

Institut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel./Fax +48 12 263 60 38

www.inar.pl

Analiza ekonomiczna dla produktu
leczniczego **DIUVER® (torasemid)**
stosowanego w leczeniu
pierwotnego nadciśnienia
tętniczego opornego na leczenie
oraz obrzęków spowodowanych
zastoinową niewydolnością serca

Kraków, grudzień 2016



SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA EKONOMICZNA	8
1.1. METODYKA.....	8
1.1.1. Cel analizy.....	8
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	8
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	10
1.1.4. Perspektywa.....	10
1.1.5. Horyzont czasowy.....	11
1.1.6. Dyskontowanie.....	11
1.1.7. Technika analityczna.....	11
1.2. MODEL DECYZYJNY.....	12
1.2.1. Opis modelu.....	12
1.2.2. Główne założenia modelu.....	13
1.2.3. Walidacja modelu.....	14
1.3. PARAMETRY MODELU.....	14
1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu.....	14
1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej.....	15
1.3.3. Dane dotyczące kosztów – PNTO.....	16
1.3.3.1. Koszt wnioskowanej technologii – produktu leczniczego Diuver® (wnioskowana technologia medyczna)	16
1.3.3.2. Koszt technologii opcjonalnej.....	17
1.3.3.3. Koszty leczenia skojarzonego PNTO.....	18
1.3.3.4. Koszty monitorowania leczenia.....	18
1.3.4. Dane dotyczące kosztów – obrzęki spowodowane ZNS.....	19
1.3.4.1. Koszt wnioskowanej technologii – produktu leczniczego Diuver® (wnioskowana technologia medyczna)	19
1.3.4.2. Koszt technologii opcjonalnej.....	20
1.3.4.3. Koszty leczenia towarzyszącego.....	20
1.3.4.4. Koszty monitorowania leczenia.....	21
1.3.5. Prawdopodobieństwo zgonu – PNTO, obrzęki spowodowane ZNS.....	22
1.3.6. Compliance.....	22
1.3.7. Użyteczności.....	23
1.4. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ.....	24
1.5. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU.....	25
1.6. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI.....	26
1.7. WYNIKI ANALIZY UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW.....	27
1.7.1. Analiza podstawowa.....	27
1.7.2. Analiza wrażliwości.....	28
1.8. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	35
1.9. OGRANICZENIA ANALIZY.....	36

1.10.	DYSKUSJA	36
1.11.	WNIOSKI	37
2.	ZAŁĄCZNIKI	38
2.1.	STRATEGIE WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI	38
2.2.	STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH	39
2.2.1.	<i>Diagram wyszukiwania użyteczności</i>	43
2.2.2.	<i>Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych</i>	44
2.2.3.	<i>Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu</i>	46
3.	WYNIKI ANKIETY PRZEPROWADZONEJ WŚRÓD EKSPERTÓW KLINICZNYCH	50
3.1.	PYTANIA PODSTAWOWE	50
3.2.	PYTANIA UZUPEŁNIAJĄCE	54
4.	PIŚMIENNICTWO	56
5.	SPIS TABEL, DIAGRAMÓW I WYKRESÓW	59

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stano­wisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: grudzień 2016 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.
 ul. Płk. S. Dąbka 8
 30-732 Kraków
 tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

INDEKS SKRÓTÓW

AA	Antagoniści aldosteronu (ang. aldosterone antagonists)
AB	Leki alfa-adrenolityczne (ang. alpha-blockers)
ACEI	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting-enzyme inhibitors)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych – AOTM)
ARB	Antagoniści receptora angiotensyny II (ang. angiotensin receptor blockers)
BB	Leki beta-adrenolityczne (ang. beta-blockers)
CCB	Blokery kanału wapniowego (antagoniści wapnia) (ang. calcium channel blockers)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DD	Dzienna dawka (ang. daily dose)
DDD	Definiowana dzienna dawka (ang. defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FUR	Furosemid
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
LDD	Limitowa dawka dobową ustalana przez MZ (ang. limited daily dose)
LD	Diuretyki pętlowe (ang. loop diuretics)
mg	Miligram
mln	Milion
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NATPOL 2011	Ogólnopolskie Badanie Rozpowszechnienia Czynn timer Rzyka Chorób Układu Krążenia
NATPOL PLUS	Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
odpł.	Odpłatność
opak.	Opakowanie
persp.	Perspektywa
PICOS	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes), typ badania (ang. Study)
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)
r.	Rok
TD	Diuretyki tiazydowe (ang. thiazide diuretics)
TOR	Torasemid
tys.	Tysiąc
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
ww.	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych
μg (mcg)	Mikrogram

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie (PNT0) oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca (ZNS), w porównaniu do terapii z użyciem furosemidu.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Diuver® (torasemid) występujący w postaci tabletek (Diuver® 5 mg tabletki; Diuver® 10 mg tabletki).

Ocena opłacalności stosowania preparatu Diuver® w leczeniu PNT0 oraz obrzęków spowodowanych ZNS została wykonana w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA). Posłużono się skonstruowanym w programie Excel 2013 prostym modelem decyzyjnym, w którym zdefiniowano dwa rozłączne stany zdrowotne: przeżycie (pozostawanie w leczeniu diuretykiem) oraz zgon będący stanem terminalnym.

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz perspektywę wspólną (NFZ+pacjenta). Rozważono koszty leczenia z udziałem porównywanych interwencji, koszty leczenia skojarzonego oraz koszty monitorowania terapii. Jednostką efektywności w analizie były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR). Oszacowania przeprowadzono dla 9-miesięcznego horyzontu czasowego, bez uwzględnienia dyskontowania.

Parametry modelu ustalono w oparciu o wyniki analizy klinicznej oraz opinię panelu ekspertów medycznych.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA).

Wyniki analizy

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z obu rozważanych perspektyw (NFZ, wspólnej) wykazały, że zastosowanie terapii z użyciem produktu leczniczego Diuver® (torasemid) w leczeniu PNT0 oraz obrzęków spowodowanych ZNS jest bardziej kosztowne, lecz przynosi równocześnie lepsze efekty w postaci uzyskanych lat życia skorygowanych o jakość, w porównaniu do leczenia furosemidem.

Tabela 1. Wyniki analizy

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)
<i>PNT0</i>		
Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALYG]	2 906	6 095
<i>obrzęki spowodowane ZNS</i>		
Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALYG]	4 904	8 153

Wnioski końcowe

Na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej można stwierdzić, iż torasemid stosowany w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca jest strategią efektywną kosztowo, w porównaniu z furosemidem.

Zgodnie ze stanowiskiem grupy ekspertów wspartym przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej i Sekcję Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego istnieje wiele przesłanek teoretycznych (opartych na farmakologii klinicznej, farmakokinetyce, porównaniu poszczególnych związków farmakologicznych między sobą), które przemawiają za preferowaniem torasemidu wśród wszystkich aktualnie dostępnych diuretyków pętlowych [54]. Przesłanki kliniczne wskazują na szczególną pozycję torasemidu, przewyższającego korzyściami powszechnie w naszym kraju stosowany

furosemid. W opinii ekspertów istnieje potrzeba szerszego stosowania torasemidu na rzecz starego przedstawiciela tej grupy leków [54].

Obecnie refundowana ze środków publicznych opcja terapeutyczna (furosemid) nie zaspokaja w pełni potrzeb dotyczących jakości życia pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie oraz pacjentów z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca, a poprawę w tym zakresie można osiągnąć poprzez zastosowanie terapii torasemidem.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Diuver® (torasemid 5 mg, 10 mg) w postaci tabletek, stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie (PNT0) oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca (ZNS), w porównaniu do terapii z użyciem furosemidu.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

PNT0

Ocenę opłacalności stosowania torasemidu (preparat Diuver® 5 mg) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

Populacja (P)

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie (PNT0). Wybrana populacja docelowa jest zawężona względem populacji określonej w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku z ramienia ocenianej interwencji. Jest ona natomiast zgodna z populacją analizowaną w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej [7, 8, 9, 10, 11, 12].

Nadciśnienie tętnicze może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Nadciśnienie pierwotne (idiopatyczne, zwane też samoistnym) powstaje bez znanej somatycznej przyczyny (nie można wykazać czynnika wpływającego na jego powstanie za pomocą dostępnych metod diagnostycznych) i dotyczy ponad 90% przypadków występowania nadciśnienia tętniczego [18]. Nadciśnienie wtórne powstaje w następstwie wielu różnych schorzeń, m.in. chorób nerek czy układu nerwowego, jednak w związku z tym, iż nie stanowi wskazania podmiotowego w niniejszej analizie, nie zostanie ono szerzej omówione.

Nadciśnienie tętnicze odporne (NTO) najczęściej definiowane jest jako ciśnienie krwi utrzymujące się powyżej wartości docelowych, pomimo jednoczesnego stosowania co najmniej trzech leków hipotensyjnych z różnych grup (w tym diuretyku), właściwie skojarzonych i w pełnych dawkach [19, 21]. Niedawno zaproponowano również inną definicję, zgodnie z którą oporność na terapię oznacza konieczność przyjmowania czterech i więcej leków hipotensyjnych w celu zapewnienia kontroli ciśnienia tętniczego [20, 21].

W postępowaniu terapeutycznym u pacjenta z PNT0 dąży się do maksymalnej redukcji całkowitego ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej oraz do zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [17]. Wysokie ciśnienie krwi stanowi jeden z najistotniejszych kontrolowalnych czynników ryzyka chorób układu krążenia (obok palenia tytoniu, dyslipidemii, otyłości brzusznej i cukrzycy), zatem bezpośrednim celem leczenia, możliwym do oceny w krótkim horyzoncie czasowym, jest redukcja wartości ciśnienia krwi – skurczowego i rozkurczowego.

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją terapeutyczną jest farmakoterapia preparatem zawierającym torasemid (5 mg) w postaci tabletki przyjmowanej raz na dobę. Omawiany preparat stosowany jest w terapii skojarzonej z lekami z grup: ACEI/ARB, CCB oraz AA/BB/AB/BB+AB.

Produkt leczniczy stanowiący przedmiot analizy (lek Diuver® 5 mg) zalecany jest w leczeniu nadciśnienia pierwotnego [5].

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię” [1].

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora znajduje się w APD [24]. Mając na uwadze standardy i wytyczne (przede wszystkim polskie, ale także zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę problemu zdrowotnego, stan finansowania ze środków publicznych w Polsce, a także opinię ekspertów klinicznych w zakresie chorób sercowo-naczyniowych (wyniki ankiety – rozdział 3), jako komparator (interwencję opcjonalną) dla torasemidu (produkt leczniczy Diuver®) w niniejszym raporcie wybrano **furosemid**.

Efekty zdrowotne (O)

Jako główną miarę efektu zdrowotnego w analizie użyteczności kosztów, oceniającej skuteczność torasemidu w porównaniu z furosemidem w populacji chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie, przyjęto zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYs, ang. *Quality Adjusted Life-Years*). Wybór QALY jako miary efektu zdrowotnego uzasadniony jest znacznym wpływem stosowanego leczenia na satysfakcję z terapii, co przekłada się na jakość życia chorego [9, 22].

Wynikiem analizy dla porównania torasemidu (TOR) z furosemidem (FUR) jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) przy stosowaniu terapii z użyciem torasemidu, w porównaniu z furosemidem.

Obrzęki spowodowane ZNS

Ocenę opłacalności stosowania torasemidu (preparat Diuver® 5 mg, 10 mg) w leczeniu obrzęków spowodowanych ZNS wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

Populacja (P)

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca (ZNS). Wybrana populacja docelowa jest zawężona względem populacji określonej w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku z ramienia ocenianej interwencji. Jest ona natomiast zgodna z populacją analizowaną w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

Niewydolność serca lub zastoinową niewydolność serca (ang. HF, *heart failure* lub CHF, *congestive heart failure*, przy czym określenie „*congestive heart failure*” jest rzadziej stosowane) definiuje się jako nieprawidłowości budowy oraz czynności serca, prowadzące do upośledzenia dostarczania tlenu do tkanek proporcjonalnie do ich zapotrzebowania metabolicznego, mimo prawidłowych ciśnień napełniania (lub tylko kosztem zwiększonego ciśnienia napełniania) [26]. Określenia „zastoinowa niewydolność serca” używa się w celu opisanego ostrej lub przewlekłej HF z objawami zastoinowymi (tzn. z retencją sodu i wody).

W przebiegu zastoinowej niewydolności serca może dochodzić do zalegania krwi w krążeniu żylnym (głównie w wyniku niewydolności prawej komory serca), co w konsekwencji prowadzi do powstania obrzęków obwodowych ujawniających się najczęściej w okolicy kostek i goleni [27].

W postępowaniu terapeutycznym u pacjenta z obrzękami spowodowanymi ZNS dąży się do maksymalnej redukcji obrzęków oraz zmniejszenia ryzyka zgonu [24]. Nie bez znaczenia jest również niekorzystny wpływ obrzęków na jakość życia chorego. Występujące najczęściej w przebiegu NS obrzęki kończyn dolnych wpływają istotnie na ograniczenie zakresu ruchu w stawie skokowym górnym oraz utrudniają prawidłową lokomocję. Oddziałują one także na czynności dnia codziennego, takie jak uprawianie hobby, czy spotkania z przyjaciółmi. Poza tym mogą być nawet przyczyną zaburzeń w kontaktach z najbliższymi [24].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją terapeutyczną jest farmakoterapia preparatem zawierającym torasemid (5 mg, 10 mg) w postaci tabletki przyjmowanej raz na dobę.

Produkt leczniczy stanowiący przedmiot analizy (lek Diuver® 5 mg, 10 mg) zalecany jest w leczeniu obrzęków spowodowanych ZNS, obrzęków pochodzenia wątrobowego lub nerkowego oraz obrzęków płuc [5, 6].

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię” [1].

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora znajduje się w APD [24]. Mając na uwadze standardy i wytyczne (przede wszystkim polskie, ale także zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę problemu zdrowotnego, stan finansowania ze środków publicznych w Polsce, a także opinię ekspertów klinicznych w zakresie chorób sercowo-naczyniowych (wyniki ankiety – rozdział 3), jako komparator (interwencję opcjonalną) dla torasemidu (produkt leczniczy Diuver®) w niniejszym raporcie wybrano **furosemid**.

Efekty zdrowotne (O)

Jako główną miarę efektu zdrowotnego w analizie użyteczności kosztów, oceniającej skuteczność torasemidu w porównaniu z furosemidem w populacji chorych z obrzękami spowodowanymi ZNS, przyjęto zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYs, ang. *Quality Adjusted Life-Years*). Wybór QALY jako miary efektu zdrowotnego uzasadniony jest znacznym wpływem stosowanego leczenia na satysfakcję z terapii, co przekłada się na jakość życia chorego [9, 22].

Wynikiem analizy dla porównania torasemidu (TOR) z furosemidem (FUR) jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) przy stosowaniu produktu zawierającego torasemid, w porównaniu z furosemidem.

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona *de novo* na podstawie wykonanej wcześniej, metodą przeglądu systematycznego, analizy efektywności klinicznej [25].

1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 [3].

1.1.5. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto 9-miesięczny horyzont czasowy (zgodny z horyzontem badania klinicznego, z którego zaczerpnięto wyniki dotyczące satysfakcji pacjentów z leczenia torasemidem, w porównaniu z furosemidem, będącej predyktorem poprawy jakości życia chorych [9, 22]). Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów. Powyższe założenie jest zgodne z wytycznymi HTA [1]. Horyzont czasowy analizy jest taki sam dla pomiaru kosztów i efektów zdrowotnych.

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie nie przeprowadzono dyskontowania ze względu na przyjęty horyzont czasowy (poniżej 1 roku - brak potrzeby uwzględniania zmiennej w czasie skłonności do płacenia za wyniki zdrowotne).

1.1.7. Technika analityczna

Według Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań [3] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, analizy kosztów-efektywności (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

W niniejszej analizie ekonomicznej, na podstawie wyników analizy klinicznej [25], przeprowadzono proste modelowanie przebiegu choroby u pacjentów z PNTD oraz u pacjentów z obrzękami spowodowanymi ZNS. W rezultacie otrzymano koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w przebiegu życia pacjenta w horyzoncie czasowym analizy.

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [25], terapia z udziałem TOR wpływa na poprawę codziennej jakości życia, czyli na satysfakcję pacjenta z leczenia, a to przekłada się bezpośrednio na wyższą wartość użyteczności pacjentów stosujących torasemid, w porównaniu z furosemidem [9, 22]. Stosowanie torasemidu przyczynia się w sposób statystycznie istotny do pozytywnej zmiany w przypadku następujących parametrów mających kluczowe znaczenie w omawianych jednostkach chorobowych: poziom tolerowania leku, poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku oraz poprawa jakości życia w odniesieniu do poczucia ograniczenia codziennego życia po 1-9 miesiącach trwania terapii. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych (wyniki ankiety – rozdział 3) jakość życia pacjentów stanowi istotny klinicznie punkt końcowy.

Ocenianą technologię medyczną cechuje zbliżona skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa (wyniki nieistotne statystycznie) co interwencję alternatywną w zakresie następujących punktów końcowych: zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej, zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej, zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej po 8-9 miesiącach obserwacji, zmiana nasilenia stopnia ciężkości obrzęków, odsetek wystąpień zdarzeń niepożądanych ogółem, odsetek zgonów ogółem, liczba hospitalizacji z powodu NS i z przyczyn sercowo-naczyniowych w okresie trwania badania, odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu AEs oraz tych, których utracono z badania (ogółem), częstość występowania poszczególnych typów zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ogółem.

