następują głównie z powodu progresji choroby. [1]

Leczenie przewlekłej HF wiąże się z reguły z długoletnią terapią i wymaga systematyczności ze strony pacjenta. Istotą leczenia jest eliminowanie schorzeń pierwotnych, które doprowadziły do rozwoju HF, zaś jednym z głównych celów terapii HF jest zmniejszenie śmiertelności pacjentów. Ponadto istotne z punktu widzenia pacjenta oraz systemu opieki zdrowotnej jest ograniczenie liczby hospitalizacji wynikających bezpośrednio z zaostrzenia choroby. Ważnym dla pacjenta celem leczenia jest także zmniejszenie nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych, co wiąże się bezpośrednio z poprawą jakości życia. [1]

Wymienione powyżej parametry są najczęściej ocenianymi głównymi punktami końcowymi w badaniach klinicznych dla nowych terapii HF. [1]

Podstawą leczenia przewlekłej HF jest leczenie farmakologiczne, przy czym powinno być ono prowadzone w połączeniu z postępowaniem niefarmakologicznym, obejmującym modyfikację stylu życia, oraz unikanie czynników mogących mieć potencjalny wpływ na progresję choroby. W przypadku braku poprawy pomimo stosowanej terapii, konieczne może okazać się leczenie inwazyjne. [1]

### 1.3. Interwencja oceniana

Sakubitril / walsartan (Entresto®) należy do grupy leków działających na układ renina-angiotensyna; antagonistów angiotensyny II, (kod ATC: C09DX04). Wskazania do jego stosowania obejmują leczenie objawowej, przewlekłej HF ze zmniejszoną LVEF u dorosłych pacjentów. [1]

Zalecaną dawką początkową produktu leczniczego Entresto jest 49/51 mg dwa razy na dobę. Po 2–4 tygodniach dawkę tę należy podwoić do dawki docelowej wynoszącej 97/103 mg dwa razy na dobę, w zależności od tolerancji pacjenta. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy świadczące o nietolerancji leku (SBP  $\leq$ 95 mmHg, objawy niedociśnienia, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek), zaleca się dostosowanie jednocześnie podawanych leków, czasowe obniżenie dawki lub przerwanie podawania produktu leczniczego Entresto. Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy  $>$ 5,4 mmol/l lub z SBP  $<$ 100 mmHg. U pacjentów z SBP 100–110 mmHg należy rozważyć podanie dawki początkowej 24/26 mg dwa razy na dobę. U pacjentów nieprzyjmujących obecnie ACEi lub ARB lub przyjmujących małe dawki tych leków zalecaną dawką początkową produktu Entresto jest 24/26 mg dwa razy na dobę i powolne zwiększanie dawki. [1]

Produkt leczniczy Entresto został dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską na terenie Polski dnia 19 listopada 2015 roku. Aktualnie produkt leczniczy Entresto nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. [1]

### 1.4. Komparatory

Wyboru komparatorów dokonano w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [1].

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego. Komparatorami powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez SAC/VAL. [1]

Rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej podstawowe postępowanie terapeutyczne u chorych z przewlekłą HF-REF stanowi terapia złożona z zastosowaniem leków z grupy ACEi

w połączeniu z BB, a w przypadku utrzymujących się objawów pomimo jej stosowania zaleca się intensyfikację terapii poprzez dodanie leku z grupy MRA jako terapii *add-on*. [1]

SAC/VAL – pierwszy przedstawiciel nowej grupy terapeutycznej ARNI (bloker receptor angiotensyny inhibitor neprylizyny), jest lekiem który w randomizowanym badaniu klinicznym (RCT) u chorych z HF-REF wykazał wyższą od ENA skuteczność w odniesieniu do redukcji ryzyka zgonów ogółem, zgonów sercowo naczyniowych i hospitalizacji. Na podstawie tych wyników najnowsze wytyczne wydane w 2016 roku (ESC, CCS) odnoszące się do chorych z utrzymującymi się objawami choroby pomimo terapii trójlekowej (ACEi + BB + MRA) zalecają dyskontynuację ACEi i włączenie w jej miejsce SAC/VAL. Zatem SAC/VAL to propozycja istotnej zmiany w leczeniu niewydolności serca rekomendowana przez międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej. Tym samym, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej SAC/VAL będzie opcją alternatywną do kontynuacji ACEi, a leki z tej grupy terapeutycznej powinny być rozpatrywane, jako komparatory dla SAC/VAL u chorych z HF i zredukowaną LVEF. [1]

Do leków z grupy ACEi objętych w Polsce finansowaniem ze środków publicznych w populacji docelowej należą: cilazapryl, enalapryl, lizynopryl, peryndopryl, chinapryl, ramipryl oraz benazepryl. Należy jednak podkreślić, iż wszystkie wytyczne praktyki klinicznej rekomendują poszczególne preparaty ACEi w sposób równorzędny, bez wskazania preferowanej opcji. Stanowisko takie jest zgodne z dostępnymi dowodami naukowymi, które nie dostarczają wiarygodnych dowodów na istnienie różnic w efektach klinicznych pomiędzy dostępnymi lekami z grupy ACEi. [1]

Mając na uwadze porównywalną efektywność kliniczną leków z grupy ACEi, w ramach niniejszej analizy klinicznej SAC/VAL porównano z ENA, jako opcją reprezentującą swoją grupę terapeutyczną. Za wyborem ENA jako komparatora przemawia fakt, iż jest to terapia dobrze przebadana, posiadająca wysokiej jakości dowody naukowe potwierdzające skuteczność w odniesieniu do redukcji śmiertelności u pacjentów z HF-REF. W przypadku większości pozostałych leków z grupy ACEi dowody na ich skuteczność w populacji docelowej są ograniczone, a ich stosowanie opiera się na założeniu, że istnieje efekt klasy. Z tego względu, ENA jako lek o udowodnionej efektywności klinicznej został wybrany jako komparator w badaniu rejestracyjnym dla SAC/VAL (PARADIGM-HF), dzięki czemu możliwe jest oszacowanie względnej efektywności oraz profilu bezpieczeństwa obu interwencji w sposób bezpośredni. Ewentualne próby porównania z innymi opcjami alternatywnymi wymagałyby przeprowadzenia porównania pośredniego, a uzyskane wyniki obciążone byłyby znaczną niepewnością ze względu na pośredni charakter wnioskowania. Dodatkowo, za uwzględnieniem ENA jako komparatora dla SAC/VAL przemawia fakt, iż jest to terapia powszechnie stosowana w praktyce klinicznej w Polsce. Tym samym, mając na uwadze powyższe argumenty uznano, iż ENA jest optymalnym reprezentantem leków z grupy ACEi, przez co jego wybór jako komparatora w niniejszej analizie klinicznej należy uznać za uzasadniony. [1]

Wytyczne praktyki klinicznej dopuszczają stosowanie leków z grupy ARB w wyjątkowych sytuacjach klinicznych, tj.: u chorych, którzy nie mogą przyjmować ACEi z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji. Ograniczenie to wynika z faktu, iż dostępne dowody naukowe nie wykazują w sposób jednoznaczny korzyści leków z grupy ARB w odniesieniu do wydłużenia przeżycia całkowitego u osób z HF-REF. Tym samym, mając na uwadze, iż skuteczność leków z grupy ARB jest co najwyżej porównywalna z ACEi uznano za niezasadne uwzględnienie ARB jako komparatorów dla SAC/VAL w niniejszej analizie.

Na podstawie danych z obwieszczenia MZ [2] oraz danych sprzedażowych NFZ [3] można stwierdzić, że koszty leczenia ACEi i ARB są prawdopodobnie porównywalne i zależą od przyjętej dawki dobowej. Jednakże średni koszt za zdefiniowaną dawkę dobową (DDD) jest zdecydowanie niższy w przypadku ACEi w porównaniu z ARB (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
Średni koszt ACEi i ARB za DDD

Grupa leków	Koszt za DDD	
	NFZ	NFZ + pacjent
ACEi	0,08 zł	0,24 zł
ARB	0,33 zł	0,53 zł

Za nieuwzględnianiem leków z grupy ARB jako komparatorów dla SAC/VAL przemawia zatem fakt, iż są to interwencje droższe od ACEi w przeliczeniu na DDD. Ponadto ich rozpowszechnienie w praktyce klinicznej w Polsce jest niższe niż rozpowszechnienie ACEi. [1]

#### 1.4.1. Leki z grupy ACEi

Leki z grupy ACEi (enalapryl, lizynopryl, peryndopryl, ramipryl, chinapryl, benazepryl, cylazapryl) stosowane są m.in. w leczeniu HF. Szczegółowe wskazania dla poszczególnych preparatów z grupy ACEi w tym obszarze terapeutycznym przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 3). [1]

**Tabela 3.**  
Szczegółowe wskazania w leczeniu HF dla leków z grupy ACEi

Substancja czynna	Wskazanie
Enalapryl	Leczenie objawowej niewolności serca
Chinapryl	Leczenie zastoinowej niewydolności serca (w skojarzeniu lekami moczopędnymi i/lub glikozydami naparstnicy)
Peryndopryl	Leczenie objawowej niewydolności serca
Cylazapryl	Leczenie przewlekłej niewydolności serca
Benazepryl	Leczenie wspomagające w zastoinowej niewydolności serca (klasa II–IV wg NYHA)
Ramipryl	Leczenie objawowej niewydolności serca



Substancja czynna	Wskazanie
Lizynopryl	Leczenie zastoinowej niewydolności serca (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu oraz, w razie konieczności, z pochodnymi naparstnicy)

Źródło: [1]

Ponadto każda z tych substancji stosowana jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a niektóre z nich także w przypadku:

- stabilnej choroby wieńcowej (peryndopryl),
- chorób nerek:
  - postępującej przewlekłej niewydolności (benazapryl),
  - nefropatii cukrzycowej i o innej etiologii (ramipryl),
  - mikroalbuminurii w przebiegu cukrzycy (lizynopryl),
- profilaktycznie w chorobach układu krążenia (ramipryl, enalapryl),
- jako prewencja wtórna po ostrym zawale serca (lizynopryl, ramipryl). [1]

Poniżej przedstawiono zalecane dawkowanie ACEi w leczeniu HF (Tabela 4).

**Tabela 4.**  
Zalecane dawkowanie leków z grupy ACEi w leczeniu HF

Substancja czynna	Zalecana dawka początkowa	Zalecana dawka podtrzymująca
Enalapryl	2,5 mg/dobę	po 2–4 tygodniach: 20 mg/dobę (max. 40 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych)
Chinapryl	2,5 mg 1 raz lub 2 razy/dobę	10–40 mg/dobę (zazwyczaj 10–20 mg/dobę) w dwóch dawkach podzielonych
Peryndopryl	2 mg/dobę (rano)	po ≥2 tygodniach: 4 mg/dobę
Cylazapryl	0,5 mg/dobę	po 1 tygodniu: 1 mg lub 2,5 mg/dobę (max. 5 mg/dobę)
Benazepryl	2,5 mg/dobę	po 2–4 tygodniach: 5 mg/dobę (max. 10–20 mg/dobę)
Ramipryl	1,25 mg/dobę	co 1–2 tygodnie podwajając dawkę początkową: max. 10 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych
Lizynopryl	2,5 mg/dobę	5–20 mg/dobę (dawka początkowa zwiększana stopniowo o nie więcej niż 10 mg)

Źródło: [1]

## 1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Niniejsza analiza została oparta na wynikach analizy klinicznej [1], której celem była ocena efektywności ocenianej interwencji względem wymienionych wcześniej komparatorów. W ramach analizy klinicznej stwierdzono istotnie statystycznie różnice w zakresie częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu HF na korzyść SAC/VAL:

- zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacje z powodu HF: HR 0,80 [0,73; 0,87],
- zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych: HR 0,80 [0,71; 0,89],

- hospitalizacje z powodu HF: HR 0,79 [0,71; 0,89].

Zgodnie z wytycznymi w sytuacji, gdy badania kliniczne wskazują na istotne różnice w efektach klinicznych, ocenę opłacalności należy przeprowadzić w formie analizy kosztów-użyteczności. Ponadto, niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową ma wpływ zarówno na długość jak i na jakość życia pacjenta. W świetle powyższych uwag analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności, w której efekty zdrowotne kumulowane są do jednej miary, którą stanowią lata życia skorygowane jakością (QALY – ang. *Quality adjusted life years*).

Modelowanie przeprowadzono w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model ekonomiczny *LCZ696 in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Economic Evaluation*, który został dostosowany do warunków polskich. Dostosowanie to polegało na adaptacji danych kosztowych oraz efektywności ocenianych interwencji, a także na dokonaniu niezbędnych zmian obliczeniowych w zakresie elementów wymaganych w warunkach polskich (np. stopa dyskontowa, cena progowa).

Wyniki analizy przedstawiono dla dwóch populacji: populacji ogólnej, zgodnej z kryteriami włączenia do badania randomizowanego dla SAC/VAL (PARADIGM-HF) oraz populacji pacjentów [REDACTED]. Wyniki dla populacji ogólnej przedstawiono ze względu na fakt, że badanie PARADIGM-HF zostało przeprowadzone w takiej populacji i w konsekwencji dla takiej populacji dostępny jest szerszy zakres danych. Z drugiej strony, przedstawiono również wyniki dla populacji pacjentów [REDACTED] w celu uwzględnienia populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji docelowej.

## 2. METODYKA

Analiza stanowi adaptację dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny modelu symulacyjnego, opracowanego przez Abacus International na zlecenie firmy Novartis.

Dostosowanie analizy polegało na wprowadzeniu do oryginalnego modelu polskich danych kosztowych, użyteczności oraz śmiertelności, a także wprowadzono alternatywne wartości dla użyteczności.

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju niewydolności serca w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

## 2.2. Struktura modelu

Model ekonomiczny stanowi dostosowanie globalnego modelu, który został zaprezentowany w ramach konferencji ISPOR w 2015 roku [4]. Wśród autorów zaprezentowanego plakatu znajdują się eksperci, którzy opiniowali niniejszy model ekonomiczny.

Model ekonomiczny został opracowany z wykorzystaniem pakietu MS Excel. Został on zaprojektowany jako model kohortowy o dożywotnim horyzoncie czasowym (por. rozdział 2.6). W uproszczeniu można opisać budowę modelu jako model Markowa o dwóch stanach, w którym pacjenci przechodzą ze stanu „choroba” do stanu „śmierć” z odpowiednim prawdopodobieństwem. W ramach modelu wykorzystano analizę regresji w celu określenia prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń:

- śmiertelność związaną z układem sercowo-naczyniowym określono na podstawie dopasowanych krzywych parametrycznych,
- częstość hospitalizacji oszacowano wykorzystując model regresji ujemnej dwumianowej,
- jakość życia oszacowano na podstawie analizy wartości EQ-5D z badania PARADIGM-HF wykorzystując mieszany model regresji.

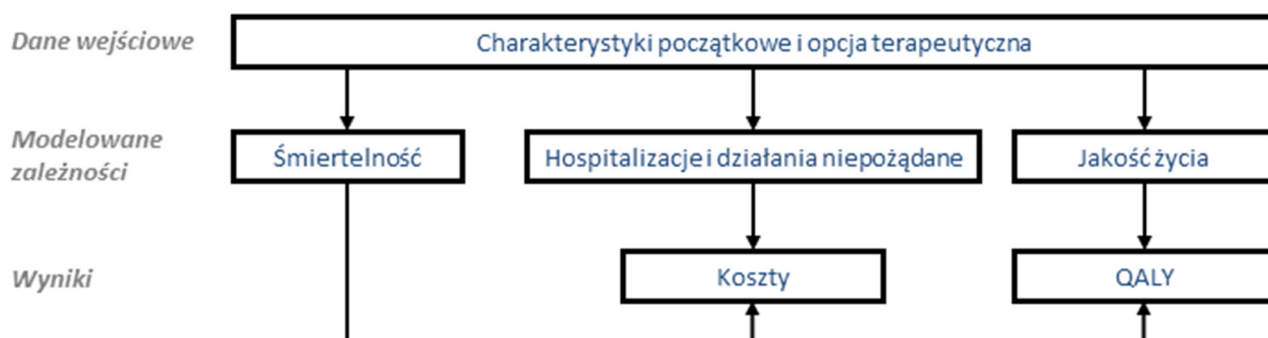
Model pozwala na przeprowadzenie symulacji na podstawie średnich wartości charakterystyk pacjentów (kohortowo) lub na podstawie rzeczywistych charakterystyk pojedynczych pacjentów włączonych do badania PARADIGM-HF.

Śmiertelność niezwiązaną z układem sercowo-naczyniowym oszacowano wykorzystując tablice trwania życia z korektą dotyczącą śmiertelności związanej z układem sercowo-naczyniowym.

Idea modelu kohortowego opartego na regresji była wcześniej wykorzystana w analizie dla iwabradyny ocenianej przez NICE [5], opisanej następnie w publikacji Griffiths 2014 [6]. Podobny model zastosowano również w publikacji Banka 2013 [7], gdzie opisano analizę kosztów-efektywności dla terapii stosowanych w HF.

Schemat modelu przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
**Schemat modelu**



W modelu przyjęto cykl długości 1 miesiąca.

### 2.2.1. Sposób modelowania

Modelowanie może zostać przeprowadzone kohortowo lub na podstawie charakterystyk pojedynczych pacjentów oraz związanego z nimi ryzyka wystąpienia uwzględnionych zdarzeń. Modelowanie kolejno pojedynczych pacjentów pozwala uniknąć ograniczeń związanych z nieliniowością i heterogenicznością pacjentów. Wyniki modelowania dla całej kohorty otrzymuje się wówczas jako średnią z wyników wszystkich pojedynczych pacjentów.

NICE Decision Support Unit wskazał sytuacje, w których modelowanie na podstawie pojedynczych pacjentów jest bardziej wiarygodne niż podejście kohortowe [8]. W kontekście niniejszej analizy najistotniejszymi czynnikami są:

- modelowanie nieliniowości w związku z heterogenicznością charakterystyk pacjentów,
- wpływ czasu od wcześniejszych zdarzeń na prawdopodobieństwa wystąpienia kolejnych zdarzeń,
- uniknięcie ograniczeń związanych z wykorzystaniem dyskretnego przedziału czasowego.

Stwierdzono, że w niniejszej analizie ekonomicznej nie jest konieczne stosowanie modelowania na podstawie pojedynczych pacjentów i przeprowadzono modelowanie kohortowe. Takie podejście jest spójne z uwagami NICE do analizy ekonomicznej dla SAC/VAL [9], gdzie również wskazano, że podejście kohortowe wydaje się właściwe. Ponadto należy zaznaczyć, że wyniki analizy są zbliżone niezależnie od wybranej metodologii.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant, w którym zastosowano modelowania na podstawie charakterystyk pojedynczych pacjentów.

### 2.2.2. Śmiertelność

Śmiertelność związana z układem sercowo-naczyniowym została oszacowana na podstawie krzywych przeżycia pochodzących z badania PARADIGM-HF, natomiast śmiertelność z innych przyczyn określona została na podstawie tablic trwania życia z wyłączeniem śmiertelności związanej z układem sercowo-naczyniowym. Oszacowania śmiertelności związanej z układem sercowo-naczyniowym dokonano na podstawie:

- stosowanego leczenia,
- charakterystyk początkowych,
- czasu od randomizacji.

77% zgonów w badaniu PARADIGM-HF związanych było z układem sercowo-naczyniowym. Różnice w częstości zgonów z innych przyczyn nie były istotne statystycznie, a zatem do prognozowania śmiertelności nie związanej z układem sercowo-naczyniowym wykorzystano dane z innych źródeł z następujących powodów:

- kryteria wyłączenia z badania PARADIGM-HF sprawiają, że pacjenci w badaniu mieli niższy odsetek występowania chorób współistniejących niż w populacji ogólnej, w szczególności z badania wyłączono pacjentów z innymi chorobami, których oczekiwana długość życia jest krótsza niż 5 lat,
- śmiertelność naturalna może się różnić w różnych państwach,
- tablice trwania życia prawdopodobnie lepiej odzwierciedlają zależność między śmiertelnością a wiekiem pacjentów.

### 2.2.3. Hospitalizacje i zdarzenia niepożądane

Hospitalizacje związane z HF były drugim składnikiem pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu PARADIGM-HF, jednak stosowanie SAC/VAL było również związane ze statystycznie istotnie niższą redukcją występowanie hospitalizacji niezwiązanych z HF. W konsekwencji w analizie wykorzystano dane dotyczące hospitalizacji z dowolnych przyczyn. Ponadto, hospitalizacja z dowolnych powodów była również modelowana w analizie ekonomicznej dla iwabradyny ocenianej przez NICE [5].

Częstość hospitalizacji modelowano z wykorzystaniem modelu regresji ujemnej dwumianowej na podstawie danych z badania PARADIGM-HF. Częstość ta jest zależna od:

- stosowanego leczenia,
- charakterystyk początkowych.

W dalszej kolejności uwzględniono podział hospitalizacji ze względu na przyczyny (hospitalizacje związane z HF, inne hospitalizacje związane z układem sercowo-naczyniowym, pozostałe hospitalizacje), przyjmując stałe w czasie odsetki częstości.

Hospitalizacje uwzględniają koszty poważnych zdarzeń niepożądanych, jednak dodatkowo uwzględniono mniej poważne zdarzenia niepożądane. Uwzględniono wszystkie zdarzenia raportowane w badaniu PARADIGM-HF [10]. Zdarzenia te modelowane były przy założeniu stałych w czasie częstości występowania.

