



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Diuver (torasemid)

we wskazaniu:

pierwotne nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie;
obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.5.2017

Data ukończenia: 30 marca 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| AA | antagoniści aldosteronu (ang. <i>aldosterone antagonist</i>) |
| AB | leki alfa-adrenolityczne, α_1 -adrenolityk (ang. <i>alpha blockers</i>) |
| ACCF | <i>American College of Cardiology Foundation</i> |
| ACEI | inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitor</i>) |
| AE | analiza ekonomiczna |
| AEs | zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>) |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AHA | <i>American Heart Association</i> |
| AHRQ | <i>Agency for Health Research and Quality</i> |
| AKL | analiza kliniczna |
| ARB | antagoniści receptora angiotensyny II (sartany) (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i>) |
| ASH | <i>American Society of Hypertension</i> |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB | analiza wpływu na budżet |
| BB | leki beta-adrenolityczne (β -adrenolityk) (ang. <i>beta blockers</i>) |
| BP | ciśnienie tętnicze (ang. <i>blood pressure</i>) |
| CADTH | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> |
| CCB | blokery kanału wapniowego, antagoniści wapnia (ang. <i>calcium channel blockers</i>) |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CUA | analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>) |
| CZN | cena zbytu netto |
| DDD | określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>) |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| EQ-5D-3L, EQ-5D | kwestionariusz służący do oceny zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia |
| ESC | Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>) |
| ESH | Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. <i>European Society of Hypertension</i>) |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) |
| FUR | furosemid |
| GFR | wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>glomerular filtration rate</i>) |
| GIN | Guidelines International Network |
| GMMMG | <i>Greater Manchester Medicines Management Group</i> |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HAS | Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>) |
| HF | niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>) |
| HFrEF | niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. <i>heart failure with reduced ejection fraction</i>) |
| HFSA | Heart Failure Society of America |

| | |
|-------------------|--|
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>) |
| ICD | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Classification of Diseases</i>) |
| ICSI | Institute for Clinical Systems Improvement |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>) |
| IQWiG | <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> |
| ISH | International Society of Hypertension |
| KCE | <i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i> |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| LD | diuretyk pętlowy (ang. <i>loop diuretics</i>) |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) |
| LMMG | <i>Lancashire Medicines Management Group</i> |
| LVDd | parametr rozkurczowy lewej komory (ang. <i>Left Ventricular End-Diastolic Diameter</i>) |
| LVEF | frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>) |
| LVH | przerost lewej komory (ang. <i>Left Ventricular Hypertrophy</i>) |
| MD | różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NCPE | <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> |
| nd | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NGC | National Guideline Clearinghouse |
| NHF | National Heart Foundation |
| NHMRC | National Health and Medical Research Council |
| NHS | brytyjska Narodowa Służba Zdrowia (ang. <i>National Health Service</i>) |
| NICE | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| NS | niewydolność serca |
| NT | nadciśnienie tętnicze |
| NTO | nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie |
| NYHA | Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>) |
| PBAC | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> |
| PICP | C-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (ang. <i>procollagen I carboxyterminal propeptide</i>) |
| PNS | niewydolność serca przewlekła |
| PNT0 | pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie |
| PO | poziom odpłatności |
| PSA | probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Prababilistic Sensitivity Analysis</i>) |
| PTAC | <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory</i> |
| PTNT | Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>) |
| RAA | układ renina–angiotensyna–aldosteron |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>) |

| | |
|--|---|
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4) |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>) |
| SBU | <i>The Swedish Council on Health Technology</i> |
| SD | odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) |
| SE | błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>) |
| SIGN | <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> |
| SMC | <i>Scottish Medicines Consortium</i> |
| TD | diuretyk tiazydowy (ang. <i>thiazide diuretics</i>) |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| TGA | <i>Therapeutic Goods Administration</i> |
| TOR | torasemid |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) |
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.) |
| WDS | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>) |
| WLF | wysokość limitu finansowania |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wersja 3.0. Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |
| ZNS | zastoinowa niewydolność serca |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 6 |
| 1. Informacje o wniosku | 8 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 9 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 9 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 9 |
| 3. Problem decyzyjny | 10 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 10 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 10 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 10 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 10 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 11 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 11 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 11 |
| 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie | 11 |
| 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji | 11 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 12 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 14 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 14 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 14 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 17 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 18 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 18 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 19 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 19 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 19 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania | 21 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 21 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 22 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 24 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy | 26 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 27 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 27 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 27 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 34 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł | 38 |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 38 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.2.2.2. | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 38 |
| 4.3. | Komentarz Agencji | 39 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 40 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 40 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy..... | 40 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 40 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 42 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 42 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 43 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 44 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 45 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 45 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 46 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 47 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 48 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 48 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 49 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 49 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy | 49 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 50 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 50 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 52 |
| 6.3.1. | Ocena modelu wnioskodawcy | 52 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 53 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji | 53 |
| 6.4. | Komentarz Agencji | 54 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 55 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 56 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 57 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 58 |
| 11. | Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów | 59 |
| 11.1. | Opinie ekspertów klinicznych | 59 |
| 11.2. | Opinie organizacji reprezentujących pacjentów | 59 |
| 12. | Kluczowe informacje i wnioski | 60 |
| 13. | Źródła..... | 65 |
| 14. | Załączniki..... | 67 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 3.02.2017 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.63.2017.2.JT

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Diuver (torasemid) 5 mg, tabletki, 30 szt. – 3 blistry po 10 szt., kod EAN 5909990422883

Wnioskowane wskazanie:

- pierwotne nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie
- obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca

- Diuver (torasemid) 10 mg, tabletki, 30 szt. – 3 blistry po 10 szt., kod EAN 5909991003821

Wnioskowane wskazanie:

- obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca
-

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Diuver (torasemid) 5 mg, tabletki, 30 szt. – 3 blistry po 10 szt., kod EAN 5909990422883: 30%
 - Diuver (torasemid) 10 mg, tabletki, 30 szt. – 3 blistry po 10 szt., kod EAN 5909991003821: 30%
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Diuver (torasemid) 5 mg, tabletki, 30 szt. – 3 blistry po 10 szt., kod EAN 5909990422883:
 - Diuver (torasemid) 10 mg, tabletki, 30 szt. – 3 blistry po 10 szt., kod EAN 5909991003821:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53,

00-113 Warszawa

Wnioskodawca

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53,

00-113 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 3.02.2017 r., znak PLR.4600.63.2017.2.JT (data wpływu do AOTMiT 3.02.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Diuver (torasemid) 5 mg, tabletki, 30 szt. – 3 blistry po 10 szt., kod EAN 5909990422883;
- Diuver (torasemid) 10 mg, tabletki, 30 szt. – 3 blistry po 10 szt., kod EAN 5909991003821.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca, do wiadomości Ministra Zdrowia, został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 1.03.2017 r., znak OT.4350.5.2017.KMu.11. Dnia 13.03.2017 r. otrzymano uzupełnienia względem wymagań minimalnych.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKCE]: Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Diuver (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca, Kraków, grudzień 2016
- [REDAKCE]: Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca, Kraków, grudzień 2016
- [REDAKCE]: 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
- [REDAKCE]: Analiza wpływu na system ochrony dla produktu leczniczego Diuver (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie (PNT0) oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca (ZNS), Kraków, grudzień 2016
- [REDAKCE]: Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Diuver (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie (PNT0) oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca (ZNS), Kraków, grudzień 2016
- Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Diuver w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT, znak OT.4350.5.2017.KMu.11, Kraków, 9.03.2017 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

| | |
|--|---|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diuver (torasemid) 5 mg, tabletki, 30 szt. – 3 blistry po 10 szt., kod EAN 5909990422883 ▪ Diuver (torasemid) 10 mg, tabletki, 30 szt. – 3 blistry po 10 szt., kod EAN 5909991003821 |
| Kod ATC | C03CA04 |
| Substancja czynna | torasemid |
| Wnioskowane wskazanie | <p>Diuver (torasemid) 5 mg, tabletki, 30 szt. – 3 blistry po 10 szt., kod EAN 5909990422883:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie; ▪ obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca. <p>Diuver (torasemid) 10 mg, tabletki, 30 szt. – 3 blistry po 10 szt., kod EAN 5909991003821:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca. |
| Dawkowanie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nadciśnienie pierwotne: Zaleca się stosować dawkę 2,5 mg doustnie 1 raz na dobę. Jeżeli istnieje taka potrzeba, dawkę można zwiększyć do 5 mg 1 raz na dobę. Przeprowadzone badania sugerują, że dawki większe od 5 mg na dobę nie prowadzą do dalszego obniżenia ciśnienia krwi. Maksymalny efekt terapeutyczny osiągnięty jest po około 12 tygodniowym leczeniu. ▪ Obrzęki: Zwykle stosuje się 5 mg doustnie 1 raz na dobę. Jeżeli konieczne, dawkę można zwiększyć stopniowo do 20 mg 1 raz na dobę. W indywidualnych, wyjątkowych przypadkach stosowano 40 mg na dobę. |
| Droga podania | doustna |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Torasemid należy do diuretyków pętlowych. W małych dawkach jego profil farmakodynamiczny podobny jest do diuretyków tiazydowych, biorąc pod uwagę nasilenie i czas trwania diurezy. |

Źródło: ChPL Diuver

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 21.02.2014 r., Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <p>Diuver (torasemid) 5 mg, tabletki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nadciśnienie pierwotne ▪ obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca, obrzęk płuc, obrzęki pochodzenia wątrobowego, obrzęki pochodzenia nerkowego. <p>Diuver (torasemid) 10 mg, tabletki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca, obrzęk płuc, obrzęki pochodzenia wątrobowego, obrzęki pochodzenia nerkowego. |
| Status leku sierocego | NIE |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | brak |

Źródło: ChPL Diuver, strona URPL (dostęp dnia 21.03.2017 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Diuver (torasemid) we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|--|---|
| Proponowana cena zbytu netto | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diuver (torasemid) 5 mg, tabletki, 30 szt. – 3 blistry po 10 szt., kod EAN 5909990422883: [REDACTED] ▪ Diuver (torasemid) 10 mg, tabletki, 30 szt. – 3 blistry po 10 szt., kod EAN 5909991003821: [REDACTED] |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | lek dostępny w aptece na receptę |
| Poziom odpłatności | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diuver (torasemid) 5 mg, tabletki, 30 szt. – 3 blistry po 10 szt., kod EAN 5909990422883: 30% ▪ Diuver (torasemid) 10 mg, tabletki, 30 szt. – 3 blistry po 10 szt., kod EAN 5909991003821: 30% |
| Grupa limitowa | nowa grupa limitowa |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka |

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

| | |
|---|---|
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | <p>Diuver (torasemid) 5 mg, tabletki, 30 szt. – 3 blistry po 10 szt., kod EAN 5909990422883:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie; ▪ obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca. <p>Diuver (torasemid) 10 mg, tabletki, 30 szt. – 3 blistry po 10 szt., kod EAN 5909991003821:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca. |
|---|---|

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wskazanie refundacyjne jest zawężone względem wskazania zarejestrowanego, przy czym prawdopodobnie po objęciu refundacją leku Diuver, będzie on stosowany w populacji zgodnej ChPL. Istnieje zatem ryzyko, że lek będzie ostatecznie stosowany u większej niż oszacowana w analizie wnioskodawcy populacji pacjentów, a co za tym idzie wzrosną inkrementalne wydatki płatnika publicznego. Szczególnie ma to znaczenie w przypadku wskazania dotyczącego pierwotnego nadciśnienia tętniczego, gdzie ograniczenie refundacyjne jedynie do przypadków oporności powoduje znaczny spadek liczebności populacji dla leku Diuver w przypadku jego refundacji ze środków publicznych (z około [REDACTED] do około [REDACTED] pacjentów rocznie – oszacowania przeprowadzono przy wykorzystaniu modelu wnioskodawcy). W przypadku wskazania dotyczącego obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca, zawężenie do wskazania rejestracyjnego ma niewielki wpływ na liczebność populacji docelowej, gdyż w opinii ekspertów klinicznych wnioskodawcy stanowią one większość ([REDACTED]) przypadków spośród pacjentów z obrzękami. Podsumowując, po objęciu wnioskowanego leku refundacją, w przypadku jego stosowania zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym, całkowita liczebność populacji w której lek będzie stosowany może wzrosnąć niemal 3 krotnie w stosunku do liczebności populacji wnioskowanej do objęcia refundacją z około [REDACTED] do około [REDACTED] pacjentów rocznie (oszacowania przeprowadzono przy wykorzystaniu modelu wnioskodawcy).