Ze względu na brak terapeutycznej równorzędności (stosowanie torasemidu w porównaniu do furosemidu prowadzi do pozytywnej zmiany w przypadku parametrów związanych z jakością życia, odgrywających kluczowe znaczenie w omawianej jednostce chorobowej) ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Diuver®, w porównaniu z furosemidem, została wykonana w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA). Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku leczenia TOR zamiast FUR w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICUR = (\text{Koszt}_{\text{technologia oceniana}} - \text{Koszt}_{\text{technologia opcjonalna}}) / (\text{QALY}_{\text{technologia oceniana}} - \text{QALY}_{\text{technologia opcjonalna}}).$$

W analizie CUA wyznaczono również cenę progową rozumianą jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości progę opłacalności.

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w prostej analizie wrażliwości oraz w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).

Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach

Zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [2], jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W niniejszym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 Ustawy o refundacji [2], gdyż analiza kliniczna [25] zawiera randomizowane badanie *Müller 2003* [9] dowodzące wyższości torasemidu (rozumianej jako przewaga leczenia z udziałem TOR – istotny statystycznie wyższy wpływ leczenia torasemidem na jakość dziennego życia pacjentów) nad technologią medyczną refundowaną w danym wskazaniu – furosemidem. Ponadto obliczenia przeprowadzone w oparciu o dane pochodzące z badania *Lopez 2004* [10] wykazały statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji w ocenie punktu końcowego: zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej.

1.2. Model decyzyjny

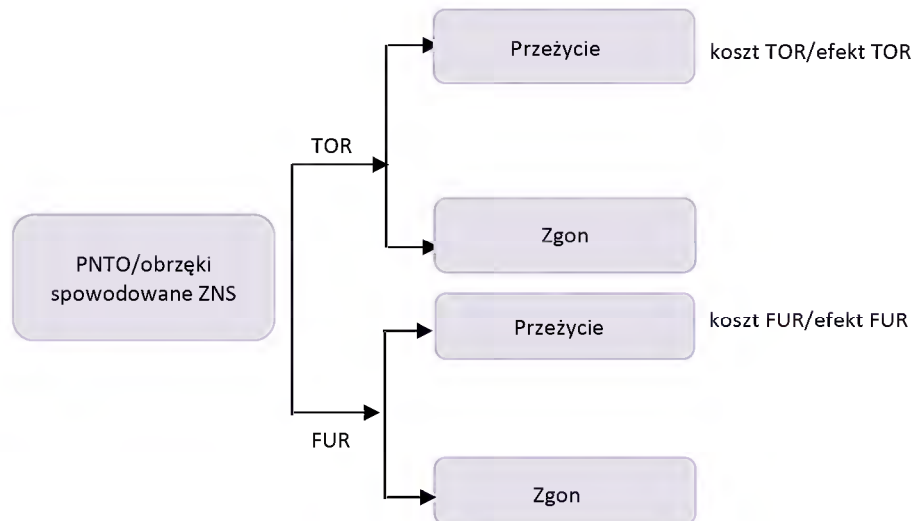
1.2.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności stosowania TOR w leczeniu pacjentów z PNTD oraz w leczeniu obrzęków spowodowanych ZNS posłużono się skonstruowanym w programie Excel 2013 prostym modelem decyzyjnym. W związku z brakiem wpływu omawianej interwencji na przeżycie całkowite, hospitalizacje oraz działania niepożądane jest to wystarczająca technika do wykazania różnic w kosztach oraz efektach w postaci poprawy jakości życia w związku z wyższą satysfakcją z leczenia pacjentów.

W modelu zastosowanym w niniejszej analizie wykorzystane zostały wyniki międzynarodowych badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [9] oraz najlepsze dostępne dane o zużytych zasobach i kosztach jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej i warunkom ekonomicznym w Polsce. W opracowaniu korzystano z opinii czołowych ekspertów medycznych uzyskanych w wyniku badania ankietowego (kwestionariusz wraz z odpowiedziami przedstawiono w załączniku).

Schemat modelu decyzyjnego przedstawiono poniżej.

Diagram 1. Schemat modelu decyzyjnego



1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- W modelu uwzględniono populację dorosłych pacjentów z PNT0 oraz z obrzękami spowodowanymi ZNS, u których uzasadnione jest włączenie leczenia diuretykami pętlowymi.
- Ze względu na wykazany w badaniu klinicznym Müller 2003 [9] istotny statystycznie wyższy wpływ leczenia torasemidem na jakość dziennego życia pacjentów, co przekłada się na wartość użyteczności dla pacjentów poddanych leczeniu torasemidem vs furosemidem [22], przeprowadzono analizę użyteczności kosztów.
- Charakterystyka kliniczna pacjentów w punkcie początkowym horyzontu czasowego analizy jest taka sama zarówno w grupie leczonej torasemidem, jak i furosemidem.
- Skonstruowany model jest prostym modelem decyzyjnym. Charakterystykę wyjściową pacjenta zaczerpnięto z badania Müller 2003 [9] włączonego do analizy efektywności klinicznej. W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA).
- W modelu zdefiniowano 2 rozłączne stany zdrowotne: przeżycie (pozostawanie w leczeniu diuretykiem) oraz zgon będący stanem terminalnym.
- Stanom przypisano odpowiednie wartości użyteczności. Biorąc pod uwagę to, że leczenie torasemidem wiąże się z wyższą satysfakcją z terapii, w modelu zastosowano parametr wyrażający wzrost wartości użyteczności.
- W analizie przyjęto 9-miesięczny horyzont czasowy, zarówno dla pomiaru kosztów, jak i wyników zdrowotnych. Nie przeprowadzono dyskontowania.
- Ze względu na średni wiek wyjściowy pacjentów (ponad 70 lat) w modelu uwzględniono ryzyko zgonu.
- W modelu uwzględniono koszty porównywanych interwencji, koszty monitorowania leczenia PNT0 oraz obrzęków spowodowanych ZNS, koszty leczenia towarzyszącego. Nie rozważano kosztów leczenia zdarzeń

niepożądanych z uwagi na wyniki analizy efektywności klinicznej [25] (nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w odsetku pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu AEs oraz tych, których utracono z badania (ogółem); częstość występowania poszczególnych typów zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi). Nie uwzględniono również kosztów hospitalizacji ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w liczbie hospitalizacji z powodu NS i z przyczyn sercowo-naczyniowych w okresie trwania badania.

- Dawkowanie leków w analizie podstawowej ustalono w oparciu o opinię panelu ekspertów medycznych (wyniki ankiety – rozdział 3), dane z charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych oraz dawki uwzględnione w badaniach włączonych do analizy klinicznej [9].
- W związku z brakiem danych w badaniu klinicznym włączonym do oceny efektywności klinicznej, w niniejszej analizie współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 100%.
- W modelu nie uwzględniono możliwości przerwania terapii innej niż zgon.

1.2.3. Walidacja modelu

Skonstruowany model jest weryfikowalny i umożliwia modyfikację parametrów.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników analizy podstawowej, przy wielokrotnym wprowadzaniu tych samych danych do modelu. Walidacja nie wykazała błędów.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.2.3.

Walidacja zewnętrzna modelu odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie jest wymagana, gdyż nie przeprowadzono ekstrapolacji wyników z badań klinicznych na dłuższy horyzont czasowy analizy.

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono średni wiek pacjentów oraz odsetek kobiet, gdyż mają one wpływ na śmiertelność naturalną pacjentów. Dane dotyczące charakterystyki wyjściowej zaczerpnięto z badania Müller 2003 [9].

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów

Parametr	Wartość parametru	Komentarz/źródło
odsetek kobiet	57%	Müller 2003 [9], zastosowanie tych samych wartości
średni wiek pacjentów	73,82	dla ramion TOR oraz FUR

1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

Dane dotyczące skuteczności leczenia zaczerpnięto z analizy efektywności klinicznej [25], w której to m.in. oceniano na podstawie badania Müller 2003 [9] jakość dziennego życia pacjentów stosujących diuretyki pętłowe (TOR, FUR).

W badaniu Müller 2003 [9], w celu przeprowadzenia oceny wpływu leczenia diuretykami pętłowymi (TOR vs FUR) na jakość życia pacjentów z obrzękami spowodowanymi niewydolnością serca oraz z PNT0, wykorzystano kwestionariusz oparty o 4 domeny (szczegółowy opis zamieszczony został w załączniku analizy klinicznej [25]). Pacjenci odpowiadali m.in. na następujące pytania:

1. Proszę ocenić stopień ograniczenia w codziennym życiu spowodowany stosowaniem diuretyku.
2. Jeśli poprzednio stosował Pan/Pani diuretyk, w jakim stopniu ocenia Pan/Pani poprawę stopnia ograniczenia w codziennym życiu po zmianie diuretyku na torasemid/furosemid?

Statystycznie istotne różnice, na korzyść ocenianej interwencji, raportowano w następujących parametrach oceny jakości codziennego życia: poziom tolerowania leku, nasilenie parcia na mocz, poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku, poprawa jakości życia w odniesieniu do poczucia ograniczenia codziennego życia po 1-9 miesiącach trwania terapii, średnia liczba mikcji w ciągu 6h od podania leku (miesiące 1-9) oraz uśredniona, skumulowana liczba mikcji w ciągu 3h, 6h i 12h od momentu przyjęcia leku (dla 9-miesięcznego okresu obserwacji).

Badanie Müller 2003 [9] zostało włączone do oceny skuteczności klinicznej w populacji pacjentów z obrzękami spowodowanymi ZNS oraz w populacji pacjentów z PNT0 [25, 9], dlatego w modelu decyzyjnym poprawę jakości życia wynikającą z ww. badania zastosowano do obydwu rozpatrywanych populacji. W analizie podstawowej w ocenie satysfakcji z leczenia pacjentów poddanych terapii torasemidem lub furosemidem uwzględniono parametr: ogólna tolerancja leczenia, gdyż stanowi on najbardziej ogólną ocenę postawioną przez lekarzy. W ramach analizy wrażliwości rozważono pozostałe parametry: nasilenie parcia na mocz oraz poprawę jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku. Wybór podyktowany był możliwością przełożenia efektu na wartość użyteczności.

W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione w analizie ekonomicznej parametry kliniczne.

Tabela 3. Parametry dotyczące satysfakcji pacjenta z leczenia diuretykami pętłowymi

Zmiana TOR vs FUR			
Komponent satysfakcji z leczenia	Okres obserwacji	MD (95% CI)	Źródło
Poziom tolerowania leku		0,34 (0,156; 0,524)	
Nasilenie parcia na mocz		-0,34 (-0,50; -0,18)	
Poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku	9 m-cy	0,45 (0,29; 0,61)	Müller 2003 [9], analiza kliniczna [25]

W przekrojowym badaniu Al-Jabi 2015 [22] oceniano wpływ satysfakcji z leczenia na jakość życia pacjentów z nadciśnieniem. Satysfakcję z leczenia oceniano za pomocą kwestionariusza TSQM 1.4 (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*), zaś do oceny jakości życia związanej z chorobą użyto europejskiego kwestionariusza EQ-5D-5L. Przeprowadzono opisowe oraz porównawcze statystyki do oceny korelacji pomiędzy czynnikami socjodemograficznymi, a jakością życia pacjenta związaną z chorobą. Wszystkie analizy przeprowadzono przy użyciu programu SPSS V 15,0.

Kwestionariusz TSQM 1.4. składa się z 4 domen: skuteczności (pytania 1-3), działań niepożądanych (pytania 4-8), wygody stosowania (pytania 9-11) i ogólnej satysfakcji z leczenia (pytania 12-14). Poszczególne domeny kalkulowane były w skali od 0 do 100 (wyższy wynik świadczył o wyższej satysfakcji z leczenia). W ramach domeny: ogólna satysfakcja z leczenia, pacjenci odpowiadali na następujące pytania [23]:

1. Ogólnie ujmując, jak bardzo jesteś pewien, że przyjmowanie leku jest dla Ciebie dobre?
2. Jak bardzo jesteś pewien, że korzyści z terapii przewyższają szkody?
3. Biorąc wszystko pod uwagę, jaki jest poziom zadowolenia ze stosowanego leku?

Wyniki badania *Al-Jabi 2015* [22], po uwzględnieniu zmiennych zakłócających, wskazują na istotne zmiany w indeksie EQ-5D w odniesieniu do zmiennych kategoriycznych albo zmiennych ciągłych, wyrażających m.in. satysfakcję pacjenta z leczenia. Wykazano, że wzrost satysfakcji z leczenia o jeden punkt w skali globalnej jest istotnie związany ze wzrostem indeksu EQ-5D o 0,16 punktu ($r = 0,16$; $p < 0,001$).

Jak wykazuje badanie *Müller 2003* [9] terapie torasemidem oraz furosemidem są równie skuteczne oraz równoważne pod względem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Torasemid i furosemid nie różnią się także pod względem wygody stosowania, gdyż obydwa leki podawane są doustnie. Jednakże w badaniu *Müller 2003* [9], w kwestionariuszu ocenianym w skali punktowej, ogólna tolerancja leczenia (innymi słowy satysfakcja z leczenia) torasemidem została oceniona znacznie wyżej niż ogólna tolerancja leczenia furosemidem, dlatego też w świetle wyników badania *Al-Jabi 2015* [22] założono, że wiąże się to bezpośrednio z poprawą jakości życia pacjenta mierzoną za pomocą EQ-5D. Z badania *Müller 2003* [9] oraz analizy efektywności klinicznej [25] wynika, że stosowanie torasemidu wiąże się z poprawą ogólnej tolerancji leczenia o 0,34 punktu, co przekłada się na wzrost indeksu EQ-5D o 0,054 ($=0,34 \cdot 0,16$). Wartość tę zastosowano w analizie podstawowej jako wartość *disutility* związaną z leczeniem furosemidem zamiast torasemidem.

W analizie wrażliwości przetestowano wpływ pozostałych komponentów oceny satysfakcji z leczenia (uczucie nasilenia parcia na mocz (poprawa o 0,34), poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku (poprawa o 0,45)) na wzrost indeksu EQ-5D.

W tabeli poniżej zestawiono wartości *disutility* zastosowane do rozpatrywanych interwencji, wynikające ze wzrostu satysfakcji z leczenia za pomocą torasemidu, w porównaniu z furosemidem. Szczegóły obliczeń znajdują się w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 4. Relacja między satysfakcją z leczenia a indeksem EQ-5D

TOR vs FUR			
komponent satysfakcji z leczenia	MD (95% CI)	Zmiana indeksu EQ-5D	Źródło
Poziom tolerowania leku	0,34 (0,156; 0,524)	0,054 ($=0,34 \cdot 0,16$)	
Nasilenie parcia na mocz	0,34 (0,18; 0,50)	0,054 ($=0,34 \cdot 0,16$)	<i>Müller 2003</i> [9], analiza kliniczna [25], <i>Al-Jabi 2015</i> [22]
Poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku	0,45 (0,29; 0,61)	0,072 ($=0,45 \cdot 0,16$)	

1.3.3. Dane dotyczące kosztów – PNT0

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt interwencji i komparatora;
- koszt terapii skojarzonej u pacjenta z PNT0;
- koszty monitorowania leczenia.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu.

1.3.3.1. Koszt wnioskowanej technologii – produktu leczniczego Diuver® (wnioskowana technologia medyczna)

Zlecniodawca wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Diuver® z ceną zbytu netto na poziomie [redacted] za opakowanie jednostkowe: 5 mg, 30 tabletek. Ponadto wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy

limitowej dla produktu leczniczego Diuver® (opakowania jednostkowe 5 mg oraz 10 mg). Na podstawie prognoz producenta przyjęto, że lek będzie refundowany od maja 2017 roku.

Poszczególne wyliczenia dotyczące składowych kosztu produktu leczniczego Diuver® zamieszczono w analizie wpływu na budżet [45] i w arkuszu kalkulacyjnym (plik *BIA_CUA_Diuver.xlsm*).

Tabela 5. Dopłata pacjenta oraz kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Diuver® 5 mg

Element informacji o produkcie leczniczym/składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej
Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Diuver 5 mg, tabletki
Zawartość opakowania jednostkowego	30 tabletek
Liczba DDD/opakowanie jednostkowe ¹	10
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	████████
Kwota refundacji NFZ	██
Koszt jednostkowy – perspektywa świadczeniobiorcy (pacjenta)	████████
Koszt jednostkowy – perspektywa NFZ	████████

¹ DDD dla torasemidu wynosi 15 mg [32]

Stosowana u pacjentów z PNT0 dawka preparatu Diuver® ██████████

██████████ W tabeli poniżej zamieszczono skalkulowany koszt za dawkę dobową torasemidu.