### 2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą HF, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca [REDACTED]

W ramach analizy przeprowadzono obliczenia w populacji ogólnej, zgodnej z kryteriami włączenia do badania randomizowanego dla SAC/VAL (PARADIGM-HF) oraz w populacji pacjentów [REDACTED]

Wyniki dla populacji ogólnej przedstawiono ze względu na fakt, że badanie PARADIGM-HF zostało przeprowadzone w takiej populacji i w konsekwencji dla takiej populacji dostępny jest szerszy zakres danych. [REDACTED]

### 2.4. Porównywane interwencje

Sakubitriil/walsartan został porównany z enalaprylem, będącym najlepszym (por. rozdz. 1.4) przedstawicielem ACEi w analizowanej grupie chorych.

### 2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

### 2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z danymi pochodzącymi z badania PARADIGM-HF dotyczącymi śmiertelności pacjentów z niewydolnością serca, mniej niż 1% chorych pacjentów przeżywa 30 lat od momentu diagnozy. W związku z tym w ramach analizy CUA obliczenia zostały przeprowadzone przy założeniu 30-

letniego horyzontu czasowego, który może być interpretowany jako dożywotni. Przyjęty w analizie horyzont wydaje się być wystarczający w celu umożliwienia porównania ocenianych interwencji, a zatem zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań do analiz ekonomicznych [11] w tym zakresie.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy będący medianą czasu przeżycia pacjentów leczonych SAC/VAL.

## 2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- śmiertelność,
- częstość hospitalizacji.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.2.

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych określonych dla populacji docelowej analizy oraz badania PARADIGM-HF. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.5 oraz w Aneksie.

## 2.8. Koszty

W analizie uwzględniono koszty związane z leczeniem niewydolności serca ponoszone przez płatnika publicznego (NFZ) oraz NFZ i pacjentów. Uwzględniono wyłącznie koszty medyczne. Koszty niemedyczne oraz koszty pośrednie nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

W analizie CUA uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty monitorowania choroby,
- koszty hospitalizacji,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty preparatu Entresto® uzyskano od Zamawiającego. Koszty pozostałych leków ustalono w oparciu o dane pochodzące z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku [2].

Koszty monitorowania choroby określono na podstawie odnalezionej publikacji w której analizowano dane z POLKARD.



Koszty hospitalizacji wyceniono z wykorzystaniem informacji na temat częstości i przyczyn hospitalizacji pacjentów z niewydolnością serca z badania PARADIGM-HF, na podstawie statystyk NFZ dotyczących grup JGP.

Szczegóły dotyczące parametrów kosztowych opisane zostały w rozdziale 3.7.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz

rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych. [11]

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

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

## 2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 miesiąc, a zatem jest względnie długi, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

## 2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817). [12]

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 125 955 zł [13].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

## 2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy

przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

### **Probabilistyczna analiza wrażliwości**

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-żyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (125 955 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono elipsę obejmującą 95% wyników symulacji – obszar ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla odsetków, przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład lognormalny; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla współczynników regresji przyjęto rozkład normalny.

### **Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- użyteczności,
- śmiertelności,
- przerywania leczenia,
- utrzymywania się efektów leczenia,
- horyzontu analizy,
- kosztów leków,
- częstości stosowania przez pacjentów leków MRA oraz beta-blokerów,
- sposobu modelowania,
- kosztów hospitalizacji.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

### 3. DANE ŹRÓDŁOWE

#### 3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyka populacji w modelu oparta jest o charakterystykę populacji w badaniu PARADIGM-HF [10], będącym podstawowym źródłem informacji o efektywności ocenianej interwencji. Parametry populacji zostały zestawione w poniższej tabeli (Tabela 5).

Tabela 5.  
Charakterystyka populacji

Charakterystyka	Populacja ogólna	Pacjenci
<b>Parametry demograficzne</b>		
Sredni wiek (lata)	63,8	■
Odsetek kobiet (%)	22	■
<b>Parametry kliniczne</b>		
NYHA I (%)	5	■
NYHA II (%)	71	■
NYHA III (%)	24	■
NYHA IV (%)	1	■
Fracja wyrzutowa lewej komory (%)	29,5	■
SBP (mmHg)	121,4	■
Tętno	72,4	■
eGFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	67,7	■
NT-proBNP (pg/mL)	2891	■
Sód (mmol/L)	141,5	■
Potas (mmol/L)	4,5	■
Czas trwania zespołu QRS (ms)	117,4	■
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,2	■
<b>Choroby współistniejące</b>		
Cukrzyca (%)	35	■
Nadciśnienie (%)	71	■
<b>Historia stosowanych leków w HF</b>		
Historia stosowania ACEi (%)	78	■
Historia stosowania ARB (%)	23	■
<b>Leki stosowane w skojarzeniu z lekiem podstawowym</b>		
Odsetek pacjentów leczonych beta-blokerami (%)	93	■

Charakterystyka	Populacja ogólna	Pacjenci ██████████
Odsetek pacjentów leczonych blokerami receptora aldosteronowego (%)	56	■
Odsetek pacjentów leczonych digoksyną (%)	30	■
Odsetek pacjentów leczonych lekami wpływającymi na gospodarkę lipidową (%)	56	■
Odsetek pacjentów leczonych allopurynolem (%)	5	■
Historia medyczna		
Czas od diagnozy		
≤ 1 rok (%)	30	■
1-5 lat (%)	38	■
> 5 lat (%)	31	■
Etiologia niedokrwienna (%)	60	■
Przebyte udar (%)	9	■
Przebyte migotanie przedsionków (%)	37	■
Przebyta dusznica bolesna (%)	0	■
Przebyte nowotwór (%)	4	■
Odsetek palaczy (%)	14	■
Odsetek ██████████	63	■

## 3.2. Efektywność

Mediana czasu obserwacji w badaniu PARADIGM-HF wyniosła 27 miesięcy. Badanie PARADIGM-HF przerwano przed czasem, po spełnieniu wcześniej zaplanowanych kryteriów przewagi LCZ69 nad enalaprylem [10]. Ze względu na brak danych długoterminowych założono, że efekt terapeutyczny związany z terapią SAC/VAL utrzymuje się dożywno. Długoterminowe wyniki badania SOLVD wskazują, że efekt terapeutyczny w przypadku terapii enalaprylem utrzymuje się przez ponad 15 lat [14]. Można zatem przyjąć, że efekt terapii SAC/VAL będzie również utrzymywał się długoterminowo. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono warianty, w których efekt utrzymuje się 5 lub 10 lat.

### 3.2.1. Śmiertelność związana z układem sercowo-naczyniowym

W celu oszacowania efektywności ocenianej interwencji wykorzystano dane pochodzące z populacji badania PARADIGM-HF. Zastosowano wieloczynnikową regresję parametryczną celem:

- oszacowania względnej efektywności SAC/VAL,
- dostarczenia wyników analizy kosztów-efektywności ocenianej interwencji, umożliwiających analizę w podgrupach populacji docelowej,

- ekstrapolację wyników poza horyzont czasowy badania PARADIGM-HF.

Metodyka oraz założenia zostały opisane w rozdziale 2.2.

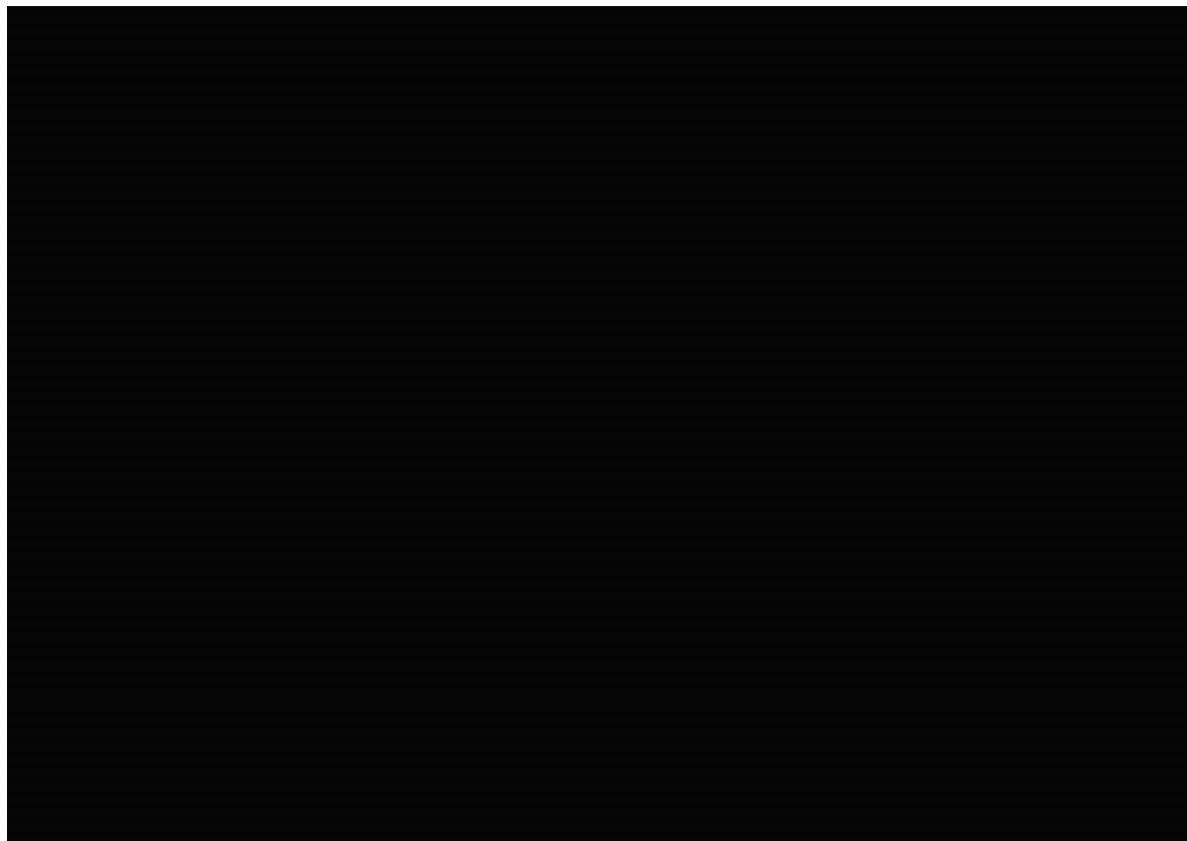
### 3.2.1.1. Założenie proporcjonalnego hazardu

Istnieją dwa alternatywne sposoby dopasowania krzywych efektywności SAC/VAL i ACEi:

- oddzielna estymacja krzywych dla każdej interwencji – takie podejście pozwala na dokładniejsze dopasowanie krzywych, lecz ich porównanie jest trudniejsze
- estymacja jednego modelu z uwzględnieniem zmiennej reprezentującej interwencję - to podejście znacznie ułatwia interpretację analizy wrażliwości modelu, lecz wymusza przyjęcie założenia proporcjonalnego hazardu.

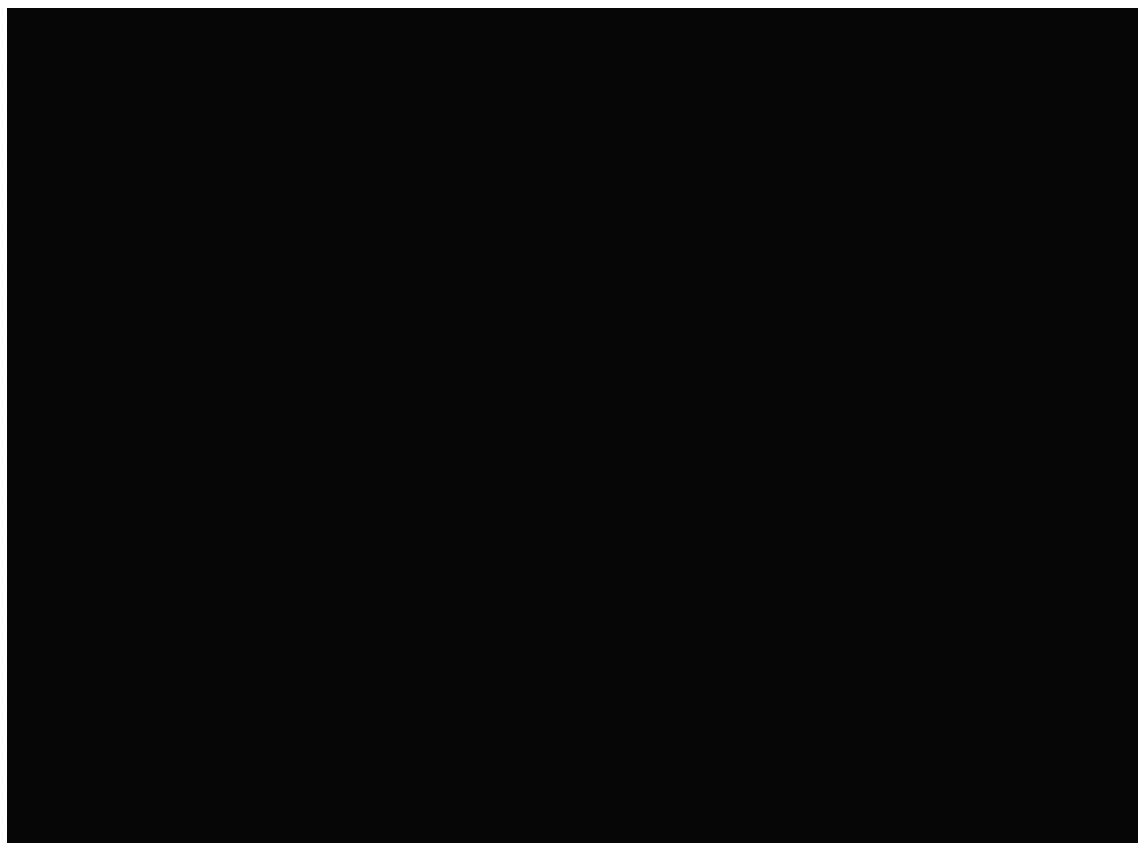
W celu sprawdzenia spełnienia założenia proporcjonalnego hazardu przeanalizowano wykresy logarytmów hazardów (Rysunek 2). Ze względu na to, że krzywe uznano za równoległe, przyjęto, że założenie proporcjonalnego hazardu jest spełnione. W konsekwencji w modelowaniu śmiertelności wykorzystano pojedynczy model ze zmienną reprezentującą interwencję.

**Rysunek 2.**  
Skumulowany wykres hazardu w badaniu PARADIGM-HF



Dodatkowo poniższy rysunek przedstawia skumulowaną funkcję hazardu. Obserwowany wykres nie wskazuje na żaden nieliniowy trend co sugeruje, że ryzyko zgonu jest stałe obserwowanym horyzoncie czasowym.

**Rysunek 3.**  
Skumulowana funkcja śmiertelności w badaniu PARADIGM-HF do dnia 1260.



### 3.2.1.2. Dopasowanie krzywych

Modelowanie przeżycia całkowitego przeprowadzono poprzez dostosowanie parametrycznych funkcji przeżycia do danych empirycznych z badania PARADIGM-HF. Testowano 7 najczęściej występujących w analizach przeżycia rozkładów prawdopodobieństwa (wykładniczy, Weibulla, uogólniony rozkład gamma, log-logistyczny, lognormalny oraz Gompertza).

W ramach sprawdzenia jakości dopasowania modelu wykorzystano standardowe statystyczne narzędzia: kryterium informacyjne Akaike (AIC) oraz Bayesowskie kryterium informacyjne (BIC) – ich wartości zostały podane w poniższej tabeli (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
Ocena jakości dopasowania parametrycznych modeli śmiertelności

Model	AIC	BIC
Gompertza	9421	9470



Model	AIC	BIC
Weibulla	9419	9469
Wykładniczy	9420	9462
Gamma	9420	9477
Log-logistyczny	9418	9467
Lognormalny	9451	9500

Zgodnie z opinią DSU (*Decision Support Unit*) NICE, ważnym ograniczeniem testów AIC i BIC jest fakt, że bazują one jedynie na względnym dopasowaniu krzywych do danych wielkości, nie mówiąc niczego o danych poza horyzontem badania. DSU w sytuacji w której analiza wymaga estymacji wartości krzywych poza okres z którego pochodzą posiadane dane, rekomenduje dodatkową walidację otrzymanych krzywych. [15]

W związku z tym, powyższe krzywe zostały przedstawione ekspertom klinicznym przez autorów oryginalnego modelu, celem określenia wiarygodności klinicznej każdego z modeli.

- Uznano, że wyniki modeli log-logistycznego i log-normalnego przedstawiają wyniki zaniżone (tj. niską śmiertelność). Cecha ta wynika z założenia malejącego tempa wzrostu śmiertelności. W związku z tym zostały one wyłączone z dalszej analizy.
- Zgodnie z opinią ekspertów uznano także, że model Gompertza wyjątkowo dobrze oddaje charakter populacji ze względu na rosnące tempo wzrostu śmiertelności.
- Model ten przedstawia najkrótszy czas przeżycia, co stanowi założenie konserwatywne.
- W analizie ekonomicznej dla iwabradyny ocenianej przez NICE śmiertelność modelowana była również w oparciu o model Gompertza [5].

W konsekwencji model Gompertza został uwzględniony w dalszej analizie jako scenariusz podstawowy.

### 3.2.1.3. Zmienne objaśniające

W celu oszacowania śmiertelności określono zależności między charakterystykami początkowymi a prawdopodobieństwem zgonu. Uwzględniono przy tym zmienne zero-jedynkowe odzwierciedlające przynależność pacjentów do określonych sub-populacji. Zgodnie z analizą przeprowadzoną w publikacji McMurray 2014 [10], w ramach której stwierdzono, że efektywność SAC/VAL jest spójna w ramach wszystkich analizowanych podgrup pacjentów, przyjęto założenie, że względna efektywność leczenia SAC/VAL jest jednakowa pomiędzy poszczególnymi podgrupami pacjentów uwzględnionymi w niniejszej analizie.

Lista zmiennych objaśniających możliwych do uwzględnienia w ramach równań ryzyka została wybrana spośród podgrup uwzględnionych a priori w ramach statystycznego planu analizy dla

badania PARADIGM-HF. W przypadku gdy w ramach analiz w podgrupach zmienne ciągłe zostały skategoryzowane, w ramach analizy śmiertelności ciągłe wersje tych zmiennych zostały przywrócone. Eksperti kliniczni (UK advisory board 2) stwierdzili, że leki stosowane w skojarzeniu z terapią podstawową często działają jako markery ciężkości choroby, a zatem uwzględnienie tych zmiennych skutkuje nieintuicyjnymi oszacowaniami śmiertelności, co stanowi ograniczenie przyjętego podejścia. Niemniej jednak wspomniane wyżej zmienne zostały uwzględnione w analizie jako, że ich uwzględnienie pozwalało na uzyskanie lepszej predykcji.

Uwzględniono następujące zmienne:

- Wiek,
- Płeć,
- Rasa,
- Pochodzenie: Ameryka Północna, Ameryka Południowa, Ameryka Łacińska, Zachodnia Europa, Europa Centralna, Azja/wyspy Pacyfiku i inne,
- Klasa NYHA: I/II, III/IV,
- eGFR,
- Występowanie cukrzycy
- SBP,
- LVEW,
- Występowanie migotania przedsionków stwierdzone na podstawie EKG,
- NT-proBNP,
- Nadciśnienie,
- Wcześniejsze stosowanie ACEi,
- Wcześniejsze stosowanie ARB,
- Stosowanie MRA,
- Czas od diagnozy: ≤1 rok, 1-5 lat, >5 lat,
- Wcześniejsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca.

Dodatkowo uwzględniono inne zmienne zidentyfikowane w analizie dla iwabradyny ocenianej w NICE, jako potencjalne czynniki wpływające na ryzyko zgonu lub hospitalizacji, a które nie zostały wymienione powyżej, a także inne czynniki wskazane przez ekspertów klinicznych:

- Stosowanie glikozydów naparstnicy,
- Stosowanie leków wpływających na gospodarkę lipidową,
- Tętno,
- Stosowanie beta blokerów,
- Wystąpienie udaru mózgu,
- Poziom sodu,
- Poziom potasu,
- Stosowanie allopurynolu,
- Palenie papierosów,

- Etiologia niedokrwienna,
- Bazowa użyteczność stanu zdrowia,
- Czas trwania zespołu QRS,
- Blok odnogi pęczka przedsionkowo- komorowego,
- Wystąpienie raka,
- Wystąpienie dusznicy bolesnej,
- BMI,
- Skurczowe ciśnienie krwi.

Ciągłe zmienne zostały uwzględnione w odniesieniu do wartości średnich. Zależności funkcyjne i ewentualna nieliniowość zmiennych ciągłych została zbadana przez autorów oryginalnego modelu poprzez wizualną analizę reszt martyngałowych. W efekcie dla zmiennych NT-proBNP oraz eGFR przeprowadzono transformacje logarytmiczną, natomiast dla wieku przeprowadzono transformację kwadratową.

#### 3.2.1.4. Wybór zmiennych do modelu

Pochodzenie było czynnikiem, który został jako pierwszy uwzględniony w modelu dla śmiertelności. Była to jedyna zmienna włączona do modelu a priori w ramach statystycznego planu analizy dla badania PARADIGM-HF. Dobór zmiennych do modelu został dokonany w następujących krokach:

- początkowy zbiór zmiennych został zidentyfikowany z zastosowaniem eliminacji wstecznej (z wykorzystaniem p-wartości mniejszej niż 0,1),
- w celu walidacji przeprowadzono selekcję postępującą (z wykorzystaniem p-wartości mniejszej niż 0,1).

Otrzymany model został oceniony przez ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii i Francji.

#### 3.2.1.5. Wyniki

W poniższej tabeli (Tabela 7) zaprezentowano współczynnik dla modelu Gompertza zastosowanego dla śmiertelności związanej z układem sercowo-naczyniowym. Hazard względny (HR) dla SAC/VAL wyniósł ■■■■, co jest spójne z wynikami badania PARADIGM-HF, gdzie hazard względny wyniósł 0,80.