Ponadto, w analizach wnioskodawcy odnoszono się do populacji pacjentów dorosłych, natomiast we wniosku refundacyjnym nie zawarto tego warunku. Według wnioskodawcy, zawężenie populacji jedynie do pacjentów dorosłych wynika wprost z zapisu w ChPL Diuver, w którym dawkowanie leku ustalono jedynie dla osób dorosłych. Zgodnie z uzupełnieniem raportu wnioskodawcy, lek Diuver nie jest przeznaczony do podawania u dzieci i młodzieży ze względu na brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania torasemidu w tej

grupie wiekowej. Jednakże w ChPL Diuver wskazano jedynie na brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania torasemidu w grupie dzieci i młodzieży oraz konieczność zachowania ostrożności w przypadku dzieci poniżej 12 r.ż. W ChPL Diuver nie ma zapisu ograniczającego stosowanie torasemidu jedynie do populacji osób dorosłych.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym oraz wnioskowany poziom odpłatności: 30% w opinii analityków Agencji są zasadne.

Wnioskodawca wnioskuje o utworzenie nowej grupy limitowej. Jako argument wskazano m.in. przewagę skuteczności wnioskowanego leku w porównaniu z furosemidem w odniesieniu do jakości życia pacjentów. W opinii analityków Agencji finansowanie ocenianego leku w ramach odrębnej grupy limitowej jest zasadne.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Nadciśnienie tętnicze (ang. *arterial hypertension*) definiuje się jako ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe ≥ 90 mm Hg.

Tabela 5. Klasyfikacja ciśnienia tętniczego (mm Hg)^a na podstawie wytycznych ESH i ESC (2013) oraz PTNT (2015)

| Kategoria | Wartość ciśnienia tętniczego (mm Hg)* | | |
|---|---------------------------------------|-------|-------------|
| | Skurczowe | | Rozkurczowe |
| ciśnienie optymalne | < 120 | i | < 80 |
| ciśnienie prawidłowe | 120-129 | i/lub | 80-84 |
| ciśnienie wysokie prawidłowe | 130-139 | i/lub | 85-89 |
| nadciśnienie tętnicze stopnia 1. | 140-159 | i/lub | 90-99 |
| nadciśnienie tętnicze stopnia 2. | 160-179 | i/lub | 100-109 |
| nadciśnienie tętnicze stopnia 3. | ≥ 180 | i/lub | ≥ 110 |
| izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe | ≥ 140 | i | < 90 |

* na podstawie klinicznych pomiarów ciśnienia tętniczego (w gabinecie lekarskim)

Nadciśnienie tętnicze pierwotne jest to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego. Powstaje ono bez jednoznacznej przyczyny i jest spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które wpływają na zaburzenie fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze odporne NTO (ang. *resistant hypertension*) występuje wówczas, gdy nie udaje się uzyskać docelowego ciśnienia tętniczego, pomimo stosowania ≥ 3 leków hipotensyjnych (w tym diuretyku) w optymalnych dawkach i we właściwym skojarzeniu.

Niewydolność serca (ang. *heart failure*, HF) jest stanem, w którym przerost mięśnia sercowego nie nadąża za wzrostem naprężenia. W wyniku zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju lub właściwa pojemność minutowa jest utrzymana dzięki podwyższeniu ciśnienia napełniania. Do występujących objawów klinicznych zalicza się ograniczanie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody. Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca to obrzęki zlokalizowane w najniższej położonych częściach ciała (najczęściej stopy i okolice kostek, a u chorych leżących okolica łądźwiowo-krzyżowa). Objawy te występują w przypadku niewydolności prawokomorowej (zastoju w krążeniu dużym).

Źródło: Szczeklik 2016

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych, zastoinowa niewydolność serca opisana jest kodem ICD-10: 150.0. Obrzęki klasyfikowane są kodem ICD-10: R60.9 (obrzęk, nieokreślony). Brak jest osobnego kodu klasyfikującego obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca oraz brak jest osobnego kodu dla nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie.

Klasyfikacja

Nadciśnienie tętnicze dzieli się na:

- nadciśnienie tętnicze pierwotne (bez jednoznacznej przyczyny):
 - nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży
 - nadciśnienie tętnicze białego fartucha i nadciśnienie tętnicze ukryte
 - oporne nadciśnienie tętnicze (ONT)
 - nadciśnienie tętnicze złośliwe
- nadciśnienie tętnicze wtórne (o znanej przyczynie)

Niewydolność serca dzieli się na:

- niewydolność serca świeżą
- niewydolność serca przemijającą
- niewydolność serca przewlekłą (PNS)

Ponadto niewydolność serca dzieli się na:

- niewydolność serca skurczową i rozkurczową
- niewydolność serca lewokomorową i prawokomorową (bądź obukomorową)

Źródło: Szczeklik 2016

Do oceny stopnia wydolności czynnościowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca powszechnie używa się klasyfikacji niewydolności serca wg *New York Heart Association*.

Tabela 6. Klasyfikacja niewydolności serca wg *New York Heart Association* (skala NYHA)

| Klasa | Wydolność wysiłkowa |
|-------|---|
| I | bez ograniczeń – zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje większego zmęczenia, duszności ani kołatania serca |
| II | niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale zwykła aktywność powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność |
| III | znaczne ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale aktywność mniejsza niż zwykle powoduje wystąpienie objawów |
| IV | każda aktywność fizyczna wywołuje dolegliwości – objawy podmiotowe niewydolności serca występują nawet w spoczynku, a jakakolwiek aktywność nasila dolegliwości |

Źródło: Szczeklik 2016

Epidemiologia

Według badania NATPOL 2011 rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej dorosłych Polaków (< 80 r.ż.) wynosi 32%. Częściej chorują mężczyźni (35% vs 29%). Wykrywalność nadciśnienia tętniczego wynosi 70%. Odsetek chorych z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym to 26%. Nadciśnienie tętnicze pierwotne dotyczy więcej niż 90% przypadków występowania nadciśnienia.

W Polsce liczbę pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym, można oszacować na 10-13% populacji ogólnej chorych leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego.

Szacuje się, że w Europie i Ameryce Północnej przewlekła niewydolność serca (PNS) występuje u 1-2% osób dorosłych, przy czym chorobowość zwiększa się gwałtownie po 75. r.ż. sięgając 10-20% wśród osób w wieku 70-80 lat. Ocenia się, że PNS jest częstsza u chorych w starszym wieku, szczególnie kobiet, u których zazwyczaj występuje nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory, otyłość, cukrzyca.

Odsetek pacjentów dotkniętych obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca wynosi średnio 57%.

Źródło: Jankowska 2014, PTNT 2015, Szczeklik 2016

Rokowanie

W przypadku nadciśnienia tętniczego, obniżenie ciśnienia tętniczego wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu.

Z powodu niewydolności serca, w ciągu roku umiera 50% chorych w IV klasie Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego NYHA (ang. *New York Heart Association*, NYHA). Śmiertelność w całej populacji chorych

z PNS (niezależnie od etiologii) wynosi około 10% rocznie. W ciągu 5 lat umiera około 60% mężczyzn i około 40% kobiet. Mediana czasu przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat.

Źródło: Szczeklik 2016

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według opinii [REDACTED], roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi około 1,4 – 1,5 mln chorych (jest to wartość niższa niż oszacowana w ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawcy).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- ESC (*Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne*);
- PTNT (*Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego*);
- NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*);
- NHMRC (*National Health and Medical Research Council*);
- KCE (*Belgian Health Care Knowledge Centre*);
- NGC (*National Guideline Clearinghouse*);
- *New Zealand Guidelines Group*;
- SIGN (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*);
- *Trip DataBase*;
- AHRQ (*Agency for Health Research and Quality*);
- GIN (*Guidelines International Network*).

Wyszukiwanie własne Agencji przeprowadzono w dniach 07-09.03.2017 r. Do opracowania włączano wytyczne opublikowane po 2010 roku oraz najbardziej aktualne wersje zaleceń danej organizacji.

Do raportu włączono 4 wytyczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym opornym na leczenie: brytyjskie *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* z 2016 r., polskie *Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT)* z 2015 r., amerykańskie *American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension (ASH/ISH)* z 2014 r. oraz europejskie *Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH)* i *Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)* z 2013 r.