Tabela 6. Koszt dziennej dawki torasemidu (Diuver®) – PNT0

Parametr	Koszt jednostkowy	
	Persp. NFZ	Persp. wspólna
██████████	██	██
██████████	██	██

*liczba mg w opakowaniu wynosi 30*5 mg=150 mg

1.3.3.2. Koszt technologii opcjonalnej

W niniejszej analizie uwzględniono koszt refundowanej technologii opcjonalnej (furosemidu) stosowanej w leczeniu pacjentów z PNT0. W poniższej tabeli przedstawiono koszty produktów leczniczych zawierających furosemid. Przyjęto dawkowanie na poziomie 40 mg, co jest równe DDD oraz zalecane w ChPL [28, 29]. Ponadto dawka ta jest zbliżona do średniej dawki z badania klinicznego [9] (40,04 mg), z którego zaczerpnięto dane o efektach zdrowotnych.

Tabela 7. Koszty leczenia z udziałem FUR

LD	Produkt leczniczy	DD [mg]	Liczba DD w opak.	Koszt/DD		Udziały opakowań*	Średni ważony koszt/DD	
				persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna
Furosemid	Furosemidum Polfarmex, (poziom odpłatności ryczałt)	40	30	0,01	0,12	29,64%	0,01	0,12
	Furosemidum Polpharma, (poziom odpłatności ryczałt)	40	30	0,01	0,12	70,36%		

*skalkulowane na podstawie danych DGL za okres 07.2015-06.2016 (szczegóły – plik *BIA_CUA_Diuver.xlsm*).

1.3.3.3. Koszty leczenia skojarzonego PNT0

Po wprowadzeniu refundacji dla produktu Diuver® (torasemid) w populacji pacjentów z PNT0, będzie on stosowany w terapii skojarzonej ACEI/ARB+LD_TOR+CCB+AA/AB/BB/AB+BB. Odsetki stosowania poszczególnych kombinacji leków w ramach terapii skojarzonej zaczerpnięto z badania ankietowego (rozdział 3) i założono, że będą one takie same, jak dla diuretyków pętlowych. Szczegółowy opis kalkulacji średniej ceny poszczególnych schematów leczenia skojarzonego oraz średniej ceny poszczególnych grup leków znajduje się w analizie wpływu na budżet [45]. W tabeli poniżej zestawiono obliczenia średniego kosztu leczenia skojarzonego z udziałem torasemidu. Założono, że średni koszt leczenia skojarzonego z udziałem furosemidu jest na tym samym poziomie.

Tabela 8. Zestawienie kosztów terapii skojarzonej PNT0 przy użyciu torasemidu lub furosemidu

Rodzaj terapii skojarzonej	Koszt jednostkowy/dzień		Odsetek stosowania poszczególnych schematów leczenia (opinia ekspertów medycznych)	Średni koszt leczenia skojarzonego/dzień	
	Persp. NFZ	Persp. wspólna		Persp. NFZ	Persp. wspólna
ACEI/ARB+CCB+AA	0,76	1,61	33%	0,72	1,51
ACEI/ARB+CCB+BB	0,45	1,14	33%		
ACEI/ARB+CCB+AB	0,82	1,49	17%		
ACEI/ARB+CCB+BB+AB	1,03	2,07	17%		

1.3.3.4. Koszty monitorowania leczenia

W ramach kosztów leczenia PNT0 należy uwzględnić koszty wizyt monitorujących przebieg leczenia, które są prowadzone przez specjalistów (kardiologów lub hipertensjologów) [redacted] przypadków (wyniki ankiety – rozdział 3), jak również przez lekarzy POZ (nie skalkulowano kosztu wizyt, gdyż jest to koszt nieróżniący między grupami, ponadto rozliczany jest na zasadzie rocznej stawki kapitacyjnej). Na wizytach monitorujących oceniane jest aktualne zaawansowanie choroby i indywidualne potrzeby pacjenta. Omawiane koszty ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego (budżet NFZ), a zatem są jednakowe zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej.

Dane na temat średniej rocznej liczby wizyt kontrolnych u lekarza specjalisty odbywanych przez pacjenta z PNT0 zostały zaczerpnięte z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów medycznych (rozdział 3). W ramach monitorowania leczenia przeprowadzanego przez lekarza specjalistę, odbywającego się w poradni kardiologicznej [redacted] wykonywane są badania laboratoryjne. Badania te obejmują: kontrolę gospodarki wodno-elektrolitowej, morfologię podstawową, stężenie glukozy, kwasu moczowego, kreatyniny i lipidów we krwi [5, 6, 28, 29]. Powyższe badania, jak i ocena zdrowia pacjenta, realizowane są w ramach wizyty specjalistycznej 2-go typu (na podstawie załącznika nr 7 do Zarządzenia nr 062/2016/DSZOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. [30]).

Wartość punktową omawianego świadczenia przyjęto zgodnie z *Katalogiem ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych* (załącznik nr 5a do Zarządzenia nr 062/2016/DSZOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. [30]).

Tabela 9. Koszty jednostkowe związane z monitorowaniem leczenia pacjentów z PNT0

Kod grupy	Kod produktu i nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena punkt. świadczenia [pkt.]	Średni koszt/pkt. [PLN]	Średni koszt jednostkowy [PLN]
W12	5.30.00.0000012 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	9,05*	63,35

*średnia cena punktu na rok 2015 w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych – świadczenia w zakresie kardiologii.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty monitorowania przypadające na pacjenta chorego na PNT0 w okresie 9-miesięcznym, z uwzględnieniem odsetka leczonych w ramach POZ i u specjalistów (kardiologa lub hipertensjologa) oraz średniej liczby wizyt na rok.

Tabela 10. Średni koszt monitorowania leczenia/pacjent/cykl [PLN]

Parametr	Koszt jednostkowy [PLN]	Odsetek pacjentów	Średnia liczba wizyt	Średni koszt/horyzont analizy [PLN]
Średni koszt monitorowania leczenia/pacjenta/horyzont analizy [PLN]	63,35	■	■	■

*40% pacjentów leczonych jest u specjalisty, zaś 60% w ramach POZ (rozdział 3);

**średnio 2,5 (2-3) na rok co daje 1,88 na 9 miesięcy (rozdział 3).

1.3.4. Dane dotyczące kosztów – obrzęki spowodowane ZNS

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt interwencji i komparatora;
- koszt terapii towarzyszącej związanej z leczeniem choroby zasadniczej ZNS;
- koszty monitorowania leczenia.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu.

1.3.4.1. Koszt wnioskowanej technologii – produktu leczniczego Diuver® (wnioskowana technologia medyczna)

Zlecniodawca wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Diuver® z ceną zbytu netto na poziomie ■ za opakowanie jednostkowe: 5 mg, 30 tabletek oraz ceną zbytu netto ■ za opakowanie jednostkowe: 10 mg, 30 tabletek. Ponadto wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Diuver® (opakowania jednostkowe 5 mg oraz 10 mg).

Poszczególne wyliczenia dotyczące składowych kosztu produktu leczniczego Diuver® zamieszczono w analizie wpływu na budżet [45] i w arkuszu kalkulacyjnym (plik *BIA_CUA_Diuver.xlsm*).

Tabela 11. Dopłata pacjenta oraz kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Diuver® 10 mg

Element informacji o produkcie leczniczym/składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej
Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Diuver 10 mg, tabletki
Zawartość opakowania jednostkowego	30 tabletek
Liczba DDD/opakowanie jednostkowe ¹	20
Cena zbytu netto	■
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	■
Kwota refundacji NFZ	■
Koszt jednostkowy – perspektywa świadczeniobiorcy (pacjenta)	■
Koszt jednostkowy – perspektywa NFZ	■

¹ DDD dla torasemidu wynosi 15 mg [32].

Stosowana u pacjentów z obrzękami spowodowanymi ZNS dawka preparatu Diuver® wynosi ■
 ■
 ■ We wskazaniu: obrzęki spowodowane ZNS stosowane są opakowania Diuver® 5 mg oraz 10 mg. Udziały poszczególnych opakowań w leczeniu obrzęków skalkulowano na podstawie

danych dostarczonych przez firmę Zlecającą (dane IMS z ostatniego roku – stan na 8/2016 oraz informacja, że [redacted] recept jest wystawianych jedynie w ZNS – szczegóły w pliku BIA_CUA_Diuver.xlsm) i wynoszą one: [redacted]
[redacted] W tabeli poniżej zamieszczono obliczony średni koszt za dawkę dobową torasemidu.

Tabela 12. Koszt dziennej dawki torasemidu (Diuver®) – obrzęki spowodowane ZNS

Parametr	Koszt jednostkowy	
	Persp. NFZ	Persp. wspólna
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

*liczba mg w opakowaniu wynosi 30*5 mg=150 mg; 30*10 mg=300 mg;

** [redacted]

1.3.4.2. Koszt technologii opcjonalnej

W niniejszej analizie uwzględniono koszt refundowanej technologii opcjonalnej (furosemidu) stosowanej w leczeniu pacjentów z obrzękami spowodowanymi ZNS. W poniższej tabeli przedstawiono koszty produktów leczniczych zawierających furosemid. Przyjęto dawkowanie na poziomie 40 mg, co jest równe DDD oraz zalecane w ChPL [28, 29]. Ponadto dawka ta jest zbliżona do średniej dawki z badania klinicznego [9] (40,04 mg), z którego zaczerpnięto dane o efektach zdrowotnych.

Tabela 13. Koszty leczenia z udziałem FUR

LD	Produkt leczniczy	DD [mg]	Liczba DD w opak.	Koszt/DD		Udziały opakowań*	Średni ważony koszt/DD	
				persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna
Furosemid	Furosemidum Polfarmex, (poziom odpłatności ryczałt)	40	30	0,01	0,12	29,64%	0,01	0,12
	Furosemidum Polpharma, (poziom odpłatności ryczałt)	40	30	0,01	0,12			

*skalkulowane na podstawie danych DGL za okres 07.2015-06.2016 (szczegóły – plik BIA_CUA_Diuver.xlsm).

1.3.4.3. Koszty leczenia towarzyszącego

Po wprowadzeniu refundacji dla produktu Diuver® (torasemid) w populacji pacjentów z obrzękami spowodowanymi ZNS będzie on stosowany, podobnie jak furosemid, w terapii skojarzonej z ACEI/ARB, CCB, BB, AA oraz digoksyną. Odsetki stosowania poszczególnych grup leków w ramach terapii towarzyszącej zaczerpnięto z prospektywnych badań wieloośrodkowych lub jednoośrodkowych i z rejestrów pacjentów leczonych z powodu NS w warunkach ambulatoryjnych w Polsce (Rywik 2011 [34], Jankowska 2014 [35], Gąsior 2016 [36], Siennicka 2015 [37] oraz Maggioni 2010 [38]). Skalkulowano średni, ważony liczebnością pacjentów z poszczególnych badań, odsetek stosowania każdej z grup leków w terapii towarzyszącej. Założono, że będzie on taki sam dla rozpatrywanych diuretyków pętlowych (TOR, FUR).

W analizie uwzględniono koszty leków z wymienionych powyżej grup leków stosowanych w ramach terapii towarzyszącej w leczeniu pacjentów z populacji docelowej (pacjenci z NS), tj. koszty produktów leczniczych refundowanych w ramach grup limitowych: 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone; 45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone; 40.0, Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego; 38.0, Antagoniści aldosteronu – spironolakton oraz 28.0, Glikozydy naparstnicy. W celu wyznaczenia kosztów terapii z udziałem ww. grup leków posłużono się, obliczonym osobno dla każdej grupy leków (zawierającej kilka substancji czynnych), średnim kosztem za DDD

(określonym na podstawie listy WHO [32]) ważonym udziałami w liczbie zrefundowanych DDD w łącznej refundacji. Zastosowano przy tym rozkład sprzedaży na okres 07.2015-06.2016 oszacowany na podstawie danych o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków z poszczególnych grup terapeutycznych (ACEI, ARB, CCB, BB, AA), zamieszczonych w załącznikach do Komunikatów DGL opublikowanych na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia.

Szczegółowy opis obliczenia średniej ceny poszczególnych grup leków znajduje się w załączniku oraz w pliku *BIA_CUA_Diuver.xlsm*. W tabeli poniżej zestawiono kalkulację średniego kosztu leczenia towarzyszącego w grupie torasemidu. Założono, że średni koszt leczenia skojarzonego w grupie furosemidu jest na tym samym poziomie.

Tabela 14. Zestawienie kosztów terapii towarzyszącej w populacji z obrzękami spowodowanymi ZNS

Rodzaj terapii skojarzonej	Koszt jednostkowy/dzień		Odsetek stosowania poszczególnych grup leków [34, 35, 36, 37, 38]	Średni koszt leczenia towarzyszącego/dzień	
	Persp. NFZ	Persp. wspólna		Persp. NFZ	Persp. wspólna
ACEI	0,08	0,24	78%	0,64	1,59
ARB	0,33	0,51	17%		
ACEI+CCB	0,08	0,50	19%		
BB	0,23	0,61	91%		
AA	0,52	1,05	59%		
digoksyna	0,00	0,41	21%		

1.3.4.4. Koszty monitorowania leczenia

W ramach kosztów leczenia obrzęków spowodowanych ZNS należy uwzględnić koszty wizyt monitorujących przebieg leczenia, które są prowadzone przez specjalistów (kardiologów). Na wizytach monitorujących oceniane jest aktualne zaawansowanie choroby i indywidualne potrzeby pacjenta. Omawiane koszty ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego (budżet NFZ), a zatem są one jednakowe zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej.

Dane na temat średniej rocznej liczby wizyt kontrolnych u lekarza specjalisty odbywanych przez pacjenta z obrzękami spowodowanymi ZNS zostały zaczerpnięte z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów medycznych (rozdział 3). W ramach monitorowania leczenia przeprowadzanego przez lekarza specjalistę, odbywającego się [REDAKTOWANE], wykonywane są badania laboratoryjne. Badania te obejmują: kontrolę gospodarki wodno-elektrolitowej, morfologię podstawową, stężenie glukozy, kwasu moczowego, kreatyniny i lipidów we krwi [5, 6, 28, 29]. Powyższe badania, jak i ocena zdrowia pacjenta, realizowane są w ramach wizyty specjalistycznej 2-go typu (na podstawie załącznika nr 7 do Zarządzenia nr 062/2016/DSZOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. [30]).

Wartość punktową omawianego świadczenia przyjęto zgodnie z Katalogiem ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (załącznik nr 5a do Zarządzenia nr 062/2016/ DSZOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. [30]).

Tabela 15. Koszty jednostkowe związane z monitorowaniem leczenia pacjentów z obrzękami spowodowanymi ZNS

Kod grupy	Kod produktu i nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena punkt. świadczenia [pkt.]	Średni koszt/pkt. [PLN]	Średni koszt jednostkowy [PLN]
W12	5.30.00.0000012 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	9,05*	63,35

*średnia cena punktu na rok 2015 w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych – świadczenia w zakresie kardiologii.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty monitorowania przypadające na pacjenta z obrzękami spowodowanymi ZNS w okresie 9-miesięcznym, z uwzględnieniem średniej liczby wizyt na rok.

Tabela 16. Średni koszt monitorowania leczenia/pacjent/cykl [PLN]

Parametr	Koszt jednostkowy [PLN]	Średnia liczba wizyt	Średni koszt/horyzont analizy [PLN]
Średni koszt monitorowania leczenia/pacjenta/horyzont analizy [PLN]	63,35	■	■

*średnio 2,5 (2-3) na rok, co daje 1,88 na 9 miesięcy (rozdział 3).

1.3.5. Prawdopodobieństwo zgonu – PNT0, obrzęki spowodowane ZNS

W analizie klinicznej [25] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie zgonu pomiędzy porównywanymi technologiami medycznymi w grupie pacjentów z PNT0 oraz w grupie pacjentów z obrzękami spowodowanymi ZNS. W związku z powyższym w niniejszej analizie uwzględniono dane dotyczące śmiertelności w populacji chorych na PNT0 oraz w populacji z obrzękami spowodowanymi ZNS bez uwzględnienia technologii medycznych. Dane o śmiertelności zaczerpnięto z badania Müller 2003 [9]. Ze względu na średni wiek wyjściowy pacjentów w modelu decyzyjnym uwzględniono śmiertelność naturalną zaczerpniętą z danych GUS [39], o ile była ona wyższa niż ta wynikająca z badania klinicznego.

W publikacji Müller 2003 [9] podano 9-miesięczne prawdopodobieństwa zgonu, w zależności od stosowanej interwencji, na poziomie 0,066 dla TOR (8/1222) oraz 0,052 dla FUR (6/115). Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic między interwencjami skalkulowano średnie ważone ryzyko zgonu na poziomie 0,059. Wartość tę zastosowano w modelu decyzyjnym dla populacji z PNT0 oraz z obrzękami spowodowanymi ZNS, gdyż badanie Müller 2003 [9] obejmowało dwie grupy pacjentów.

W modelu uwzględniono również prawdopodobieństwo zgonu zależne od wieku i płci w populacji ogólnej według danych Głównego Urzędu Statystycznego (Tablice Trwania życia 2014 [39], szczegóły w pliku BIA_CUA_Diuver.xlsm). Roczne ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych zaczerpnięte z danych GUS, przy uwzględnieniu średniego wieku pacjentów (73,82 lat), następnie skalkulowane przy uwzględnieniu odsetka kobiet (57%), wynosi 0,030. Prawdopodobieństwo zgonu w okresie 9-ciu miesięcy, obliczone zgodnie ze wzorem:

$$p_{zgon_9miesięcy} = 1 - (1 - p_{zgon_rok})^{\left(\frac{9}{12}\right)}$$

wyniosło 0,022.