Tabela 7.  
Parametry modelu Gompertza dla śmiertelności związanej z układem sercowo-naczyniowym

Czynnik	HR	Współczynnik	SE	p-wartość	95% przedział ufności
SAC/VAL	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■ ■■■■
Wiek <sup>a</sup>	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■ ■■■■
Wiek <sup>2</sup>	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■ ■■■■

Czynnik	HR	Współczynnik	SE	p-wartość	95% przedział ufności	
Płeć (kobieta)	■	■	■	■	■	■
<b>Region</b>						
Ameryka Łacińska	■	■	■	■	■	■
Europa Zachodnia	■	■	■	■	■	■
Europa Środkowa	■	■	■	■	■	■
Azja-Pacyfik	■	■	■	■	■	■
<b>Rasa</b>						
Czarna	■	■	■	■	■	■
Azjatycka	■	■	■	■	■	■
Inna	■	■	■	■	■	■
NYHA III/IV	■	■	■	■	■	■
Frakcja wyrzutowa <sup>a</sup>	■	■	■	■	■	■
Log (eGFR) <sup>a</sup>	■	■	■	■	■	■
Log (NT-proBNP) <sup>a</sup>	■	■	■	■	■	■
Sód <sup>a</sup>	■	■	■	■	■	■
Czas trwania zespołu QRS <sup>a</sup>	■	■	■	■	■	■
Cukrzyca	■	■	■	■	■	■
Stosowanie beta-blokerów	■	■	■	■	■	■
<b>Czas od diagnozy HF</b>						
1-5 lat	■	■	■	■	■	■
> 5 lat	■	■	■	■	■	■
Choroba niedokrwienna	■	■	■	■	■	■
Uprzednia hospitalizacja	■	■	■	■	■	■
Początkowa wartość EQ-5D <sup>a</sup>	■	■	■	■	■	■
Wyraz wolny	■	■	■	■	■	■

a) odchylenie od średniej

### 3.2.2. Hospitalizacje

Odsetek hospitalizacji określono w oparciu o model regresji ujemnej dwumianowej. Liczba hospitalizacji pomiędzy poszczególnymi wizytami została obliczona, a następnie wartość ta została wykorzystana jako zmienna zależna w modelu regresyjnym.

W ramach regresji uwzględniono te same zmienne, które uwzględniono w ramach modelowania śmiertelności (por. rozdz. 3.2.1.3). Wyboru zmiennych do modelu regresji dokonano podobnie jak w przypadku śmiertelności (por. rozdz. 3.2.1.4).

Udziały typów hospitalizacji wykorzystano w celu określenia liczby hospitalizacji związanych z HF, hospitalizacji związanych z układem sercowo-naczyniowym oraz innych hospitalizacji. Przyjęto, że udziały te są stałe w czasie (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
Udziały typów hospitalizacji

Przyczyna	Udział
HF	██████
Układ sercowo-naczyniowy	██████
Pozostałe	██████

Parametry modelu regresyjnego zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 9). Uzyskany model jest spójny z modelem wykorzystanym w analizie dla iwabradyny [6]. Prognozowany iloraz częstości dla SAC/VAL wyniósł █████, co jest spójne z wynikami badania PARADIGM-HF [16]. Biorąc pod uwagę charakterystyki początkowe pacjentów, roczna częstość hospitalizacji wynosi █████ i █████, odpowiednio dla SAC/VAL oraz ENA w populacji ogólnej z HF oraz odpowiednio █████ i █████ w populacji pacjentów uprzednio hospitalizowanych.

**Tabela 9.**  
Parametry modelu regresyjnego dla hospitalizacji

Czynnik	Iloraz częstości	Współczynnik	SE	p-wartość	95% przedział ufności	
SAC/VAL	████	██████	████	████	████	████
Wiek <sup>a</sup>	████	██████	████	████	████	████
Wiek <sup>2</sup>	████	██████	████	████	████	████
Płeć (kobieta)	████	██████	████	████	████	████
Region						
Ameryka Łacińska	████	██████	████	████	████	████
Europa Zachodnia	████	██████	████	████	████	████
Europa Środkowa	████	██████	████	████	████	████
Azja-Pacyfik	████	██████	████	████	████	████
Tętno <sup>a</sup>	████	██████	████	████	████	████
Log (eGFR) <sup>a</sup>	████	██████	████	████	████	████
Log (NT-proBNP) <sup>a</sup>	████	██████	████	████	████	████
Sód <sup>a</sup>	████	██████	████	████	████	████
Czas trwania zespołu QRS <sup>a</sup>	████	██████	████	████	████	████
Cukrzyca	████	██████	████	████	████	████
Historia stosowania ACEi	████	██████	████	████	████	████
Stosowanie beta-blokerów	████	██████	████	████	████	████
Stosowanie leków wpływających na	████	██████	████	████	████	████

Czynnik	Iloraz częstości	Współczynnik	SE	p-wartość	95% przedział ufności	
<b>gospodarkę lipidową</b>						
<b>Czas od diagnozy HF</b>						
1-5 lat	■	■	■	■	■	■
> 5 lat	■	■	■	■	■	■
Choroba niedokrwienna	■	■	■	■	■	■
Przebyte udaru w historii	■	■	■	■	■	■
Migotanie przedsionków	■	■	■	■	■	■
Przebyte nowotworu w historii	■	■	■	■	■	■
Palenie papierosów (obecnie)	■	■	■	■	■	■
██████████████████	■	■	■	■	■	■
Początkowa wartość EQ-5D <sup>a</sup>	■	■	■	■	■	■
Wyraz wolny	■	■	■	■	■	■

a) odchylenie od średniej

### 3.3. Zdarzenia niepożądane

Odsetki częstości występowania zdarzeń niepożądanych określono na podstawie analizy klinicznej [1]. Uwzględniono liczbę wystąpień poszczególnych zdarzeń i całkowity czas ekspozycji na leczenie w badaniu PARADIGM-HF [10] (9292 i 9228 lat odpowiednio dla SAC/VAL i ENA). Rozważano jedynie zdarzenia niepożądane, dla których stwierdzono istotnie statystycznie wyższą częstość u pacjentów leczonych SAC/VAL, co stanowi podejście konserwatywne (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – PARADIGM-HF

Zdarzenie	SAC/VAL	ENA
Niedociśnienie	588/4187 (14,0%)	388/4212 (9,2%)
Choroby serca	58/4203 (1,4%)	38/4229 (0,9%)
Zawroty głowy	266/4203 (6,3%)	206/4229 (4,9%)
Hipokaliemia	139/4203 (3,3%)	107/4229 (2,5%)

W oryginalnym modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane raportowane w publikacji McMurray 2014 [10]:

- niedociśnienie,
- kaszel,
- obrzęk naczynioruchowy,
- podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy,
- podwyższone stężenie potasu w surowicy.

Ze względu na nieuwzględnienie w oryginalnym modelu większości zdarzeń niepożądanych zestawionych w Tabeli 10, w analizie uwzględniono jedynie niedociśnienie. Należy zaznaczyć, że wpływ uwzględnienia zdarzeń niepożądanych na wyniki jest znikomy ze względu na stosunkowo niskie koszty i niewielki wpływ (lub całkowity brak wpływu) na jakość życia (por. rozdz. 3.7.4).

W analizie uwzględniono również kaszel ze względu na fakt, że w badaniu PARADIGM-HF stwierdzono wpływ kaszlu na jakość życia.

Roczne odsetki przeliczono następnie na miesięczne prawdopodobieństwa (przy założeniu stałych ryzyk) z wykorzystaniem wzoru  $p = 1 - e^{-rt}$ , gdzie  $p$  oznacza miesięczne prawdopodobieństwo, a  $r$  roczne ryzyko (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – dane uwzględnione w analizie

Zdarzenie	SAC/VAL			ENA		
	Liczba zdarzeń (%)	Roczne ryzyko	Średnie miesięczne prawdop.	Liczba zdarzeń (%)	Roczne ryzyko	Średnie miesięczne prawdop.
<b>Niedociśnienie</b>	588/4187 (14,0)	0,063	0,52%	388/4212 (9,2)	0,042	0,35%
<b>Kaszel</b>	474/4187 (11,3)	0,051	0,42%	601/4212 (14,3)	0,065	0,54%

Średni czas trwania niedociśnienia i kaszlu został oszacowany z wykorzystaniem danych z badania PARADIGM-HF i wyniósł odpowiednio 64,9 dni i 73,5 dni.

### 3.4. Śmiertelność niezwiązana z chorobami układu sercowo-naczyniowego

W celu określenia śmiertelności niezwiązanej z chorobami układu sercowo-naczyniowego wykorzystano dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [17–19]. W obliczeniach całkowitą liczbę zgonów w poszczególnych kategoriach wiekowych pomniejszono o odsetek zgonów związany z chorobami układu sercowo-naczyniowego, gdyż śmiertelność z tych powodów jest modelowana odrębnie.

Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (niezwiązane z chorobami układu sercowo-naczyniowego) według GUS

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
<b>0</b>	0,00489	0,00415	<b>51</b>	0,00556	0,00244
<b>1</b>	0,00027	0,00026	<b>52</b>	0,00613	0,00270
<b>2</b>	0,00022	0,00019	<b>53</b>	0,00674	0,00300
<b>3</b>	0,00017	0,00013	<b>54</b>	0,00739	0,00332

<b>Wiek</b>	<b>Mężczyźni</b>	<b>Kobiety</b>	<b>Wiek</b>	<b>Mężczyźni</b>	<b>Kobiety</b>
4	0,00014	0,00010	55	0,00783	0,00356
5	0,00012	0,00009	56	0,00854	0,00392
6	0,00011	0,00008	57	0,00930	0,00432
7	0,00011	0,00008	58	0,01010	0,00474
8	0,00011	0,00008	59	0,01094	0,00519
9	0,00011	0,00009	60	0,01128	0,00530
10	0,00012	0,00010	61	0,01216	0,00578
11	0,00013	0,00011	62	0,01307	0,00628
12	0,00015	0,00013	63	0,01403	0,00680
13	0,00018	0,00015	64	0,01502	0,00736
14	0,00023	0,00017	65	0,01545	0,00719
15	0,00032	0,00019	66	0,01649	0,00775
16	0,00046	0,00021	67	0,01759	0,00835
17	0,00063	0,00023	68	0,01876	0,00900
18	0,00077	0,00024	69	0,02002	0,00971
19	0,00088	0,00023	70	0,02057	0,00928
20	0,00092	0,00021	71	0,02206	0,01010
21	0,00094	0,00020	72	0,02372	0,01105
22	0,00095	0,00019	73	0,02557	0,01219
23	0,00096	0,00019	74	0,02765	0,01355
24	0,00096	0,00019	75	0,02774	0,01287
25	0,00092	0,00020	76	0,03014	0,01450
26	0,00093	0,00021	77	0,03279	0,01640
27	0,00095	0,00023	78	0,03570	0,01859
28	0,00098	0,00024	79	0,03888	0,02109
29	0,00102	0,00026	80	0,03751	0,01955
30	0,00104	0,00027	81	0,04081	0,02209
31	0,00109	0,00029	82	0,04434	0,02489
32	0,00116	0,00032	83	0,04812	0,02794
33	0,00125	0,00035	84	0,05217	0,03124
34	0,00135	0,00039	85	0,04802	0,02897
35	0,00139	0,00043	86	0,05195	0,03218
36	0,00153	0,00047	87	0,05613	0,03563
37	0,00168	0,00052	88	0,06060	0,03935
38	0,00186	0,00059	89	0,06538	0,04337
39	0,00205	0,00066	90	0,07044	0,04766
40	0,00209	0,00071	91	0,07589	0,05233



Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
41	0,00230	0,00080	92	0,08165	0,05731
42	0,00253	0,00090	93	0,08773	0,06260
43	0,00278	0,00101	94	0,09412	0,06821
44	0,00307	0,00114	95	0,10083	0,07412
45	0,00316	0,00123	96	0,10785	0,08035
46	0,00349	0,00138	97	0,11517	0,08687
47	0,00386	0,00155	98	0,12278	0,09368
48	0,00427	0,00174	99	0,13068	0,10078
49	0,00473	0,00194	100	0,13885	0,10813
50	0,00504	0,00219			

Należy zaznaczyć, że przyjęte założenie dotyczące śmiertelności niezwiązanej z układem sercowo-naczyniowym oznacza, że śmiertelność ta jest na takim samym poziomie jak w ogólnej populacji. Jednak u pacjentów z HF częściej mogą występować choroby współistniejące i w konsekwencji śmiertelność niezwiązana z układem sercowo-naczyniowym może być wyższa niż w populacji ogólnej. W związku z tym, w ramach analizy wrażliwości przyjęto warianty uwzględniające standaryzowany współczynnik śmiertelności (SMR = 2 oraz SMR = 3) w celu uwzględnienia zwiększonego wpływu HF na śmiertelność niezwiązaną z układem sercowo-naczyniowym. Dodatkowo uwzględniono również wariant, w którym przyjęto śmiertelność ze wszystkich przyczyn na podstawie badania PARADIGM-HF.

### 3.5. Przerwanie leczenia

W badaniu PARADIGM-HF 17,8% pacjentów stosujących SAC/VAL i 19,8% pacjentów stosujących ENA przerwało leczenie [10]. Dane w zakresie efektywności uwzględnione w niniejszej analizie dotyczą wszystkich pacjentów przypisanych do określonej terapii w momencie randomizacji, zatem uwzględniają również pacjentów przerywających terapię. Brak jest danych pozwalających na wiarygodne modelowanie efektywności kolejnej linii leczenia u pacjentów przerywających terapię SAC/VAL. W konsekwencji, w ramach analizy podstawowej nie uwzględniono przerywania leczenia.

W celu zbadania wpływu przyjętego założenia na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono przerywanie terapii.

Założono, że pacjenci po przerwaniu leczenia ENA w ramach kolejnej linii leczenia są lekami ARB, natomiast pacjenci po przerwaniu terapii SAC/VAL leczeni są ENA.

Założono, że efektywność terapii ENA po przerwaniu terapii SAC/VAL jest taka jak efektywność ENA raportowana w badaniu PARADIGM-HF. Ponadto, zgodnie z dostępnymi danymi, założono, że efektywność terapii ARB jest taka sama jak efektywność ENA [20].

Przyjęto wykładniczy model dla przerywania terapii, co implikuje stałe tempo przerywania (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
Parametry modelu wykładniczego dla przerywania leczenia

Czynnik	Współczynnik	SE	p-wartość	95% przedział ufności	
SAC/VAL	████	████	████	████	████
<b>Region</b>					
Ameryka Łacińska	████	████	████	████	████
Europa Zachodnia	████	████	████	████	████
Europa Środkowa	████	████	████	████	████
Inny	████	████	████	████	████
Tętno <sup>a</sup>	████	████	████	████	████
Log (eGFR) <sup>a</sup>	████	████	████	████	████
Log (NT-proBNP) <sup>a</sup>	████	████	████	████	████
Sód <sup>a</sup>	████	████	████	████	████
Cukrzyca	████	████	████	████	████
Stosowanie beta-blokerów	████	████	████	████	████
Stosowanie leków wpływających na gospodarkę lipidową	████	████	████	████	████
<b>Czas od diagnozy HF</b>					
1-5 lat	████	████	████	████	████
> 5 lat	████	████	████	████	████
Etiologia niedokrwienna	████	████	████	████	████
Początkowa wartość EQ-5D <sup>a</sup>	████	████	████	████	████
Wyraz wolny	████	████	████	████	████

a) odchylenie od średniej

## 3.6. Użyteczności stanów zdrowia

### 3.6.1. Przegląd systematyczny

W celu oszacowania użyteczności stanów zdrowia związanych z HF przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed. Dokładna strategia przedstawiona została w rozdz. A.1.2. Do analizy włączono 32 badania raportujące użyteczności w HF (30 odnalezione poprzez zastosowaną strategię wyszukiwania i 2 z referencji).

W badaniu Alehagen 2008 [21] badano jakość życia u pacjentów z HF w zależności od zaawansowania choroby mierzonego w skali NYHA. Badanie przeprowadzono w Szwecji w grupie 323 pacjentów z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36 oraz metody TTO.

W publikacji Ambrosy 2015 [22] przeprowadzono analizę post-hoc badania ASCEND-HF w celu oceny jakości życia pacjentów z HF włączonych do badania. Badanie ASCEND-HF było randomizowanym badaniem porównującym nesirytyd i placebo. Włączono do niego 7 141 pacjentów hospitalizowanych z powodu HF. Badanie przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

W publikacjach Austin 2008 [23] i Austin 2009 [24] raportowano wyniki dla pacjentów uczestniczących w randomizowanym badaniu porównującym rehabilitację kardiologiczną ze standardową terapią ambulatoryjną. Porównano użyteczność bazową z użytecznością po 5 latach. Do oceny jakości życia wykorzystano m.in. kwestionariusz EQ-5D.

Celem badania Berg 2015 [25] była analiza czynników wpływających na użyteczność w stanie niewydolności serca i zmiany użyteczności w okresie 1 roku. W badaniu przeanalizowano 5 334 pacjentów ze szwedzkiego rejestru niewydolności serca. Użyteczności określono z wykorzystaniem wartości szwedzkich oraz brytyjskich. Badanie przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

W publikacji Calvert 2005 [26] raportowano dane dotyczące jakości życia pacjentów włączonych do badania CARE-HF. Badanie CARE-HF było wieloośrodkowym randomizowanym badaniem przeprowadzonym w celu oceny efektywności terapii resynchronizującej u pacjentów z HF. Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D.

Badanie Cui 2013 [27] było badaniem randomizowanym oceniającym efektywność kanadyjskiego programu *Manitoba Provincial Health Contact* postępowania w HF. W ramach badania oceniana była jakość życia z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36.

Celem badania de Rivas 2008 [28] była ocena jakości życia u pacjentów z HF leczonych ambulatoryjnie w Hiszpanii. Włączono 2 161 pacjentów, u których jakość życia oceniano m.in. z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

W badaniu Eurich 2006 [29] porównano wyniki dotyczące jakości życia u pacjentów z HF uzyskane w wyniku zastosowania kwestionariusza EQ-5D oraz kwestionariuszy specyficznych dla HF. Badanie przeprowadzono w USA i Kanadzie w grupie 298 pacjentów.

Celem badania Feeny 2012 [30] była ocena kilku kwestionariuszy dot. jakości życia (w tym EQ-5D) pod kątem zgodności co do oceny poprawy/pogorszenia/utrzymania bez zmian stanu zdrowia pacjenta. Do badania włączono pacjentów poddanych zabiegowi usunięcia zaćmy oraz pacjentów z HF.

W publikacji Gohler 2009 [31] raportowano dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia pacjentów włączonych do badania EPHEBUS. Badanie EPHEBUS było wielośrodkowym randomizowanym badaniem oceniającym efektywność eplerononu u pacjentów z HF po zawale mięśnia sercowego. Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D.

W badaniu Havranek 1999 [32] oceniono jakość życia 50 pacjentów z HF leczonych ambulatoryjnie. Do oceny wykorzystano kwestionariusze SF-36, *Minnesota Living With Heart Failure*, a także metody bezpośrednie: TTO i VAS.

W badaniu Havranek 2004 [33] przedstawiono wyniki dotyczące użyteczności stanów zdrowia dla podgrupy pacjentów uczestniczącej w randomizowanym badaniu OVERTURE porównującym omapatrilat i enalapryl. Jakość życia oceniono m.in. z zastosowaniem metod TTO i VAS.

Celem badania Holland 2010 [34] było określenie zależności między samooceną zaawansowania choroby w skali NYHA a liczbą hospitalizacji, jakością życia i śmiertelnością. Do badania włączono 293 pacjentów, a jakość życia oceniana była m.in. z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

Celem badania Iqbal 2010 [35] było określenie czynników wpływających na jakość życia pacjentów z HF oraz ich opiekunów. Jakość życia oceniono w wykorzystaniem kwestionariuszy EQ-5D oraz *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* wśród 179 pacjentów i 131 opiekunów.

W badaniu Janssen 2011 [36] oceniano jakość życia pacjentów z HF oraz z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Wykorzystano kilka kwestionariuszy w tym EQ-5D. W badaniu uwzględniono 80 pacjentów z HF.

Badanie Jolly 2009 [37] była randomizowanym badaniem, którego celem była ocena efektywności programu ćwiczeń u pacjentów z HF. W ramach badania oceniano również jakość życia pacjentów z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

W badaniu Kirsch 2000 [38] wykorzystano metodę TTO do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z HF w zależności od klasy NYHA. Do badania włączono zdrowe osoby, które dokonały oceny poszczególnych stanów zaawansowania choroby na podstawie przedstawionych im opisów.

Celem badania Kraai 2013 [39] było określenie użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z HF. Do badania włączono 100 pacjentów. Użyteczności określono przy pomocy kwestionariuszy *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* i EQ-5D oraz metody TTO.

W badaniu Lewis 2001 [40] oceniano jakość życia pacjentów z HF. Oceny dokonano metodami bezpośrednimi: metodą handlowania czasem (*time trade-off*, TTO) oraz metodą loterii (*standard*

*gamble*, SG) oraz z wykorzystaniem kwestionariusza *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*.

W publikacjach Li 2013 [41], Flynn 2009 [42] i Flynn 2012 [43] przedstawiono wyniki wieloośrodkowego randomizowanego badania HF-ACTION. Celem badania była ocena efektywności programu ćwiczeń u pacjentów z HF. Do określenia użyteczności stanów zdrowia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D.

W ramach badania Peters 2014 [44] przeprowadzono ocenę jakości życia pacjentów cierpiących z powodu wybranych przewlekłych schorzeń, w tym niewydolności serca. Wykorzystano kwestionariusz EQ-5D. Ocenę przeprowadzono w momencie rozpoczęcia badania oraz po upływie 1 roku. Do badania włączono 520 pacjentów z HF.

W badaniu Pinto 2011 [45] porównano jakość życia pacjentów z udarem mózgu z jakością życia ich opiekunów oraz pacjentów z niewydolnością serca. Wykorzystano kwestionariusz EQ-5D.