Ponadto do raportu włączono 5 wytycznych dotyczących postępowania w przypadku niewydolności serca: europejskie *Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)* z 2016 r., amerykańskie *American College of Cardiology Foundation/ and American Heart Association (ACCF/AHA)* z 2013 r., brytyjskie *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* z 2010 r., amerykańskie *Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)* z 2013 r. oraz *Heart failure society of America (HFSA)* z 2010 r.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| Wytyczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym opornym na leczenie | |
| Wielka Brytania <i>NICE 2016</i> | <p>W leczeniu nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie zaleca się rozważanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zastosowania leczenia moczopędnego niskimi dawkami spironolaktonu (25 mg/dzień), jeżeli poziom potasu we krwi jest poniżej 4,5 mmol/l. ▪ zastosowania większej dawki diuretyku tiazydowego, jeżeli poziom potasu we krwi jest powyżej 4,5 mmol/l. <p>W przypadku występowania przeciwwskazań lub braku skuteczności powyższej metody leczenia należy rozważyć włączenie alfa lub beta-blokera.</p> |
| Polska <i>PTNT 2015</i> | <p>Zalecanym i skutecznym schematem trójlekowej terapii hipotensyjnej jest</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ lek hamujący układ RAA, ▪ diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny oraz ▪ antagonistę wapnia. <p>W wytycznych opisano następujące podstawowe zasady terapii hipotensyjnej u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ u pacjentów nieskutecznie leczonych lekiem blokującym układ RAA, diuretykiem oraz antagonistą wapnia w maksymalnych dawkach należy dołączyć antagonistę aldosteronu; ▪ w kolejnym kroku należy dołączyć α-adrenolityk (doksazosyna) lub β-adrenolityk (preferowane wazodylatacyjne); ▪ w kolejnym kroku należy zamienić diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny na diuretyk pętłowy, w szczególności przy znacznym upośledzeniu funkcji nerek; ▪ w kolejnym kroku należy rozważyć dołączenie leku bezpośrednio rozszerzającego tętniczkę (dihydralazyna) lub działającego ośrodkowo (klonidyna); ▪ w wyjątkowych przypadkach rzeczywistego opornego nadciśnienia tętniczego, po wyczerpaniu wszystkich powyższych zaleceń farmakoterapii, można rozważyć procedury inwazyjne (denerwację nerek); ▪ kwalifikację do ewentualnego zabiegu denerwacji nerek pozostawia się hipertensjologom, a wykonanie kardiologom inwazyjnym w wyspecjalizowanych ośrodkach. <p>W wytycznych zaznaczono, że warto zastosować diuretyk pętłowy, szczególnie torasemid, zamiast leku tiazydowego//tiazydopodobnego, zwłaszcza przy upośledzonej funkcji nerek, a obowiązkowo u chorych z obniżonym przesączaniem kłębuszkowym. Ponadto, wskazano, że wśród diuretyków pętłowych istnieje preferencja dla torasemidu nad furosemidem ze względu na korzystniejszą farmakokinetykę.</p> <p>Dodatkowo zaznaczono, iż wśród diuretyków pętłowych torasemid wykazuje większą biodostępność, lepsze wchłanianie, dłuższy okres półtrwania oraz dodatkowy efekt przeciwaldosteronowy.</p> |
| Stany Zjednoczone <i>ASH/ISH 2014</i> | <p>Zaleca się schemat trójlekowej terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ inhibitor enzymu konwertazy angiotensyny lub antagoniści receptora angiotensynowego ▪ antagonistę wapnia ▪ diuretyk <p>W przypadku, gdy u pacjentów nie udaje się ustabilizować ciśnienia tętniczego za pomocą trzech leków hipotensyjnych, zaleca się włączenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antagonisty receptorów mineralokortykoidowych (np. spironolaktonu) ▪ leku z grupy alfa-blokerów ▪ leku z grupy beta-blokerów ▪ środka działającego ośrodkowo ▪ środka działającego rozszerzająco na naczynia krwionośne <p>W wytycznych wskazano, że w przypadku współistniejącej przewlekłej choroby nerek, może być konieczne zastosowanie diuretyku pętłowego (np. furosemidu lub torasemidu) zamiast diuretyku tiazydowego.</p> |
| Europa <i>ESH/ESC 2013</i> | <p>W wytycznych wskazano, że diuretyki (w tym tiazydy, chlortalidon i indapamid), beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitor enzymu konwertazy angiotensyny (ACE) oraz antagoniści receptora angiotensynowego (ARB) zaleca się do rozpoczynania i kontynuowania leczenia hipotensyjnego.</p> <p>W niektórych przypadkach opornego nadciśnienia tętniczego można skutecznie obniżyć BP za pomocą zwiększanej dawki diuretyku, większość pacjentów wymaga stosowania więcej niż 3 leków.</p> <p>Według autorów wytycznych, w literaturze opisywano dobrą odpowiedź na zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antagonistów receptorów mineralokortykoidowych, np. spironolaktonu, lub eplerenonu, ▪ alfa-1-adrenolityku – doksazosyny, ▪ zwiększanej dawki diuretyku oraz ▪ zastosowanie diuretyku pętłowego zamiast tiazydu lub chlortalidonu przy upośledzonej funkcji nerek. |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | Wytyczne ESC zostały przetłumaczone na język polski i zamieszczono je na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. |
| Wytyczne dotyczące analizowanego wskazania - obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca | |
| Europa ESC 2016 | <p><u>Pacjenci z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową</u> Leki moczopędne zalecane są w celu zmniejszenia objawów zastoiny u chorych z HFrEF, chociaż ich wpływ na śmiertelność i chorobowość nie został nigdy oceniony w odpowiednio zaprojektowanych RCT. Pętlowe leki moczopędne wywołują krócej trwającą i bardziej intensywną diurezę w porównaniu z lekami tiazydowymi, przy czym obie grupy działają synergistycznie i można stosować je łącznie u pacjentów z opornymi na leczenie obrzękami obwodowymi.</p> <p><u>Pacjenci z ostrą niewydolnością serca</u> Wstępne postępowanie u pacjentów z ostrą niewydolnością serca z cechami zastoiny, obejmuje dożylnie podawanie leków moczopędnych w połączeniu z lekami rozszerzającymi naczynia. W celu nasilenia diurezy lub zwalczania oporności na leki moczopędne można rozważyć podwójną blokadę nefronu lekami pętlowymi (tj. furosemidem lub torasemidem) w połączeniu z lekami tiazydowymi lub diuretycznymi dawkami antagonistów receptorów mineralokortykoidowych. Dożylnie podawany furosemid jest najczęściej wykorzystywanym lekiem moczopędnym pierwszego rzutu w ostrej niewydolności serca. Pacjenci z ostrą niewydolnością serca lub osoby z przewlekłą HF bez towarzyszącej niewydolności nerek i wywiadu wcześniejszego stosowania leków moczopędnych mogą dobrze odpowiedzieć na wstępne dawki 20–40 mg furosemidu podawanego dożylnie. Chorzy, którzy wcześniej stosowali furosemid, zazwyczaj wymagają większych dawek. Alternatywnie można rozważyć zastosowanie 10–20 mg torasemidu w pojedynczym wstrzyknięciu. W przypadku nieprawidłowej odpowiedzi na leki moczopędne lub oporność na leki moczopędne zaleca się rozważenie zamiany furosemidu na bumetanid lub torasemid.</p> <p>Wytyczne ESC zostały przetłumaczone na język polski i zamieszczono je na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.</p> |
| Stany Zjednoczone ACCF/AHA 2013 | <p>Diuretyki są zalecane pacjentom w przypadku niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową, u których występują objawy zatrzymania płynów. Diuretyki zaleca się stosować w połączeniu z inhibitorem ACE, beta-blokerem, antagonistą aldosteronu.</p> <p>U większości pacjentów z niewydolnością serca, preferuje się stosowanie diuretyków pętlowych. W leczeniu niewydolności serca, najczęściej stosowanym diuretykiem pętlowym jest furosemid. U niektórych pacjentów korzystniejsze jest zastosowanie innych diuretyków pętlowych, t.j.: bumetanid oraz torasemid, ze względu na lepszą biodostępność po podaniu doustnym.</p> |
| Wielka Brytania NICE 2010 | <p>Diuretyki powinny być rutynowo stosowane u pacjentów z niewydolnością serca, w celu łagodzenia objawów zastoinowych oraz objawów zatrzymania płynów.</p> <p>Leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową, odbywa się zazwyczaj przy zastosowaniu niskich i średnich dawek diuretyku pętlowego (np. furosemidu).</p> |
| Stany Zjednoczone ICSI 2013 | <p>Diuretyki powinny być stosowane w celu kontroli objawów zatrzymania płynów (np. obrzęki, duszność). Dawki diuretyków są ustalane w zależności od dawek inhibitora ACE i beta-blokera.</p> <p>Diuretyki pętlowe są preferowane w stosunku do diuretyków tiazydowych w przypadku pacjentów doświadczających poważnego przeciążenia objętościowego płynami, z ciężką niewydolnością nerek oraz z trwałymi obrzękami. W przewlekłych przypadkach zastoiny, zastosowanie torasemidu może okazać się skuteczniejsze w porównaniu z innymi diuretykami pętlowymi.</p> <p>Wśród pacjentów z zastoinową niewydolnością serca leczonych torasemidem, zaobserwowano mniejszą śmiertelność, w porównaniu do pacjentów, u których stosowano furosemid / inne diuretyki.</p> |
| Stany Zjednoczone HFSA 2010 | <p>Diuretyki zmniejszają objawy zastoinowej niewydolności serca. Diuretyki pętlowe są zwykle częściej stosowane niż diuretyki tiazydowe.</p> <p>Zastosowanie torasemidu może okazać się korzystne dla pacjentów, u których istnieje słaba absorpcja leków przyjmowanych doustnie lub następuje nieprawidłowy efekt moczopędny. Takie leczenie zaleca się pacjentom z prawo-komorową niewydolnością serca i opornym zatrzymaniem płynów, u których stosowanie wysokich dawek diuretyków pętlowych nie przyniosło pożądanych efektów leczenia.</p> |

W przypadku nadciśnienia tętniczego opornego, polskie wytyczne *PTNT 2015* rekomendują włączenie do terapii antagonisty aldosteronu, α -adrenolityku lub β -adrenolityku, a w przypadku dalszej nieskuteczności leczenia, zastosowanie diuretyków pętlowych, przy czym preferowanym lekiem z tej grupy jest torasemid (zwłaszcza przy upośledzonej funkcji nerek, a obowiązkowo u chorych z obniżonym przesączaniem kłębuszkowym). Dodatkowo

w polskich wytycznych zaznaczono, iż wśród diuretyków pętlowych torasemid wykazuje większą biodostępność, lepsze wchłanianie, dłuższy okres półtrwania oraz dodatkowy efekt przeciwdrożdżeniowy. Wytyczne *ESH/ESC 2013* oraz *ASH/ISH 2014* także wskazują na możliwość zastosowania diuretyków pętlowych, ze wskazaniem iż powinny być one stosowane zamiast diuretyków tiazydowych u pacjentów z upośledzeniem funkcji nerek. Wytyczne *NICE 2016* wskazują, że w leczeniu nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie zaleca się rozważanie m.in. zastosowania większej dawki diuretyku tiazydowego.

W leczeniu obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca, we wszystkich odnalezionych wytycznych rekomendowane jest podawanie leków moczopędnych w postaci diuretyków. Najnowsze z odnalezionych wytycznych tj. *ESC 2016* zalecają stosowanie leków moczopędnych u pacjentów z objawami zastoinowej niewydolności serca. Wskazują, iż pętlowe leki moczopędne wywołują krócej trwającą i bardziej intensywną diurezę w porównaniu z lekami tiazydowymi, przy czym obie grupy działają synergistycznie i można stosować je łącznie u pacjentów z opornymi na leczenie obrzękami obwodowymi. Wytyczne *ESC 2016*, *ACCF/AHA 2013*, *ICSI 2013*, *HFSA 2010* wskazują na preferowane stosowanie diuretyków pętlowych niż diuretyków tiazydowych, w szczególności u pacjentów z niewydolnością nerek oraz z ciężkimi postaciami obrzęków. Według wytycznych *ACCF/AHA 2013*, *ICSI 2013*, *HFSA 2010* zastosowanie torasemidu może okazać się skuteczniejsze w porównaniu z innymi diuretykami pętlowymi, co związane jest z lepszą biodostępnością torasemidu po podaniu doustnym.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, przy czym w ramach niniejszego opracowania uwzględniono jedną z nich (przedstawiono w tabeli poniżej). Przedstawiona opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

| Ekspert | [REDACTED] |
|--|---|
| Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | „Inne leki diuretyczne – indapamid, tiazydy u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w przebiegu zastoinowej niewydolności serca – przede wszystkim furosemid, rzadziej tiazydy”. |
| Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię | „Diuver będzie konkurował przede wszystkim z furosemidem”. |
| Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu | „Zgodnie z cenami odpowiednich preparatów diuretycznych – w przebiegu NT stosowany jest tani indapamid i hydrochlorotiazyd natomiast w zastoinowej niewydolności serca najtańsza terapia diuretyczna to furosemid”. |
| Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą we wnioskowanym wskazaniu | „W pierwotnym NT leczenie diuretykiem może być stosowane w monoterapii lub w podwójnej lub potrójnej. Inne leki to inhibitory enzymu konwertującego, antagoniści receptora angiotensyny T1, blokery kanału wapniowego i betablokery. Niektórzy chorzy mogą wymagać blokera receptora alfa, inni – receptora imidazolowego. Skuteczne leczenie wymaga indywidualizacji i umiejętnego łączenia leków. Szczegóły – wytyczne leczenia hipotensyjnego PTNT 2015 Zastój, w tym obrzęki obwodowe, w przebiegu niewydolności serca są wskazaniem do leczenia diuretycznego (wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2016). Torasemid w nierandomizowanym badaniu TORIC okazał się być preparatem skuteczniejszym niż furosemid ze względu na mniejszą śmiertelność ogólną, sercową, mniej nagłych zgonów sercowych”. |
| Technologia medyczna zalecana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce | „Jak wyżej – zarówno pierwotne nadciśnienie tętnicze jak i niewydolność serca jest optymalnie leczona zgodnie z zaleceniami - PTNT 2015 i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2016. Zalecenia te powstały w oparciu o analizę wyników ogromnej ilości badań, przede wszystkim randomizowanych. Rola diuretyków, w tym torasemidu została w nim dokładnie zdefiniowana”. |

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 2017.17), obecnie finansowanym ze środków publicznych w Polsce jedynym diuretykiem pętlowym jest furosemid.