Dane dotyczące śmiertelności w populacji chorych na PNT0 oraz w populacji chorych z obrzękami spowodowanymi ZNS uwzględniały zgony ogółem (zarówno śmiertelność z powodu choroby, jak i z innych przyczyn). W związku z powyższym w analizie jako ryzyko zgonu przyjęto wartość maksymalną z danych z badania klinicznego i śmiertelności z przyczyn naturalnych. Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Prawdopodobieństwo zgonu z powodu PNT0 oraz obrzęków spowodowanych ZNS

Parametr	TOR	FUR	Źródło
9-miesięczne prawdopodobieństwo zgonu	0,059	0,059	Müller 2003 [9], obliczenia własne

1.3.6. Compliance

W związku z brakiem danych w badaniu klinicznym, z którego zaczerpnięto informacje o skuteczności leczenia, w analizie przyjęto compliance na poziomie 100%, tj. założono, iż pacjent przestrzega w pełni zaleceń dotyczących leczenia.

1.3.7. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*) rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych ludzkich potrzeb. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* – QALY). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0 – zgon.

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności dla pacjenta z PNT0 oraz z obrzękami spowodowanymi ZNS przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej: *Medline* (przez *Pubmed*). Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia, niewyrażone jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się w przedziale od wartości minimalnej 0, oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia; uwzględniono również skale użyteczności, w których jako wartości minimalne przyjęto wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon”). Szczegóły kwerend dotyczących użyteczności przedstawiono w rozdziale 2.1.

Poszukiwano publikacji oceniających użyteczność u chorych z PNT0 oraz u chorych z obrzękami spowodowanymi ZNS. Ponieważ nie odnaleziono użyteczności dla populacji docelowej wskazanej we wniosku przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie użyteczności dla pacjentów z NT oraz pacjentów z NS. Szczegóły kwerend oraz opis selekcji badań dotyczących użyteczności przedstawiono w rozdziałach 2.1 oraz 2.2.1.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty, postery oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. W procesie selekcji odnalezionych publikacji, analizowanych w postaci pełnych tekstów, kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

- Nieadekwatna populacja lub mała próba badania (<300 pacjentów);
- Brak użyteczności (dotyczy również badań, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności lub badano użyteczność metodami bezpośrednimi (mniej pożądana metoda wyznaczania użyteczności [1]) lub podano użyteczność w postaci mediany, a nie średniej).

W procesie selekcji próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D (rekomendowaną przez NICE) dla populacji europejskiej, bądź dane dla populacji polskiej. Ponadto w analizie uwzględniono *disutility*, w związku ze stosowaniem furosemidu zamiast torasemidu (patrz rozdział 1.3.2), uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D, dlatego też w pierwszej kolejności w trakcie selekcji włączano te badania, w których do wyznaczenia użyteczności związanej z chorobą stosowano kwestionariusz EQ-5D. Źródło danych w przypadku odnalezienia zarówno badania pierwotnego, jak i publikacji o charakterze wtórnym bazującej na wartościach użyteczności z wyszukanego badania pierwotnego, stanowiła publikacja pierwotna.

Odnaleziono trzy badania spełniające kryteria włączenia do analizy w populacji z PNT0 (*Golicki 2015* [40], *Marques da Silva 2015* [42], *Stafford 2011* [46]). Wartość użyteczności do analizy podstawowej wybrano uwzględniając najbardziej przystający średni wiek pacjentów włączonych do poszczególnych badań, w stosunku do średniego wieku pacjentów w analizie. Dane na temat wartości użyteczności dla populacji z PNT0 zaczerpnięto z publikacji *Golicki 2015* [40], w której przedstawiono wyniki badania jakości życia 3 973 chorych z populacji polskiej w podziale na przedziały wiekowe, mierzonej kwestionariuszem EQ-5D-3L. Wartości te zostały również wykorzystane w analizie użyteczności kosztów leczenia NT w Polsce za pomocą ACEI lub ARB (*Wrona 2016* [41]).

Odnaleziono trzy badania spełniające kryteria włączenia do analizy w populacji z obrzękami spowodowanymi ZNS (*Comin-Colet 2016* [48], *Berg 2015* [43], *Dyer 2010* [47]). Wartość użyteczności do analizy podstawowej wybrano uwzględniając najbardziej przystający średni wiek pacjentów włączonych do poszczególnych badań, w stosunku do średniego wieku pacjentów w analizie, oraz badanie o największej próbie. Wartość użyteczności dla pacjentów

z NS została zaczerpnięta z badania *Berg 2015* [43] przeprowadzonego w Szwecji wśród 5 334 pacjentów z NS, o średniej wieku 73 lata. W pracy użyteczności zostały wyznaczone w oparciu o kwestionariusz EQ-5D.

W ramach analizy wrażliwości nie testowano wartości użyteczności otrzymanych z pozostałych publikacji włączonych do przeglądu, gdyż parametr ten nie ma wpływu na wyniki analizy.

Założono, że odszukane użyteczności dla danej populacji przyjmą takie same wartości, niezależnie od stosowanego leczenia. Dodatkowo, podobnie jak w analizie *Wrona 2016* [41], uwzględniono *disutility* związane ze stosowanym leczeniem, na podstawie danych z badania *Müller 2003* [9] oraz *Al-Jabi 2015* [22] (rozdział 1.3.2). Charakterystykę włączonych publikacji dotyczących użyteczności, wraz z podaniem powodu nieuwzględnienia w analizie podstawowej, zestawiono w rozdziale 2.2.1 oraz w pliku *BIA_CUA_Diuver.xlsm* (w zakładce *Użyteczności*).

Tabela 18. Wyjściowe wartości użyteczności

Populacja analizy	Wartość użyteczności	Źródło
PNT0	0,82	<i>Golicki 2015</i> [40]
Obrzęki spowodowane ZNS	0,84	<i>Berg 2015</i> [43]

1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [2] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku, po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 43 334 PLN [44].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 130 002 PLN/QALY (3 x 43 334 PLN).

1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 19. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum	
<i>Parametry kosztowe</i>				
Koszt TOR/mg (persp. NFZ/wspólna)	[REDACTED]	koszt TOR za mg mniejszy o 10%	koszt TOR za mg większy o 10%	W analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany kosztów TOR na wyniki analizy.
Koszt FUR/DD (persp. NFZ/wspólna)	0,01/0,12 PLN	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy (brak wpływu na wynik analizy).
Koszty leczenia skojarzonego PNT0 (persp. NFZ/wspólna)	0,72/1,51 PLN za dzienną dawkę	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy (brak wpływu na wynik analizy – koszt jednakowy dla obu ramion).
Koszty leczenia towarzyszącego ZNS	0,64/1,59 PLN za dzienną dawkę	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy (brak wpływu na wynik analizy – koszt jednakowy dla obu ramion).
Koszt monitorowania pacjenta z PNT0 (persp. NFZ/wspólna)	[REDACTED]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy (brak wpływu na wynik analizy – koszt jednakowy dla obu ramion).
Koszt monitorowania pacjenta z ZNS (persp. NFZ/wspólna)	[REDACTED]	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy (brak wpływu na wynik analizy – koszt jednakowy dla obu ramion).
<i>Parametry kliniczne</i>				
	Parametry dotyczące satysfakcji pacjenta z leczenia diuretykami pętlowymi przedstawiono w Tabela 3.			Dane zaczerpnięto z badania Müller 2003 [9].
Skuteczność rozważanych terapii (jakość życia pacjentów)	Uwzględniony parametr: ogólna tolerancja leczenia	Uwzględniony parametr: nasilenie parcia na mocz	Uwzględniony parametr: poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku	W analizie podstawowej w ocenie satysfakcji z leczenia pacjentów poddanych terapii torasemidem lub furosemidem uwzględniono parametr stanowiący najbardziej ogólną ocenę postawioną przez lekarzy. W ramach analizy wrażliwości rozważono pozostałe parametry.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	odsetek kobiet: 57%; średni wiek: 73,82 lat	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Dane o charakterystyce wyjściowej zaczerpnięto z badania Müller 2003 [9]. Zmiana parametru nie wpłynie znacząco na wnioski płynące z analizy.
Śmiertelność	Tabela 17	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy (brak wpływu na wnioski płynące z analizy).
<i>Użyteczności stanów zdrowia</i>				
Użyteczności	PNT0 0,82; obrzęki spowodowane ZNS 0,84	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie testowano wartości użyteczności otrzymanych z pozostałych publikacji włączonych do przeglądu, gdyż parametr ten nie ma wpływu na wyniki inkrementalne analizy.
Relacja między satysfakcją z leczenia a indeksem EQ-5D	wzrost o jeden punkt satysfakcji z leczenia jest związany ze wzrostem indeksu EQ-5D o 0,16 punktu	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Na podstawie badania Al-Jabi 2015 [22] oceniającego wpływ satysfakcji z leczenia na jakość życia pacjentów z nadciśnieniem.
<i>Pozostałe parametry</i>				

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum	
Dawkowanie TOR – populacja pacjentów z PNT0	█	█	11,36 mg na dobę	Opinia panelu ekspertów klinicznych. Dodatkowo zastosowano wartość z badania Müller 2003 [9].
Dawkowanie TOR – populacja pacjentów z ZNS	█	11,36 mg na dobę	█	Opinia panelu ekspertów klinicznych. Dodatkowo zastosowano wartość z badania Müller 2003 [9].
Dawkowanie FUR – populacja pacjentów z PNT0	40 mg na dobę	40 mg na dobę	160 mg na dobę 40,04 mg na dobę	Przyjęto dawkowanie zgodne z wielkością DDD, zalecane w ChPL [28, 29] oraz zgodne z badaniem klinicznym.
Dawkowanie FUR – populacja pacjentów z ZNS	40 mg na dobę	20 mg na dobę	80 mg na dobę 40,04 mg na dobę	W analizie wrażliwości rozważano wartości skrajne. Dodatkowo zastosowano wartość z badania Müller 2003 [9].
Compliance	100%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak danych w badaniu klinicznym.
Perspektywa	NFZ, wspólna (NFZ+pacjent)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Perspektywa determinowana jest przez Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [3].
Stopa dyskontowa	Koszty 0%, efekty 0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Horyzont czasowy jest krótszy niż rok.
Horyzont czasowy w modelu	9 miesięcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Długość horyzontu odpowiada długości trwania badania, z którego zaczerpnięto dane o skuteczności.
Próg opłacalności	130 002 PLN/QALY	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Wartość ustalona urzędowo.

1.6.Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższych tabelach zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci współczynnika ICUR.

Tabela 20. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych – PNT0

Parametr	Interwencja (TOR)	Komparator (FUR)	Różnica	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ</i>					
Koszty całkowite [PLN]	█	█	█	100%	100%
Koszt leku [PLN]	█	█	█	█	█
Koszt leczenia towarzyszącego [PLN]	184	184	0	█	█
Koszt monitorowania [PLN]	45	45	0	█	█
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna</i>					
Koszty całkowite [PLN]	█	█	█	100%	100%
Koszt leku [PLN]	█	█	█	█	█
Koszt leczenia towarzyszącego [PLN]	389	389	0	█	█
Koszt monitorowania [PLN]	45	45	0	█	█

Parametr	Interwencja (TOR)	Komparator (FUR)	Różnica	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>					
Liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]	0,61	0,58	0,04	-	-

Tabela 21. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych – obrzęki spowodowane ZNS

Parametr	Interwencja (TOR)	Komparator (FUR)	Różnica	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ</i>					
Koszty całkowite [PLN]	■	■	■	100%	100%
Koszt leku [PLN]	■	■	■	■	■
Koszt leczenia towarzyszącego [PLN]	164	164	0	■	■
Koszt monitorowania [PLN]	112	112	0	■	■
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna</i>					
Koszty całkowite [PLN]	■	■	■	100%	100%
Koszt leku [PLN]	■	■	■	■	■
Koszt leczenia towarzyszącego [PLN]	410	410	0	■	■
Koszt monitorowania [PLN]	112	112	0	■	■
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>					
Liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]	0,63	0,59	0,04	-	-

1.7. Wyniki analizy użyteczności kosztów

1.7.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy użyteczności kosztów, gdzie jednostką efektywności były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Tabela 22. Wyniki analizy użyteczności kosztów – PNT0

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Interwencja (TOR)	Komparator (FUR)	Interwencja (TOR)	Komparator (FUR)
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■	■	■	■
Efekt [QALY]	0,61	0,58	0,61	0,58
Efekt inkrementalny [QALY]	0,04		0,04	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	2 906		6 095	
Progowa cena zbytu netto leku Diuver® 5 mg [PLN]*	brak rozwiązania		340,76	

*przy założeniu braku zmiany ceny zbytu netto Diuver® 10 mg i utworzeniu odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Diuver® (opakowania jednostkowe 5 mg oraz 10 mg).

Tabela 23. Wyniki analizy użyteczności kosztów – obrzęki spowodowane ZNS

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Interwencja (TOR)	Komparator (FUR)	Interwencja (TOR)	Komparator (FUR)
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■		■
Efekt [QALY]	0,63	0,59	0,63	0,59
Efekt inkrementalny [QALY]		0,04		0,04
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR		4 904		8 153
Progowa cena zbytu netto leku Diuver® 5 mg [PLN]*		335,55		256,51
Progowa cena zbytu netto leku Diuver® 10 mg [PLN]*		393,48		300,79

*przy założeniu, że stosunek cen obu opakowań pozostanie na takim samym poziomie, jak stosunek proponowanych cen zbytu netto.

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z obu rozważanych perspektyw (NFZ, wspólnej) wykazały, że zastosowanie terapii z użyciem produktu leczniczego Diuver® (torasemid) w leczeniu PNTD oraz obrzęków spowodowanych ZNS jest bardziej kosztowne, lecz przynosi równocześnie lepsze efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość, w porównaniu do leczenia furosemidem.

1.7.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy. Szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w rozdziale 1.5.

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości

Wariant analizy	Wskaźnik	Interwencja (TOR)		Komparator (FUR)		Koszt inkrementalny [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto	
		Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			Diuver® 5 mg [PLN]	Diuver® 10 mg [PLN]
perspektywa NFZ									
Koszt TOR za mg -10%	PNT0	■	0,61	■	0,58	■	2 607	brak rozwiązań	nie dotyczy
	obrzęki ZNS	■	0,63	■	0,59	■	4 404	373,49	437,97
Koszt TOR za mg +10%	PNT0	■	0,61	■	0,58	■	3 206	brak rozwiązań	nie dotyczy
	obrzęki ZNS	■	0,63	■	0,59	■	5 403	304,53	357,10
Maksymalna dawka torasemidu	PNT0	■	0,61	■	0,58	■	3 905	brak rozwiązań	nie dotyczy
	obrzęki ZNS	■	0,63	■	0,59	■	7 899	207,53	243,36
Minimalna dawka torasemidu	PNT0	■	0,61	■	0,58	■	1 908	brak rozwiązań	nie dotyczy
	obrzęki ZNS	■	0,63	■	0,59	■	1 908	847,66	994,00
Maksymalna dawka furosemidu	PNT0	■	0,61	■	0,58	■	2 638	brak rozwiązań	nie dotyczy
	obrzęki ZNS	■	0,63	■	0,59	■	4 814	335,80	393,77
Minimalna dawka furosemidu	PNT0	■	0,61	■	0,58	■	2 906	brak rozwiązań	nie dotyczy
	obrzęki ZNS	■	0,63	■	0,59	■	4 948	335,44	393,35
Satysfakcja z leczenia mierzona na podstawie komponentu: nasilenie parcia na mocz	PNT0	■	0,61	■	0,58	■	2 906	brak rozwiązań	nie dotyczy
	obrzęki ZNS	■	0,63	■	0,59	■	4 904	335,55	393,48
Satysfakcja z leczenia mierzona na podstawie komponentu: poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku	PNT0	■	0,63	■	0,58	■	2 196	brak rozwiązań	nie dotyczy
	obrzęki ZNS	■	0,64	■	0,59	■	3 705	445,93	522,92
PNT0	■	0,61	■	0,58	■	4 448	brak rozwiązań	nie dotyczy	

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Wariant analizy	Wskaźnik	Interwencja (TOR)		Komparator (FUR)		Koszt inkrementalny [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto	
		Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			Diuver® 5 mg [PLN]	Diuver® 10 mg [PLN]
Założenie średniej dawki TOR oraz FUR z badania klinicznego	obrzęki ZNS	■	0,63	■	0,59	171	4 448	369,82	433,67
perspektywa wspólna									
Koszt TOR za mg -10%	PNT0	■	0,61	■	0,58	207	5 405	378,96	nie dotyczy
	obrzęki ZNS	■	0,63	■	0,59	279	7 257	286,13	335,53
Koszt TOR za mg +10%	PNT0	■	0,61	■	0,58	260	6 785	309,50	nie dotyczy
	obrzęki ZNS	■	0,63	■	0,59	347	9 049	232,34	272,45
Maksymalna dawka torasemidu	PNT0	■	0,61	■	0,58	322	8 395	254,80	nie dotyczy
	obrzęki ZNS	■	0,63	■	0,59	519	13 529	157,19	184,33
Minimalna dawka torasemidu	PNT0	■	0,61	■	0,58	146	3 795	512,68	nie dotyczy
	obrzęki ZNS	■	0,63	■	0,59	107	2 778	656,41	769,73
Maksymalna dawka furosemidu	PNT0	■	0,61	■	0,58	141	3 678	347,12	nie dotyczy
	obrzęki ZNS	■	0,63	■	0,59	282	7 348	258,15	302,72
Minimalna dawka furosemidu	PNT0	■	0,61	■	0,58	234	6 095	340,76	nie dotyczy
	obrzęki ZNS	■	0,63	■	0,59	328	8 556	255,69	299,83
Satysfakcja z leczenia mierzona na podstawie komponentu: nasilenie parcia na mocz	PNT0	■	0,61	■	0,58	234	6 095	340,76	nie dotyczy
	obrzęki ZNS	■	0,63	■	0,59	313	8 153	256,51	300,79
Satysfakcja z leczenia mierzona na podstawie komponentu: poprawa jakości życia względem cotychczas stosowanego diuretyku	PNT0	■	0,63	■	0,58	234	4 605	451,32	nie dotyczy
	obrzęki ZNS	■	0,64	■	0,59	313	6 160	342,23	401,31
Założenie średniej dawki TOR oraz FUR z badania klinicznego	PNT0	■	0,61	■	0,58	370	9 646	223,93	nie dotyczy
	obrzęki ZNS	■	0,63	■	0,59	282	7 335	283,26	332,16

Prosta analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników (zastosowanie terapii z użyciem produktu leczniczego Diuver® (torasemid) w leczeniu PNTO oraz obrzęków spowodowanych ZNS jest bardziej kosztowne, lecz przynosi równocześnie lepsze efekty w postaci uzyskanych lat życia skorygowanych o jakość, w porównaniu do leczenia furosemidem; ICUR <14 000).