Celem badania Pisa 2015 [46] była ocena jakości życia pacjentów z HF z uwzględnieniem wcześniejszych hospitalizacji. Do badania włączono 100 pacjentów hospitalizowanych w ciągu ostatnich 3 miesięcy, 100 pacjentów hospitalizowanych co najmniej raz w okresie dłuższym niż 3 miesiące oraz 100 pacjentów nigdy niehospitalizowanych. Do pomiaru jakości życia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D.

Celem badania Pressler 2011 [47] była ocena możliwości zastosowania wyników kwestionariusza HUI-3 w analizach kosztów-użyteczności. W badaniu uwzględniono 211 pacjentów.

W badaniu Spiraki 2008 [48] przeprowadzono ocenę jakości życia hospitalizowanych pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i niewydolnością serca. Wykorzystano kwestionariusze SF-36 i EQ-5D. Do badania włączono 153 pacjentów z HF.

W publikacji Sullivan 2007 [49] raportowano wyniki dotyczące jakości życia u pacjentów hospitalizowanych z powodu HF. W celu dokonania oceny wykorzystano m.in. metodę loterii.

W publikacji Zugck 2014 [50] raportowano dane dotyczące jakości życia pacjentów włączonych do badania INTENSIFY. Badanie INTENSIFY było wieloośrodkowym prospektywnym badaniem przeprowadzonym w celu oceny efektywności iwabradyny u pacjentów z HF oraz jej wpływu na jakość życia pacjentów. Jakość życia mierzona była przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Celem badania Griffiths [6] była ocena efektywności kosztowej iwabradyny w leczeniu HF w Wielkiej Brytanii. Analiza oparta była na wynikach randomizowanego badania SHIfT. W analizie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia pacjentów, które również były raportowane w badaniu SHIfT. Do pomiaru użyteczności wykorzystano kwestionariusz EQ-5D.

We wszystkich badaniach dot. jakości życia włączonych do niniejszej analizy raportowano wartości użyteczności określona na podstawie wykorzystanych kwestionariuszy. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę i wyniki badań w zakresie użyteczności stanów zdrowia w HF (Tabela 14).

**Tabela 14.**  
Wyniki badań, w których raportowano użyteczności stanów zdrowia pacjentów z HF

Badanie	Państwo	Liczebność	NYHA	Frakcja wyrzutowa	Metoda	Stan	Wartość	
Alehagen 2008 [21]	Szwecja	323	I-III	10% pacjentów z frakcją wyrzutową $\leq 40\%$	TTO	NYHA I	0,75	Brak informacji
						NYHA II	0,71	
						NYHA III	0,56	
Ambrosy 2015 [22]	Wiele ośrodków	7 141	I-IV	80% pacjentów z frakcją wyrzutową $\leq 40\%$	EQ-5D	HF – w momencie przyjęcia do szpitala	0,56	Tak
						HF – 24h po przyjęciu do szpitala	0,67	
						HF – moment wypisu	0,79	
						Po 30 dniach od przyjęcia	0,78	
Austin 2008 [23], Austin 2009 [24]	UK	179	II-III	$\leq 40\%$	EQ-5D	HF – rehabilitacja kardiologiczna – wartość bazowa	0,69	Brak informacji
						HF – rehabilitacja kardiologiczna – wartość po 5 latach	0,61	
						HF – standardowa terapia – wartość bazowa	0,66	
						HF – standardowa terapia – wartość po 5 latach	0,6	
Berg 2015 [25]	Szwecja	5 334	I-IV	56% pacjentów z frakcją wyrzutową $\leq 40\%$	EQ-5D – szwedzkie	HF – bazowa wartość (wszyscy pacjenci)	0,828	Brak informacji
						HF – bazowa wartość (tylko pacjenci dostępni po 1 roku)	0,846	
					EQ-5D – UK	HF – po 1 roku od rozpoczęcia badania	0,84	
						HF – bazowa wartość (wszyscy pacjenci)	0,696	
Calvert	Wiele	813	III-IV	$\leq 35\%$	EQ-5D	HF	0,6	Brak
						HF – bazowa wartość (tylko pacjenci dostępni po 1 roku)	0,732	

Badanie	Państwo	Liczebność	NYHA	Frakcja wyrzutowa	Metoda	Stan	Wartość	
<b>2005 [26]</b>	ośrodków							informacji
						HF – wartość bazowa, standard. terapia	0,6	
						HF – wartość bazowa, HL	0,65	
						HF – wartość bazowa, HLM	0,61	
						HF – po 3 miesiącach, standard. terapia	0,6	
						HF – po 3 miesiącach, HL	0,67	
<b>Cui 2013 [27]</b>	USA	179	II-IV	bd	SF-36 (SF-6D)	HF – po 3 miesiącach, HLM	0,63	Brak informacji
						HF – po 6 miesiącach, standard. terapia	0,59	
						HF – po 6 miesiącach, HL	0,64	
						HF – po 6 miesiącach, HLM	0,62	
						HF – po 12 miesiącach, standard. terapia	0,63	
						HF – po 12 miesiącach, HL	0,7	
						HF – po 12 miesiącach, HLM	0,65	
<b>de Rivas 2008 [28]</b>	Hiszpania	2 161	I-IV	38% pacjentów z frakcją wyrzutową $\leq 40\%$	EQ-5D	HF	0,63	Brak informacji
<b>Eurich 2006 [29]</b>	USA, Kanada	298	I-IV	$\leq 40\%$	EQ-5D	HF	0,66	Brak informacji
<b>Feeny 2012 [30]</b>	USA	86	I-III	$\leq 40\%$	EQ-5D	HF – bazowa wartość	0,77	Brak informacji
						HF – po 6 miesiącach	0,76	
						NYHA I	0,855	
						NYHA II	0,771	
						NYHA III	0,673	
<b>Gohler 2009 [31]</b>	Wiele ośrodków	6 232	I-IV	Brak ograniczeń	EQ-5D	NYHA IV	0,532	Tak
						Brak ponownej hospitalizacji	0,812	
						1 ponowna hospitalizacja	0,787	

Badanie	Państwo	Liczebność	NYHA	Fracja wyrzutowa	Metoda	Stan	Wartość	
						2 ponowne hospitalizacje	0,769	
						≥3 ponowne hospitalizacje	0,746	
<b>Havranek 1999 [32]</b>	USA	50	I-IV	≤ 40%	TTO	HF	0,77	Brak informacji
<b>Havranek 2004 [33]</b>	Wiele ośrodków	233	II-IV	≤ 30%	TTO	HF	0,76	Tak
					VAS	HF	0,56	
						NYHA I/II	0,72	
						HF – w momencie przyjęcia do szpitala	NYHA III	0,53
<b>Holland 2010 [34]</b>	UK	293	I-IV	bd	EQ-5D	NYHA IV	0,47	Tak
						NYHA I/II	0,6	
						HF – po 6 m-cach	NYHA III	0,38
						NYHA IV	0,34	
<b>Iqbal 2010 [35]</b>	UK	179	I-IV	bd (HFREF)	EQ-5D	HF	0,57	Brak informacji
<b>Janssen 2011 [36]</b>	Holandia	80	III-IV	bd	EQ-5D	HF	0,47	Brak informacji
						HF – wartość bazowa (opieka pielęgniarki)	0,696	
						HF – wartość bazowa (program ćwiczeń + opieka pielęgniarki)	0,675	
<b>Jolly 2009 [37]</b>	UK	169	II-III	≤ 40%	EQ-5D	HF – po 6 miesiącach (opieka pielęgniarki)	0,617	Brak informacji
						HF – po 6 miesiącach (program ćwiczeń + opieka pielęgniarki)	0,663	
						HF – po 12 miesiącach (opieka pielęgniarki)	0,691	
						HF – po 12 miesiącach (program ćwiczeń + opieka pielęgniarki)	0,679	
<b>Kirsch 2000 [38]</b>	UK	64	I-IV	bd	TTO (10 lat)	NYHA I	0,93	Brak informacji
						NYHA II	0,765	
						NYHA III	0,509	
						NYHA IV	0,284	



Badanie	Państwo	Liczebność	NYHA	Frakcja wyrzutowa	Metoda	Stan	Wartość	
						NYHA I	0,934	
					TTO (2 lata)	NYHA II	0,782	
						NYHA III	0,553	
						NYHA IV	0,372	
<b>Kraai 2013 [39]</b>	Holandia	100	I-IV	Brak ograniczeń	EQ-5D	HF	0,68	Brak informacji
					TTO	HF	0,77	
<b>Lewis 2001 [40]</b>	USA	99	I-IV	≤ 40%	TTO	HF	0,65	Tak
					SG	HF	0,64	Tak
<b>Li 2013 [41], Flynn 2012 [43], Flynn 2009 [42]</b>	Wiele ośrodków	2 331	II-IV	≤ 35%	EQ-5D	HF	0,808	Tak / Nie
					VAS	HF	65,5	
<b>Peters 2014 [44]</b>	UK	520	bd	bd	EQ-5D	HF – wartość bazowa	0,64	Brak informacji
						HF – po 1 roku	0,64	
					VAS	HF – wartość bazowa	62,2	
						HF – po 1 roku	58,67	
<b>Pinto 2011 [45]</b>	Brazylia	62	bd	bd	EQ-5D	HF	0,69	Brak informacji
<b>Pisa 2015 [46]</b>	Niemcy	300	II-IV	Brak ograniczeń	EQ-5D	HF – hospitalizowani w ciągu ostatnich 3 miesięcy	0,31	Tak
						HF – hospitalizowani dawniej niż w ciągu 3 miesięcy	0,36	Tak
						HF – nigdy niehospitalizowani	0,51	Nie
<b>Pressler 2011 [47]</b>	USA	211	I-IV	bd	HUI-3	HF	0,49	Brak informacji
<b>Spiraki 2008 [48]</b>	Grecja	153	bd	bd	EQ-5D	HF – moment przyjęcia do szpitala	0,544	Tak
						HF – moment wypisu	0,616	
						HF – miesiąc po wypisie	0,671	
<b>Sullivan 2007 [49]</b>	USA	142	bd	Brak ograniczeń	SG	HF	72,5	Tak
<b>Zugck 2014 [50]</b>	Wiele ośrodków	1 941	II-IV	29% pacjentów z frakcją wyrzutową ≤ 35%	EQ-5D	HF – wartość bazowa	0,64	Brak informacji
						HF – po 4 miesiącach terapii	0,79	

Badanie	Państwo	Liczebność	NYHA	Frakcja wyrzutowa	Metoda	Stan	Wartość		
iwabradyną									
<b>Griffiths 2014 [6]</b>	Wiele ośrodków	5 313	I-IV	≤ 35%	EQ-5D	NYHA I	0,82	Tak	
						HF – bez hospitalizacji	NYHA II		0,74
							NYHA III		0,64
							NYHA IV		0,46
							NYHA I		-0,04
						HF – hospitalizowani	NYHA II		-0,07
							NYHA III		-0,1
							NYHA IV		-0,29

HL – pielęgniarka dostępna na telefon w celu doradzenia w zakresie postępowania z chorobą, HLM – HL + monitoring choroby w domu za pomocą otrzymanych urządzeń

W wyniku zastosowanej strategii odnaleziono również jeden przegląd systematyczny Dyer 2010 [51], którego celem była identyfikacja badań raportujących użyteczności dla chorób układu krążenia mierzoną kwestionariuszem EQ-5D. W ramach przeglądu odnaleziono 8 badań raportujących użyteczności dla pacjentów z niewydolnością serca, przy czym:

- jedno badanie (Spertus 2005 [52]) włączono dodatkowo do niniejszej analizy,
- dwa badania zostały włączone wcześniej w wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy,
- dwa badania dotyczyły populacji analizowanej w ramach innych włączonych badań,
- trzy badania odrzucono ze względu na niezgodność badanej populacji z populacją docelową niniejszej analizy.

Celem badania Spertus 2005 była analiza wybranych miar poziomu zaawansowania niewydolności serca, w tym kwestionariuszy oceny jakości życia. Do badania włączono 476 pacjentów, a jednym z ocenianych kwestionariuszy był EQ-5D.

Zestawienie odnalezionych badań zaprezentowano w kolejnej tabeli (Tabela 15).

**Tabela 15.**  
Badania uwzględnione w przeglądzie Dyer 2010

Badanie	Włączone/odrzucone	Stan	Wartość
<b>Almenar-Pertejo 2006 [53]</b>	Odrzucone (inna populacja – pacjenci zakwalifikowani do transplantacji serca)	–	
<b>Austin 2008 [23]</b>	Włączone	Por. Tabela 14	
<b>Calvert 2005 [26]</b>	Włączone	Por. Tabela 14	
<b>Cleland 2005 [54]</b>	Włączone (populacja z badania Calvert 2005)	Jak w Calvert 2005 (por. Tabela 14)	
<b>Hofer 2006 [55]</b>	Odrzucone (inna populacja – pacjenci po MI, 84%)	–	

Badanie	Włączone/odrzucone	Stan	Wartość
pacjentów z NYHA I)			
Holland 2007 [56]	Włączone (populacja z badania Holland 2010)	Jak w Holland 2010 (por. Tabela 14)	
Sharples 2006 [57]	Odrzucone (inna populacja – schyłkowa niewydolność serca)	–	
Spertus 2005 [52]	Włączone	HF • NYHA I-IV, • frakcja wyrzutowa ≤ 40%, • brak informacji o uprzedniej hospitalizacji	0,67 (EQ-5D)

### 3.6.2. Dane z badania PARADIGM-HF

W celu modelowania wartości użyteczności stanów zdrowia opracowano model regresyjny i określono zależności pozwalające na prognozę wartości użyteczności w zależności od charakterystyk początkowych, hospitalizacji, zdarzeń niepożądanych i czasu od randomizacji.

W ramach badania PARADIGM-HF pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D na początku badania, w miesiącach 4, 8, 12, 24, 36 oraz na końcu badania. Wyniki kwestionariusza przeliczono na użyteczności zgodnie z algorytmem brytyjskim (Dolan 1997 [58]) niezależnie od państwa pochodzenia poszczególnych pacjentów.

Zastosowano model mieszany, zbliżony do modelu zastosowanego w ramach analizy dla iwabradyny przedłożonej NICE [5], jednak nie modelowano efektu wywieranego przez klasę NYHA, natomiast uwzględniono efekt związany z upływem czasu. W ramach regresji uwzględniono te same zmienne, które uwzględniono w ramach modelowania śmiertelności (por. rozdz. 3.2.1.3). Sposób uwzględnienia efektu hospitalizacji oraz zdarzeń niepożądanych omówiono poniżej. Wyboru zmiennych do modelu regresji dokonano podobnie jak w przypadku śmiertelności (por. rozdz. 3.2.1.4).

#### ***Wpływ hospitalizacji na użyteczność***

W celu uchwycenia wpływu hospitalizacji na użyteczności uwzględniono następujące czynniki:

- hospitalizacja w okresie 30 dni przed pomiarem EQ-5D – czynnik uwzględniony w celu uchwycenia natychmiastowego wpływu hospitalizacji,
- hospitalizacja w okresie 30 – 90 dni przed pomiarem EQ-5D – czynnik uwzględniony w celu uchwycenia długookresowego wpływu hospitalizacji, np. rehabilitacji.

Zmiana użyteczności w czasie

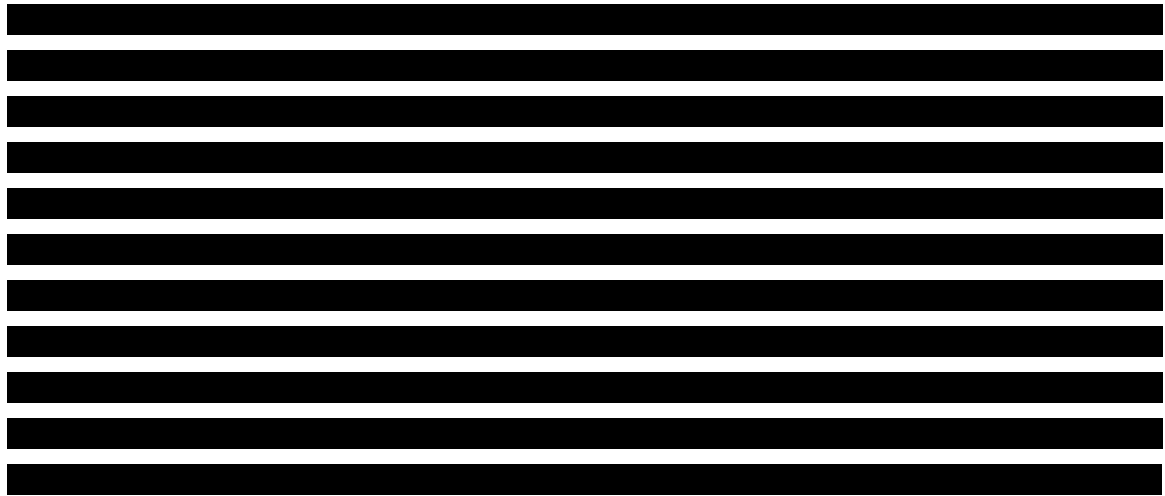


Tabela 16.  
Wyniki analizy zmiany użyteczności w czasie

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

**Wyniki**

Tabela 17.  
Parametry modelu mieszanego dla użyteczności

Czynnik	Współczynnik	SE	p-wartość	95% przedział ufności	
SAC/VAL	████	████	████	████	████
Wiek <sup>a</sup>	████	████	████	████	████
Płeć (kobieta)	████	████	████	████	████
Region					
Ameryka Łacińska	████	████	████	████	████
Europa Zachodnia	████	████	████	████	████
Europa Środkowa	████	████	████	████	████
Azja-Pacyfik	████	████	████	████	████
NYHA					
II (vs I)	████	████	████	████	████
III (vs I)	████	████	████	████	████
IV (vs I)	████	████	████	████	████
Tętno <sup>a</sup>	████	████	████	████	████
(log) NT-proBNP <sup>a</sup>	████	████	████	████	████
Sód <sup>a</sup>	████	████	████	████	████
BMI	████	████	████	████	████
Cukrzyca	████	████	████	████	████
Czas od diagnozy HF					
1-5 lat	████	████	████	████	████
> 5 lat	████	████	████	████	████
Etiologia niedokrwienna	████	████	████	████	████
Przebyte udaru w historii	████	████	████	████	████
Palenie papierosów (obecnie)	████	████	████	████	████
Początkowa wartość EQ-5D <sup>a</sup>	████	████	████	████	████
Hospitalizacja 0 – 30 dni	████	████	████	████	████
Hospitalizacja 30 – 90 dni	████	████	████	████	████
AE – kaszel	████	████	████	████	████
AE – hipotensja	████	████	████	████	████
Czas [lata]	████	████	████	████	████
Wyraz wolny	████	████	████	████	████

a) odchylenie od średniej

### 3.6.3. Dane uwzględnione w analizie

W analizie podstawowej uwzględniono dane z badania PARADIGM-HF. W żadnym z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono pełnego zestawu niezbędnych wartości użyteczności, tj. początkowej użyteczności pacjentów z HF, spadku użyteczności związanego z hospitalizacją oraz spadku użyteczności związanego z upływem czasu. Ponadto, uwzględnienie wartości użyteczności pacjentów z badania PARADIGM-HF pozwala na utrzymanie spójności między charakterystykami pacjentów, efektywnością leczenia oraz jakością życia. Dodatkowo, dane z badania PARADIGM-HF pozwalają na uwzględnienie spadku użyteczności związanego ze zdarzeniami niepożądanymi.

W ramach analizy nie uwzględniono bezpośredniego wpływu leczenia preparatem Entresto® na jakość życia ze względu na brak danych klinicznych potwierdzających taki wpływ. Takie podejście można uznać za konserwatywne jako, że zgodnie z modelem przedstawionym w rozdz. 3.6.2 wykazano istotną statystycznie różnicę w jakości życia pacjentów leczonych preparatem Entresto® i ENA. Wpływ leczenia preparatem Entresto® na jakość życia został uwzględniony w sposób pośredni, ze względu na efektywność terapii mierzoną zmniejszeniem liczby hospitalizacji oraz występowanie zdarzeń niepożądanych.

W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano następujące warianty:

- wyniki badania Berg 2015 – jednego spośród dwóch zidentyfikowanych badań, w którym oszacowano spadek użyteczności związany z upływem czasu; badanie to przeprowadzono w znacznie większej grupie pacjentów niż drugie spośród tych badań – Peters 2014,
- minimalną wartość użyteczności bazowej dla pacjentów z HF (por. Tabela 18) – minimalną wartość zaobserwowano w badaniu Iqbal 2010, jednak jest to wartość znacznie odstająca od pozostałych wartości, więc jako minimalną wartość przyjęto użyteczność z badania de Rivas 2008,
- alternatywne wartości spadku użyteczności związanego z hospitalizacją (minimalna i maksymalna wartość, por. Tabela 19),
- dane z badania Griffiths 2014 – w celu oszacowania średniej wartości bazowej dla HF i spadku związanego z hospitalizacją uśredniono wyniki zależne od skali NYHA zgodnie z charakterystykami początkowymi z badania PARADIGM-HF.