Furosemid jest refundowany w ramach listy A1 *Obwieszczenia MZ* tj. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Zgodnie z ChPL Furosemidum Polpharma, lek jest zarejestrowany we wskazaniach: obrzęki, będące objawem chorób układu krążenia (zastoinowa niewydolność serca), wątroby i nerek (w tym marskość wątroby i zespół nerczycowy), a także nadciśnienie tętnicze, w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|-------------------------------------|----------------------------------|---------------|----------|----------|----------|---------|----------|
| Leki moczopędne - pętłowe | | | | | | | |
| Furosemidum Polpharma, tabl., 40 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 5909990223794 | 2,46 | 2,58 | 3,6 | ryczałt | 3,21 |
| Furosemidum Polpharma, tabl., 40 mg | 30 szt. | 5909990135028 | 2,45 | 2,57 | 3,6 | ryczałt | 3,2 |

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 23.02.2017 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|------------|---|------------------------------------|
| furosemid | <p>„Diuretyki pętłowe (...) są alternatywą leczenia dla pacjentów, u których inne schematy terapii nadciśnienia opornego (np. włączenie antagonistów aldosteronu lub adrenolityków) zawiodły. Są również preferowaną grupą leków dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (względem innych rodzajów diuretyków). Do grupy diuretyków pętlowych należą: torasemid, furosemid, bumetanid, kwas etakrynowy. (...) Spośród nich w Polsce zarejestrowane w analizowanym wskazaniu są: furosemid oraz torasemid (interwencja wnioskowana). Obecnie ze środków publicznych w Polsce (stan na: wrzesień 2016 roku – <i>obwieszczenie aktualne na dzień 1 września 2016 r.</i>) finansowany jest jedynie furosemid.</p> <p>W związku z tym, 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 jako komparator (interwencję opcjonalną) dla torasemidu (produkt leczniczy Diuver) (...) wybrano furosemid.”</p> | Wybór zasadny. |

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-------------|---|---|--|
| Populacja | <p>Populacja dorosłych pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie (wskazanie 1); ▪ obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca (wskazanie 2). | <p>Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji ocenianej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla szerszych populacji.</p> <p>Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia (np. przewlekła choroba nerek).</p> | <p>W wyszukiwaniu wnioskodawcy populacja została zawężona do osób dorosłych, niemniej jednak nigdzie we wniosku nie wspomniano o takim zawężeniu populacji.</p> <p>Wnioskodawca w uzupełnieniu względem wymagań minimalnych zadeklarował, że warunek zawężenia populacji jedynie do pacjentów dorosłych wynika z zapisu zamieszczonego w ChPL Diuver (gdzie wskazano, że dawkowanie leku zostało ustalone jedynie dla dorosłych – preparat nie jest przeznaczony do podawania u dzieci i młodzieży ze względu na brak doświadczeń klinicznych dotyczących zastosowania torasemidu w tej grupie wiekowej.</p> <p>W opinii analityków Agencji dokument jakim jest ChPL Diuver nie ogranicza jednak populacji docelowej do osób dorosłych, gdyż poza informacją o braku doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania torasemidu u dzieci i młodzieży (przy zalecanym dawkowaniu preparatu), zawarto również informacje o konieczności zachowania ostrożności m.in. podczas stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 12 lat.</p> |
| Interwencja | Produkt leczniczy Diuver (torasemid) występujący w postaci tabletek (5 mg lub 10 mg), stosowany doustnie. | Inna substancja czynna, inny schemat podawania | Bez uwag. |
| Komparatory | Furosemid (w postaci tabletek, stosowany doustnie). | Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej: inna substancja czynna, inny schemat podawania, brak grupy kontrolnej). | Bez uwag. |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|----------------|---|--|--|
| Punkty końcowe | <p><u>Wskazanie 1:</u> Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiana skurczowego ciśnienia krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>, SBP) względem wartości wyjściowej; ▪ zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi (ang. <i>diasystolic blood pressure</i>, DBP) względem wartości wyjściowej; <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, poszczególne typy zdarzeń niepożądanych); ▪ zgony ogółem; ▪ liczba hospitalizacji; ▪ rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. <p><u>Wskazanie 2:</u> Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej; ▪ zmiana nasilenia stopnia ciężkości obrzęków (poprawa, brak zmian, pogorszenie); ▪ zmiana nasilenia objawów niewydolności serca w skali NYHA (poprawa, brak zmian, pogorszenie); ▪ zmiana klasy NYHA względem wartości wyjściowej; ▪ liczba pacjentów wg klasy NYHA; ▪ nagłe parcie na mocz; ▪ nykturia; ▪ nasilenie diurezy; ▪ nasilenie natriurezy; ▪ nasilenie kaliurezy; ▪ poziom sodu we krwi; ▪ poziom potasu we krwi; ▪ ocena jakości życia (poziom tolerowania leku, ogólna efektywność leczenia, nasilenie parcia na mocz, poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku, poprawa jakości życia w odniesieniu do poczucia w ograniczenia codziennego życia, średnia liczba m kcji w ciągu 6 h od przyjęcia leku, uśredniona, skumulowana liczba m kcji w ciągu 3, 6 i 12 h od przyjęcia leku); <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, poszczególne typy zdarzeń niepożądanych); ▪ zgony ogółem; ▪ liczba hospitalizacji; ▪ rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. | Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, ocenijące biodostępność lub biochemię leku. | Dla wskazania 1. (pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie) nie wskazano kryterium włączenia dla punktów końcowych związanych z jakością życia, a dane takie przedstawiono w AKL wnioskodawcy. |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|---------------|--|--|--------------------|
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania z randomizacją; ▪ badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją). | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Okres leczenia <7 dni (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne z okresem leczenia <7 dni); ▪ badania wtórne; ▪ badania bez randomizacji; ▪ badania przedkliniczne; ▪ liczba pacjentów <10 (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne <10 pacjentów). | Bez uwag. |
| Inne kryteria | Status publikacji: <ul style="list-style-type: none"> ▪ badania opublikowane; ▪ publikacja pełnotekstowa; ▪ publikacja w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych). | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania nieopublikowane; ▪ dostępne wyłącznie w formie doniesienia konferencyjnego (abstrakt, plakat itp.), publikacje typu list, komentarz. | Bez uwag. |

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej Medline (przez Pubmed), Embase oraz The Cochrane Library. Dodatkowo szukano doniesień naukowych na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu. Przeszukano również odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów. Jako datę wyszukiwania podano 26.08.2016 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących nazwy substancji czynnej (torasemid), nazwy handlowej ocenianego produktu leczniczego (Diuver), rodzaju badań (randomizowane badania kliniczne) oraz jednostki chorobowej (nadciśnienie tętnicze oraz niewydolność serca – tylko w bazie medycznej Embase – wyszukiwanie zawężono ze względu na bardzo dużą liczbę otrzymanych rekordów). Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniu 20.02.2017 roku.

W wyniku wyszukiwań własnych, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 7 badań z randomizacją dla porównania torasemidu z furosemidem:

- badania dla populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym: *TORAFIC 2011, Lopez 2004 i Muller 2003*;
- badania dla populacji pacjentów z niewydolnością serca: *TORAFIC 2011, Kasama 2006, Lopez 2004, Muller 2003, Yamato 2003, Ferrara 1997 oraz Goebel 1993*.

Do oceny efektywności praktycznej włączono 1 badanie postmarketinowe:

- dla populacji pacjentów z niewydolnością serca: *TORIC 2002*.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|---|---|
| <p>TORAFIC 2011</p> <p>Źródło finansowania: Ferrer Internacional SA</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ wieloośrodkowe; ▪ randomizowane, z grupami równoległymi (randomizacja blokowa); ▪ zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i>; ▪ typ hipotezy: <i>superiority</i>; ▪ okres obserwacji: 32 tyg. ▪ interwencje: torasemid oraz furosemid; | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek >18 lat, ▪ nadciśnienie tętnicze (BP>139/89 lub wcześniejsza terapia przeciwnadciśnieniowa w wywiadzie), ▪ stwierdzona niewydolność serca (zgodnie z kryteriami rozpoznania wg ESC), ▪ klasa NYHA II-IV, ▪ pacjent stabilny klinicznie, ▪ stan wymagający podawania diuretyków pętlowych, ▪ niewydolność serca z zachowaną lub obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca, ▪ przerost lewej komory (LVH) stwierdzony podczas echokardiografii. <p><u>Liczba pacjentów:</u> torasemid: 77 furosemid: 78</p> | <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ I-rzędowe: zmiana poziomu C-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (PICP, ang. <i>procollagen</i> / <i>carboxyterminal propeptide</i>) w osoczu. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ częstość występowania zdarzeń niepożądanych. |
| <p>Kasama 2006</p> <p>Źródło finansowania: bd</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ jednośrodkowe; ▪ randomizowane (bd odnośnie metody randomizacji); ▪ z podwójnym zaślepieniem (bd odnośnie sposobu zaślepienia); ▪ typ hipotezy: bd ▪ okres obserwacji: 6 m-cy; ▪ interwencje: torasemid oraz furosemid | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ objawy niewydolności serca klasy III-IV NYHA (faza ostra niewydolności serca). <p><u>Liczba pacjentów:</u> torasemid: 20 furosemid: 20</p> | <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ parametry biochemiczne związane z aktywnością nerwu współczulnego serca, ▪ echokardiograficzna ocena przebudowy lewej komory serca, ▪ zmiana nasilenia objawów niewydolności serca (w skali NYHA), ▪ zmiana masy ciała. <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Nie oceniano.</p> |
| <p>Lopez 2004</p> <p>Źródło finansowania: Roche Pharmaceuticals (częściowo)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ jednośrodkowe; ▪ randomizowane z grupami równoległymi (bd odnośnie metody randomizacji); ▪ zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i>; ▪ typ hipotezy: bd; ▪ okres obserwacji: 8 m-cy; ▪ interwencje: torasemid oraz furosemid; | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ chroniczna niewydolność serca zdiagnozowana na podstawie co najmniej 1 głównego lub 2 drugorzędowych kryteriów wg badania <i>Framingham</i> w ciągu ostatnich 6 m-cy, ▪ potwierdzenie diagnozy niewydolności serca wynikające z obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory serca i/lub objawów dysfunkcji rozkurczowej w badaniu Dopplera, ▪ klasa NYHA II-IV. <p><u>Liczba pacjentów:</u> torasemid: 19 furosemid: 17</p> | <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ I-rzędowy: udział objętościowy kolagenu w próbkach biopsyjnych mięśnia sercowego. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane. |
| <p>Muller 2003</p> <p>Źródło finansowania: bd</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ wieloośrodkowe (57 ośrodków w Szwajcarii); ▪ randomizowane (bd odnośnie metody randomizacji); ▪ zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i>; ▪ typ hipotezy: nie sprecyzowano; ▪ okres obserwacji: 9 m-cy; ▪ interwencje: torasemid oraz furosemid; | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek \geq18 lat, ▪ terapia inhibitorem ACE oraz konieczność dołączenia diuretyku do terapii z powodu pogorszenia niewydolności serca do klasy II-IV NYHA. <p><u>Liczba pacjentów:</u> torasemid: 122 furosemid: 115</p> | <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiana masy ciała, ▪ zmiana nasilenia objawów niewydolności serca (w skali NYHA), ▪ zmiana nasilenia głównych objawów przewlekłej niewydolności serca, ▪ zmiana ciśnienia tętniczego krwi, ▪ ogólna ocena efektywności leczenia oraz tolerowania leku dokonana przez lekarza prowadzącego, |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|---|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ jakość życia (na podstawie własnego kwestionariusza), w tym częstość m kcji w okresie 12 h od przyjęcia leku, ▪ poziom potasu, magnezu i mocznika we krwi (krew do badań była pobierana dobrowolnie i wg uznania lekarza prowadzącego). <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane. |
| <p><i>Yamato 2003</i> Źródło finansowania: bd</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ liczba ośrodków: bd; ▪ randomizowane (bd odnośnie metody randomizacji); ▪ zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i>; ▪ typ hipotezy: nie zdefiniowano; ▪ okres obserwacji: 6 m-cy.; ▪ badanie typu <i>cross-over</i>; ▪ interwencje: torasemid oraz furosemid; | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ niewydolność serca w klasie NYHA II-IV, ▪ pacjent stabilny klinicznie, ▪ poziom LVDd (ang. <i>Left Ventricular End-Diastolic Diameter</i>, parametr rozkurczowy lewej komory na poziomie co najmniej 60 mm oraz frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>; LVEF) na poziomie 45% lub mniej (pomimo co najmniej rocznego leczenia przy użyciu inhibitorów ACE i wcześniejsza terapia furosemidem w dawce 20 lub 40 mg/dzień). <p><u>Liczba pacjentów:</u> torasemid: 25 furosemid: 25</p> | <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiana nasilenia objawów niewydolności serca (w skali NYHA), ▪ zmiana masy ciała. <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Nie oceniano.</p> |
| <p><i>Ferrara 1997</i> Źródło finansowania: Menarini S.p.A</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ liczba ośrodków: bd; ▪ randomizowane (bd odnośnie metody randomizacji); ▪ z podwójnym zaślepieniem; ▪ typ hipotezy: nie zdefiniowano; ▪ okres obserwacji: 28 dni.; ▪ interwencje: torasemid oraz furosemid; | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zastoinowa niewydolność serca, ▪ II-III klasy NYHA, ▪ stabilny stan kliniczny, ▪ brak stosowania diuretyków w ciągu tygodnia przed rozpoczęciem badania. <p><u>Liczba pacjentów:</u> torasemid: 20 furosemid: 20</p> | <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiany parametrów ocenianych w badaniu echokardiograficznym. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane. |
| <p><i>Goebel 1993</i> Źródło finansowania: bd</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ wieloośrodkowe (4 ośrodki); ▪ randomizowane (bd odnośnie metody randomizacji); ▪ z podwójnym zaślepieniem; ▪ typ hipotezy: nie zdefiniowano; ▪ okres obserwacji: 6 tyg.; ▪ interwencje: torasemid oraz furosemid; | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci z niewydolnością serca wymagający stosowania długotrwałej terapii furosemidem w celu prewencji obrzęków, ▪ skuteczna terapia furosemidem (40 mg/dzień, doustnie) w okresie co najmniej 2 tyg. przed rozpoczęciem badania. <p><u>Liczba pacjentów:</u> torasemid 10 mg: 24 torasemid 20 mg: 23 furosemid: 40 mg: 23</p> | <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiana masy ciała, ▪ zmiana nasilenia stanu ciężkości obrzęków oraz stopień nasilenia obrzęków po 6 tyg. leczenia, ▪ nasilenie objawów zastoinowych płuc, ▪ zmiana rozmiaru serca, ▪ zmiana poziomu sodu, potasu, kreatyniny oraz kwasu moczowego we krwi. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane. |