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. W probabilistycznej analizie wrażliwości testowano parametry mające największy wpływ na wyniki: dawkowanie leków (wpływ na koszty terapii) oraz zmiana wartości punktowej w jakości życia związanej ze stosowanym leczeniem (wpływ na efekty). W ramach PSA wykonano 1000 symulacji. Szczegóły przeprowadzonych kalkulacji znajdują się w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

W modelu dla poszczególnych parametrów zastosowano następujące rozkłady prawdopodobieństwa: rozkład betaPERT z $\lambda=4$ dla wielkości dziennej dawki TOR, rozkład normalny dla wielkości dziennej dawki FUR (średnia 40,04; SD 21,78 [9]) oraz rozkład normalny dla średniej różnicy w ogólnej tolerancji leczenia dla porównania TOR vs FUR (średnia 0,34; SD 0,09 [9]). Rozkład betaPERT (typ rozkładu beta) został wykorzystany w modelowaniu zużytych zasobów, ponieważ na podstawie badania ankietowego dysponowano informacjami na temat wartości minimalnej, maksymalnej oraz wartości najbardziej prawdopodobnej.

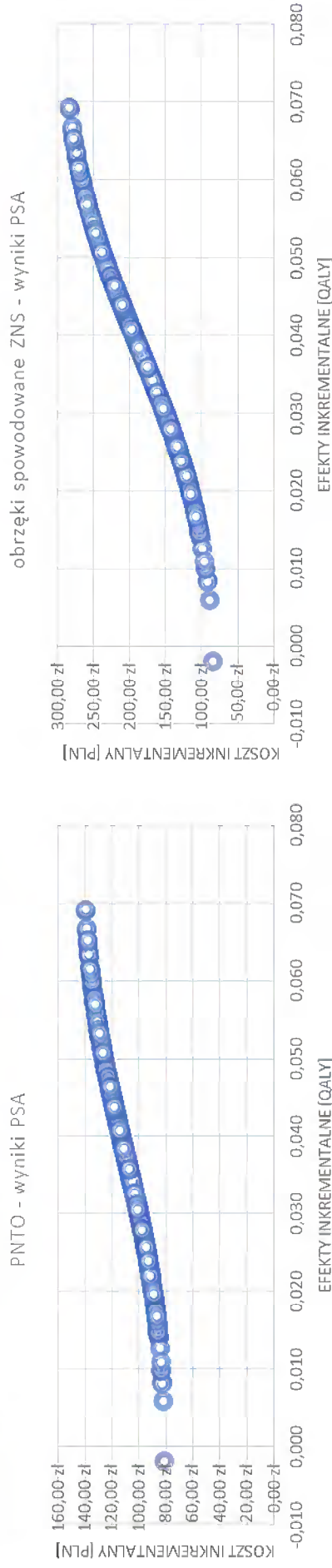
Poniżej przedstawiono wyniki wykonanej probabilistycznej analizy wrażliwości.

Tabela 25. Wyniki analizy probabilistycznej – statystyki liczbowe

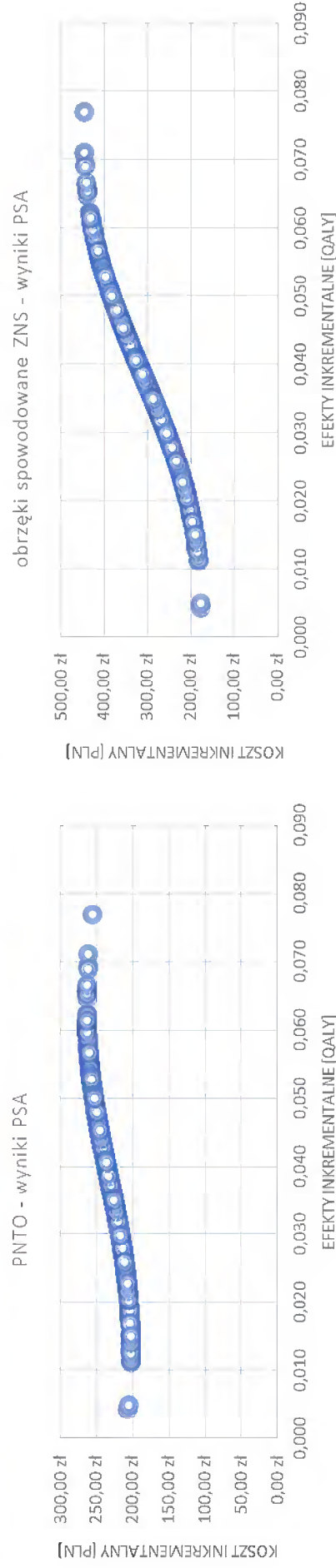
Strategia leczenia	Perspektywa NFZ						Perspektywa wspólna					
	wskazanie: PNTO			wskazanie: obrzęki spowodowane ZNS			wskazanie: PNTO			wskazanie: obrzęki spowodowane ZNS		
	Interwencja (TOR)	Komparator (FUR)	Interwencja (TOR)	Komparator (FUR)	Interwencja (TOR)	Komparator (FUR)	Interwencja (TOR)	Komparator (FUR)	Interwencja (TOR)	Komparator (FUR)	Interwencja (TOR)	Komparator (FUR)
Koszt leczenia [PLN]	średnia	15	2	44	2	33	17	77	17	17	17	17
	SD											
Koszt inkrementalny [PLN]	średnia						16	60				
	SD	13		42								
Efekt [QALY]	średnia	0,61	0,58	0,63	0,59	0,61	0,58	0,63	0,58	0,63	0,59	0,59
	SD	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00
Efekt inkrementalny [QALYG]	średnia		0,04		0,04		0,04		0,04		0,004	
	SD	0,01		0,01		0,01		0,01		0,01	0,001	
ICUR [PLN/QALYG]	średnia	3 080		5 006		6 591		8 432		8 432		
	SD	744		522		2 495		1 730		1 730		

Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresów rozrzutu (scatterplot), w których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie kosztów – użyteczności przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między porównywanymi strategiami, uzyskaną w pojedynczej próbie symulacji.

Wykres 1. Wyniki analizy probabilistycznej – wykres rozrzutu, perspektywa NFZ

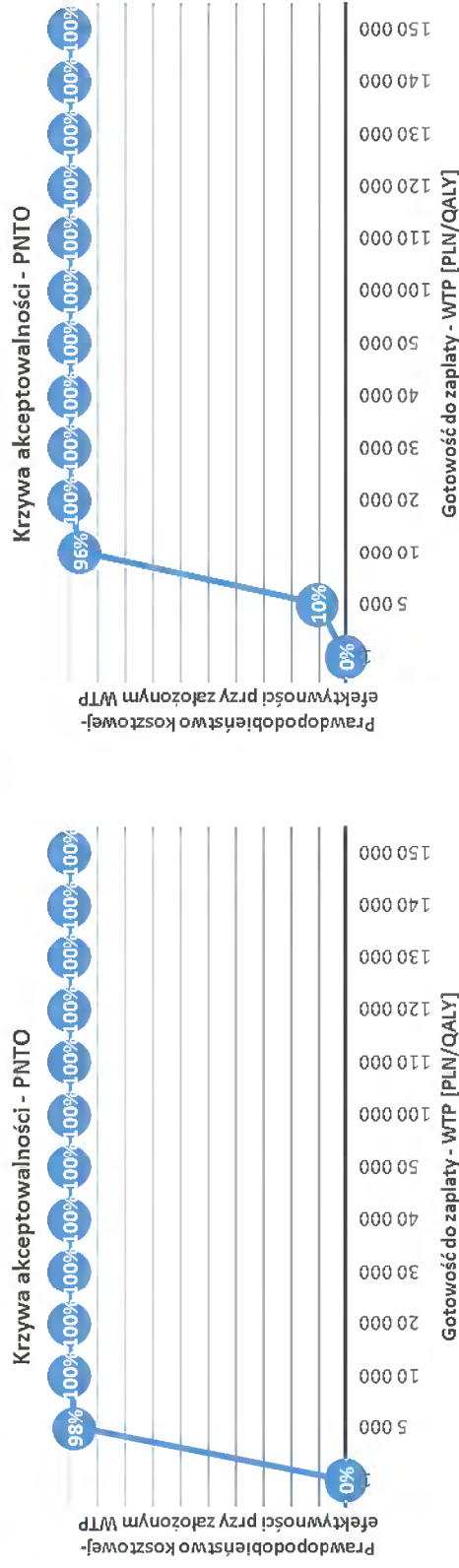


Wykres 2. Wyniki analizy probabilistycznej – wykres rozrzutu, perspektywa wspólna

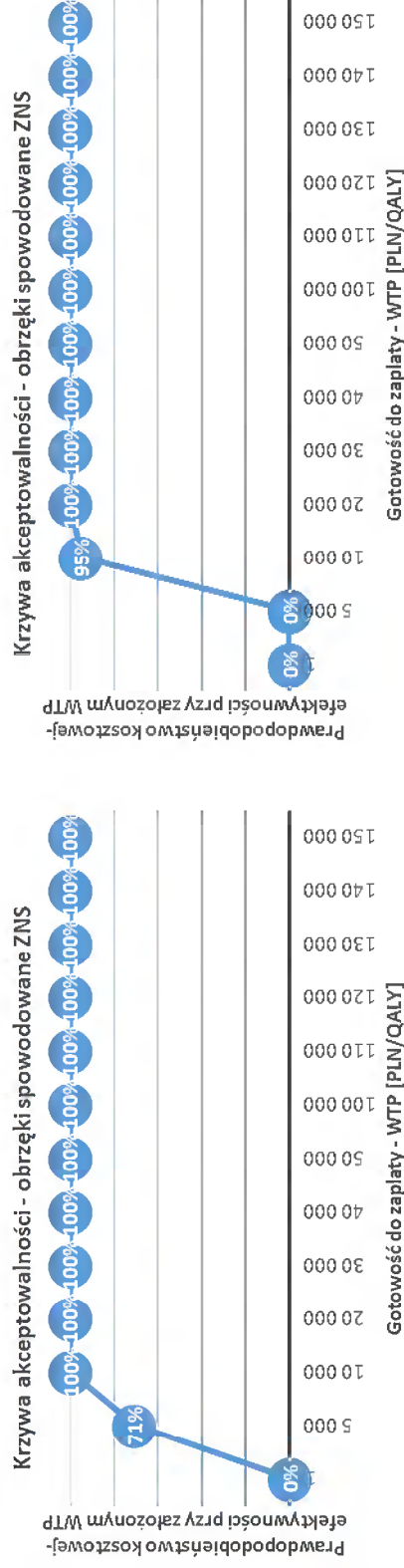


Dodatknie wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem wnioskowanej technologii. Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności, wyrażających prawdopodobieństwo kosztowej efektywności strategii z zastosowaniem TOR jako funkcję gotowości zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (w tym przypadku QALY). Prawdopodobieństwo w danym punkcie krzywej obliczono jako odsetek prób, dla których skalkulowany ICUR nie przekraczał zadanej wartości gotowości do płacenia (WTP).

Wykres 3. Wyniki analizy probabilistycznej – krzywa akceptowalności – PNT0, perspektywa NFZ i wspólna



Wykres 4. Wyniki analizy probabilistycznej – krzywa akceptowalności – obrzęki spowodowane ZNS, perspektywa NFZ i wspólna



Prawdopodobieństwo, że terapia z zastosowaniem produktu Diuver® jest kosztowo-efektywna względem komparatora, przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca (130 002 PLN/QALY), wynosi 100% z obu rozważanych perspektyw.

1.8. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Diuver® w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową Diuver®, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed;
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),

oraz medyczne serwisy internetowe:

- CRD (Centre for Reviews and Dissemination);
- CEA Registry.

Wyszukiwanie zakończono dnia 29.08.2016 r.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz część publikacji ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Wykorzystane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji (zastosowane w bazach) zamieszczono w załączniku (rozdział 2.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów przedstawiono w rozdziale 2.2.1 w postaci diagramu. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono do przeglądu 5 prac dotyczących stosowania torasemidu w leczeniu obrzęków spowodowanych ZNS (szczegółową charakterystykę przedstawiono w rozdziale 2.2.2). Ze względu na brak opublikowanych analiz oceniających stosowanie torasemidu w populacji pacjentów z PNT0, w celu odnalezienia analiz ekonomicznych oceniających torasemid w populacji szerszej niż wskazana we wniosku, przeprowadzono przegląd z użyciem filtru na lek oraz filtru na analizy ekonomiczne. W wyniku tego przeglądu odnaleziono jedynie analizy ekonomiczne oceniające torasemid w populacji pacjentów z ZNS, dlatego przeprowadzone wyszukiwanie systematyczne we wskazaniu obrzęki spowodowane ZNS należy traktować również jako wyszukiwanie we wskazaniu PNT0. Dodatkowo, w celu zidentyfikowania analiz ekonomicznych oceniających stosowanie torasemidu w populacji pacjentów z PNT0, przeszukano strony ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*), SMDM (*Society for Medical Decision Making*) oraz PTFE (Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne), jednakże nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych zgodnych z rozpatrywanym problemem decyzyjnym.

1.9. Ograniczenia analizy

Niniejszą analizę wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną (dane dotyczące satysfakcji z leczenia i jakości życia pacjentów). Pozostałe parametry, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie (m.in. zmiana ciśnienia krwi, zmiana masy ciała, zmiana nasilenia stopnia ciężkości obrzęków, odsetek wystąpień zdarzeń niepożądanych) nie zostały uwzględnione w modelu bądź mają neutralny wpływ na wynik (śmiertelność).

Poniżej przedstawiono potencjalne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników.

- W analizie określono średnią dobową dawkę TOR i FUR. Należy mieć na uwadze, że dawkowanie diuretyków określa się indywidualnie dla każdego pacjenta, biorąc pod uwagę wiele czynników. Niemniej jednak w analizie wrażliwości testowano wartości skrajne dobowych dawek i wykazano, że powyższy parametr nie wpływa na wnioski płynące z analizy.
- Pewnym ograniczeniem analizy jest brak rozważenia wpływu wystąpienia zdarzeń niepożądanych na końcowe koszty i efekty. Zostało to podyktowane podobnym profilem bezpieczeństwa ocenianych interwencji.
- W analizie wykorzystano zależność pomiędzy satysfakcją z leczenia, a jakością życia pacjentów i użytecznością ich stanu zdrowia (odniesienie wyników badania Müller 2003 [9] do wyników badania Al-Jabi 2015 [22]). Należy mieć na uwadze, że w wymienionych opracowaniach zastosowano inne kwestionariusze, ale w obu pracach wyniki dotyczące ogólnej satysfakcji z leczenia były przedstawiane w skali punktowej.

1.10. Dyskusja

Odniesienie do progu opłacalności

Biorąc pod uwagę wysokość progu opłacalności kosztowej obowiązującego w Polsce (130 002 PLN/QALYG) oraz wyniki niniejszej analizy należy uznać, że zastosowanie torasemidu stanowi strategię efektywną kosztowo (ICUR <130 002 PLN/QALYG), w porównaniu z zastosowaniem furosemidu zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta). Analiza wrażliwości potwierdza uzyskany wynik.

Odniesienie do odnalezionych analiz ekonomicznych

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Diuver® (torasemid) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie nie odnaleziono żadnych analiz zgodnych z rozpatrywanym problemem decyzyjnym. W związku z powyższym nie jest możliwe omówienie potencjalnych różnic w zakresie wyników i założeń modelowania w tym wskazaniu.

W ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Diuver® (torasemid) w leczeniu obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca odnaleziono pięć analiz. W każdej z nich komparatorem dla ocenianej interwencji był furosemid. Tylko w jednej (Spannheimer 1998 [49]) wybraną techniką analityczną była analiza efektywności kosztów. W pozostałych porównywano jedynie koszty uwzględnionych terapii (terapia torasemidem wiąże się z obniżonymi lub równoważnymi kosztami, w porównaniu do terapii furosemidem).