**Tabela 18.**  
Zestawienie badań raportujących bazową użyteczność w HF

Badanie	NYHA	Frakcja wyrzutowa	Stan	Wartość
Austin 2008, Austin 2009	II-III	≤ 40%	HF – rehabilitacja kardiologiczna – wartość bazowa	0,69
			HF – standardowa terapia – wartość bazowa	0,66
Berg 2015	I-IV	56% pacjentów z frakcją wyrzutową ≤ 40%	HF – bazowa wartość (wszyscy pacjenci, EQ-5D – UK)	0,696

Badanie	NYHA	Frakcja wyrzutowa	Stan	Wartość
de Rivas 2008	I-IV	38% pacjentów z frakcją wyrzutową $\leq 40\%$	HF	0,63
Eurich 2006	I-IV	$\leq 40\%$	HF	0,66
Feeny 2012	I-III	$\leq 40\%$	HF – bazowa wartość	0,77
Iqbal 2010	I-IV	bd (HFReEF)	HF	0,57
Jolly 2009	II-III	$\leq 40\%$	HF – wartość bazowa (opieka pielęgniarki)	0,696
			HF – wartość bazowa (program ćwiczeń + opieka pielęgniarki)	0,675
Kraai 2013	I-IV	Brak ograniczeń	HF	0,68
Li 2013, Flynn 2012, Flynn 2009	II-IV	$\leq 35\%$	HF	0,808
Peters 2014	bd	bd	HF – wartość bazowa	0,64
Pinto 2011	bd	bd	HF	0,69
Zugck 2014	II-IV	29% pacjentów z frakcją wyrzutową $\leq 35\%$	HF – wartość bazowa	0,64

Uwzględniono jedynie wartości EQ-5D, w badaniach, w których nie

**Tabela 19.**  
Zestawienie badań wykorzystanych do oszacowania spadku użyteczności związanego z hospitalizacją

Badanie	Stan	Wartość	Spadek związany z hospitalizacją
Ambrosy 2015	HF – w momencie przyjęcia do szpitala	0,56	-0,22
	Po 30 dniach od przyjęcia	0,78	
Spiraki 2008	HF – moment przyjęcia do szpitala	0,544	-0,127
	HF – miesiąc po wypisie	0,671	

Zestawienie scenariuszy rozważanych w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
Wartości użyteczności przyjęte w analizie

Scenariusz	Wartość początkowa		Spadek użyt. w czasie	Spadek użyt. w związku z hospitaliz.	Kaszel	Hipotensja	Źródło
	Populacja ogólna						
Scenariusz podstawowy							PARADIGM-HF
Berg 2015		0,696	-0,006 <sup>a</sup>				Berg 2015
Minimalna wartość bazowa		0,63					de Rivas 2008
Hospitalizacja – minimalny spadek				-0,127			Spiraki 2008

Scenariusz	Wartość początkowa		Spadek użyty w czasie	Spadek użyty w związku z hospitaliz.	Kaszel	Hipotensja	Źródło
	Populacja ogólna						
Hospitalizacja – maksymalny spadek				-0,22			Ambrosy 2015
Griffiths 2014	0,718	0,714	0	-0,077	0	0	Griffiths 2014

a) obliczone jako różnica w wartościach użyteczności bazowej i po 1 roku mierzona według szwedzkiego EQ-5D

## 3.7. Koszty

### 3.7.1. Koszty leków

Koszty leków zostały oszacowane na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 roku [2]. Od 1 lipca 2016 roku obowiązywać będzie nowe obwieszczenie MZ. Zgodnie z projektem obwieszczenia nastąpią jedynie nieznaczne zmiany w zakresie niektórych spośród uwzględnionych w analizie leków [59]. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami do analiz ekonomicznych [11] informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku.

#### 3.7.1.1. SAC/VAL

Cenę preparatu Entresto® uzyskano od Zamawiającego. Założono, że SAC/VAL finansowany będzie w ramach osobnej grupy limitowej. Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [12] w niniejszej analizie przyjęto, że preparat Entresto® finansowany będzie na zasadzie [REDACTED]

[REDACTED] Uzasadnienie wyboru opakowania limitowego przedstawiono w analizie wpływu na budżet w rozdz. 2.10.1.1 [60].

Ceny opakowań preparatu Entresto® wraz z poziomem odpłatności NFZ przedstawiono w poniższej tabeli ([REDACTED]).

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



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

[Redacted]

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

W kolejnej tabeli ([Redacted]) podsumowano dzienny koszt stosowania preparatu Entresto®.

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

[REDACTED]

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

### 3.7.1.2. ACEi

Koszty ACEi zostały oszacowane na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 roku [2] oraz danych NFZ dotyczących wielkości sprzedaży w okresie od marca 2015 do lutego 2016 [3].

Dawkowanie ACEi określono w następujący sposób:

- Dawkowanie enalaprylu określono na podstawie badania PARADIGM-HF (18,9 mg / dzień). Zalecana dawka dobową w charakterystyce produktu leczniczego [61] oraz badaniu Rywik 2008 [62] wynosi 20 mg / dzień. Przyjęcie w analizie niższej dawki stanowi podejście konserwatywne.
- Dawkowanie pozostałych ACEi określono na podstawie ChPL. W przypadku gdy w ChPL dopuszczalne były różne schematy dawkowania średnią dawkę określono konserwatywnie jako minimalną spośród wartości DDD [63] i wartości zalecanych dawek raportowanych w badaniu Rywik 2008 [62].

Zestawienie danych kosztowych wraz z zalecanym dawkowaniem przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 25).

**Tabela 25.**  
Koszty ACEi wg dawki zalecanej

Substancja	Zalecana dawka dobową	Dawkowanie - źródło	Średnia cena za dawkę dobową – obwieszczenie MZ		Średnia cena za dawkę dobową - DGL
			Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa NFZ
Benazepryl	7,5 mg	Minimalna wartość z DDD i Rywik 2008 [62]	0,08 zł	0,58 zł	0,09 zł
Cilazapryl	2,5 mg	ChPL, DDD	0,07 zł	0,50 zł	0,08 zł
Enalapryl	18,9 mg	PARADIGM-HF	0,14 zł	0,36 zł	0,14 zł
Lisinopryl	10 mg	Minimalna wartość z DDD i Rywik 2008 [62]	0,07 zł	0,38 zł	0,08 zł
Perindopryl	4 mg	ChPL, DDD	0,08 zł	0,54 zł	0,09 zł
Chinapryl	10 mg	Minimalna wartość z DDD i Rywik 2008 [62]	0,05 zł	0,34 zł	0,05 zł
Ramipryl	2,5 mg	Minimalna wartość z DDD i Rywik 2008 [62]	0,08 zł	0,19 zł	0,08 zł
<b>Średnia</b>			<b>0,078 zł</b>	<b>0,248 zł</b>	<b>0,081 zł</b>

W ramach analizy podstawowej uwzględniono koszt enalaprylu (jako komparatora w niniejszej analizie). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo następujące warianty:

- średni koszt ACEi,
- minimalny koszt ACEi,
- koszt ENA na podstawie DGL.

**Tabela 26.**  
Koszty ACEi – dane przyjęte w analizie

Wariant	Średnia cena za dawkę dobową	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
<b>Analiza podstawowa</b>	0,14 zł	0,36 zł
<b>Analiza wrażliwości – średnia</b>	0,078 zł	0,248 zł
<b>Analiza wrażliwości – minimum</b>	0,05 zł <sup>a</sup>	0,19 zł <sup>b</sup>
<b>Analiza wrażliwości – DGL</b>	0,14 zł	– <sup>c</sup>

a) chinapryl; b) ramipryl; c) na podstawie DGL możliwe jest jedynie określenie wydatków NFZ

### 3.7.1.3. ARB

W ramach jednego z wariantów analizy wrażliwości uwzględniono możliwość przerywania terapii. Założono, że pacjenci po przerwaniu leczenia lekami ACEi stosują leki z grupy ARB. Koszty ARB zostały oszacowane na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 roku [2] oraz danych dotyczących wielkości sprzedaży w okresie od marca 2015 do lutego [3]. Koszty ARB zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 27).

Tabela 27.  
Koszty ARB

Substancja	Dawka (DDD)	Średnia cena za dawkę dobową	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Kandesartan	8	0,33 zł	0,55 zł
Eprosartan	600	0,33 zł	2,22 zł
Irbesartan	150	0,33 zł	0,62 zł
Losartan	50	0,32 zł	0,55 zł
Telmisartan	40	0,33 zł	0,49 zł
Walsartan	80	0,33 zł	0,57 zł
<b>Średnia</b>		0,33 zł	0,53 zł

### 3.7.1.4. Pozostałe leki

Dodatkowo w analizie uwzględnione zostały koszty następujących leków:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- Digoksylna,
- Leki wpływające na gospodarkę lipidową,
- Furosemid,
- Doustne leki przeciwplatekcyjne,
- Leki przeciwzakrzepowe,
- Amiodaron.

W oryginalnym modelu dodatkowo uwzględniono koszt aspiryny. W Polsce aspiryna nie jest refundowana [2], dlatego jej koszt nie został uwzględniony w niniejszej analizie.

Koszty wyżej wymienionych leków określono na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 roku [2] oraz danych dotyczących wielkości sprzedaży w okresie od marca 2015 do lutego 2016 [3] [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

Dla pozostałych grup leków nie odnaleziono aktualnych badań prezentujących dane dotyczące dawkowania oraz częstości stosowania poszczególnych preparatów.

Dawkowanie leków określono na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych. W przypadku gdy w ChPL dopuszczalne były różne schematy dawkowania średnią dawkę określono na podstawie DDD. [REDACTED]

Szczegółowe informacje umieszczono w poniższej tabeli (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
Koszty dodatkowych leków w modelu

Leki	Grupy limitowe	Średni koszt dawki dobowej	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Digoksyna	28.0	0,00 zł	0,10 zł
Leki wpływające na gospodarkę lipidową	46.0, 47.0	0,22 zł	0,51 zł
Furosemid	37.0	0,01 zł	0,12 zł
Doustne leki przeciwłytkowe	23.1, 23.2	0,66 zł	1,06 zł
Leki przeciwzakrzepowe	21.0	0,14 zł	0,32 zł
Amiodaron	31.0	0,28 zł	0,40 zł

Częstość stosowania leków określono zgodnie z danymi przyjętymi w oryginalnym modelu. Częstości te odpowiadają charakterystyce pacjentów badania PARADIGM-HF.

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono częstości stosowania raportowane w publikacji Strabuzińska-Migaj 2015 [64] (ESC-HF Pilot Study), zgodnie z obliczeniami przeprowadzonymi w ramach analizy wpływu na budżet [60]. Zestawienie danych przyjętych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 30).

**Tabela 30.**  
**Odsetek pacjentów z niewydolnością serca stosujących poszczególne leki oraz miesięczne koszty leków**

Lek	Odsetek pacjentów stosujących dany lek			Miesięczny koszt stosowania	
	PARADIGM-HF – analiza podstawowa	PARADIGM-HF – analiza wrażliwości	ESC-HF Pilot Study – analiza wrażliwości	Persp. NFZ	Persp. NFZ + pacjent
■	■	■	100% <sup>a</sup>	3,77 zł	14,30 zł
■	■	■	100% <sup>a</sup>	5,04 zł	10,23 zł
Digoksyne	■	■	30%	0,00 zł	2,97 zł
Leki wpływające na gospodarkę lipidową	■	■	65%	6,65 zł	15,55 zł
Diuretyki	■	■	88%	0,41 zł	3,66 zł
Leki przeciwzakrzepowe	■	■	0%	4,27 zł	9,68 zł
Leki przeciwplatekcyjne	■	■	67%	19,99 zł	32,31 zł
Amiodaron	■	■	9%	8,78 zł	12,03 zł
Średni miesięczny koszt na pacjenta (persp. NFZ)	13,23 zł	15,75 zł	26,69 zł	–	–
Średni miesięczny koszt na pacjenta (persp. NFZ + pacjent)	37,27 zł	42,78 zł	59,75 zł	–	–

a) odsetek zmieniono zgodnie z założeniami populacji docelowej analiz

### 3.7.2. Hospitalizacja

Hospitalizacje z powodu niewydolności serca można podzielić na 3 typy: te, w których pacjenci poddawani są zabiegom chirurgicznym, te w których pacjenci poddawani są innym zabiegom (niechirurgicznym) oraz pozostałe hospitalizacje. Na podstawie danych z badania PARADIGM-HF obliczono odsetki pacjentów poddawanych każdemu z powyższych typów hospitalizacji (Tabela 31).

**Tabela 31.**  
**Prawdopodobieństwo hospitalizacji pacjenta wg typów**

Typ hospitalizacji	Odsetek pacjentów
Zabiegi chirurgiczne	■
Pozostałe zabiegi	■
Pozostałe hospitalizacje	■

Do oszacowania kosztów hospitalizacji wykorzystano dane pochodzące z badania PARADIGM-HF na temat przyczyn i prawdopodobieństw hospitalizacji pacjentów z niewydolnością serca. W celu ich wyceny skorzystano ze statystyk NFZ dotyczących grup JGP w 2015 roku [65], skąd dobierano najbardziej odpowiednie procedury do każdego wskazania. W przypadku, kiedy do jednego wskazania dopasowano więcej grup, koszt wskazania obliczano jako średnią ważoną liczebnością grup. Tam gdzie było to możliwe, za liczebność grupy przyjmowano tylko liczbę pacjentów z danym wskazaniem.

W przypadku *Transplantacji serca* oraz procedur związanych z operacjami zastawek (*Naprawa zastawki mitralnej, Wymiana zastawki mitralnej, Pozostałe operacje zastawek*) skorzystano z Zarządzenia nr 106/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [66].

W przypadku procedury *Transplantacja serca* przyjęto koszt świadczenia „Przeszczepienie / wspomaganie serca: wariant 1 - przeszczepienie serca” zgodnie z Zarządzeniem nr 106/2015/DSOZ.

W przypadku wskazań *Naprawa zastawki mitralnej, Wymiana zastawki mitralnej, Pozostałe operacje zastawek*, ze względu na brak szczegółowego określenia procedur w ramach tych wskazań, przypisano taki sam koszt dla każdego wskazania i przyjęto konserwatywnie, iż koszt ten będzie równy kosztowi świadczenia o najniższej wycenie, tj. „Operacje wad serca i aorty piersiowej ≥ 18 lat 9: wariant 1 - zabieg na sercu lub aorcie bez użycia leczniczego środka technicznego lub z użyciem leczniczego środka technicznego o wartości mniejszej od wartości zastawki mechanicznej”, zgodnie z Zarządzeniem nr 106/2015/DSOZ. Ponieważ hospitalizacja dla tej procedury wcześniej była rozliczana w ramach grupy JGP „Hospitalizacja do procedur MZ 8 i MZ 9”, długość hospitalizacji dla procedur operacji zastawek określono na 10 dni, zgodnie z medianą czasu pobytu dla tej grupy JGP za rok 2014 (dane dla 2015 roku niedostępne).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 32).

**Tabela 32.**  
**Koszty hospitalizacji**

Wskazanie	% <sup>a</sup>	kod JGP	Nazwa JGP	Liczebność grupy	Srednia wartość hospitalizacji
<b>Zabiegi chirurgiczne</b>					
<b>Pomostowanie aortalno-wieńcowe</b>	■	E04	Pomostowanie naczyń wieńcowych z plastyką	293	40 818,73 zł
		E05	Pomostowanie naczyń wieńcowych > 69 r.ż. lub z pw	8489	25 286,19 zł
		E06	Pomostowanie naczyń wieńcowych < 70 r.ż. bez pw	3364	22 986,64 zł
		E07	Pomostowanie naczyń wieńcowych > 75 r.ż. i > 16 dni	262	34 159,73 zł

Wskazanie	% <sup>a</sup>	kod JGP	Nazwa JGP	Liczebność grupy	Średnia wartość hospitalizacji
<b>Naprawa zastawki mitralnej</b>	■	–	Operacje wad serca i aorty piersiowej ≥ 18 lat 9: wariant 1 - zabieg na sercu lub aorcie bez użycia leczniczego środka technicznego lub z użyciem leczniczego środka technicznego o wartości mniejszej od wartości zastawki mechanicznej	–	17 984,00 zł
<b>Wymiana zastawki mitralnej</b>	■	–	Operacje wad serca i aorty piersiowej ≥ 18 lat 9: wariant 1 - zabieg na sercu lub aorcie bez użycia leczniczego środka technicznego lub z użyciem leczniczego środka technicznego o wartości mniejszej od wartości zastawki mechanicznej	–	17 984,00 zł
<b>Pozostałe operacje zastawek</b>	■	–	Operacje wad serca i aorty piersiowej ≥ 18 lat 9: wariant 1 - zabieg na sercu lub aorcie bez użycia leczniczego środka technicznego lub z użyciem leczniczego środka technicznego o wartości mniejszej od wartości zastawki mechanicznej	–	17 984,00 zł
<b>Inne zabiegi kardiologiczne</b>	■	E02	Inne zabiegi kardiologiczne > 17 r.ż.	–	29 036,84 zł
<b>Wszczepianie urządzenia wspomagającego pracę komór serca (VAD)</b>	■	E02	Inne zabiegi kardiologiczne > 17 r.ż.	–	29 036,84 zł
<b>Transplantacja serca</b>	■		Przeszczerpienie / wspomaganie serca: wariant 1 - przeszczepienie serca	–	139 672,00 zł
■					
<b>Implantacja kardiowertera - defibrylatora</b>	■	E34	Wszczepienie/ wymiana kardiowertera-defibrylatora jedno-/ dwujamowego	–	26 964,30 zł
<b>Rozrusznik serca (dwujamowy, z opcją defibrylacji)</b>	■	E36	Wszczepienie/ wymiana CRT-D > 17 r.ż.	–	40 365,31 zł
<b>Rozrusznik serca (dwukomorowy, bez opcji defibrylacji)</b>	■	E33	Wszczepienie/ wymiana układu z funkcją resynchronizującą serca (CRT)	–	16 959,04 zł
<b>Rozrusznik serca (konwencjonalny)</b>	■	E31	Wszczepienie/ wymiana rozrusznika jednojamowego	7750	6 360,66 zł
		E32	Wszczepienie/ wymiana rozrusznika dwujamowego	21555	7 847,10 zł
<b>Angioplastyka wieńcowa (od 2 stentów)</b>	■	E20	Angioplastyka wieńcowa z implantacją nie mniej niż 2 stentów DES	11799	15 731,45 zł
		E24	Angioplastyka z implantacją nie mniej niż dwóch stentów lub wielonaczyniowa	295	8 694,32 zł
<b>Przeszkórna interwencja wieńcowa (1 stent)</b>	■	E23	Angioplastyka wieńcowa z implantacją jednego stentu DES	27083	12 974,48 zł
		E25	Angioplastyka z zastosowaniem jednego stentu i inne zabiegi	902	6 694,88 zł
		E26	Angioplastyka wieńcowa balonowa	2941	5 181,64 zł



Wskazanie	% <sup>a</sup>	kod JGP	Nazwa JGP	Liczebność grupy	Średnia wartość hospitalizacji
Niewydolność serca	■	E52	Zaawansowana niewydolność krążenia	16222	5 171,43 zł
		E53	Niewydolność krążenia > 69 r.ż. lub z pw	138332	2 753,53 zł
		E54	Niewydolność krążenia < 70 r.ż. bez pw	20190	2 155,04 zł
Zapalenie płuc	■	D18	Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	44126	4 443,62 zł
		D47	Zapalenie płuc z pw	11901	2 419,05 zł
		D48	Zapalenie płuc bez pw	26843	1 721,58 zł
Migotanie przedsionków	■	E61	Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. lub z pw	38045	1 633,90 zł
		E62	Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	29045	798,24 zł
Częstoskurcz komorowy	■	E61	Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. lub z pw	965	1 633,90 zł
		E62	Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	696	798,24 zł
Udar mózgu	■	A48	Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	48412	8 993,34 zł
		A49	Udar mózgu - leczenie > 3 dni	19748	4 542,90 zł
		A50	Udar mózgu - leczenie	13602	3 237,11 zł
		A51	Udar mózgu - leczenie trombolityczne > 7 dni w oddziale udarowym	6522	13 232,73 zł
Ostry zawał mięśnia sercowego	■	E16	OZW > 69 r.ż. lub z pw	3108	2 786,81 zł
		E17	OZW < 70 r.ż.	963	1 748,83 zł
		E18	OZW bez uniesienia ST	8604	1 854,60 zł
Dusznicza bolesna	■	E56	Choroba niedokrwienna serca > 69 r.ż. lub z pw	5910	2 042,92 zł
		E57	Choroba niedokrwienna serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	5636	1 511,45 zł
		E16	OZW > 69 r.ż. lub z pw	6535	2 786,81 zł
		E17	OZW < 70 r.ż.	4160	1 748,83 zł
Omdlenie	■	E71	Omdlenie i zapaść	–	1 299,07 zł
Niekardiologiczny ból klatki piersiowej	■	E72	Nieinwazyjna diagnostyka bólu w klatce piersiowej > 17 r.ż.	–	480,09 zł
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	■	D46	POChP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego	–	2 029,54 zł
Niewydolność nerek	■	L82	Ostra niewydolność nerek	30853	4 900,39 zł
		L83	Przewlekła niewydolność nerek	21066	2 168,91 zł
Duszność	■	D37	Inne choroby układu oddechowego	–	1 819,14 zł
Przemijający atak niedokrwienny	■	A46	Przemijające niedokrwienie mózgu	12330	1 915,28 zł
		A47	Przemijające niedokrwienie mózgu - rozszerzona diagnostyka	30416	3 867,99 zł
Zakażenie dróg moczowych	■	L07	Zakażenia nerek lub dróg moczowych	–	1 397,10 zł

Wskazanie	% <sup>a</sup>	kod JGP	Nazwa JGP	Liczebność grupy	Średnia wartość hospitalizacji
Anemia	■	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	10153	4 732,64 zł
		S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	15650	1 587,27 zł
		S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	5424	496,75 zł

a) odsetek pacjentów w danym wskazaniu.

Ostatecznie do analizy przyjęto średni koszt hospitalizacji równy ■■■■■■

Ze względu na potencjalne różnice w kryteriach i warunkach hospitalizacji między państwami w ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ uwzględnienia kosztów hospitalizacji na wyniki analizy.

### 3.7.3. Monitorowanie choroby

Koszty monitorowania HF określono na podstawie publikacji Czech 2013 [67], w której przeprowadzono badanie kosztów związanych z HF na podstawie danych z 400 ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej, 396 klinik specjalistycznych i 259 szpitali. W ramach monitorowania terapii uwzględniono następujące kategorie kosztowe

- wizyty ambulatoryjne,
- wizyty domowe,
- badania ambulatoryjne.