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w rozdziałach: 8.1. *Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna* oraz 8.2. *Charakterystyka badań dodatkowych – efektywność praktyczna, dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa* AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Randomizowane badania kliniczne włączone do AKL wnioskodawcy, były badaniami o niskiej oraz średniej jakości ocenionej w skali Jadad. Otrzymały kolejno:

- *TORAFIC 2011* – 3/5 pkt (utrata punktów wynika z braku zaślepienia i jego opisu);
- *Lopez 2004* – 1/5 pkt (utrata punktów wynika z braku opisu randomizacji, braku zaślepienia i jego opisu oraz braku opisu przyczyn utraty pacjentów z badania);
- *Muller 2003* – 3/5 pkt (utrata punktów wynika z braku zaślepienia i jego opisu);
- *Kasama 2006* – 3/5 pkt (utrata punktów wynika z braku opisu randomizacji oraz braku opisu zaślepienia);
- *Yamato 2003* – 1/5 pkt (utrata punktów wynika z braku opisu randomizacji, braku zaślepienia i jego opisu oraz braku opisu przyczyn utraty pacjentów z badania);
- *Ferrara 1997* – 3/5 pkt (utrata punktów wynika z braku opisu randomizacji oraz braku opisu zaślepienia);
- *Goebel 1993* – 3/5 pkt (utrata punktów wynika z braku opisu randomizacji oraz braku opisu zaślepienia).

Ocena badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy przeprowadzona przez analityków Agencji, wskazuje na ich umiarkowaną lub niską jakość.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, str. 70-71):

- „Informacje na temat wskazania 1 (PNT0) nie zostały ujęte w sposób bezpośredni w uwzględnionych badaniach (*TORAFIC 2011*, *Muller 2003*, *Lopez 2004*) – brak zdefiniowania populacji, jako „oporna postać pierwotnego nadciśnienia tętniczego”, w oparciu o dostępne informacje (szerzej opisane w rozdziale 5.1. – **przyt. analityk Agencji:** „kryterium włączenia w badaniu *TORAFIC 2011* – wcześniej leczeni pacjenci z ciśnieniem tętniczym na poziomie $>139/89$ mmHg, *Muller 2003* – wartości ciśnienia tętniczego wskazujące na nadciśnienie, leczone wcześniej (inhibitory ACE – podawane w nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca), *Lopez 2004* - wartości ciśnienia tętniczego wskazujące na nadciśnienie, leczone wcześniej (inhibitory ACE i beta-blokery)”), należy przyjąć, iż pacjenci (a przynajmniej ich istotna część) włączeni do ww. wymienionych prób klinicznych dotknięta była leczoną wcześniej postacią nadciśnienia tętniczego”;

Komentarz analityków Agencji: kryterium włączenia do badania *TORAFIC 2011* było nadciśnienie tętnicze (definiowane jako wartość ciśnienia krwi $>139/89$ mm Hg lub leczenie hipotensyjne w wywiadzie). Niemniej jednak, charakterystyka populacji wyjściowej w obydwu grupach wyrażona w średniej wartości ciśnienia tętniczego krwi, wskazuje na prawidłowe wartości ciśnienia (zgodnie z podziałem przedstawionym w wytycznych PTNT 2015). Na podstawie danych z badania *TORAFIC 2011* nie da się wywnioskować, że pacjenci uczestniczący w badaniu mieli oporną na leczenie postać nadciśnienia tętniczego (wg *Szczeklik 2016* oraz APD wnioskodawcy – str. 12, nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie występuje wówczas, gdy nie udaje się uzyskać docelowego ciśnienia tętniczego, pomimo stosowania ≥ 3 leków hipotensyjnych (w tym diuretyku) w optymalnych dawkach i we właściwym skojarzeniu). W publikacji wskazano, że duża część pacjentów przyjmowała inhibitor ACE lub antagonistę receptora angiotensyny II i/lub β -bloker (tzn. że były to 1-2 leki mające działanie hipotensyjne).

W badaniu *Muller 2003* w charakterystyce wyjściowej pacjentów wskazano, że nadciśnienie tętnicze miało jedynie 27,1% pacjentów z grupy leczonej TOR oraz 31,3% osób z grupy leczonej FUR. W badaniu tym wskazano, że wszyscy pacjenci byli leczeni inhibitorem ACE, a większość z nich dodatkowo jednym z diuretyków tj. hydrochlorotiazyd oraz indapamid (terapia związana z leczeniem przewlekłej niewydolności serca). Na tej podstawie nie można więc wywnioskować, czy osoby, które miały nadciśnienie miały postać oporną na leczenie ponieważ nie stosowano u nich co najmniej 3 leków hipotensyjnych.

W badaniu *Lopez 2004* pomimo, że charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu w zakresie średniej wartości ciśnienia tętniczego krwi pokazuje wartości, które dałoby się zakwalifikować do nadciśnienia tętniczego krwi, należy mieć na uwadze, że do stwierdzenia nadciśnienia tętniczego krwi nie wystarczy jeden pomiar. Zgodnie z wytycznymi PTNT 2015 nadciśnienie tętnicze można rozpoznać, jeśli średnie wartości ciśnienia krwi (wyliczone z co najmniej dwóch pomiarów dokonanych podczas co najmniej dwóch różnych wizyt u lekarza) są równe lub wyższe niż 140 mm Hg w przypadku ciśnienia skurczowego i/lub 90 mm Hg w przypadku ciśnienia rozkurczowego). Dodatkowo, podążając m.in. za informacjami z publikacji *Calhoun 2008* przedstawionymi przez wnioskodawcę w APD, należy pamiętać o efekcie białego fartucha, który powoduje, że ciśnienie mierzone w gabinecie lekarski pozostaje stale podwyższone, pomimo, że poza gabinetem przyjmuje ono wartości znacząco niższe lub prawidłowe (problem ten dotyczy ok. 20-30% osób). Na podstawie danych z badania nie można również stwierdzić, że pacjenci byli wcześniej nieskutecznie leczeni co najmniej 3 lekami hipotensyjnymi (w tym jednym diuretykiem), ponieważ wskazano, że pacjenci włączeni do badania przyjmowali leczenie inhibitorem ACE oraz diuretykiem lub antagonistą receptora angiotensyny I i β -blokerem.

Dodatkowo, we wszystkich trzech badaniach nie sprecyzowano, czy osoby włączone miały pierwotne, czy wtórne nadciśnienie tętnicze;

- „W próbach klinicznych: (1) *Goebel 1993, TORAFIC 2011, Müller 2003* – w opisie populacji pacjentów autorzy wymieniają obrzęki, jako cechę kliniczną ocenianej populacji; (2) *Yamato 2003, Kasama 2006, Lopez 2004* – wcześniej stosowano diuretyki, które w niewydolności serca podaje się pacjentom w sytuacji wystąpienia obrzęków; (3) *Ferrara 1997* – w przypadku tej próby klinicznej przyjęto założenie, poparte wynikami ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych oraz odnalezionymi danymi literaturowymi, iż jednym z kluczowych objawów, z punktu widzenia podejścia terapeutycznego, raportowanych u chorych z zastoinową niewydolnością serca są obrzęki”;

Komentarz analityków Agencji: w badaniach *TORAFIC 2011, Muller 2003* oraz *Goebel 1993* obrzęki zostały wymienione jako objawy niewydolności serca, niemniej jednak w publikacjach tych nie zweryfikowano, czy u pacjentów nie wystąpiły inne schorzenia mogące powodować obrzęki. W badaniu *Kasama 2006* wskazano, że przed włączeniem do badania pacjenci byli leczeni furosemidem podawanym dożylnie, jednak zaznaczono, że leczenie to było prowadzone w ostrej fazie niewydolności serca. W badaniu *Lopez 2004* nie wszyscy z pacjentów przed włączeniem do badania przyjmowali diuretyk (badanie *Lopez 2004*, tabela nr 1, str. 2031).

- „Przeprowadzona przy użyciu narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration, ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do (...) przeglądu wykazała, iż większość prób klinicznych włączonych do analizy głównej cechowała się niskim lub umiarkowanym ryzykiem błędu (badania o wysokiej lub średniej wiarygodności). Dwa badania, tj. *Müller 2003* oraz *Lopez 2004*, oceniano jako próby kliniczne o wysokim ryzyku błędu systematycznego. W części zidentyfikowanych badań (*TORAFIC 2011, Muller 2003, Lopez 2004, Yamato 2003*) niezależnie od populacji rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał zaślepieniu (próby kliniczne typu *open-label*). Związane może być to jednak z ryzykiem błędu wykonania procedur przez badaczy oraz błędem pomiaru (przez badaczy lub pacjentów) przypadku oceny subiektywnych punktów końcowych. Jednakże brak zaślepienia w tych badaniach nie powinien mieć wpływu na ocenę głównych, obiektywnych punktów końcowych, takich jak: wartości ciśnienia tętniczego, zmiany masy ciała itp.”;

Komentarz analityków Agencji: brak zaślepienia w badaniach klinicznych, *TORAFIC 2011, Muller 2003* oraz *Yamato 2003*, może mieć znaczący wpływ na oceniane subiektywne punkty końcowe. W badaniu *Muller 2003* jest to ocena wpływu diuretyków pętlowych na jakość życia (oceniana przez pacjentów, w dużej mierze oparta na ich subiektywnych odczuciach) oraz ocena ogólnej efektywności leczenia oraz tolerancji na lek ocenianej przez badaczy, w których to punktach odnotowano istotne statystycznie wyniki wskazujące na korzyść torasemidu w porównaniu z furosemidem. Brak zaślepienia stosowanej interwencji w wymienionych badaniach może również wpływać na wyniki uzyskiwane w takich punktach końcowych jak: zmiana stopnia ciężkości obrzęków, zmiana nasilenia stanu ciężkości obrzęków, ciężka postać obrzęków, ocena stopnia parcia na mocz, czy też punkty końcowe oparte na klasyfikacji niewydolności serca w skali NYHA.