W opracowaniu Spannheimer 1998 [49] rozważano efekt w postaci poprawy klasy NYHA. Ten punkt końcowy nie stanowił przedmiotu rozważań w niniejszej analizie (analiza kliniczna wykazała brak istotnych różnic pomiędzy grupami TOR i FUR), a zatem nie można porównać otrzymanych wyników z wynikami niniejszej analizy.

1.11. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej można stwierdzić, iż torasemid stosowany w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca jest strategią efektywną kosztowo, w porównaniu z furosemidem.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1.Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności. Ponieważ nie odnaleziono użyteczności dla stanu klinicznego PNT0 oraz obrzęków spowodowanych ZNS, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie w bazie PubMed stosując filtr na NT i NS oraz filtr na użyteczności mierzone za pomocą najbardziej pożądanego kwestionariusza EQ-5D.

Tabela 26. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 17.11.2016 r.) – PNT0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"resistant hypertension"	2492
2	"Hypertension Resistant to Conventional Therapy" [Supplementary Concept]	54
3	#1 OR #2	2 507
4	(„EQ 5D” OR EuroQoL OR Euro-QoL OR “short form 36” OR SF36 OR “SF 36” OR HUI OR “health utility index” OR “standard gamble” OR SG OR “time trade off” OR TTO) AND (QoL OR “Quality of Life” OR QALY OR “Quality Adjusted Life Years” OR HRQOL OR “health related quality of life” OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR “cost utility”)	21 583
5	#3 AND #4	3

Tabela 27. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 17.11.2016 r.) – NT

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"Hypertension"[Mesh]	228 919
2	"acute hypertension" OR "arterial hypertension" OR hypertension OR "blood pressure, high" OR "cardiovascular hypertension"	433 832
3	#1 OR #2	433 832
4	((„EQ 5D” OR EuroQoL OR Euro-QoL OR HUI OR “health utility index” OR “standard gamble” OR SG OR “time trade off” OR TTO) AND (QoL OR “Quality of Life” OR QALY OR “Quality Adjusted Life Years” OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR “cost utility”))	7 742
5	#3 AND #4	160

Tabela 28. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 15.11.2016 r.) – obrzęki spowodowane ZNS

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"Heart Failure"[Mesh]	99 067
2	"backward failure, heart" OR "cardiac backward failure" OR "cardiac decompensation" OR "cardiac failure" OR "cardiac incompetence" OR "cardiac insufficiency" OR "cardiac stand still" OR "cardial decompensation" OR "cardial insufficiency" OR "chronic heart failure" OR "chronic heart insufficiency" OR "decompensatio cordis" OR "decompensation, heart" OR "heart backward failure" OR "heart decompensation" OR "heart incompetence" OR "heart insufficiency" OR "insufficiencia cordis" OR "myocardial failure" OR "myocardial insufficiency"	211 571
3	"heart failure, right-sided" OR "heart failure, right sided" OR "right-sided heart failure" OR "right sided heart failure" OR "heart failure, left-sided" OR "heart failure, left sided" OR "left-sided heart failure" OR "left sided heart failure"	203 385
4	"congestive heart failure"	36 370
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	211 571

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6	(((((oedema) OR oedema [Mesh]) OR edema) OR dropsy) OR hydrops) OR anasarca) OR edema, cardiac	151 372
7	#5 AND #6	7 699
8	("quality adjusted") OR ("cost utility") OR ("cost benefit") OR ("cost utilities") OR (CUA) OR ("health utilities") OR ("36-item short-form") OR ("12-item short-form") OR ("standard gamble") OR ("time tradeoff") OR ("time trade-off") OR (QALY) OR (QALYs) OR (QOL) OR (QWB) OR (EQ 5D) OR (EQ5D) OR (EUROQOL) OR (EURO QOL) OR (HUI) OR (HUI2) OR (HUI3) OR (SF-36) OR (SF-12) OR (TTO) OR (VAS) OR (ICER) OR (ICERs)	177 152
9	#7 AND #68	32

Tabela 29. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 18.11.2016 r.) – NS

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"Heart Failure"[Mesh]	99 067
2	"backward failure, heart" OR "cardiac backward failure" OR "cardiac decompensation" OR "cardiac failure" OR "cardiac incompetence" OR "cardiac insufficiency" OR "cardiac stand still" OR "cardial decompensation" OR "cardial insufficiency" OR "chronic heart failure" OR "chronic heart insufficiency" OR "decompensatio cordis" OR "decompensation, heart" OR "heart backward failure" OR "heart decompensation" OR "heart incompetence" OR "heart insufficiency" OR "insufficiencia cordis" OR "myocardial failure" OR "myocardial insufficiency"	211 571
3	"heart failure, right-sided" OR "heart failure, right sided" OR "right-sided heart failure" OR "right sided heart failure" OR "heart failure, left-sided" OR "heart failure, left sided" OR "left-sided heart failure" OR "left sided heart failure"	203 385
4	"congestive heart failure"	36 370
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	211 571
6	((„EQ 5D” OR EuroQol OR Euro-Qol OR HUI OR “health utility index” OR “standard gamble” OR SG OR “time trade off” OR TTO) AND (QoL OR “Quality of Life” OR QALY OR “Quality Adjusted Life Years” OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR “cost utility”))	7 745
7	#5 AND #6	164

2.2.Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 26.08.2016 r.) – PNT0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"Hypertension"[Mesh]	227540
2	"acute hypertension" OR "arterial hypertension" OR hypertension OR "blood pressure, high" OR "cardiovascular hypertension" OR "controlled hypertension" OR "endocrine hypertension" OR "high blood pressure" OR "high renin hypertension" OR "hypertensive disease" OR "hypertensive effect" OR "hypertensive response" OR "neurogenic hypertension" OR "preexistent hypertension" OR "refractory hypertension" OR "salt high blood pressure" OR "salt hypertension" OR "secondary hypertension" OR "systemic hypertension"	435749
3	"resistant hypertension"	2413
4	"Hypertension Resistant to Conventional Therapy" [Supplementary Concept]	49
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	435749
6	(((((("torsemide" [Supplementary Concept]) OR torasemide) OR torsemide) OR diuver) OR ('bm 02015' OR 'bm 2015' OR bm02015 OR bm2015)) OR (demadex OR 'jdl 464' OR jdl464 OR luprac	551

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	OR presaril OR toradiur OR torem OR torrem OR unat OR upcard)) OR ('1 isopropyl 3 [(4 meta toluidino 3 pyridyl) sulfonyl] urea' OR '1-isopropyl-3-((4-m-toluidino-3-pyridyl)sulfonyl)urea' OR '1-isopropyl-3-((4-(3-methylphenylamino)pyridine)-3-sulfonyl)urea')	
7	(economic* OR Economics OR economic OR cost OR costs OR costing OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-benefit OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR financ* OR CEA OR CUA OR CBA OR willingness-to-pay OR model OR decision tree OR probabilistic OR deterministic OR Markov OR simulation OR microsimulation)	2 807 194
8	#5 AND #6 AND #7	7

Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 29.08.2016 r.) – PNT0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	Mesh descriptor: [Hypertension] explode all trees	15 036
2	"acute hypertension" OR "arterial hypertension" OR hypertension OR "blood pressure, high" OR "cardiovascular hypertension" OR "controlled hypertension" OR "endocrine hypertension" OR "high blood pressure" OR "high renin hypertension" OR "hypertensive disease" OR "hypertensive effect" OR "hypertensive response" OR "neurogenic hypertension" OR "preexistent hypertension" OR "refractory hypertension" OR "salt high blood pressure" OR "salt hypertension" OR "secondary hypertension" OR "systemic hypertension":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	44 919
	"resistant hypertension":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	683
3	#1 OR #2 OR #3	47 840
4	"torsemide" OR "torasemide" OR diuver OR 'bm 02015' OR 'bm 2015' OR bm02015 OR bm2015 OR demadex OR 'jdl 464' OR jdl464 OR luprac OR presaril OR toradiur OR torem OR torrem OR unat OR upcard OR '1 isopropyl 3 [(4 meta toluidino 3 pyridyl) sulfonyl] urea' OR '1-isopropyl-3-((4-m-toluidino-3-pyridyl)sulfonyl)urea' OR '1-isopropyl-3-((4-(3-methylphenylamino)pyridine)-3-sulfonyl)urea':ti,ab,kw (Word variations have been searched)	142
5	#3 AND #4	39
6	#5 in Technology Assessments AND Economic Evaluations	0

Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 29.08.2016 r.) – PNT0, obrzęki w ZNS

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	torsemide	4
2	torasemide	1
3	diuver	0
4	('bm 02015' OR 'bm 2015' OR bm02015 OR bm2015)	0
5	(demadex OR 'jdl 464' OR jdl464 OR luprac OR presaril OR toradiur OR torem OR torrem OR unat OR upcard)	0
6	('1 isopropyl 3 4 meta toluidino 3 pyridyl sulfonyl urea' OR '1-isopropyl-3-4-m-toluidino-3-pyridylsulfonylurea' OR '1-isopropyl-3-4-3-methylphenylaminopyridine-3-sulfonylurea')	0
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	5
8	#7 in NHS EED	1

Tabela 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 26.08.2016 r.) – obrzęki w ZNS

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"Heart Failure"[Mesh]	97 912
2	"backward failure, heart" OR "cardiac backward failure" OR "cardiac decompensation" OR "cardiac failure" OR "cardiac incompetence" OR "cardiac insufficiency" OR "cardiac stand still" OR "cardial decompensation" OR "cardial insufficiency" OR "chronic heart failure" OR "chronic heart insufficiency" OR "decompensatio cordis" OR "decompensation, heart" OR "heart backward failure" OR "heart decompensation" OR "heart incompetence" OR "heart insufficiency" OR "insufficiencia cordis" OR "myocardial failure" OR "myocardial insufficiency"	208 698
3	"heart failure, right-sided" OR "heart failure, right sided" OR "right-sided heart failure" OR "right sided heart failure" OR "heart failure, left-sided" OR "heart failure, left sided" OR "left-sided heart failure" OR "left sided heart failure"	200 554
4	"congestive heart failure"	36 112
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	208 698
6	(((((("torsemide" [Supplementary Concept]) OR torasemide) OR torsemide) OR diuver) OR ('bm 02015' OR 'bm 2015' OR bm02015 OR bm2015)) OR (demadex OR 'jdl 464' OR jdl464 OR luprac OR presaril OR toradiur OR torem OR torrem OR unat OR upcard)) OR ('1 isopropyl 3 [(4 meta toluidino 3 pyridyl) sulfonyl] urea' OR '1-isopropyl-3-((4-m-toluidino-3-pyridyl)sulfonyl)urea' OR '1-isopropyl-3-((4-(3-methylphenylamino)pyridine)-3-sulfonyl)urea')	551
7	(economic* OR Economics OR economic OR cost OR costs OR costing OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-benefit OR pharmaco-economic OR pharmaco-economic* OR financ* OR CEA OR CUA OR CBA OR willingness-to-pay OR model OR decision tree OR probabilistic OR deterministic OR Markov OR simulation OR microsimulation)	2 807 194
8	#5 AND #6 AND #7	26

Tabela 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 26.08.2016 r.) – obrzęki w ZNS

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	Mesh descriptor: [Heart failure] explode all trees	6 473
2	"backward failure, heart" OR "cardiac backward failure" OR "cardiac decompensation" OR "cardiac failure" OR "cardiac incompetence" OR "cardiac insufficiency" OR "cardiac stand still" OR "cardial decompensation" OR "cardial insufficiency" OR "chronic heart failure" OR "chronic heart insufficiency" OR "decompensatio cordis" OR "decompensation, heart" OR "heart backward failure" OR "heart decompensation" OR "heart incompetence" OR "heart insufficiency" OR "insufficiencia cordis" OR "myocardial failure" OR "myocardial insufficiency":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14 106
3	"heart failure, right-sided" OR "heart failure, right sided" OR "right-sided heart failure" OR "right sided heart failure" OR "heart failure, left-sided" OR "heart failure, left sided" OR "left-sided heart failure" OR "left sided heart failure":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	754
4	"congestive heart failure":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3 704
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	16 204
6	"torsemide" OR "torasemide" OR diuver OR 'bm 02015' OR 'bm 2015' OR bm02015 OR bm2015 OR demadex OR 'jdl 464' OR jdl464 OR luprac OR presaril OR toradiur OR torem OR torrem OR unat OR upcard OR '1 isopropyl 3 [(4 meta toluidino 3 pyridyl) sulfonyl] urea' OR '1-isopropyl-3-((4-m-toluidino-3-pyridyl)sulfonyl)urea' OR '1-isopropyl-3-((4-(3-	142

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	methylphenylamino)pyridine)-3-sulfonyl)urea':ti,ab,kw (Word variations have been searched)	
6	#5 AND #6	48
7	#6 in Technology Assessments AND Economic Evaluations	2

2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności – NT

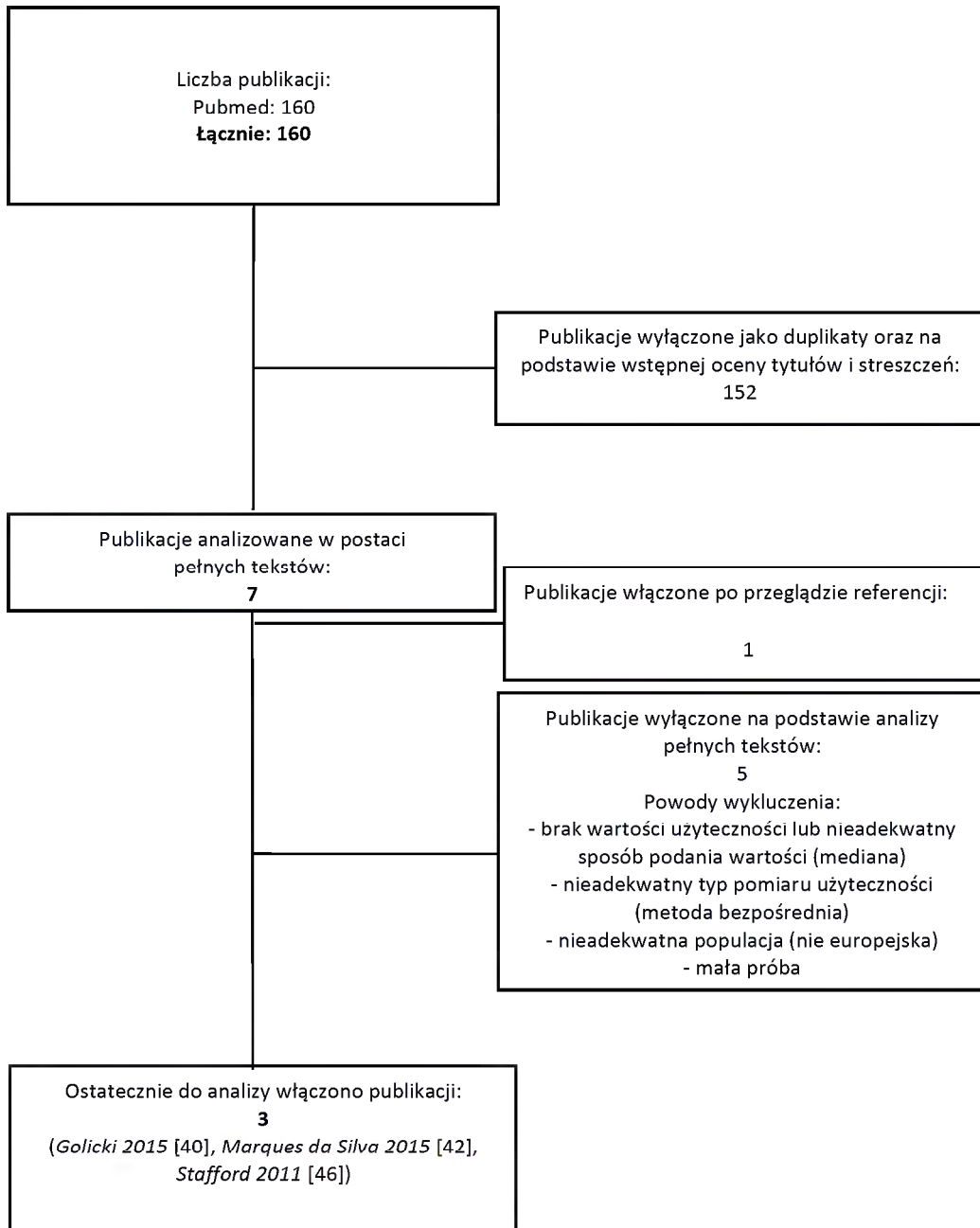
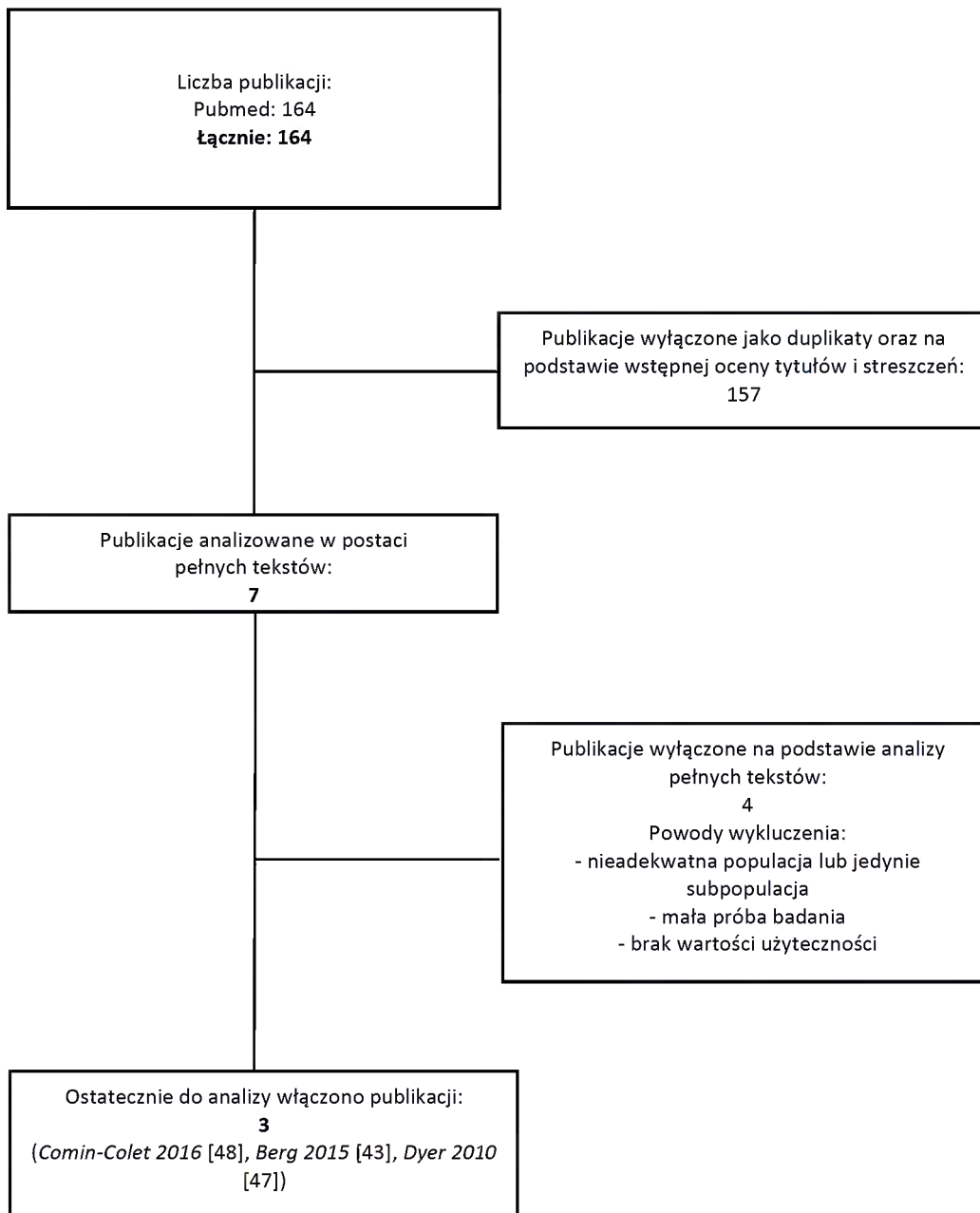


Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności – NS



2.2.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne – PNT0

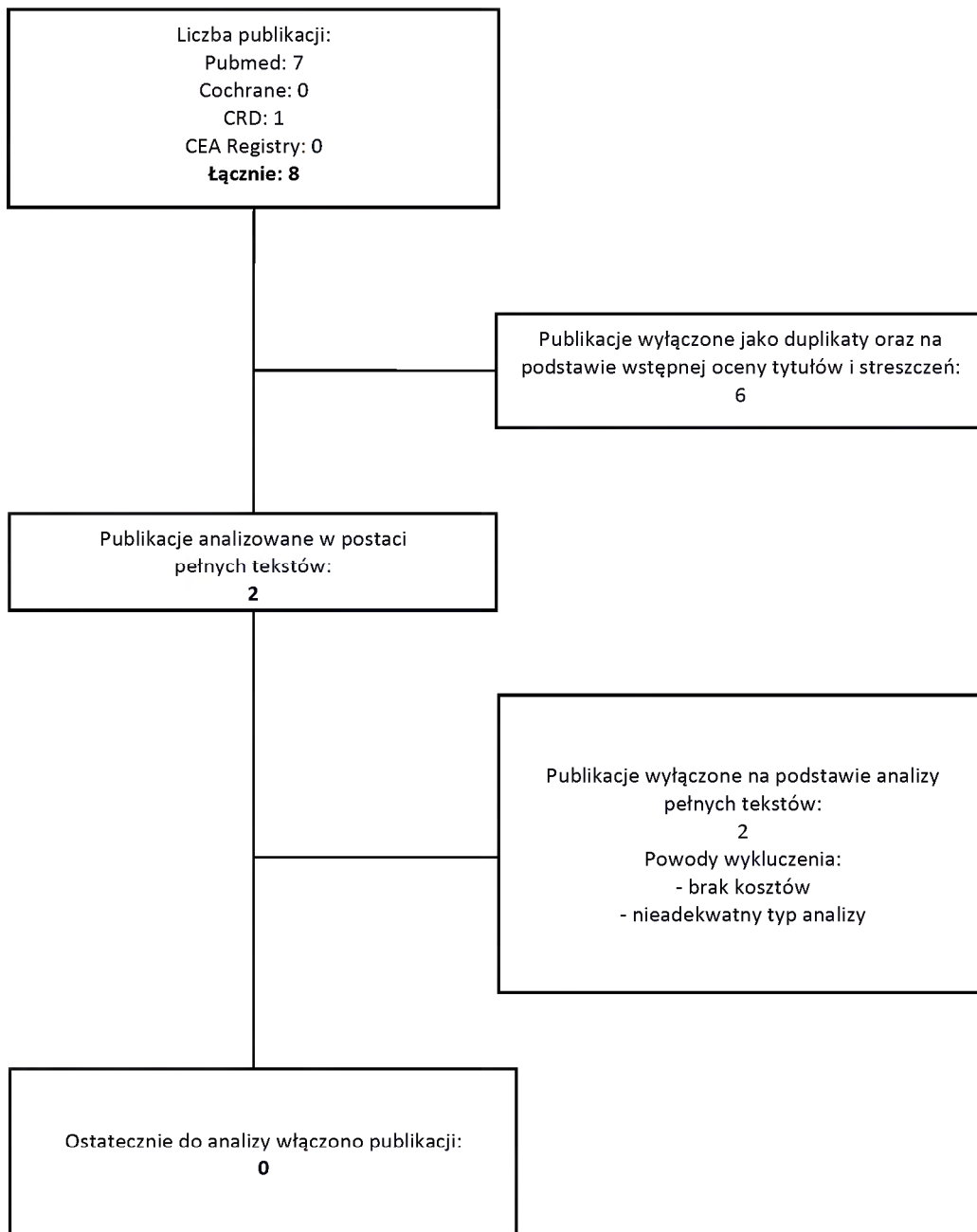
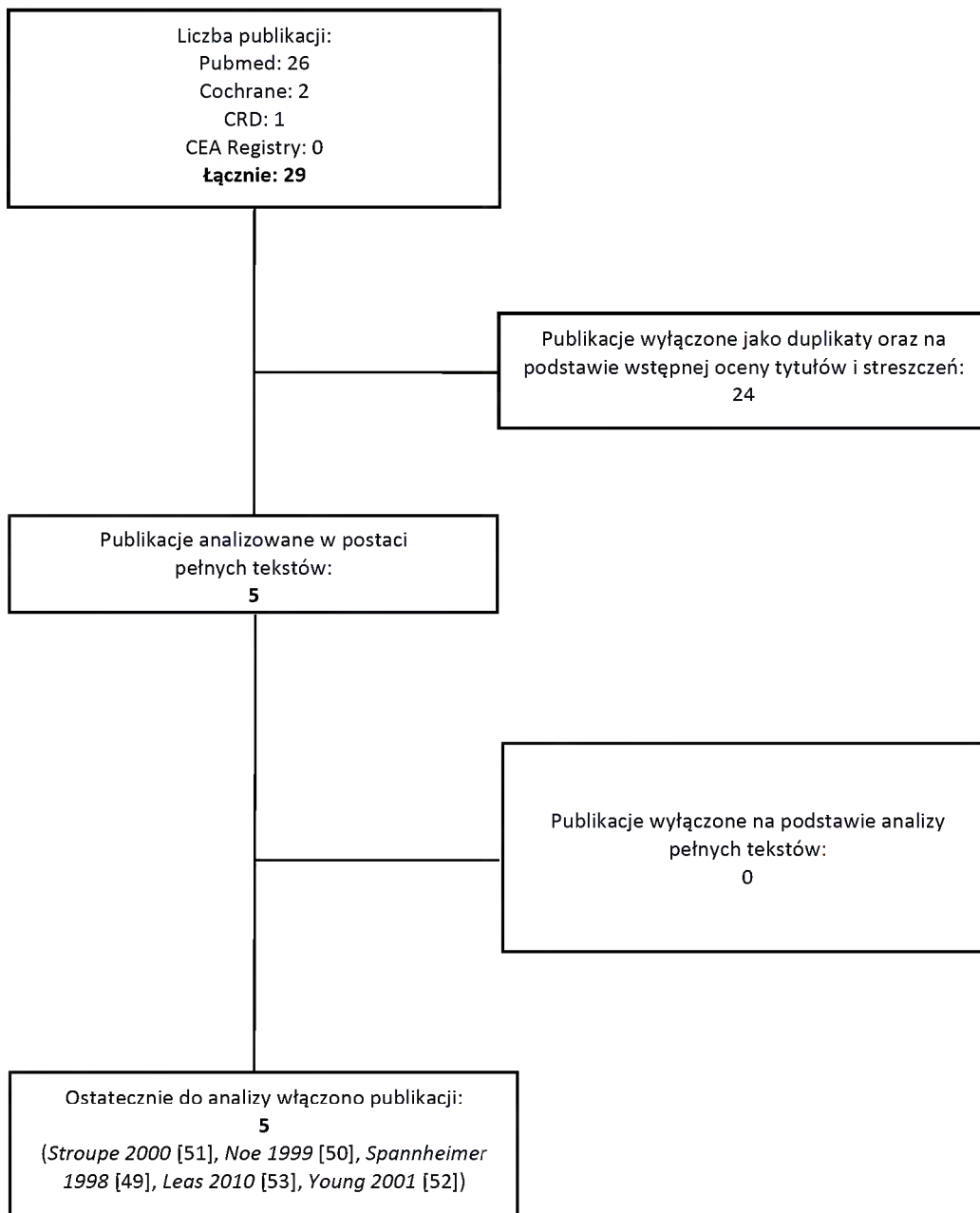


Diagram 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne – obrzęki spowodowane ZNS



2.2.3. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono publikacje włączone do przeglądu analiz ekonomicznych leczenia obrzęków spowodowanych ZNS przy użyciu torasemidu. Ze względu na brak odnalezionych analiz ekonomicznych oceniających leczenie PNT0 przy użyciu torasemidu niniejszy przegląd należy traktować jako spełnienie wymogu przeprowadzenia przeglądu w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (należy podkreślić, że ZNS jest często spowodowana NT).

Tabela 35. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu – obrzęki spowodowane ZNS, PNT0

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych
Publikacja: <i>Spannheimer 1998</i> [49]
Interwencje: TOR vs FUR
Populacja: Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca
Technika analityczna: Analiza koszty-efektywność
Horyzont: 1 rok
Dyskontowanie: brak
Kraj: Niemcy
Waluta: DEM
Perspektywa: społeczna
Składowe kosztów: Koszty: leków, leków dodatkowych, leków związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych, wizyt lekarskich, hospitalizacji, utraconej produktywności.
Punkty końcowe (kliniczne): poprawa klasy NYHA (<i>patient with improved NYHA class</i>), redukcja liczby hospitalizacji
Wyniki i wnioski: Średnie koszty/pacjenta: Koszty leków: ΔTOR vs FUR: DEM 427. Średnie koszty całkowite (bezpośrednie medyczne): TOR vs FUR: DEM 1 502 vs DEM 1 863. Średnie koszty całkowite (uwzględniając koszty pośrednie): TOR vs FUR: DEM 1 760 vs DEM 2 097. Koszt inkrementalny : TOR vs FUR: DEM -361 Efekt: TOR vs FUR: 38,0% vs 24,5% CER [DEM/poprawa klasy NYHA]: TOR vs FUR: DEM 3 954 vs DEM 7 605 ΔCER [DEM/poprawa klasy NYHA]: TOR vs FUR: DEM 3 651 Terapia torasemidem wiąże się z lepszym efektem i oszczędnościami, w porównaniu z furosemidem.
Publikacja: <i>Noe 1999</i> [50]
Interwencje: TOR vs FUR
Populacja: Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca
Technika analityczna: Analiza kosztów
Horyzont: 6 miesięcy
Dyskontowanie: brak
Kraj: USA
Waluta: \$
Perspektywa: świadczeniodawcy
Składowe kosztów: Koszty: leków, leków dodatkowych, wizyt lekarskich, hospitalizacji.
Punkty końcowe (kliniczne): nd
Wyniki i wnioski: Średnie koszty/pacjenta: Koszty leków: ΔTOR vs FUR: \$ 535,43 vs \$ 445,84. Średnie koszty całkowite: TOR vs FUR: DEM 1 520,07 vs DEM 1 503,26. Terapia torasemidem wiąże się z równoważnymi średnimi kosztami całkowitymi, w porównaniu z furosemidem, mimo wyższego kosztu leku.
Publikacja: <i>Stroupe 2000</i> [51]
Interwencje: TOR vs FUR

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

Populacja: Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca

Technika analityczna: Analiza kosztów

Horyzont: 1 rok

Dyskontowanie: brak

Kraj: USA

Waluta: \$

Perspektywa: płatnika publicznego

Składowe koszty: Koszty: ambulatoryjne, hospitalizacji.

Punkty końcowe (kliniczne): nd

Wyniki i wnioski:

Średnie koszty/pacjenta \pm SD:

Średnie koszty całkowite: TOR vs FUR: \$ 13 899 \pm 18 692 vs \$ 16 023 \pm 18 068.

Całkowite koszty bezpośrednie są niższe o 2 124 w grupie torasemidu, w porównaniu z furosemidem. Wynik ten nie uzyskał jednak istotności statystycznej.

Publikacja: Young 2001 [52]

Interwencje: TOR vs FUR

Populacja: Pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca

Technika analityczna: przegląd analiz ekonomicznych (odnaleziono 1 model decyzyjny (analiza kosztów) (USA), 2 retrospektywne analizy farmakoekonomiczne (USA, Niemcy), 2 prospektywne analizy farmakoekonomiczne (USA))

Horyzont: 0,5-1 rok

Dyskontowanie: brak

Kraj: USA, Niemcy

Waluta: \$

Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna

Składowe koszty: Koszty: leków, ambulatoryjne, hospitalizacji, pośrednie.

Punkty końcowe (kliniczne): nd

Wyniki i wnioski:

Model decyzyjny:

Średnie bezpośrednie koszty medyczne/pacjenta/rok:

Koszty leków: TOR vs FUR: \$US190,74 vs \$US25,17

Koszty hospitalizacji: \$US364,65 vs \$US583,88

Średnie koszty całkowite: Δ TOR vs FUR: \$ -113,81.

Analiza retrospektywna:

Średnie miesięczne koszty/pacjenta:

TOR: spadły o 56,6% (z \$US1897,28 do \$US823,70) po 5,1 miesiącach, zaś o 76% (z \$US1944,76 do \$US470,76) po 11,2 miesiącach.

FUR: nieznacznie wzrosły (z \$US227,28 do \$US261,18) po 12 miesiącach.

Analiza bezpośrednia nie została wykonana ze względu na rozbieżne charakterystyki wyjściowe pacjentów z poszczególnych grup.

Analiza retrospektywna:

TOR jest terapią kosztowo efektywną biorąc pod uwagę koszt na pacjenta z poprawą klasy NYHA, w porównaniu z FUR. Całkowite koszty bezpośrednie i pośrednie są niższe w grupie pacjentów otrzymujących TOR vs FUR.

Analiza prospektywna:

Terapie TOR oraz FUR wiążą się z osiągnięciem porównywalnych efektów klinicznych oraz wydatków ekonomicznych u pacjentów z łagodną i stabilną postacią NS.

Analiza prospektywna:

Odsetek hospitalizacji: TOR vs FUR: 18% vs 34%.

Koszty leków/pacjenta/rok: TOR vs FUR: \$US531 vs \$US13.

Koszty hospitalizacji są niższe w grupie TOR vs FUR, zaś koszty ambulatoryjne nie różniły się istotnie.

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

Koszty całkowite/pacjenta: TOR vs FUR: \$US13 899 vs \$US16 023, jednakże różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej ze względu na małą próbę.

Podsumowanie:

Mimo wyższych kosztów terapii torasemidem w porównaniu z furosemidem odnalezione analizy farmakoekonomiczne wykazały, że torasemid obniża całkowite koszty terapii poprzez zmniejszenie zużycia zasobów związanych z hospitalizacją pacjentów z NS.

Publikacja: *Leas 2010* [53]

Interwencje: TOR vs FUR

Populacja: Pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca

Technika analityczna: przegląd analiz ekonomicznych (włączono analizy: Stroupe 2000, Noe 1999, Spannheimer 1998, Heaton 1996)

Horyzont: 1 rok

Dyskontowanie: brak

Kraj: USA, Niemcy

Waluta: \$

Perspektywa: płatnika publicznego

Składowe kosztów: Koszty: leków, wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji.