W poniższej tabeli (Tabela 33) zestawiono uwzględnione koszty.

**Tabela 33.**  
Koszty monitorowania HF

Kategoria	Roczny koszt [zł]
Wizyty ambulatoryjne	362,88
Wizyty domowe	70,17
Badania ambulatoryjne	18,02
<b>Razem</b>	<b>451,07</b>

Oszacowany roczny koszt monitorowania wynosi 451,07 zł, a zatem koszt miesięczny monitorowania choroby wynosi 37,59 zł. W związku z tym, że dostępne dane są aktualne na rok 2011, do szacowania kosztów monitorowania uwzględniono wpływ inflacji do końca 2015 roku [68] (Tabela 34).

**Tabela 34.**  
**Koszty monitorowania HF z uwzględnieniem inflacji**

Inflacja	2011	2012	2013	2014	2015
Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych	100,0%	103,2%	101,8%	100,2%	101,9%
Miesięczny koszt monitorowania HF	37,59 zł	38,79 zł	39,49 zł	39,57 zł	40,32 zł

### 3.7.4. Zdarzenia niepożądane

W analizie uwzględniono 2 zdarzenia niepożądane, tj. niedociśnienie i kaszel. Dodatkowo rozważano również uwzględnienie następujących zdarzeń niepożądanych: choroby serca, zawroty głowy i hipokaliemia (por. rozdz. 3.3).

#### 3.7.4.1. Niedociśnienie

W celu wyznaczenia kosztu leczenia epizodu związanego z niedociśnieniem uwzględniono jedynie koszt hospitalizacji. W analizie nie uwzględniono kosztów leków, ponieważ u pacjentów z ciężką niewydolnością serca stosuje się leki przeciwnadciśnieniowe, których dawkę po wystąpieniu niedociśnienia należy dostosować. Dodatkowo niedociśnienie występujące w przypadku stosowania SAC/VAL w większości przypadków jest niedociśnieniem objawowym wynikającym z hipowolemii. Należy zatem rozważyć dostosowanie dawki leków moczopędnych (odwadniających pacjenta), skorygować niedobór sodu i (lub) płynów. [69]

Przyjęto, że koszty dodatkowych procedur diagnostycznych oraz koszty wizyt ambulatoryjnych pohospitalizacyjnych monitorujących stan pacjenta są uwzględnione w kosztach monitorowania terapii preparatem Entresto®, nie zostały więc uwzględnione oddzielnie.

Wyznaczono koszt hospitalizacji związanej z leczeniem niedociśnienia. W tym celu wykorzystano Zarządzenie nr 23/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 kwietnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne [70], rozpatrywano grupy JGP odpowiadające niedociśnieniu (Tabela 35).

**Tabela 35.**  
**Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym w leczeniu niedociśnienia**

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
5.51.01.0005077	E77	Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż.	53	23	4
5.51.01.0005071	E71	Omdlenie i zapaść	27	15	3

Koszt hospitalizacji oszacowano wykorzystując dane dotyczące liczby hospitalizacji w ciągu roku według katalogu JGP [65] dla danej grupy w odpowiednim wskazaniu (Tabela 36).

**Tabela 36.**  
**Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu niedociśnienia**

Nazwa JGP	Rozpoznanie	Czas trwania pojedynczej hospitalizacji (mediana)	Liczba hospitalizacji w ciągu roku	Koszt hospitalizacji/epizod
Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż.	Niedociśnienie tętnicze, nie określone	5	1478	2 756,00 zł
Omdlenie i zapaść	Niedociśnienie tętnicze ortostatyczne	3	355	1 404,00 zł
<b>Średni koszt</b>				<b>2 494,16 zł</b>

### 3.7.4.2. Kaszel

Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących zużycia zasobów w przypadku kaszlu, odstąpienia od oszacowania kosztu tego zdarzenia. Przyjęte podejście jest konserwatywne, ze względu na wyższą częstość występowania kaszlu u pacjentów leczonych ENA.

### 3.7.4.3. Inne zdarzenia niepożądane

W celu zbadania wpływu pozostałych rozważanych zdarzeń niepożądanych na wyniki oszacowano również koszty leczenia tych zdarzeń.

Dla chorób serca przyjęto maksymalny koszt spośród grup JGP zawartych w katalogu E – Choroby serca, tj. dla grupy E36 – Wszczepienie/ wymiana CRT-D > 17 r.ż. [70].

Dla zawrotów głowy uwzględniono jedną wizytę ambulatoryjną (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu) oraz wykorzystanie jednego opakowania preparatu Torecan.

Dla hipokaliemii uwzględniono jedną wizytę ambulatoryjną (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu) oraz wykorzystanie jednego opakowania preparat spośród produktów do doustnej suplementacji potasu.

Zestawienie oszacowanych kosztów przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 37). Średni koszt na pacjenta z uwzględnieniem częstości występowania poszczególnych zdarzeń jest nieznaczący.

**Tabela 37.**  
**Średnie koszty zdarzeń niepożądanych**

Zdarzenie	Koszt	Średni koszt na pacjenta (z uwzgl. częstości)	
		SAC/VAL	ENA
Niedociśnienie	2 494,16	13,06	8,71

Zdarzenie	Koszt	Średni koszt na pacjenta (z uwzgl. częstości)	
		SAC/VAL	ENA
Choroby serca	39 988,00	19,99	13,33
Zawroty głowy	52,40	0,13	0,10
Hipokaliemia	42,55	0,05	0,04

## 4. WYNIKI

### 4.1. Populacja ogólna

#### 4.1.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

Zestawienie wyników oceny klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.  
Wyniki oceny klinicznej – populacja ogólna

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

#### 4.1.2. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

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

#### 4.1.3. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + pacjent

[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]	[Redacted]

[Redacted text block]



[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

#### 4.1.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości

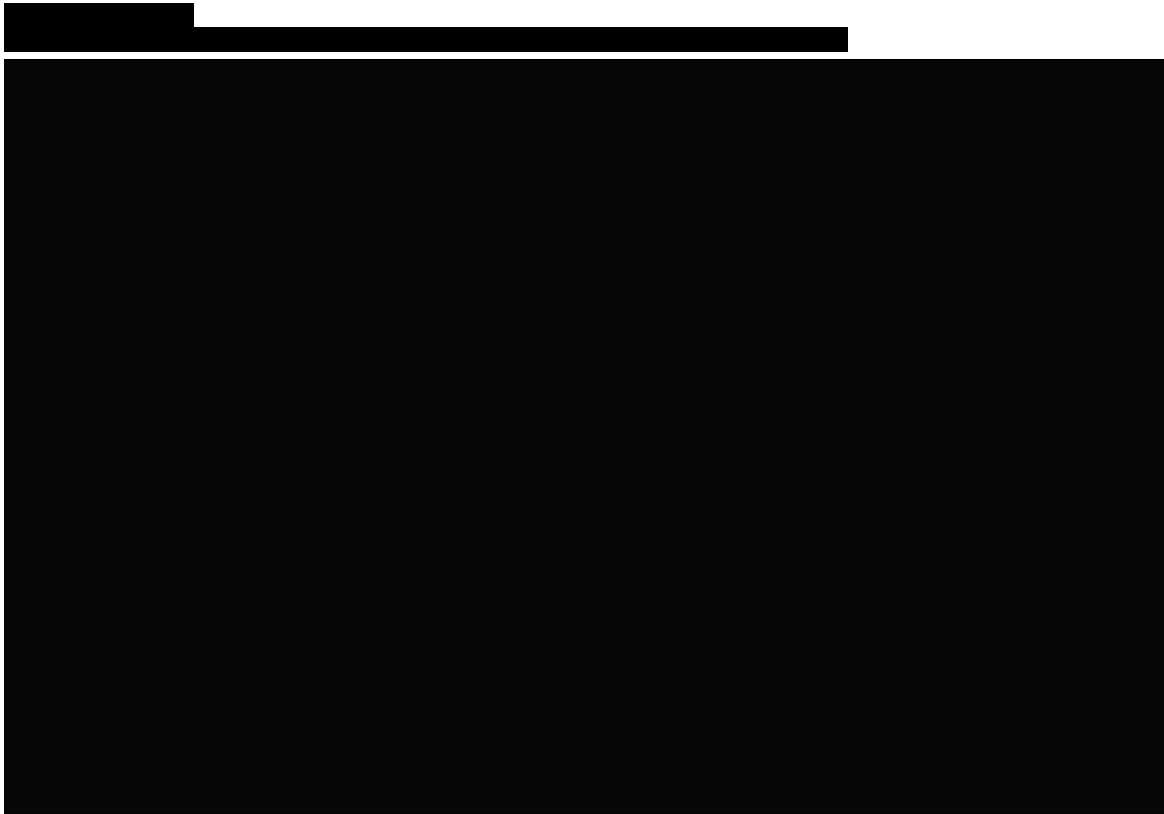
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 4.2.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

Zestawienie wyników oceny klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 49).

**Tabela 49.**  
**Wyniki oceny klinicznej – pacjenci**



**4.2.2. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ**

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

#### 4.2.3. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text]



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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

#### 4.2.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

### 5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 60.  
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1a		5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	
1b	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
1c		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
2a		Dane na podstawie Berg 2015 (Tabela 20)	
2b		Minimalna wartość bazowa (Tabela 20)	
2c	Użyteczności (na podstawie badania PARADIGM-HF, Tabela 20)	Spadek użyteczności związany z hospitalizacją – minimalna wartość (Tabela 20)	W ramach analizy podstawowej wykorzystano dane pochodzące bezpośrednio z badania PARADIGM-HF w celu zachowania spójności między oceną jakości życia i efektywnością leczenia. W analizie wrażliwości przeanalizowano alternatywne dane zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego.
2d		Spadek użyteczności związany z hospitalizacją – maksymalna wartość (Tabela 20)	
2e		Dane na podstawie Griffiths 2014 (Tabela 20)	
3a	Śmiertelność niezwiązana z układem sercowo-naczyniowym (tablice trwania życia, Tabela 12)	SMR = 2 (rozd. 3.4)	U pacjentów z HF częściej mogą występować choroby współistniejące i w konsekwencji śmiertelność niezwiązana z układem sercowo-naczyniowym może być wyższa niż w populacji ogólnej. W związku z tym, w ramach analizy wrażliwości przyjęto alternatywne warianty.
3b		SMR = 3 (rozd. 3.4)	
3c		Dane z badania PARADIGM-HF (rozd. 3.4)	
4a	Czas utrzymywania się efektów zdrowotnych (dożywno, rozdz. 3.2)	5 lat (rozd. 3.2)	Mediana czasu obserwacji w badaniu PARADIGM-HF wyniosła 27 miesięcy. Ze względu na brak danych długoterminowych założono, że efekt terapeutyczny związany z terapią SAC/VAL utrzymuje się dożywno. W ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ tego założenia na wyniki analizy.
4b		10 lat (rozd. 3.2)	
5	Uwzględnienie przerywania leczenia (nieuwzględnione, rozdz. 3.5)	Uwzględnione (rozd. 3.5)	W analizie podstawowej nie uwzględniono przerywania leczenia ze względu na brak możliwości wiarygodnego modelowania kolejnej linii leczenia. W ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ tego założenia na wyniki analizy.
6	Horyzont analizy (dożywno, rozdz. 2.6)	Mediana czasu przeżycia dla terapii SAC/VAL (8 lat, rozdz. 2.6)	W analizie podstawowej przyjęto horyzont zgodnie z wytycznymi AOTMiT. W celu określenia wpływu przyjętego założenia na wyniki w analizie wrażliwości uwzględniono krótszy horyzont czasowy.
7a	Koszty ACEi (koszt)	Średni koszt ACEi (Tabela 26)	Komparatorem w niniejszej analizie jest ENA

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
7b	ENA na podstawie obwieszczenia MZ, Tabela 26)	Minimalny koszt ACEi (Tabela 26)	jako przedstawiciel grupy ACEi. W analizie podstawowej uwzględniono koszt ENA. W ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ uwzględnienia kosztów wszystkich ACEi.
7c		Koszt ENA zgodny z aktualnym komun katem NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań (Tabela 26)	Rzeczywiste ceny leków stosowanych w programie lekowym mogą się różnić od tych podawanych w Obwieszczeniu MZ
8	Koszt SAC/VAL (cena za opak. 56 x 49 mg/51 mg i 56 x 97 mg/103 mg rozdz. <b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</b> )	Cena za opak. 28 x 24 mg/26 mg, (rozd. <b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</b> )	Większość pacjentów stosuje opakowania 56 x 49 mg/51 mg i 56 x 97 mg/103 mg, stąd ich koszt został uwzględniony w analizie podstawowej. W celu uwzględnienia faktu stosowania niższej dawki SAC/VAL przez niektórych pacjentów w analizie wrażliwości uwzględniono koszt opakowania 28 x 24 mg/26 mg.
9a	Częstość stosowania BB i MRA przez pacjentów (zgodne z badaniem PARADIGM-HF, Tabela 30)	Częstość stosowania BB: 100% Częstość stosowania MRA: 100% (Tabela 30)	W analizie podstawowej przyjęto częstość zgodną z badaniem PARADIGM-HF, w analizie wrażliwości przyjęto, że wszyscy pacjenci stosują BB i MRA, zgodnie z definicją populacji docelowej)
9b		Częstość stosowania leków uzupełniających zgodnie z badaniem ESC-HF Pilot Study (Tabela 30)	Alternatywne dane dotyczące częstości stosowania leków uzupełniających – dane dla polskiej populacji.
10	Sposób modelowania (modelowanie kohortowe, rozdz. 2.2.1)	Modelowanie na podstawie charakterystyk pojedynczych pacjentów (rozd. 2.2.1)	Zgodnie z wytycznymi NICE Decision Support Unit oraz uwagami z analizy dla SAC/VAL ocenianej przez NICE w analizie podstawowej przyjęto modelowanie kohortowe. W analizie wrażliwości testowano wpływ tego założenia na wyniki.
11	Koszty hospitalizacji (██████████), rozdz. 3.7.2)	Nie uwzględnione (rozd. 3.7.2)	Ze względu na potencjalne różnice w kryteriach i warunkach hospitalizacji między państwami zbadano wpływ uwzględnienia kosztów hospitalizacji na wyniki analizy.





Lp	Wskazania do stosowania					Dane kliniczne							Wskazania do stosowania					
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1																		
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		
9																		
10																		
11																		
12																		
13																		
14																		
15																		
16																		
17																		
18																		
19																		
20																		
21																		
22																		
23																		
24																		
25																		
26																		
27																		
28																		
29																		
30																		
31																		
32																		
33																		
34																		
35																		
36																		
37																		
38																		
39																		
40																		
41																		
42																		
43																		
44																		
45																		
46																		
47																		
48																		
49																		
50																		
51																		
52																		
53																		
54																		
55																		
56																		
57																		
58																		
59																		
60																		
61																		
62																		
63																		
64																		
65																		
66																		
67																		
68																		
69																		
70																		
71																		
72																		
73																		
74																		
75																		
76																		
77																		
78																		
79																		
80																		
81																		
82																		
83																		
84																		
85																		
86																		
87																		
88																		
89																		
90																		



Lp	Wskazania do stosowania					Dane kliniczne							Wskazania do stosowania			
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
11																
12																
13																
14																
15																
16																
17																
18																
19																
20																
21																
22																
23																
24																
25																
26																
27																
28																
29																
30																
31																
32																
33																
34																
35																
36																
37																
38																
39																
40																
41																
42																
43																
44																
45																
46																
47																
48																
49																
50																
51																
52																
53																
54																
55																
56																
57																
58																
59																
60																
61																
62																
63																
64																
65																
66																
67																
68																
69																
70																
71																
72																
73																
74																
75																
76																
77																
78																
79																
80																
81																
82																
83																
84																
85																
86																
87																
88																
89																
90																
91																
92																
93																
94																
95																
96																
97																
98																
99																
100																

Kod	Kategoria 1					Kategoria 2							Kategoria 3		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1															
2															
3															
Kategoria 4															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															
14															
15															
16															
17															
18															
19															
20															
21															
22															
23															
24															
25															
26															
27															
28															
29															
30															
31															
32															
33															
34															
35															
36															
37															
38															
39															
40															
41															
42															
43															
44															
45															
46															
47															
48															
49															
50															
51															
52															
53															
54															
55															
56															
57															
58															
59															
60															
61															
62															
63															
64															
65															
66															
67															
68															
69															
70															
71															
72															
73															
74															
75															
76															
77															
78															
79															
80															
81															
82															
83															
84															
85															
86															
87															
88															
89															
90															
91															
92															
93															
94															
95															
96															
97															
98															
99															
100															

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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







Grupa	Grupa 1					Grupa 2					Grupa 3				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															
14															
15															
16															
17															
18															
19															
20															
21															
22															
23															
24															
25															
26															
27															
28															
29															
30															
31															
32															
33															
34															
35															
36															
37															
38															
39															
40															
41															
42															
43															
44															
45															
46															
47															
48															
49															
50															
51															
52															
53															
54															
55															
56															
57															
58															
59															
60															
61															
62															
63															
64															
65															
66															
67															
68															
69															
70															
71															
72															
73															
74															
75															
76															
77															
78															
79															
80															
81															
82															
83															
84															
85															
86															
87															
88															
89															
90															
91															
92															
93															
94															
95															
96															
97															
98															
99															
100															

Lp	Grupa 1					Grupa 2					Grupa 3				
	Wzrost	Waga	CI	CI	CI	Wzrost	Waga	CI	CI	CI	Wzrost	Waga	CI	CI	CI
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															
14															
15															
16															
17															
18															
19															
20															

[Redacted]

Lp	Grupa 1					Grupa 2					Grupa 3				
	Wzrost	Waga	CI	CI	CI	Wzrost	Waga	CI	CI	CI	Wzrost	Waga	CI	CI	CI
[Redacted]															

	Kryteria włączenia					Kryteria wyłączenia									
	Wiek	Płeć	Waga	CI	FR	Wiek	Płeć	Waga	CI	FR	Wiek	Płeć	Waga	CI	FR
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															
14															
15															
16															
17															
18															
19															
20															
21															
22															
23															
24															
25															
26															
27															
28															
29															
30															
31															
32															
33															
34															
35															
36															
37															
38															
39															
40															
41															
42															
43															
44															
45															
46															
47															
48															
49															
50															
51															
52															
53															
54															
55															
56															
57															
58															
59															
60															
61															
62															
63															
64															
65															
66															
67															
68															
69															
70															
71															
72															
73															
74															
75															
76															
77															
78															
79															
80															
81															
82															
83															
84															
85															
86															
87															
88															
89															
90															
91															
92															
93															
94															
95															
96															
97															
98															
99															
100															

Lp	Imię i nazwisko pacjenta	Wiek		Sex	Zmierzona waga ciała	Ciężar choroby				Leczenie					
		lata	lat			skala	skala	skala	skala	skala	skala	skala	skala		
1															
2															
[Redacted]															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															
14															
15															
16															
17															
18															
19															
20															
21															
22															
23															
24															
25															
26															
27															
28															
29															
30															
31															
32															
33															
34															
35															
36															
37															
38															
39															
40															
41															
42															
43															
44															
45															
46															
47															
48															
49															
50															
51															
52															
53															
54															
55															
56															
57															
58															
59															
60															
61															
62															
63															
64															
65															
66															
67															
68															
69															
70															
71															
72															
73															
74															
75															
76															
77															
78															
79															
80															
81															
82															
83															
84															
85															
86															
87															
88															
89															
90															
91															
92															
93															
94															
95															
96															
97															
98															
99															
100															

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



### 5.3. Podsumowanie

Dla populacji ogólnej w przypadku perspektywy NFZ [REDAKTOWANE], w większości analizowanych wariantów ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności. Największy wpływ na wyniki mają:

- uwzględnienie 5-letniego czasu utrzymywania się efektów zdrowotnych (wzrost ICUR o 94% – scenariusz 4a),
- uwzględnienie 8-letniego horyzontu czasowego (wzrost ICUR o 91% – scenariusz 6),
- dyskontowanie – 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych (spadek ICUR o 31% – scenariusz 1c).

Dla populacji pacjentów [REDAKTOWANE] w przypadku perspektywy NFZ [REDAKTOWANE], w większości analizowanych wariantów ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności. Największy wpływ na wyniki mają:

- uwzględnienie 5-letniego czasu utrzymywania się efektów zdrowotnych (wzrost ICUR o 88% – scenariusz 4a),
- uwzględnienie 8-letniego horyzontu czasowego (wzrost ICUR o 84% – scenariusz 6),
- dyskontowanie – 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych (spadek ICUR o 30% – scenariusz 1c).

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

## 6. WALIDACJA

### 6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzone kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

### 6.2. Walidacja konwergencji

W ramach przeszukania analiz ekonomicznych zidentyfikowano 5 analiz oceniające kosztową efektywność SAC/VAL. W ramach walidacji konwergencji uwzględniono 3 spośród odnalezionych analiz (King 2016 [71], NICE 2016 [9], SMC 2016 [72]). Nie uwzględniono analizy CADTH 2016 [73] ze względu na brak danych dotyczących QALY w raporcie dotyczącym analizy oraz analizy Harrington 2016 [74] ze względu na brak danych dotyczących zastosowanej stopy dyskontowej. W przypadku analiz NICE 2016 oraz SMC 2016 wykorzystano ten sam model ekonomiczny co w niniejszej analizie.

Zgromadzone analizy kosztów-użyteczności przeanalizowano pod kątem zgodności definicji ocenianych populacji, porównanych interwencji i sposobu prezentacji wyników. Zestawienie uzyskanych wyników przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 67).