- „Niewielka liczebność prób w 3 badaniach włączonych do analizy, tj. 20 lub mniej pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych (*Ferrara 1997, Lopez 2004, Kasama 2006*)”;
- „Brak obliczeń statystycznych z powodu niedokładnego sposobu prezentacji otrzymanych efektów w kilku analizowanych przypadkach (np. brak miar rozrzutu)”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, wnioskodawca ubiega się o refundację produktu leczniczego Diuver (torasemid):
 - ✓ w postaci tabletek 5 mg we wskazaniach: pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie oraz obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca, oraz
 - ✓ w postaci tabletek 10 mg we wskazaniu: obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca.

Badania przedstawione w AKL wnioskodawcy w ramach wskazania pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie nie dotyczą dawkowania torasemidu zgodnego z wnioskowanym dla tego wskazania (tj. 5 mg), tylko wyższego: *Muller 2003* – średnia dawka TOR 11,36 mg (SD=11,73), *Lopez 2004* – średnia dawka TOR na koniec badania 10,6 mg (SEM=0,6) oraz *TORAFIC 2011* – średnia dawka na koniec badania 10,9 mg (SD=3,1);

- w badaniu *TORAFIC 2011* lekiem w grupie ocenianej interwencji był torasemid o przedłużonym uwalnianiu, podczas gdy wnioskowaną technologią jest torasemid bez takiej właściwości. Zastosowana interwencja nie jest więc do końca zgodna z ocenianą;

- w badaniu *Muller 2003* zastosowano kwestionariusz oceny wpływu stosowania diuretyków pętlowych na jakość życia, względem którego nie odnaleziono żadnych przesłanek świadczących o tym, że jest on narzędziem zwalidowanym, powszechnie stosowanym w ocenianym problemie zdrowotnym, a jedynie ankietą skonstruowaną na potrzeby badania *Muller 2003*. W związku z tym wnioskowanie na temat jakości życia na podstawie tych wyników jest ograniczone. Dodatkowo, w publikacji *Muller 2003* wyniki dla każdego z 4 pytań w kwestionariuszu przedstawiono osobno, w związku z tym w niniejszej AWA również dokonano oddzielnego przedstawienia tych wyników w rozdziale 4.2. *Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa* (podpunkty: *Punkty końcowe związane z diurezą i Jakość życia*);
- tylko w jednym badaniu wskazano, jaki typ hipotezy weryfikowano – była to hipoteza *superiority* w badaniu *TORAFIC 2011*. Również w tym badaniu wskazano jaką populację poddano analizie (była to zarówno populacja ITT, jak i PP);
- jedynie w trzech włączonych badaniach, *Kasama 2006*, *Ferrara 1997* oraz *Goebel 1993*, zastosowano zaślepienie, jednak w żadnym z nich nie opisano jego sposobu – kwestia ta została uwzględniona w ocenie jakości badań w skali Jadad przedstawionej w niniejszej AWA;
- w badaniu skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwa praktycznego *TORIC 2012* w grupie kontrolnej osoby badane przyjmowały furosemid (88% osób w gr. kontrolnej) lub inne diuretyki (12% osób w gr. kontrolnej) – nie przedstawiono osobnych wyników dla porównania torasemidu z furosemidem.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Ze względu na heterogeniczność metodologiczną i/lub kliniczną kilku badań nie uwzględniono ich w ramach agregacji danych. Badaniami niekwalifikującymi się do uwzględnienia w ramach metaanalizy wyników były następujące próby kliniczne: (1) *Kasama 2006* i *Yamato 2003* – brak metaanalizy z powodu odmiennej formy podania furosemidu przed rozpoczęciem badania, tj. w przypadku pacjentów zakwalifikowanych do udziału w próbie klinicznej *Kasama 2006*, FUR podawano w formie dożylniej, natomiast w przypadku badania *Yamato 2003* w formie doustnej; dawkowanie furosemidu w trakcie próby klinicznej *Kasama 2006* wynosiło 20-40 mg; ww. nie poddano agregacji danych z wynikami badań *TORAFIC 2011* i *Muller 2003* ze względu na odmienne okresy obserwacji 6 vs 8-9 miesięcy, podawanie furosemidu przed udziałem w badaniu; dawkowanie TOR 4-8 mg w porównaniu do 10 mg w próbach *TORAFIC 2011* i *Muller 2003*; (2) *Lopez 2004* – ze względu na heterogeniczność kliniczną (tylko starsi pacjenci >60 r.ż.), dawkowanie TOR 10-20 mg; (3) *Goebel 1993* – odbiegający od pozostałych 6-tygodniowy okres obserwacji; (4) *Ferrara 1993* – 28 dni obserwacji, dawka FUR 25 mg oraz (4) *Kasama 2006* – dawkowanie FUR 20-40 mg, populacja pacjentów w wieku >45 r.ż.”;
- „Ograniczeniem przeprowadzonej metaanalizy wyników dla badań *TORAFIC 2011* oraz *Muller 2003* były informacje dotyczące dawkowania: w *TORAFIC 2011* - TOR 10 mg i FUR 40 mg, w *Muller 2003* – dawka dostosowywana przez lekarzy, ale zalecana TOR 10 mg i FUR 40 mg. Istnieje prawdopodobieństwo, iż, średnie dawkowanie diuretyków pętlowych w próbie klinicznej *Muller 2003* mogło odbiegać od dawkowania przyjętego w badaniu *TORAFIC 2011*”;
Komentarz analityków Agencji: dane z badania *Muller 2003* wskazują, że średnia dawka TOR wynosiła 11,36 mg (SD=11,73), natomiast dane z badania *TORAFIC 2011* wskazują, że dawka TOR na koniec badania wynosiła 10,9 mg (SD=3,1).
- „W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz czy oszacowań z pojedynczych badań (np. z SE na SD). Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych (wartości przybliżeń)”;
- „Sposób prezentacji wyników dla niektórych punktów końcowych w pewnych badaniach ograniczał się jedynie do ich graficznej prezentacji, dlatego też tam gdzie było to możliwe autorzy raportu odczytywali wartości podane na wykresie/grafie etc. Taki sposób postępowania z jednej strony zapobiega pominięciu ważnych danych dotyczących efektywności ocenianej interwencji, jednakże wiąże się również z ryzykiem uzyskania nieprecyzyjnych wyników”;
- „Do analizy efektywności nie włączono badań okresie obserwacji krótszym niż 7 dni, co wynika ze specyfiki leczenia i monitorowania skuteczności terapii omawianych jednostek chorobowych”;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W przypadku części punktów końcowych w AKL wnioskodawcy zastosowano alternatywną miarę efektu, iloraz zmiany szans (ang. *odds change ratio*, OCR), opisaną na str. 25 AKL wnioskodawcy. W opinii analityków Agencji miara ta nie jest odpowiednio wystandaryzowaną miarą, pozwalającą na prawidłową ocenę uzyskanych wyników. W związku z tym, analitycy Agencji, tam gdzie to zostało zaznaczone, obliczyli iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR);
- zidentyfikowano pojedyncze błędy w ekstrakcji danych (zostały one uwzględnione w niniejszej AWA w rozdziale przedstawiającym wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy – wyniki oznaczone i skomentowane).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszej AWA, dla wskazania obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca, zamieszczono wybrane punkty końcowe przedstawione w AKL wnioskodawcy. Przedstawiono jedynie klinicznie istotne punkty końcowe, w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji, natomiast w przypadku pozostałych punktów końcowych, wskazano gdzie się one znajdują w AKL wnioskodawcy.

W AKL wnioskodawcy, wyniki dla wskazania nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie przedstawiono w oparciu o publikacje *TORAFIC 2011*, *Lopez 2004* oraz *Muller 2003*.

W AKL wnioskodawcy, wyniki dla wskazania obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca przedstawiono w oparciu o publikacje *TORAFIC 2011*, *Kasama 2006*, *Lopez 2004*, *Muller 2003*, *Yamato 2003*, *Ferrara 1997* oraz *Goebel 1993*.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **bold**.

Komentarz analityków Agencji: przy interpretacji wyników należy mieć na uwadze ograniczenia AKL wnioskodawcy, zwłaszcza dotyczące zgodności populacji z włączonych do przeglądu systematycznego badań z populacją określoną ocenianymi wskazaniem (4.1.3.2. *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*).

❖ Wskazanie: nadciśnienie tętnicze

Metaanaliza 2. badań, *Muller 2003* oraz *TORAFIC 2011*, została przeprowadzona dla dwóch punktów końcowych: zmiana skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej. W obydwu przypadkach wykazano brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami, torasemidem (TOR) oraz furosemidem (FUR). Dla zmiany skurczowego ciśnienia krwi wartość WMD (ang. *weighted mean difference*, średnia ważona różnic) wyniosła 1,53 [95%CI: -2,49; 5,55], $p=0,41$, natomiast dla zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi $WMD=1,22$ [95%CI: -1,09; 3,52], $p=0,41$.

Do oceny obydwu punktów końcowych, zmiany skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej, przedstawiono również wyniki w ramach badania *Lopez 2004*. Wykazało ono, że w przypadku zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi nie ma istotnej statystycznie różnicy pomiędzy TOR oraz FUR ($MD=-6,00$ [95%CI: -15,40; 3,40], $p=0,21$), natomiast w przypadku zmiany skurczowego ciśnienia krwi, zaobserwowano istotny statystycznie spadek w porównaniu z wartościami wyjściowymi w grupie TOR, w porównaniu do grupy osób przyjmujących FUR ($MD=-6,00$ [95%CI: -11,54; 0,46], $p=0,03$).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki dotyczące zmiany skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N | Średnia (SD) [mmHg] | | | MD (95% CI) [mmHg]*, p-wartość* |
|--|----------------------------------|------------------|-------------|------------------------|---------------------------|-----------------------------|--|--|
| | | | | | Wartość wyjściowa | Wartość końcowa | Zmiana wartości względem wartości wyjściowych* | |
| Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej | TORAFIC 2011 | 8 m-cy | TOR-PR | 77 | 133,5 (18,2) | 133,4 (17,5) | -0,10 (17,9) | 3,40 (-2,60; 9,40), p=0,27 [^] |
| | | | FUR | 78 | 137,6 (19,1) | 134,1 (21,0) | -3,50 (20,14) | |
| | Muller 2003 | 9 m-cy | TOR | 122 | 142,0 (21,0) | 137,0 (20,0) | -5,00 (20,54) | 0,00 (-5,42; 5,42), p=1,00 [^] |
| | | | FUR | 115 | 143,0 (24,0) | 138,0 (19,0) | -5,00 (21,98) | |
| | Metaanaliza (Fixed Effect model) | | | | | | | 1,53 (-2,49; 5,55), p=0,41 |
| Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej | TORAFIC 2011 | 8 m-cy | TOR-PR | 77 | 78,0 (11,9) | 76,7 (10,6) | -1,30 (11,32) | 0,00 (-3,67; 3,67), p=1,00 [^] |
| | | | FUR | 78 | 78,0 (12,3) | 76,7 (11,7) | -1,30 (12,01) | |
| | Muller 2003 | 9 m-cy | TOR | 122 | 82,0 (11,0 [§]) | 80,0 (12,0) | -2,00 (12,04) | 2,00 (-0,95; 4,95), p=0,19 [^] |
| | | | FUR | 115 | 84,0 (12,0) | 80,0 (10,0) | -4,00 (11,15) | |
| | Metaanaliza (Fixed Effect model) | | | | | | | 1,22 (-1,09; 3,52), p=0,41 |
| Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej | Lopez 2004 | 8 m-cy | TOR | 19 | 147 (3 ^{**}) | 126 (2 ^{**}) | -21,0 (2,65 ^{**}) | -6,00 (-15,40; 3,40), p=0,21 |
| FUR | | | 17 | 140 (4 ^{**}) | 125 (4 ^{**}) | -15,0 (4,0 ^{**}) | | |
| Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej | | | TOR | 19 | 92 (2 ^{**}) | 74 (2 ^{**}) | -18,0 (2,00 ^{**}) | -6,00 (-11,54; -0,46), p=0,03 |
| FUR | | | 17 | 88 (2 ^{**}) | 76 (2 ^{**}) | -12,0 (2,00 ^{**}) | | |

* w AKL wnioskodawcy wskazano, że oszacowano na podstawie dostępnych danych; ** wartość SEM (ang. *standard error of mean*); [^] wartość oszacowana przez analityków Agencji (w AKL wnioskodawcy nie podano p-wartości); [§] w publikacji Muller 2003 wskazano wymienioną w tabeli wartość SD=11, natomiast w AKL wnioskodawcy przedstawiono, że SD=12,0

W AKL wnioskodawcy, w podrozdziale dotyczącym danych klinicznych dla wskazania nadciśnienie pierwotne odporne na leczenie, wskazano również dane na temat jakości życia pochodzące z badania Muller 2003. Ponieważ wyniki z badania Muller 2003 dotyczące jakości życia obejmują obie wnioskowane populacje, zostały one przedstawione w podpunkcie niniejszej AWA dotyczącym wskazania jakim są obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca.