Punkty końcowe (kliniczne): nd

Wyniki i wnioski:

Średnie bezpośrednie koszty medyczne/pacjenta/rok (wyrażone w \$; stan na 2010 rok) :

Stroupe 2000:

Koszty hospitalizacji: TOR vs FUR: \$3 863 vs \$6 973.

Koszty ambulatoryjne: TOR vs FUR \$ 8 523 vs \$ 8 246.

Koszty leków: TOR vs FUR nie podano.

Całkowite koszty bezpośrednie medyczne: TOR vs FUR: \$22 071 vs \$25 444.

Podsumowanie: Niższe ryzyko ponownej hospitalizacji oraz czasu pobytu w lecznictwie szpitalnym po stronie torasemidu wiąże się z oszczędnościami, mimo wyższych kosztów leczenia przy użyciu torasemidu, w porównaniu z furosemidem.

Noe 1999:

Koszty hospitalizacji: TOR vs FUR \$3 032 vs \$2 604.

Koszty wizyt ambulatoryjnych: TOR vs FUR \$500 vs \$584.

Koszty leków: TOR vs FUR \$1 918 vs \$1 578.

Całkowite koszty bezpośrednie medyczne: TOR vs FUR: \$5 451 vs \$5 324.

Podsumowanie: Koszty całkowite terapii torasemidem oraz furosemidem nie różnią się znacząco, mimo wyższych nakładów ponoszonych na lek torasemid.

Spannheimer 1998:

Koszty hospitalizacji: TOR vs FUR \$180 vs \$945.

Koszty wizyt ambulatoryjnych: TOR vs FUR \$382 vs \$376.

Koszty leków: TOR vs FUR \$876 vs \$411.

Całkowite koszty bezpośrednie medyczne: TOR vs FUR: \$1 438 vs \$1 732.

Podsumowanie: Analiza koszty-efektywność wskazuje wyższość terapii torasemidem, w porównaniu do terapii furosemidem, głównie ze względu na redukcję liczby hospitalizacji.

Heaton 1996:

Koszty hospitalizacji: TOR vs FUR \$4 222 vs \$2 039; stan wyjściowy (baseline): \$30 706 vs \$2 150.

Koszty wizyt ambulatoryjnych: TOR vs FUR \$1 228 vs \$429; stan wyjściowy (baseline): \$2 775 vs \$259.

Koszty leków: TOR vs FUR \$905 vs \$649; stan wyjściowy (baseline): \$973 vs \$607.

Całkowite koszty bezpośrednie medyczne: TOR vs FUR: \$9 852 vs \$5 466; stan wyjściowy (baseline): \$41 481 vs \$4 969.

Podsumowanie: W porównaniu ze stanem wyjściowym terapia torasemidem znacznie obniża koszty opieki szpitalnej, ambulatoryjnej oraz całkowite koszty leczenia. Terapia furosemidem wiąże się ze wzrostem kosztów względem stanu wyjściowego.

3. WYNIKI ANKIETY PRZEPROWADZONEJ WŚRÓD EKSPERTÓW KLINICZNYCH

[REDACTED]

3.1. Pytania podstawowe

Szanowna Pani/ Szanowny Panie,

Serdecznie dziękujemy, że zgodził/a się Pan/Pani na udzielenie konsultacji w ramach projektu oceniającego zastosowanie produktu leczniczego Diuver® (torasemid) w leczeniu:

- **pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie (PNTO),**
- **obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca (ZNS).**

Pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie definiowane jest jako: samoistne nadciśnienie tętnicze, które nie ma dających się ustalić jednoznacznych przyczyn, a jego wartość wynosi $\geq 140/90$ mmHg, przy stosowaniu co najmniej 3 leków (w tym diuretyku), właściwie skojarzonych i w pełnych dawkach.

Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca definiowane są jako: uogólnione obrzęki, których przyczyną wystąpienia jest niewydolność serca o charakterze zastoinowym. Ten typ NS cechuje się trwałą dysfunkcją tego organu, w wyniku, której jego pojemność minutowa ulega zmniejszeniu w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek i narządów.

Produkt leczniczy Diuver® stosowany w dawkach: (1) 2,5-5 mg doustnie/dobę w leczeniu PNT oraz (2) 5-20 mg doustnie w leczeniu obrzęków w ZNS, zawiera substancję czynną torasemid, należąca do diuretyków pętlowych.

Poniżej przedstawiamy pytania, które będą dotyczyły analizowanego problemu decyzyjnego (APD), przeglądu systematycznego (PS) dowodów naukowych oraz analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet płatnika publicznego (BIA). Pana/Pani odpowiedzi umożliwią przyjęcie założeń odpowiednich względem aktualnej praktyki klinicznej leczenia PNTO oraz obrzęków spowodowanych ZNS w warunkach polskich.

Pytanie dotyczące ocenianej interwencji, tj. produktu leczniczego Diuver

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Nr pytania	Pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie	Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca
	Odpowiedź	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Pytania dotyczące wyboru alternatywnej metody leczenia względem produktu leczniczego Diuver

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Nr pytania	Pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie	Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca
	Odpowiedź	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

a) [Redacted text]

b) [Redacted text]

Nr pytania	Pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie	Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca
	Odpowiedź	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Pytania dotyczące epidemiologii

[Redacted text block]

Parametr	Odsetek	Oszacowanie	Odpowiedź	Źródło danych
[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]	I
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted text block]

Parametr	Odsetek	Oszacowanie	Odpowiedź	Źródło danych
[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]	I
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted text block]

Nr pytania	Pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie	Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca
	Odpowiedź	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Parametr	Odpowiedź	Źródło danych
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	

Pytania dotyczące polskiej praktyki klinicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nr pytania	Pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie	Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca
	Odpowiedź	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Schemat leczenia	Odsetek pacjentów
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Schemat leczenia	Odsetek pacjentów

[Redacted text block]

	Odpowiedź

[Redacted text block]

	Odsetek	Źródło

[Redacted text block]

Nr pytania	Pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie	Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca
	Odpowiedź	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Nr pytania	Pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie	Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca
	Odpowiedź	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych). Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *Health Technology Assessment*). Wersja 3.0 Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. 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.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64).
5. Charakterystyka produktu leczniczego Diuver® 5 mg (udostępniona przez firmę Zlecającą).
6. Charakterystyka produktu leczniczego Diuver® 10 mg (udostępniona przez firmę Zlecającą).
7. TORAFIC Investigators Group. Effects of prolonged-release torasemide versus furosemide on myocardial fibrosis in hypertensive patients with chronic heart failure: a randomized, blinded-end point, active-controlled study. *Clinical Therapeutics* 2011, vol. 33, nr 9, 1204-1213.
8. Diez J., Coca A., de Teresa E., Anguita M., Castro-Beiras A., Conthe P., Cobo E., Fernandez E., TORAFIC study protocol: torasemide prolonged release versus furosemide in patients with chronic heart failure. *Expert Rev. Cardiovasc Ther*, 2009, 7(8), 897-904 (protokół do badania *TORAFIC 2011*).
9. Müller K., Gamba G., Jaquet F., Hess B., Torasemide vs furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life. *The European Journal of Heart Failure*, 2003, 5; 793-801.
10. López B., Querejeta R., Gonzalez A., Sanchez E., Larman M., Diez J., Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004, vol 43, nr 11, 2028-2035.
11. López B., Gonzalez A., Beaumont J., Querejeta R., Larman M., Diez J., Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007, vol. 50, nr 9, 859-867.
12. López B., Querejeta R., Gonzalez A., Beaumont J., Larman M., Diez J., Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure. *Hypertension*, 2009, 53, 236-242.
13. Kasama S., Toyama T., Hatori T., Sumino H., Kumakura H., Takayama Y., Ichikawa S., Suzuki T., Kurabayashi M., Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. *Heart*, 2006; 92: 1434-1440.
14. Yamato M., Sasaki T., Honda K., Fukuda M., Akutagawa O., Okamoto M., Hayashi T., Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. *Circulation Journal* 2003, vol. 67: 384-390.
15. Ferrara N., Leosco D., del Prete M., Lombardi L., Landino P., Abete P., Longobardi G., Rengo F., Torasemide versus furosemide in patients with congestive heart failure: a double-masked, randomized study. *Current Therapeutic Research*, 1997, vol. 58, nr 5: 291-299.
16. Goebel K. M., Six-week study of torsemide in patients with congestive heart failure. *Clin Ther.* 1993; 1993 Nov-Dec; 15(6): 1051-1059.
17. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. *Kardiologia Polska*, 2013; 71, supl. III: 27–118.
18. MP. Nadciśnienie tętnicze pierwotne: <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.20.1> (listopad 2016).
19. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i inni, Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.
20. Szwench E., Florczak E., Prejbisz A. i inni, Oporne nadciśnienie tętnicze – postępy w diagnostyce i leczeniu. *Kardiologia Polska*, 2012; 70, 1: 66–74.

21. Calhoun D. A., Jones D., Textor S. i inni, Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*, 2008; 117(25): e510-26.
22. Al-Jabi S. W., Zyoud S. H., Sweileh W. M. et al, Relationship of treatment satisfaction to health-related quality of life: findings from a cross-sectional survey among hypertensive patients in Palestine. 2014 John Wiley & Sons Ltd *Health Expectations*, 18, pp. 3336–3348.
23. Atkinson M. J., Sinha A., Hass S. L., Colman S. S. et al, Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health and Quality of Life Outcomes* 2004, 2.
24. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego DIUVER® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca. Kraków 2016 (praca niepublikowana).
25. ██████████ Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego DIUVER® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca. Kraków 2016 (praca niepublikowana).
26. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., i inni, 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 2016, 37: 2129–2200.
27. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznania oraz leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca na 2012 rok. *Kardiologia Polska*, 2012; 70, supl. II: 101–176.
28. Charakterystyka produktu leczniczego Furosemidum® 40 mg Polfarmex.
29. Charakterystyka produktu leczniczego Furosemidum® 40 mg Polpharma.
30. Zarządzenie Nr 062/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
31. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2015; <http://www.nfz.gov.pl/>.
32. ATC/DDD Index 2016. http://www.whocc.no/atc_ddd_index.
33. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2015 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2016 r. *Dz.U.* 2015 poz. 1385.
34. Rywik T. M., Kołodziej P., Targoński R. i inni, Characteristics of the heart failure population in Poland: ZOPAN, a multicentre national programme. *Kardiologia Polska* 2011; 69, 1:24-31 ISSN 0022-9032.
35. Jankowska E. A., Kalicinska E., Drozd M. et al, Comparison of clinical profile and management of outpatients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction treated by general practitioners and cardiologists in contemporary Poland: the results from the DATA-HELP registry. *International Journal of Cardiology* 2014; 176(3): 852-58.
36. Gąsior M., Pyka L., Gorol J. et al, COntemporary Modalities In Treatment of Heart Failure: report from the COMMIT-HF Registry. *Kardiologia Polska* 2015.
37. Siennicka A.E., Goscinska-Bis K., Wilczek J. et al, Perception of health control and self-efficacy in heart failure. *Kardiologia Polska* 2015.
38. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G. et al, URObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure* 2010; 12(10): 1076-84.
39. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 2014. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/>; data dostępu 28.11.2016 r.
40. Golicki D., Niewada M., General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2015, 125 (1-2).
41. Wrona W., Budka K., Filipiak K. J., Health outcomes and economic consequences of using angiotensin-converting enzyme inhibitors in comparison with angiotensin receptor blockers in the treatment of arterial hypertension in the contemporary Polish setting. *Kardiol Pol* 2016; 74, 9: 1016–1024.
42. Marques da Silva P., Haag U., Guest J.F., Health-related quality of life impact of a triple combination of olmesartan medoxomil, amlodipine besylate and hydrochlorothiazide in subjects with hypertension.

43. Berg J., Lindgren P., Mejhert M., 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 in Health* 18 (2015) 439-448.
44. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014, <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html>; data dostępu: 02.11.2016.
45. ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) w leczeniu pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie oraz w leczeniu pacjentów z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca. Kraków 2016 (praca niepublikowana).
46. Stafford M., Socio-economic differences in the health-related quality of life impact of cardiovascular conditions. *European Journal of Public Health*, Vol. 22, No. 3, 301–305.
47. Dyer M., A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health and Quality of Life Outcomes* 2010, 8:13.
48. Comín-Colet J., Health-related Quality of Life of Patients With Chronic Systolic Heart Failure in Spain: results of the VIDA-IC Study. *Rev Esp Cardiol.* 2016; 69(3): 256–271.
49. Spanheimer A., Comparison of therapies with torasemide or furosemide in patients with congestive heart failure from a pharmacoeconomic viewpoint. *IJCP*, October 1998 vol. 52 no 7.
50. Noe L. A., Pharmacoeconomic assessment of torsemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure. *Clinical Therapeutics* vol. 21, no 5, 1999.
51. Stroupe K. T., Healthcare Costs of Patients with Heart Failure Treated with Torasemide or Furosemide. *Pharmacoeconomics* 2000 May; 17 (5): 429-440.
52. Young M., Torasemide. A Pharmacoeconomic Review of its Use in Chronic Heart Failure. *PharmacoEconomics* 2001; 19 (6): 679-703.
53. Leas B., Comparative effectiveness of torsemide for edema in hospitalized heart failure patients. An Evidence Review from the Penn Medicine Center for Evidence-based Practice, 2010.
54. Mamcarz A., Filipiak K. J., Drożdż J. i inni, Diuretyki pętlowe stare i nowe – czym się kierować przy wyborze leku? Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej i Sekcję Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska* 2015; 73, 3: 225–232.

5. SPIS TABEL, DIAGRAMÓW I WYKRESÓW

Tabela 1. Wyniki analizy	6
Tabela 2. Charakterystyka pacjentów	14
Tabela 3. Parametry dotyczące satysfakcji pacjenta z leczenia diuretykami pętlowymi	15
Tabela 4. Relacja między satysfakcją z leczenia a indeksem EQ-5D	16
Tabela 5. Dopłata pacjenta oraz kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Diuver® 5 mg	17
Tabela 6. Koszt dziennej dawki torasemidu (Diuver®) – PNT0	17
Tabela 7. Koszty leczenia z udziałem FUR	17
Tabela 8. Zestawienie kosztów terapii skojarzonej PNT0 przy użyciu torasemidu lub furosemidu	18
Tabela 9. Koszty jednostkowe związane z monitorowaniem leczenia pacjentów z PNT0	18
Tabela 10. Średni koszt monitorowania leczenia/pacjent/cykl [PLN]	19
Tabela 11. Dopłata pacjenta oraz kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Diuver® 10 mg	19
Tabela 12. Koszt dziennej dawki torasemidu (Diuver®) – obrzęki spowodowane ZNS	20
Tabela 13. Koszty leczenia z udziałem FUR	20
Tabela 14. Zestawienie kosztów terapii towarzyszącej w populacji z obrzękami spowodowanymi ZNS	21
Tabela 15. Koszty jednostkowe związane z monitorowaniem leczenia pacjentów z obrzękami spowodowanymi ZNS	21
Tabela 16. Średni koszt monitorowania leczenia/pacjent/cykl [PLN]	22
Tabela 17. Prawdopodobieństwo zgonu z powodu PNT0 oraz obrzęków spowodowanych ZNS	22
Tabela 18. Wyjściowe wartości użyteczności	24
Tabela 19. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu	25
Tabela 20. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych – PNT0	26
Tabela 21. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych – obrzęki spowodowane ZNS	27
Tabela 22. Wyniki analizy użyteczności kosztów – PNT0	27
Tabela 23. Wyniki analizy użyteczności kosztów – obrzęki spowodowane ZNS	28
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości	29
Tabela 25. Wyniki analizy probabilistycznej – statystyki liczbowe	31
Tabela 26. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 17.11.2016 r.) – PNT0	38
Tabela 27. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 17.11.2016 r.) – NT	38
Tabela 28. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 15.11.2016 r.) – obrzęki spowodowane ZNS	38
Tabela 29. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 18.11.2016 r.) – NS	39
Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 26.08.2016 r.) – PNT0	39
Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 29.08.2016 r.) – PNT0	40
Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 29.08.2016 r.) – PNT0, obrzęki w ZNS	40

Tabela 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 26.08.2016 r.) – obrzęki w ZNS.....	41
Tabela 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 26.08.2016 r.) – obrzęki w ZNS.....	41
Tabela 35. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu – obrzęki spowodowane ZNS, PNT0.....	47
Diagram 1. Schemat modelu decyzyjnego.....	13
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności – NT	43
Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności – NS	44
Diagram 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne – PNT0	45
Diagram 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne – obrzęki spowodowane ZNS	46
Wykres 1. Wyniki analizy probabilistycznej – wykres rozrzutu, perspektywa NFZ.....	32
Wykres 2. Wyniki analizy probabilistycznej – wykres rozrzutu, perspektywa wspólna.....	32
Wykres 3. Wyniki analizy probabilistycznej – krzywa akceptowalności – PNT0, perspektywa NFZ i wspólna.....	33
Wykres 4. Wyniki analizy probabilistycznej – krzywa akceptowalności – obrzęki spowodowane ZNS, perspektywa NFZ i wspólna	33