**Tabela 67.**  
Porównanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych

Interwencja	ΔQALY (dyskontowanie 3,5%)			ΔQALY (dyskontowanie 3,0%)	
	Niniejsza analiza	SMC 2016	NICE 2016	Niniejsza analiza	King 2016
SAC/VAL vs ENA / ACEi	0,48	0,42	0,42	0,50	0,76

Wyniki w zakresie QALY uzyskane w niniejszym modelu są zbliżone do wyników uzyskanych w modelach NICE i SMC. Różnice mogą wynikać z przyjęcia śmiertelności ogólnej specyficznej dla Polski. Nieco wyższą różnicę w wynikach stwierdzono w porównaniu z modelem King 2016, gdzie do modelu włączono pacjentów młodszych (60 lat vs 63,8 lat). Biorąc pod uwagę niższą wartość inkrementalnego QALY w niniejszym modelu, należy zaznaczyć, że uwzględniony model jest bardziej konserwatywny niż ten wykorzystany w ramach analizy King 2016.



### 6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna została przeprowadzana przez autorów oryginalnego modelu. Wyniki modelowania zostały porównane z danymi zidentyfikowanymi w wyniku przeglądu systematycznego – z modelem dla iwabradyny wykorzystanym w analizie ocenianej przez NICE. Porównano ramię ACEi z niniejszego modelu z ramieniem standardowego leczenia z modelu dla iwabradyny. Oszacowane QALY i lata życia są o ok. 20-25% wyższe w niniejszym modelu, co może wynikać z bardziej zaawansowanej populacji uwzględnionej w badaniu SHIFT, na podstawie którego wykonano model dla iwabradyny, np. w badaniu PARADGIM-HF było 25% pacjentów z HF w stopniu III/IV według skali NYHA, natomiast w badaniu SHIFT odpowiadający odsetek wynosił 52%. Model dla iwabradyny prognozuje również nieznacznie niższe przeżycie po 5 latach, a po 10 latach różnica ta wynosi już 12% (Tabela 68). Biorąc pod uwagę różnice w danych wejściowych i strukturze modelu stopień zgodności modeli wydaje się wystarczający.

**Tabela 68.**  
Porównanie wyników dla ramienia ACEi ze standardową terapią w modelu dla iwabradyny

	Standardowa terapia – model dla iwabradyny	ACEi – niniejszy model	Różnica bezwzględna	Różnica względna
<b>QALY</b>	3,99	4,97	0,98	25%
<b>Lata życia</b>	5,61	6,74	1,13	20%
<b>Przeżycie po 5 latach</b>	59%	65%	6%	10%
<b>Przeżycie po 10 latach</b>	22%	34%	12%	55%

## 7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

### Populacja ogólna

Różnica w efektach zdrowotnych między SAC/VAL i ENA wyniosła 0,48 QALY i 0,68 lat życia.

[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]

## Wnioski

[Redacted text block]

Mając na uwadze prognozę kosztów świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych przez NFZ w kontekście zmian demograficznych w Polsce, można wnioskować, iż SAC/VAL to warta rozważenia propozycja zmiany w leczeniu niewydolności serca, istotna zarówno z perspektywy pacjenta, jak i płatnika publicznego (NFZ). SAC/VAL daje bowiem nie tylko szansę na poprawę wyników leczenia pacjentów z niewydolnością serca, ale także wykazuje znaczną redukcją ogólnych kosztów ich leczenia z tym wskazaniem.

## 8. OGRANICZENIA

- Parametry dotyczące śmiertelności, częstości hospitalizacji oraz jakości życia określono na podstawie danych z badania PARADIGM-HF. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie dożywotnym konieczna była ich ekstrapolacja.
- Zużycie zasobów w zakresie hospitalizacji określono na podstawie badania PARADIGM-HF. Brak jest danych dotyczących udziałów poszczególnych hospitalizacji w Polsce.
- W modelu przyjęto upraszczające założenie, że pacjenci leczeni są SAC/VAL lub enalaprylem dożywotnie. Założenie to stanowi podejście konserwatywne.
- Śmiertelność z przyczyn niezwiązanych z układem sercowo-naczyniowym określono na poziomie jak w populacji ogólnej. W rzeczywistości śmiertelność pacjentów z HF może być wyższa. Analiza wrażliwości wskazuje, że wpływ przyjętego założenia na wyniki analizy jest niewielki.
- Założono, że częstość hospitalizacji jest stała w czasie. Założenie to jest spójne z innymi analizami ekonomicznymi dla HF [5, 6].
- Dawkowanie leków ACEi oraz innych leków stosowanych jako uzupełnienie terapii SAC/VAL lub ENA określono na stałym poziomie na podstawie ChPL lub DDD. Takie podejście stanowi uproszczenie i ma znikomy wpływ na wyniki analizy.
- Zdarzenia niepożądane uwzględnione w analizie zostały zawężone do zdarzeń dostępnych w oryginalnym modelu. Pominięto w związku z tym kilka zdarzeń niepożądanych, dla których stwierdzono istotne statystycznie różnice. Wpływ zdarzeń niepożądanych na wyniki analizy jest jednak znikomy. Ponadto nie uwzględniono kilku zdarzeń niepożądanych, których częstość jest istotnie statystycznie niższa dla terapii SAC/VAL, co stanowi podejście konserwatywne.
- Koszty niemedyczne oraz koszty pośrednie nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

## 9. DYSKUSJA

SAC/VAL jest pierwszym lekiem należącym do klasy inhibitorów neprylizyny i blokerów receptora angiotensynowego w leczeniu niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Pomimo porównania z klasą leków dostępną w postaci leków generycznych, SAC/VAL jest terapią efektywną kosztowo w porównaniu z ENA. Efektywność ta wynika z redukcji śmiertelności oraz częstości hospitalizacji u pacjentów stosujących SAC/VAL. Wyniki analizy są stabilne również przy modyfikacjach głównych założeń. [REDACTED]

Analizę przeprowadzono w dwóch populacjach pacjentów z przewlekłą HF ze zredukowaną frakcją wyrzutową lewej komory serca: w populacji ogólnej oraz w populacji pacjentów [REDACTED]

W celu oceny opłacalności SAC/VAL wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego prognozujący przebieg HF. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. W celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności parametry uwzględnione w modelu zostały określone na podstawie systematycznych przeszukań baz informacji medycznej. Warto zaznaczyć, że wykorzystany model został poddany ocenie przez inne agencje HTA, w tym NICE i SMC, gdzie oceniana interwencja uzyskała pozytywne rekomendacje.

W ramach analizy wykorzystano metodykę spójną z innymi analizami dla niewydolności serca, przy czym wykorzystano nowe podejście dotyczące sposobu modelowania jakości życia, polegające na ekstrapolacji użyteczności na podstawie trendu czasowego zaobserwowanego w badaniu PARADIGM-HF. Takie podejście wydaje się uzasadnione z klinicznego punktu widzenia, ponadto pozwala na spójne połączenie jakości życia z charakterystykami pacjentów i osiąganymi efektami zdrowotnymi. Należy również podkreślić, że wartości użyteczności oszacowane na podstawie badania PARADIGM-HF są spójne z danymi raportowanymi w innych publikacjach dotyczących jakości życia pacjentów z HF.

Kluczowym czynnikiem determinującym przewagę SAC/VAL nad ENA w zakresie efektów zdrowotnych jest zmniejszenie śmiertelności związanej z układem sercowo-naczyniowym, redukcja częstości hospitalizacji oraz zmniejszenie śmiertelności ogólnej. Uzyskane w badaniu PARADIGM-HF istotne statystycznie różnice w zakresie tych punktów końcowych przekładają się na dłuższe przeżycie w pełnym zdrowiu o niemal pół roku w przypadku terapii SAC/VAL.

W zakresie kosztów różnica między interwencjami wynika przede wszystkim z wyższego kosztu SAC/VAL w stosunku do ENA. Terapia z wykorzystaniem SAC/VAL wiąże się z oszczędnościami w zakresie kosztów hospitalizacji wynikającymi z redukcji częstości hospitalizacji u pacjentów stosujących SAC/VAL. Ze względu na wydłużenie długości życia pacjentów leczonych SAC/VAL (niezdyskontowane lata życia wyniosły 8,82 dla terapii SAC/VAL i 7,84 dla terapii ENA) terapia ta wiąże się z nieznacznie wyższymi kosztami w zakresie leków uzupełniających oraz monitorowania HF. Ponadto w przypadku pacjentów leczonych SAC/VAL oszacowano również wyższe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, co wynika jednak z konserwatywnego podejścia, w ramach którego uwzględniono jedynie te zdarzenia niepożądane, dla których stwierdzono istotnie statystycznie wyższą częstość u pacjentów leczonych SAC/VAL. Analizę kosztów przeprowadzono w oparciu o dane NFZ i MZ, przy czym w zakresie dawkowania leków uwzględniono dane z dostępnych publikacji dla Polski, charakterystyk produktów leczniczych oraz DDD.

Efektywność kosztowa dla SAC/VAL została uzyskana pomimo przyjęcia szeregu konserwatywnych założeń, w tym najbardziej konserwatywny model dla ekstrapolacji śmiertelności (model Gomperta), a także prawdopodobne niedoszacowanie kosztów hospitalizacji ze względu na nieuwzględnienie potencjalnych kosztów ponoszonych w kolejnych miesiącach po wielu interwencjach i procedurach.

Istotnym czynnikiem który nie został uwzględniony w niniejszej analizie jest koszt społeczny niewydolności serca. Zgodnie z raportem opracowanym w roku 2013 przez Instytut Organizacji Ochrony Zdrowia Uczelni Łazarskiego [75], w 2012 roku niewydolność serca stanowiła przyczynę wydania 17,9 tys. zaświadczeń lekarskich na łączną liczbę 355,1 tys. dni absencji chorobowej. Wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy poniesione w 2010 roku wyniosły ogółem 151,0 mln zł, z czego 134,5 mln zł to wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy, 14,3 mln zł – koszty absencji chorobowej, 1,1 mln zł - renty socjalne, 0,9 mln zł - świadczenia rehabilitacyjne oraz 91 tys. zł - rehabilitacja lecznicza. Niewydolność serca generuje zatem wysokie koszty niemedyce oraz koszty pośrednie. Nie zostały one uwzględnione w niniejszej analizie. W kontekście przeprowadzonej analizy ocenić należy, że objęcie refundacją preparatu Entresto® jest uzasadnione klinicznie i ekonomicznie. [REDACTED]

Mając na uwadze prognozę kosztów świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych przez NFZ w kontekście zmian demograficznych w Polsce, można wnioskować, iż SAC/VAL to warta rozważenia propozycja zmiany w leczeniu niewydolności serca, istotna zarówno z perspektywy pacjenta, jak i płatnika publicznego (NFZ). SAC/VAL daje, bowiem nie tylko szansę na poprawę wyników leczenia pacjentów z niewydolnością serca, ale także wykazuje znaczną redukcją ogólnych kosztów ich leczenia z tym wskazaniem.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████. Sakubitriil/walsartan w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Analiza kliniczna. ██████████.
2. Obwieszczenie z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016. Dostęp: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-z-dnia-25-kwietnia-2016-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-maja-2016/> (14.6.2016).
3. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/pl> (14.6.2016).
4. Trueman D, McMurray J, Cowie M, Cohen A, Briggs A, Taylor M, de Povourville G, Hancock E, Mumby-Croft J, Haroun R, Deschaseaux C. A New Cost-Effectiveness Modelling Approach in Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *ISPOR 18th Annual European Congress*; 2015; Mediolan, Włochy. .
5. (2012) Ivabradine for the Treatment of Chronic Heart Failure. Single Technology Appraisal. NICE.
6. Griffiths A, Paracha N, Davies A, Branscombe N, Cowie MR, Sculpher M. (2014) The cost effectiveness of ivabradine in the treatment of chronic heart failure from the U.K. National Health Service perspective. *Heart* 100(13):1031–1036.
7. Banka G, Heidenreich PA, Fonarow GC. (2013) Incremental cost-effectiveness of guideline-directed medical therapies for heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 61(13):1440–1446.
8. NICE Decision Support Unit. Technical Support Document 15: Cost-effectiveness modelling using patient-level simulation. Dostęp: [http://www.nicedsu.org.uk/Patientlevel-simulation-TSD\(2892880\).htm](http://www.nicedsu.org.uk/Patientlevel-simulation-TSD(2892880).htm) (15.6.2016).
9. Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction. NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA388/documents/committee-papers>.
10. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. (2014) Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 371(11):993–1004.
11. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
12. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z późn. zmianami Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. Dostęp: <http://dziennikustaw.gov.pl/DU/2011/s/122/696/1> (15.6.2016).
13. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 4 listopada 2015 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=1064> (15.6.2016).
14. Ahn SA, Jong P, Yusuf S, Bangdiwala SI, Pouleur HG, Rousseau MF. (2006) Early versus delayed enalapril in patients with left ventricular systolic dysfunction: impact on morbidity and mortality 15 years after the SOLVD trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47(9):1904–1905.
15. NICE Decision Support Unit. Technical Support Document 14: Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-Level Data. Dostęp: <http://www.nicedsu.org.uk/NICE%20DSU%20TSD%20Survival%20analysis.updated%20March%202013.v2.pdf> (15.6.2016).
16. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile M, Andersen K, Arango JL, Arnold JM, Bělohávek J, i in. (2015) Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 131(1):54–61.
17. Trwanie życia - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> (21.3.2016).
18. (2013) Rocznik Demograficzny. GUS Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2013,3,7.html>.
19. (2015) Rocznik Demograficzny 2015. GUS Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2015,3,9.html>.

20. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. (2012) Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD003040.
21. Alehagen U, Rahmqvist M, Paulsson T, Levin L-A. (2008) Quality-adjusted life year weights among elderly patients with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 10(10):1033–1039.
22. Ambrosy AP, Hernandez AF, Armstrong PW, Butler J, Dunning A, Ezekowitz JA, Felker GM, Greene SJ, Kaul P, McMurray JJ, Metra M, O'Connor CM, Reed SD, Schulte PJ, Starling RC, i in. (2015) The clinical course of health status and association with outcomes in patients hospitalized for heart failure: insights from ASCEND-HF. *Eur. J. Heart Fail.*
23. Austin J, Williams WR, Ross L, Hutchison S. (2008) Five-year follow-up findings from a randomized controlled trial of cardiac rehabilitation for heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15(2):162–167.
24. Austin J, Williams WR, Hutchison S. (2009) Multidisciplinary management of elderly patients with chronic heart failure: five year outcome measures in death and survivor groups. *Eur J Cardiovasc Nurs* 8(1):34–39.
25. Berg J, Lindgren P, Mejhert M, Edner M, Dahlström U, Kahan T. (2015) Determinants of Utility Based on the EuroQol Five-Dimensional Questionnaire in Patients with Chronic Heart Failure and Their Change Over Time: Results from the Swedish Heart Failure Registry. *Value Health* 18(4):439–448.
26. Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JGF. (2005) The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur. J. Heart Fail.* 7(2):243–251.
27. Cui Y, Doupe M, Katz A, Nyhof P, Forget EL. (2013) Economic evaluation of Manitoba Health Lines in the management of congestive heart failure. *Health Policy* 9(2):36–50.
28. de Rivas B, Permanyer-Miralda G, Brotons C, Aznar J, Sobreviela E. (2008) Health-related quality of life in unselected outpatients with heart failure across Spain in two different health care levels. Magnitude and determinants of impairment: the INCA study. *Qual Life Res* 17(10):1229–1238.
29. Eurich DT, Johnson JA, Reid KJ, Spertus JA. (2006) Assessing responsiveness of generic and specific health related quality of life measures in heart failure. *Health Qual Life Outcomes* 4:89.
30. Feeny D, Spritzer K, Hays RD, Liu H, Ganiats TG, Kaplan RM, Palta M, Fryback DG. (2012) Agreement about identifying patients who change over time: cautionary results in cataract and heart failure patients. *Med Decis Making* 32(2):273–286.
31. Göhler A, Geisler BP, Manne JM, Kosiborod M, Zhang Z, Weintraub WS, Spertus JA, Gazelle GS, Siebert U, Cohen DJ. (2009) Utility estimates for decision-analytic modeling in chronic heart failure—health states based on New York Heart Association classes and number of rehospitalizations. *Value Health* 12(1):185–187.
32. Havranek EP, McGovern KM, Weinberger J, Brocato A, Lowes BD, Abraham WT. (1999) Patient preferences for heart failure treatment: utilities are valid measures of health-related quality of life in heart failure. *J. Card. Fail.* 5(2):85–91.
33. Havranek EP, Simon TA, L'Italien G, Smitten A, Hauber AB, Chen R, Lapuerta P. (2004) The relationship between health perception and utility in heart failure patients in a clinical trial: results from an OVERTURE substudy. *J. Card. Fail.* 10(4):339–343.
34. Holland R, Rechel B, Stepien K, Harvey I, Brooksby I. (2010) Patients' self-assessed functional status in heart failure by New York Heart Association class: a prognostic predictor of hospitalizations, quality of life and death. *J. Card. Fail.* 16(2):150–156.
35. Iqbal J, Francis L, Reid J, Murray S, Denvir M. (2010) Quality of life in patients with chronic heart failure and their carers: a 3-year follow-up study assessing hospitalization and mortality. *Eur. J. Heart Fail.* 12(9):1002–1008.
36. Janssen DJA, Franssen FME, Wouters EFM, Schols JMGA, Spruit MA. (2011) Impaired health status and care dependency in patients with advanced COPD or chronic heart failure. *Qual Life Res* 20(10):1679–1688.
37. Jolly K, Taylor RS, Lip GYH, Davies M, Davis R, Mant J, Singh S, Greenfield S, Ingram J, Stubley J, Bryan S, Stevens A. (2009) A randomized trial of the addition of home-based exercise to specialist heart failure nurse care: the Birmingham Rehabilitation Uptake Maximisation study for patients with Congestive Heart Failure (BRUM-CHF) study. *Eur. J. Heart Fail.* 11(2):205–213.
38. Kirsch J, McGuire A. (2000) Establishing health state valuations for disease specific states: an example from heart disease. *Health Econ* 9(2):149–158.
39. Kraai IH, Vermeulen KM, Luttik MLA, Hoekstra T, Jaarsma T, Hillege HL. (2013) Preferences of heart failure patients in daily clinical practice: quality of life or longevity? *Eur. J. Heart Fail.* 15(10):1113–1121.
40. Lewis EF, Johnson PA, Johnson W, Collins C, Griffin L, Stevenson LW. (2001) Preferences for quality of life or survival expressed by patients with heart failure. *J. Heart Lung Transplant.* 20(9):1016–1024.
41. Li Y, Neilson MP, Whellan DJ, Schulman KA, Levy WC, Reed SD. (2013) Associations between Seattle Heart Failure Model scores and health utilities: findings from HF-ACTION. *J. Card. Fail.* 19(5):311–316.
42. Flynn KE, Lin L, Ellis SJ, Russell SD, Spertus JA, Whellan DJ, Piña IL, Fine LJ, Schulman KA, Weinfurt KP, HF-ACTION Investigators. (2009) Outcomes, health policy, and managed care: relationships between patient-reported outcome measures and clinical measures in outpatients with heart failure. *Am. Heart J.* 158(4 Suppl):S64–71.



43. Flynn KE, Lin L, Moe GW, Howlett JG, Fine LJ, Spertus JA, McConnell TR, Piña IL, Weinfurt KP. (2012) Relationships between changes in patient-reported health status and functional capacity in outpatients with heart failure. *Am. Heart J.* 163(1):88–94.e3.
44. Peters M, Crocker H, Dummett S, Jenkinson C, Doll H, Fitzpatrick R. (2014) Change in health status in long-term conditions over a one year period: a cohort survey using patient-reported outcome measures. *Health Qual Life Outcomes* 12:123.
45. Pinto EB, Maso I, Pereira JLB, Fukuda TG, Seixas JC, Menezes DF, Cincura C, Neville IS, Jesus PAP, Oliveira-Filho J. (2011) Differential aspects of stroke and congestive heart failure in quality of life reduction: a case series with three comparison groups. *Health Qual Life Outcomes* 9:65.
46. Pisa G, Eichmann F, Hupfer S. (2015) Assessing patient preferences in heart failure using conjoint methodology. *Patient Prefer Adherence* 9:1233–1241.
47. Pressler SJ, Eckert GJ, Morrison GC, Murray MD, Oldridge NB. (2011) Evaluation of the Health Utilities Index Mark-3 in heart failure. *J. Card. Fail.* 17(2):143–150.
48. Spiraki C, Kaitelidou D, Papakonstantinou V, Prezerakos P, Maniadakis N. (2008) Health-related quality of life measurement in patients admitted with coronary heart disease and heart failure to a cardiology department of a secondary urban hospital in Greece. *Hellenic J Cardiol* 49(4):241–247.
49. Sullivan MD, Levy WC, Russo JE, Crane B, Spertus JA. (2007) Summary health status measures in advanced heart failure: relationship to clinical variables and outcome. *J. Card. Fail.* 13(7):560–568.
50. Zugck C, Martinka P, Stöckl G. (2014) Ivabradine treatment in a chronic heart failure patient cohort: symptom reduction and improvement in quality of life in clinical practice. *Adv Ther* 31(9):961–974.
51. Dyer MTD, Goldsmith KA, Sharples LS, Buxton MJ. (2010) A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health Qual Life Outcomes* 8:13.
52. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, McCullough PA, Pina I, Tooley J, Weintraub WS, Rumsfeld JS, Cardiovascular Outcomes Research Consortium. (2005) Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am. Heart J.* 150(4):707–715.
53. Almenar-Pertejo M, Almenar L, Martínez-Dolz L, Campos J, Galán J, Gironés P, Ortega F, Ortega T, Rebollo P, Salvador A. (2006) Study on health-related quality of life in patients with advanced heart failure before and after transplantation. *Transplant. Proc.* 38(8):2524–2526.
54. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. (2005) The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 352(15):1539–1549.
55. Höfer S, Kullich W, Graninger U, Brandt D, Gassner A, Klicpera M, Laimer H, Marko C, Schwann H, Müller R. (2006) Cardiac rehabilitation in Austria: short term quality of life improvements in patients with heart disease. *Wien. Klin. Wochenschr.* 118(23–24):744–753.
56. Holland R, Brooksby I, Lenaghan E, Ashton K, Hay L, Smith R, Shepstone L, Lipp A, Daly C, Howe A, Hall R, Harvey I. (2007) Effectiveness of visits from community pharmacists for patients with heart failure: HeartMed randomised controlled trial. *BMJ* 334(7603):1098.
57. Sharples L, Buxton M, Caine N, Cafferty F, Demiris N, Dyer M, Freeman C. (2006) Evaluation of the ventricular assist device programme in the UK. *Health Technol Assess* 10(48):1–119, iii–iv.
58. Dolan P. (1997) Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 35(11):1095–1108.
59. Projekt obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, który wejdzie w życie 1 lipca 2016 r. Dostęp: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/projekty/projekt-obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2016-r/> (27.6.2016).
60. ██████████. Sakubitryl/walsartan w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Analiza wpływu na budżet. ██████████.
61. Enalapryl - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka\\_2013-02-28\\_smpc\\_enalapril\\_medana\\_2012\\_08p.pdf](http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka_2013-02-28_smpc_enalapril_medana_2012_08p.pdf).
62. Rywik TM, Zieliński T, Piotrowski W, Leszek P, Wilkins A, Korewicki J. (2008) Chorzy z niewydolnością serca leczeni w warunkach szpitalnych w Polsce: charakterystyka oraz metody leczenia, retrospektywna analiza wieloośrodkowa. *Folia Cardiologica Excerpta* 3(6–7):323–334.
63. WHOCC - ATC/DDD Index. Dostęp: [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/) (15.6.2016).
64. Straburzyńska-Migaj E, Kałużna-Oleksy M, Maggioni AP, Grajek S, Opolski G, Ponikowski P, Jankowska E, Balsam P, Poloński L, Drożdż J. (2015) Patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease participating in the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) - Polish population. *Arch Med Sci* 11(4):743–750.
65. Narodowy Fundusz Zdrowia -Statystyki JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (15.6.2016).