❖ Wskazanie: niewydolność serca

Obrzęki

Punkt końcowy zmiana nasilenia stopnia ciężkości obrzęków był raportowany w 2. badaniach – Goebel 1993 oraz TORAFIC 2011. W żadnym z badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TOR, a FUR zarówno dla poprawy, braku zmiany jak i pogorszenia stopnia ciężkości obrzęków. Również w badaniu Muller 2003 wspomniano o zmianie nasilenia stanu ciężkości obrzęków, jednak podano jedynie informację, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w 9-miesięcznym okresie obserwacji.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki dotyczące obrzęków

| Punkt końcowy | | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p-wartość* | |
|---|-------------|--------------|------------------|-------------|--|-----------|-------------------------------|------------------------------|
| Zmiana nasilenia stopnia ciężkości obrzęków | Poprawa | TORAFIC 2011 | 8 m-cy | TOR-PR | 77 | 8 (10,4) | 0,64 (0,25; 1,66), p=0,356 | |
| | | | | FUR | 78 | 12 (15,4) | | |
| | | Goebel 1993 | 1,5 m-ca | TOR | 24 | 11 (45,8) | | 0,92 (0,29; 2,91), p=0,89 |
| | | | | FUR | 23 | 11 (47,8) | | |
| | Brak zmian | TORAFIC 2011 | 8 m-cy | TOR-PR | 77 | 52 (67,5) | 0,87 (0,44; 1,72), p=0,69 | |
| | | | | FUR | 78 | 55 (70,5) | | |
| | | Goebel 1993 | 1,5 m-ca | TOR | 24 | 10 (41,7) | 1,34 (0,41; 4,36), p=0,63 | |
| | | | | FUR | 23 | 8 (34,8) | | |
| | Pogorszenie | TORAFIC 2011 | 8 m-cy | TOR-PR | 77 | 5 (6,5) | 1,29 (0,33; 4,98), p=0,72 | |
| | | | | FUR | 78 | 4 (5,1) | | |
| | | Goebel 1993 | 1,5 m-ca | TOR | 24 | 3 (12,5) | 0,68 (0,13; 3,43), p=0,64 | |
| | | | | FUR | 23 | 4 (17,4) | | |
| Zmiana nasilenia stanu ciężkości obrzęków | Muller 2003 | 9 m-cy | TOR | 122 | Brak wyników liczbowych. W publikacji podano jedynie informację o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. | | | |
| FUR | 115 | | | | | | | |

* w AKL wnioskodawcy wskazano, że oszacowano na podstawie dostępnych danych

Iloraz szans wyliczony przez analityków Agencji dla ciężkiej postaci obrzęków (badanie *Goebel 1993*) wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami TOR oraz FUR dla tego punktu końcowego (OR=0,21 [95%CI: 0,02; 2,01], p=0,17).

Szczegóły zostały umieszczone w tabeli poniżej.

Tabela 15. Ciężka postać obrzęków

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N | n(%) | | OR (95% CI)^, p-wartość* |
|------------------------|-------------|------------------|-------------|----|-------------------|-----------------|---------------------------|
| | | | | | Wartość wejściowa | Wartość końcowa | |
| Ciężka postać obrzęków | Goebel 1993 | 6 tyg. | TOR | 24 | 8* (33) | 1* (4) | 0,21 (0,02; 2,01), p=0,17 |
| | | | FUR | 23 | 9* (39) | 4* (17) | |

* w AKL wnioskodawcy wskazano, że oszacowano na podstawie dostępnych danych; ^ wartość oszacowana przez analityków Agencji (w AKL wnioskodawcy wyliczono OCR (ang. *odds change ratio*))

NYHA

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również dane dotyczące punktów końcowych raportowanych w badaniach, związanych ze skalą NYHA (ang. *New York Heart Association*). W dwóch badaniach, *Muller 2003* oraz *TORAFIC 2011*, raportowano zmianę nasilenia objawów niewydolności serca w skali NYHA, kwalifikując pacjentów do jednej z trzech grup: poprawa, brak zmiany oraz pogorszenie. Wykonano metaanalizy tych badań – w żadnym przypadku nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, TOR vs FUR (poprawa – OR=1,40 [95%CI: 0,89; 2,19], p=0,52; brak zmian – OR=0,70 [95%CI: 0,46; 1,06], p=0,95; pogorszenie – OR=0,93 [95%CI: 0,52; 1,68], p=0,93).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki dotycząc zmiany nasilenia objawów niewydolności serca w skali NYHA

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p-wartość* | | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--------------|--------|-----------|---|---|---|
| Zmiana nasilenia objawów niewydolności serca w skali NYHA | Poprawa | TORAFIC 2011 | TOR-PR | 77 | 14 (18,2) | 1,11 (0,48; 2,55), p=0,80 [^] | | |
| | | | FUR | 78 | 13 (16,7) | | | |
| | | Muller 2003 | 9 m-cy | TOR | 122 | 49* (40,2) | 1,53 (0,90; 2,63), p=0,12 [^] | |
| | | | | FUR | 115 | 35* (30,7) | | |
| | | Metaanaliza (Fixed Effect model) | | | | | | 1,40 (0,89; 2,19), p=0,52 |
| | | Brak zmian | TORAFIC 2011 | 8 m-cy | TOR-PR | 77 | 49 (63,6) | 0,69 (0,35; 1,35), p=0,28 [^] |
| | FUR | | | | 78 | 56 (71,8) | | |
| | Muller 2003 | | 9 m-cy | TOR | 122 | 47* (38,5) | 0,71 (0,42; 1,19), p=0,19 [^] | |
| | | | | FUR | 115 | 54* (46,5) | | |
| | Metaanaliza (Fixed Effect model) | | | | | | 0,70 (0,46; 1,06), p=0,95 | |
| | Pogorszenie | | TORAFIC 2011 | 8 m-cy | TOR-PR | 77 | 2 (2,6) | 1,01 (0,14; 7,38), p=0,99 [^] |
| | | FUR | | | 78 | 2 (2,6) | | |
| | | Muller 2003 | 9 m-cy | TOR | 122 | 26* (21,3) | 0,93 (0,50; 1,72), p=0,81 [^] | |
| | | | | FUR | 115 | 26* (22,8) | | |
| | | Metaanaliza (Fixed Effect model) | | | | | | 0,93 (0,52; 1,68), p=0,93 |

* w AKL wnioskodawcy wskazano, że oszacowano na podstawie dostępnych danych; [^] wartość oszacowana przez analityków Agencji (w AKL wnioskodawcy nie podano p-wartości)

W dwóch badaniach, *Muller 2003* oraz *Yamato 2003* raportowano zmianę wyniku w klasie NYHA względem wartości wyjściowej. W żadnym z obydwu badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, TOR, a FUR.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki dotyczące zmian klasy w skali NYHA względem wartości wyjściowych

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N | Średnia (SD) [mmHg] | | | MD (95% CI) [mmHg]*, p-wartość* |
|--|--------------------|------------------|-------------|-----|---------------------|-----------------|--|-----------------------------------|
| | | | | | Wartość wyjściowa | Wartość końcowa | Zmiana wartości względem wartości wyjściowych* | |
| Zmiana klasy w skali NYHA względem wartości wyjściowej | <i>Muller 2003</i> | 9 m-cy | TOR | 122 | 2,47 (0,54) | 1,99 (0,58) | 0,48 (0,73) | 0,09 (-1,87; 2,05), p=0,93 |
| | | | FUR | 115 | 2,37 (0,49) | 2,01 (0,61) | 0,39 (0,68) | |
| | <i>Yamato 2003</i> | 6 m-cy | TOR | 25 | 2,7 (0,5) | 2,6 (0,5) | -0,10 (0,10) | -0,10 (-0,38; 0,18), p=0,48 |
| | | | FUR | 25 | 2,6 (0,5) | 2,6 (0,5) | 0,00 (0,10) | |

* w AKL wnioskodawcy wskazano, że oszacowano na podstawie dostępnych danych

W ramach trzech badań, *Muller 2003*, *Lopez 2004* oraz *Kasama 2006*, przedstawiono również dane o ilości osób kwalifikujących się do poszczególnych klas skali NYHA na początku oraz pod koniec badania. W żadnym punkcie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, TOR oraz FUR.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 18. Liczba pacjentów w danej klasie funkcjonalnej skali NYHA – dane przed rozpoczęciem leczenia oraz po okresie trwania obserwacji

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N | n (%) | | OR (95% CI) [mmHg]*, p-wartość* | |
|--|---------|------------------|-------------|-----|-------------------|-----------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | | | | | Wartość wejściowa | Wartość końcowa | | |
| Liczba pacjentów w danej klasie w skali NYHA | I | Kasama 2006 | 6 m-cy | TOR | 20 | 0 (0) | 7 (35*) | 4,85 (0,86; 27,22), p=0,07 |
| | | | | FUR | 20 | 0 (0) | 2 (10*) | |
| | | Lopez 2004 | 8 m-cy | TOR | 19 | - | 0 (0) | - |
| | | | | FUR | 17 | - | 0 (0) | |
| | | Muller 2003 | 9 m-cy | TOR | 122 | 0 (0) | 25 (20) | 1,15 (0,61; 2,20), p=0,66 |
| | | | | FUR | 115 | 0 (0) | 21 (18) | |
| | II | Kasama 2006 | 8 m-cy | TOR | 20 | 7 | 12 (60*) | 0,81 (0,22; 2,91)^, p=0,74^^ |
| | | | | FUR | 20 | 8 | 13 (65*) | |
| | | Lopez 2004 | 9 m-cy | TOR | 19 | 8 (42,1*) | 16 (84,2*) | 2,91 (0,60; 14,18)^, p=0,19^^ |
| | | | | FUR | 17 | 5 (29,4*) | 11 (64,7*) | |
| | | Muller 2003 | 8 m-cy | TOR | 122 | 64 (52) | 73 (60*) | 0,92 (0,55; 1,56)^, p=0,76^^ |
| | | | | FUR | 115 | 67 (58) | 71 (61*) | |
| | III | Kasama 2006 | 9 m-cy | TOR | 20 | 13 | 1 (5*) | 0,16 (0,02; 1,50)^, p=0,11^^ |
| | | | | FUR | 20 | 12 | 5 (25*) | |
| | | Lopez 2004 | 8 m-cy | TOR | 19 | 9 (47,7*) | 3 (15,8*) | 0,45 (0,09; 2,26)^, p=0,33^^ |
| | | | | FUR | 17 | 11 (64,7*) | 5 (29,4*) | |
| | | Muller 2003 | 9 m-cy | TOR | 122 | 54 (44) | 23 (19) | 0,98 (0,51; 1,88)^, p=0,96^^ |
| | | | | FUR | 115 | 45 (39) | 22 (19) | |
| | IV | Lopez 2004 | 8 m-cy | TOR | 19 | 2 (10,5*) | 0 (0*) | 0,30 (0,01; 7,51), p=0,47 |
| | | | | FUR | 17 | 1 (5,9*) | 1 (5,9*) | |
| | | Muller 2003 | 9 m-cy | TOR | 122 | 4 (3) | 1 (1) | 0,94 (0,06; 15,24)^, p=0,97^^ |
| | | | | FUR | 115 | 4 (3) | 1 (1) | |