66. Zarządzenie nr 106/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1062015dsoz,6457.html> (15.6.2016).
67. Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, Dubiel JS, Wizner B, Bolisęga D, Fedyk-Łukasik M, Grodzicki T. (2013) The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. *Kardiologia Polska* 71(3):224–232.
68. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2,49.html> (15.6.2016).
69. Entresto - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [https://www.novartis.pl/products/Entresto/2016\\_02\\_Entresto\\_ChPL.pdf](https://www.novartis.pl/products/Entresto/2016_02_Entresto_ChPL.pdf).
70. Zarządzenie nr 23/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 kwietnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-232016dsoz,6471.html> (15.6.2016).
71. King J, Shah R, Bress A, Nelson R, Bellows B. (2016) Cost-Effectiveness of Sacubitril-Valsartan Combination Therapy Compared With Enalapril for the Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 4(5):392–402.
72. Assessment of acubitril/valsartan 24mg/26mg, 49mg/51mg and 97mg/103mg film-coated tablets (Entresto®). SMC No. (1132/16). Dostęp: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/sacubitril\\_valsartan\\_Entresto\\_FINAL\\_February\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/sacubitril_valsartan_Entresto_FINAL_February_2016_for_website.pdf).
73. (2016) CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Sacubitril/Valsartan (Entresto - Novartis Pharmaceuticals) Indication: Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0447\\_complete\\_Entresto-Mar-22\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0447_complete_Entresto-Mar-22_e.pdf).
74. Harrington R, Zueger P, Kumar V, Rigoni G, Atwood A, DiDomenico R, Touchette D. Cost-Utility Analysis of Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor Sacubitril/Valsartan Compared with Ace Inhibitors for the Treatment of Chronic Heart Failure in the United States. *ISPOR 21st Annual International Meeting*; 2016; Waszyngton, USA. .
75. Gierczyński J, Gryglewicz J, Karczewicz E, Zalewska H. *Niewydolność serca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych*. Warszawa 2013.
76. PubMed - NCBI. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (15.6.2016).
77. CEA Registry Website. Dostęp: <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (15.7.2011).
78. Centre for Reviews and Dissemination, The University of York. Dostęp: <http://www.york.ac.uk/crd/> (15.6.2016).
79. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Dostęp: <http://www.ispor.org/> (15.6.2016).
80. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (15.6.2016).
81. The National Institute for Health and Care Excellence. CorporatePage, Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (15.6.2016).
82. Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (15.6.2016).
83. Australian Government Department of Health. Dostęp: <http://www.health.gov.au/> (15.6.2016).

## 11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1.	Klasyfikacja HF wg NYHA .....	12
Tabela 2.	Średni koszt ACEi i ARB za DDD .....	16
Tabela 3.	Szczegółowe wskazania w leczeniu HF dla leków z grupy ACEi .....	16
Tabela 4.	Zalecane dawkowanie leków z grupy ACEi w leczeniu HF .....	17
Tabela 5.	Charakterystyka populacji .....	29
Tabela 6.	Ocena jakości dopasowania parametrycznych modeli śmiertelności .....	32
Tabela 7.	Parametry modelu Gomperta dla śmiertelności związanej z układem sercowo-naczyniowym .....	35
Tabela 8.	Udziały typów hospitalizacji .....	37
Tabela 9.	Parametry modelu regresyjnego dla hospitalizacji .....	37
Tabela 10.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – PARADIGM-HF .....	38
Tabela 11.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – dane uwzględnione w analizie .....	39
Tabela 12.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (niezwiązane z chorobami układu sercowo-naczyniowego) według GUS .....	39
Tabela 13.	Parametry modelu wykładniczego dla przerywania leczenia .....	42
Tabela 14.	Wyniki badań, w których raportowano użyteczność stanów zdrowia pacjentów z HF .....	46
Tabela 15.	Badania uwzględnione w przeglądzie Dyer 2010 .....	50
Tabela 16.	Wyniki analizy zmiany użyteczności w czasie .....	52
Tabela 17.	Parametry modelu mieszanego dla użyteczności .....	53
Tabela 18.	Zestawienie badań raportujących bazową użyteczność w HF .....	54
Tabela 19.	Zestawienie badań wykorzystanych do oszacowania spadku użyteczności związanego z hospitalizacją .....	55
Tabela 20.	Wartości użyteczności przyjęte w analizie .....	55
■	.....	56
■	.....	57
■	.....	57
■	.....	58
Tabela 25.	Koszty ACEi wg dawki zalecanej .....	59
Tabela 26.	Koszty ACEi – dane przyjęte w analizie .....	59
Tabela 27.	Koszty ARB .....	60
Tabela 28.	Częstość stosowania i średnie dawkowania poszczególnych leków beta-adrenolitycznych według badania Straburzyńska-Migaj 2015 .....	61
Tabela 29.	Koszty dodatkowych leków w modelu .....	61
Tabela 30.	Odsetek pacjentów z niewydolnością serca stosujących poszczególne leki oraz miesięczne koszty leków .....	62
Tabela 31.	Prawdopodobieństwo hospitalizacji pacjenta wg typów .....	62
Tabela 32.	Koszty hospitalizacji .....	63
Tabela 33.	Koszty monitorowania HF .....	66
Tabela 34.	Koszty monitorowania HF z uwzględnieniem inflacji .....	67
Tabela 35.	Grupy JGP przypisane pacjentom hospitalizowanym w leczeniu niedociśnienia .....	67
Tabela 36.	Koszt hospitalizacji rozliczanych poza programem lekowym w leczeniu niedociśnienia .....	68
Tabela 37.	Średnie koszty zdarzeń niepożądanych .....	68
Tabela 38.	Wyniki oceny klinicznej – populacja ogólna .....	70
■	.....	71
■	.....	71
■	.....	71

[REDACTED]	[REDACTED].....	71
[REDACTED]	[REDACTED].....	72
[REDACTED]	[REDACTED].....	72
[REDACTED]	[REDACTED].....	73
[REDACTED]	[REDACTED].....	73
[REDACTED]	[REDACTED].....	73
[REDACTED]	[REDACTED].....	74
Tabela 49.	Wyniki oceny klinicznej – pacjenci uprzednio hospitalizowani.....	79
[REDACTED]	[REDACTED].....	79
[REDACTED]	[REDACTED].....	79
[REDACTED]	[REDACTED].....	80
[REDACTED]	[REDACTED].....	80
[REDACTED]	[REDACTED].....	80
[REDACTED]	[REDACTED].....	81
[REDACTED]	[REDACTED].....	81
[REDACTED]	[REDACTED].....	81
[REDACTED]	[REDACTED].....	81
[REDACTED]	[REDACTED].....	82
[REDACTED]	[REDACTED].....	82
Tabela 60.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości.....	87
[REDACTED]	[REDACTED].....	89
[REDACTED]	[REDACTED].....	91
[REDACTED]	[REDACTED].....	94
[REDACTED]	[REDACTED].....	96
[REDACTED]	[REDACTED].....	98
[REDACTED]	[REDACTED].....	101
Tabela 67.	Porównanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych.....	104
Tabela 68.	Porównanie wyników dla ramienia ACEi ze standardową terapią w modelu dla iwabradyny.....	105
Tabela 69.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.....	118
Tabela 70.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed.....	121
Tabela 71.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej.....	122
Tabela 72.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z niewydolnością serca w bazie PubMed.....	123
Tabela 73.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego.....	126

## Spis wykresów

[REDACTED]	[REDACTED].....	74
[REDACTED]	[REDACTED].....	75
[REDACTED]	[REDACTED].....	75
[REDACTED]	[REDACTED].....	76
[REDACTED]	[REDACTED].....	76
[REDACTED]	[REDACTED].....	77

[REDACTED]	[REDACTED]	77
[REDACTED]	[REDACTED]	78
[REDACTED]	[REDACTED]	83
[REDACTED]	[REDACTED]	83
[REDACTED]	[REDACTED]	84
[REDACTED]	[REDACTED]	84
[REDACTED]	[REDACTED]	85
[REDACTED]	[REDACTED]	85
[REDACTED]	[REDACTED]	86
[REDACTED]	[REDACTED]	86

## Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat modelu .....	21
Rysunek 2. Skumulowany wykres hazardu w badaniu PARADIGM-HF .....	31
Rysunek 3. Skumulowana funkcja śmiertelności w badaniu PARADIGM-HF do dnia 1260.....	32
Rysunek 4. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych.....	123
Rysunek 5. Schemat selekcji badań raportujących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych .....	124

## 12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 69.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1, A.2
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
<b>§ 5.4</b>	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.5</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
<b>§ 5.6</b>	
1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Nie dotyczy
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Nie dotyczy
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Nie dotyczy
<b>§ 5.7</b>	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10
<b>§ 5.8</b>	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz.A.1.2, 3.6.1
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 5.1
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 5.1, 2.13
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 5.2, 4.1.4
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
<b>§ 5.11</b>	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
<b>§ 5.12</b>	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1.1, A.1.2

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10



## ANEKS A.

### A.1. Strategie wyszukiwania

#### A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych, porównujących koszty oraz efekty zdrowotne stosowania preparatu Entresto® u pacjentów z niewydolnością serca z kosztami i efektami leków opcjonalnych, przeszukano następujące bazy danych:

- PubMed [76],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry* – rejestr analiz ekonomicznych) [77],
- DARE (*Database of Abstracts of Review of Effects*) [78],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [79],
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [80],
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [81],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) [82],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [83].

Przeszukania przeprowadzono w dniu 31 maja 2016 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 70, Tabela 71).

**Tabela 70.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed**

No.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#4	#1 AND #2 AND #3	7
#3	(economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models")	984 133
#2	Heart failure[Mesh] OR ((heart OR cardiac OR myocardial) AND (failure OR decompensation OR insufficiency))	259 573
#1	LCZ696 OR LCZ 696 OR entresto OR sacubitril valsartan OR sacubitril/valsartan	155

**Data wyszukiwania: 31 maja 2016**

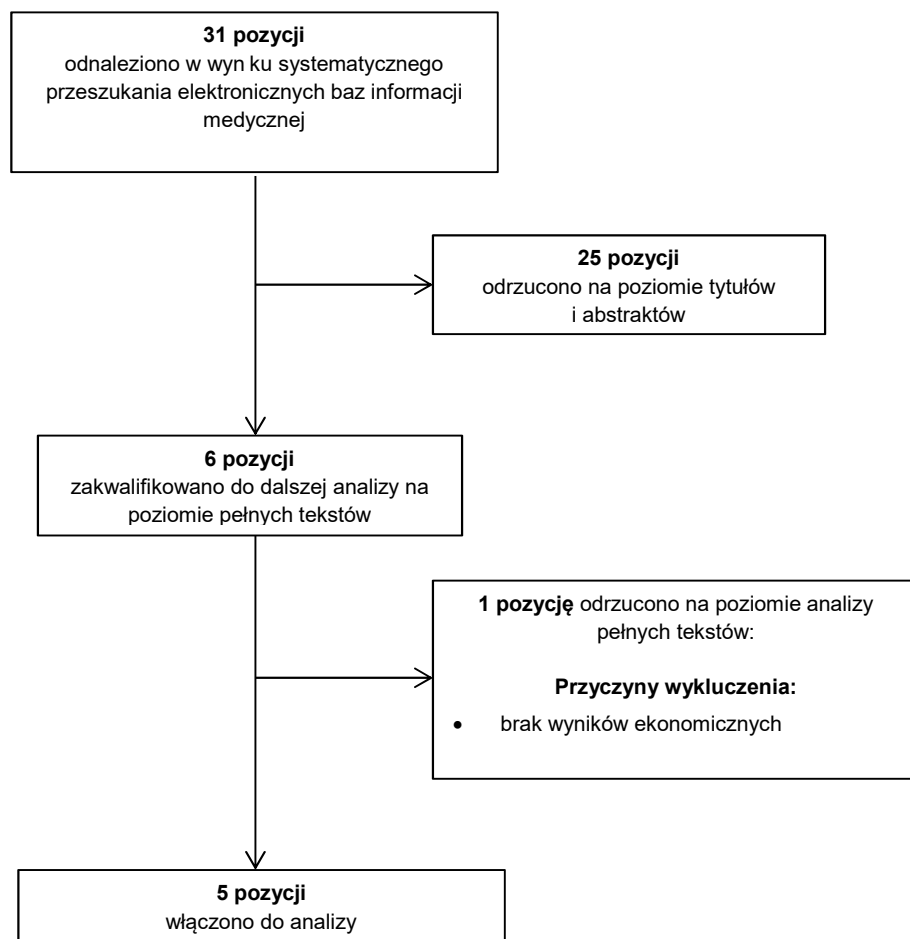
**Tabela 71.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej**

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników						
		NICE	PBAC	SMC	DARE	CEAR	ISPOR	CADTH
#1	Entresto	2	0	1	0	0	0	2
#2	LCZ696	1	0	0	1	0	1	3
#3	Sacubitril	5	0	1	1	0	2	4

**Data wyszukania: 31 maja 2016 roku**

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 31 publikacji (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 6 pozycji. Ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji: NICE 2016 [9], SMC 2016 [72], CADTH 2016 [73], King 2016 [71] i Harrington 2016 [74]. Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 4).

**Rysunek 4.**  
**Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych**



### A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z niewydolnością serca dokonano przeszukania bazy PubMed. W poniższej tabeli przedstawiono strategię przeszukania. Przeszukania dokonano 5 lutego 2016 r.

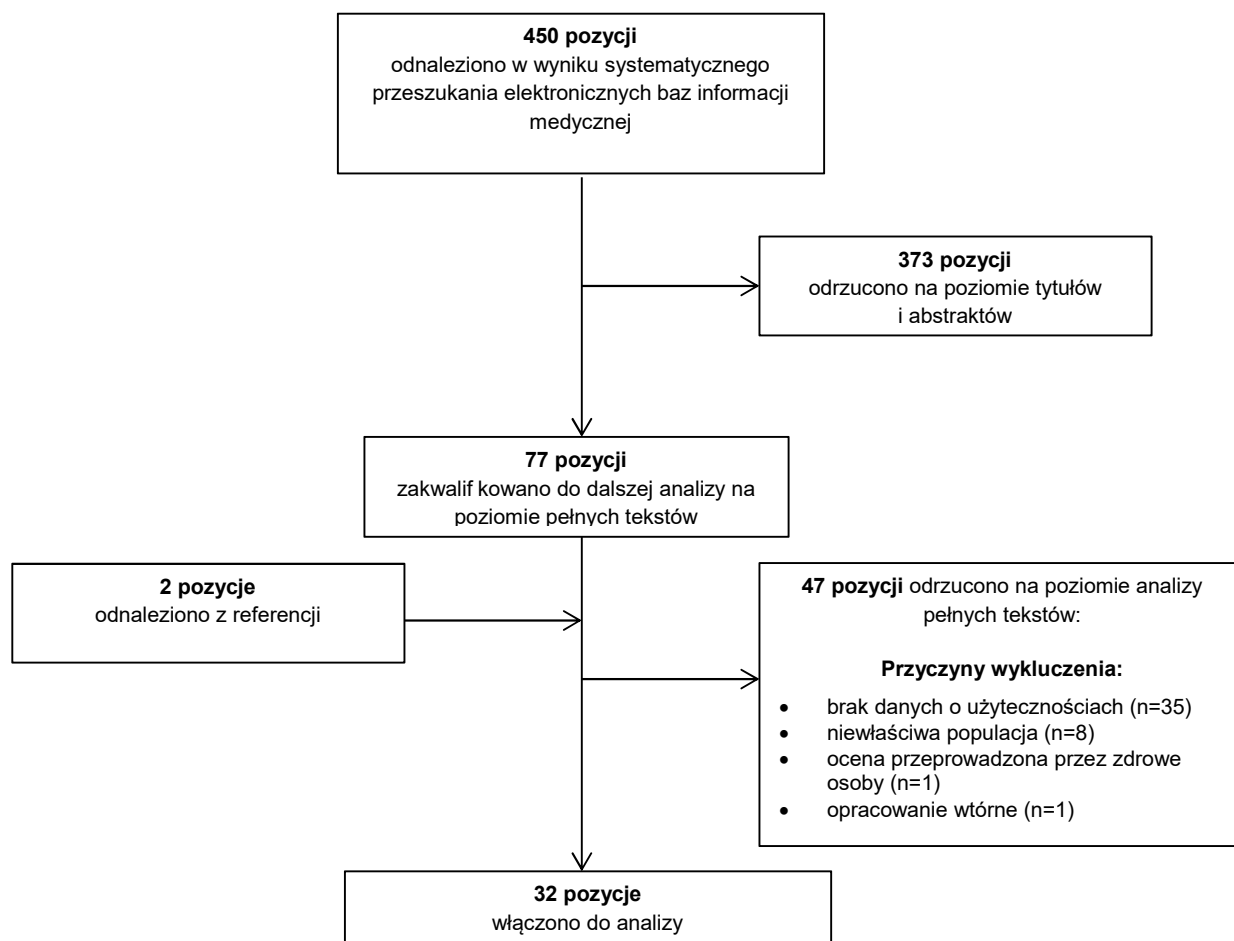
**Tabela 72.**  
**Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z niewydolnością serca w bazie PubMed**

No.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#5	#3 AND #4	450
#4	(utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	16 587
#3	#1 AND #2	260 470

No.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#2	failure OR insufficien*	910 426
#1	heart OR cardi* OR myocardi*	1 622 451

Po przeszukaniu bazy i wstępnej selekcji doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Spośród 450 abstraktów do analizy pełnotekstowej wybrano 77 publikacji, z których w analizie ostatecznie uwzględniono 30. Dodatkowo 2 publikacje odnalezione z referencji, także zostały uwzględnione w analizie. Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 5).

**Rysunek 5.**  
Schemat selekcji badań raportujących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych



Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie bazy CEAR [77]. W wyniku przeszukania odnaleziona 412 rekordów dla użyteczności, przy czym bezpłatnie dostępnych było jedynie 100.

## A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 73.  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
NICE 2016 [9]	HF (NYHA II-IV), ze zredukowaną LVEF ( $\leq 35\%$ )	SAC/VAL ACEi	Model Markowa, CUA	Dożywotni, 1 miesiąc	UK, płatnika publicznego	QALY: SAC/VAL: 5,02 ACEi: 4,60 SAC/VAL vs ACEi: 0,42  ICUR: 17 939 GBP / QALY	3,5%
SMC 2016 [72]	HF ze zredukowaną LVEF	SAC/VAL ENA ARB	Model Markowa, CUA	Dożywotni, 1 miesiąc	Szkocja	QALY: SAC/VAL vs ENA: 0,42 SAC/VAL vs ARB: 0,57  ICUR: SAC/VAL vs ENA: 18 348 GBP / QALY SAC/VAL vs ARB: 16 621 GBP / QALY	3,5%
Harrington 2016 [74]	HF ze zredukowaną LVEF	SAC/VAL ENA	Model Markowa, CUA	5 lat, 1 miesiąc	USA, płatnika publicznego	QALY: SAC/VAL: 2,53 ENA: 2,43  ICUR: 131 579 USD / QALY	bd
King 2016 [71]	HF (NYHA II-IV), ze zredukowaną LVEF	SAC/VAL ENA	Model Markowa, CUA	Dożywotni, 3 miesiące	USA, płatnika publicznego	QALY: SAC/VAL: 6,59 ENA: 5,83 SAC/VAL vs ENA: 0,76  ICUR: 50 959 USD / QALY	3%
CADTH 2016 [73]	HF (NYHA II-III), ze zredukowaną LVEF ( $\leq 40\%$ )	SAC/VAL ACEi	Model Markowa, CUA	20 lat	Kanada, płatnika publicznego	ICUR: 29 999 CAD / QALY	bd