* w AKL wnioskodawcy wskazano, że oszacowano na podstawie dostępnych danych; ^ wartość oszacowana przez analityków Agencji (w AKL wnioskodawcy wyliczono OCR (ang. *odds change ratio*)); ^^ wartość oszacowana przez analityków Agencji

Punkty końcowe związane z diurezą

W trzech badaniach, *TORAFIC 2011*, *Muller 2003* oraz *Ferrara 1997*, raportowano punkty końcowe związane z diurezą (w badaniu *Muller 2003* zakwalifikowano je jako element oceny wpływu stosowania diuretyków pętlowych na jakość życia pacjentów). Wykazano:

- istotnie statystycznie mniejsze nasilenie parcia na mocz po zastosowaniu TOR, w porównaniu do FUR (MD=-0,34 [95%CI: -0,50; -0,18], p<0,001), mierzonego w 3-stopniowej skali (gdzie 3 – nagłe parcie na mocz, a 1 – brak nagłego parcia na mocz),
- istotnie statystycznie mniejsza średnia liczba mikcji w ciągu 6 godzin od przyjęcia leku w grupie TOR, w porównaniu do pacjentów przyjmujących FUR (MD=-0,42 [95%CI: -0,53; -0,31], p<0,001),
- istotnie statystycznie mniejsza średnia skumulowana liczba mikcji po 3 godzinach od przyjęcia leku w grupie pacjentów przyjmujących TOR w porównaniu do grupy osób przyjmujących FUR (MD=-0,61 [95%CI: -1,16; -0,06], p=0,03),
- brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie średniej, skumulowanej liczby mikcji po 6 oraz 9 godzinach od przyjęcia leku (**Komentarz analityków Agencji:** w przypadku tych punktów końcowych nastąpiła zmiana wnioskowania statystycznego względem AKL wnioskodawcy, po wykonaniu obliczeń przez analityków Agencji),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie nasilenia diurezy, nagłego parcia na mocz oraz nykturii.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki dla punktów końcowych dotyczących diurezy z badania *Muller 2003*[#]

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N | Wartość końcowa, średnia (SD) | MD (95% CI) [mmHg]*, p-wartość* |
|--|--------------------|------------------|-------------|---|-------------------------------|---|
| Nasilenie parcia na mocz | <i>Muller 2003</i> | 9 m-cy | TOR | 122 | 1,66 (0,60) | -0,34 (-0,50; -0,18), p<0,001 |
| | | | FUR | 115 | 2,00 (0,66) | |
| Średnia liczba mikcji w ciągu 6 h od przyjęcia leku | | | TOR | 122 | 4,45 (0,47**) | -0,42 (-0,53; -0,31)^; p<0,001 |
| | | | FUR | 115 | 4,87 (0,35**) | |
| Średnia, skumulowana liczba mikcji po 3 h od przyjęcia leku | | | TOR | 122 | 2,75 (2,14) | -0,61 (-1,16; -0,06)^, p=0,03^^ |
| | | | FUR | 115 | 3,36 (2,15) | |
| Średnia, skumulowana liczba mikcji po 6 h od przyjęcia leku | | | TOR | 122 | 4,23 (3,24) | -0,62 (-1,40; 0,16)^, p=0,12 ^s |
| | | | FUR | 115 | 4,85 (2,91) | |
| Średnia, skumulowana liczba mikcji po 12 h od przyjęcia leku | TOR | 122 | 5,61 (4,17) | -0,84 (-1,86; 0,18)^, p=0,11 ^s | | |
| | FUR | 115 | 6,45 (3,81) | | | |

[#] w badaniu *Muller 2003* dane te zakwalifikowano jako element oceny wpływu diuretyków pętlowych na jakości życia pacjentów; * w AKL wnioskodawcy wskazano, że oszacowano na podstawie dostępnych danych; ** wartość SEM (ang. *standard error of mean*); ^ wartość oszacowana przez analityków Agencji (w AKL wnioskodawcy nie podano żadnej wartości); ^^ wartość oszacowana przez analityków Agencji (w AKL wnioskodawcy podano p<0,001; ^s wartość podana w AKL wnioskodawcy p<0,001 (obliczenia analityków Agencji zmieniają wnioskowanie statystyczne odnośnie istotności wyniku w danym punkcie końcowym)

Tabela 20. Wyniki dla punktów końcowych dotyczących diurezy z badania *Ferrara 1997*

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N | Średnia (SD) | | Wartość końcowa, średnia (SD) | MD (95% CI) [mmHg]*, p-wartość* |
|-------------------|---------------------|------------------|-------------|----|-------------------|-----------------|-------------------------------|----------------------------------|
| | | | | | Wartość wejściowa | Wartość końcowa | | |
| Nasilenie diurezy | <i>Ferrara 1997</i> | 28 dni | TOR | 16 | 1140,0 (342,0) | 1975,0 (316,0) | 835,0 (85,15) | 108,0 (-97,04; 313,4), p=0,30 |
| | | | FUR | 16 | 1141,0 (239,0) | 1868,0 (247,0) | 727,0 (60,77) | |

* w AKL wnioskodawcy wskazano, że oszacowano na podstawie dostępnych danych

Tabela 21. Wyniki dla punktów końcowych dotyczących diurezy z badania *TORAFIC 2011*

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N | n (%) | | OR (95% CI) [mmHg]^, p-wartość^ |
|----------------------|---------------------|------------------|-------------|----|-------------------|-----------------|---------------------------------|
| | | | | | Wartość wejściowa | Wartość końcowa | |
| Nagłe parcie na mocz | <i>TORAFIC 2011</i> | 32 tyg. | TOR-PR | 77 | 46* (59,7) | 37* (48,1) | 0,71 (0,38; 1,35), p=0,30 |
| | | | FUR | 78 | 40* (5,3) | 44* (56,4) | |
| Nykturia | | | TOR-PR | 77 | 43 (55,8) | 45 (58,4) | 0,79 (0,41; 1,50), p=0,47 |
| | | | FUR | 78 | 52 (66,7) | 50 (64,1) | |

^ wartości oszacowane przez analityków Agencji (w AKL wnioskodawcy wyliczono OCR (ang. *odds change ratio*))

Wyniki dla okresów obserwacji krótszych niż wymienione w podpunkcie *Punkty końcowe związane z diurezą* niniejszej AWA, zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy w tabeli nr 3 na str. 38-39.

Ogólna efektywność leczenia

W badaniu *Muller 2003* raportowano ogólną efektywność leczenia ocenianą przez badacza. Wykazano, że różnica w ogólnym efekcie leczenia, pomiędzy porównywanymi grupami TOR oraz FUR, jest nieistotna statystycznie (MD=0,01 [95%CI: -0,15; 0,17], p=0,90), mierzona za pomocą 4-stopniowej skali (gdzie 0 – zły, 1 – umiarkowany, 2 – dobry oraz 3 – bardzo dobry).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki dotyczące ogólnej efektywności leczenia ocenianej przez badacza

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N | Wartość końcowa, średnia (SD) | MD (95% CI) [mmHg]*, p-wartość* |
|-----------------------------|-------------|------------------|-------------|-----|-------------------------------|---------------------------------|
| Ogólna efektywność leczenia | Muller 2003 | 9 m-cy | TOR | 122 | 2,40 (0,62) | 0,01 (-0,15; 0,17), p=0,90 |
| | | | FUR | 115 | 2,39 (0,61) | |

* w AKL wnioskodawcy wskazano, że oszacowano na podstawie dostępnych danych

Tolerancja na lek

W badaniu Muller 2003 mierzono poziom tolerancji na lek. Wykazano istotnie statystycznie większy poziom tolerowania leku w grupie pacjentów stosujących TOR, w porównaniu do pacjentów stosujących FUR (MD=0,34 [95%CI: 0,156; 0,524], p<0,001), mierzony przez lekarza przy pomocy 4-stopniowej (0 – zły, 1 – umiarkowany, 2 – dobry oraz 3 – bardzo dobry).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki dotyczące poziomu tolerowania leku

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N | Wartość końcowa, średnia (SD) | MD (95% CI) [mmHg]*, p-wartość* |
|-------------------------|-------------|------------------|-------------|-----|-------------------------------|---------------------------------|
| Poziom tolerowania leku | Muller 2003 | 9 m-cy | TOR | 122 | 2,56 (0,64) | 0,34 (0,156; 0,524), p<0,001 |
| | | | FUR | 115 | 2,22 (0,79) | |

* w AKL wnioskodawcy wskazano, że oszacowano na podstawie dostępnych danych

Jakość życia

W badaniu Muller 2003 przedstawiono również dane na temat punktów końcowych związanych z jakością życia (2 z 4). Wykazano:

- istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia względem stosowanego diuretyku w grupie osób przyjmujących TOR, niż w grupie FUR (MD=0,45 [95%CI: 0,29; 0,61], p<0,001), oraz
- istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w odniesieniu do poczucia ograniczenia codziennego życia (MD=0,38 [95%CI: -0,64; -0,12], p=0,005).

Oba punkty końcowe mierzone były za pomocą 4-stopniowej skali (gdzie 1 – ani trochę, 2 – nieznacznie, 3 – znacząco, a 4 – bardzo mocno).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki dla punktów końcowych dotyczących jakości życia

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N | Wartość końcowa, średnia (SD) | MD (95% CI) [mmHg]*, p-wartość* |
|--|-------------|------------------|-------------|-----|-------------------------------|--|
| Poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku | Muller 2003 | 9 m-cy | TOR | 122 | 0,88 (0,74) | 0,45 (0,29; 0,61), p<0,001 |
| | | | FUR | 115 | 0,43 (0,47) | |
| Poprawa jakości życia w odniesieniu do poczucia ograniczenia codziennego życia | Muller 2003 | 9 m-cy | TOR | 122 | 0,53 (0,09**) | -0,38 [§] (-0,64; -0,12), p=0,005 |
| | | | FUR | 115 | 0,91 (0,10**) | |

* w AKL wnioskodawcy wskazano, że oszacowano na podstawie dostępnych danych; ** wartość SEM (ang. *standard error of mean*);

[§] w AKL wnioskodawcy podano wartość MD=0,38

Wyniki dla okresów obserwacji krótszych niż 9 miesięcy zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy w tabeli nr 3 na str. 40-42.

W AKL wnioskodawcy, w zakresie analizy skuteczności, zawarto informacje o takich punktach końcowych jak: wyniki związane ze zmianą masy ciała względem wartości wyjściowej (str. 35, tabela nr 3), nasilenie natriurezy, nasilenie kaliurezy (str. 39, tabela nr 3), poziom sodu we krwi oraz poziom potasu we krwi (str. 40, tabela nr 3).

Dodatkowo, w AKL wnioskodawcy na str. 54-55 przedstawiono wyniki badania *TORIC 2012*, będącego badaniem oceniającym m.in. skuteczność praktyczną TOR względem FUR i/lub innych diuretyków. Badanie obejmujące 12 miesięczny okres obserwacji dotyczy populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Odnosnie zmiany nasilenia objawów niewydolności serca mierzonej za pomocą klasyfikacji do skali NYHA wykazano:

- istotnie statystycznie większą szansę poprawy o co najmniej 1 klasę w skali NYHA u osób stosujących TOR niż u osób stosujących FUR lub inny diuretyk (OR=1,42 [95%CI: 1,14; 1,77], p =0,002);
- nieistotnie statystycznie większą szansę poprawy o co najmniej 2 klasy w skali NYHA u osób stosujących TOR niż u osób stosujących FUR lub inny diuretyk (OR=1,10 [95%CI: 0,76; 1,57], p=0,62);
- istotnie statystycznie mniejszą szansę braku zmian w klasyfikacji pacjenta w skali NYHA u osób stosujących TOR niż u osób stosujących FUR lub inny diuretyk (OR=0,76 [95%CI: 0,61; 0,94], p =0,01);
- istotnie statystycznie mniejszą szansę pogorszenia kwalifikacji pacjenta w skali NYHA u osób stosujących TOR niż u osób stosujących FUR lub inny diuretyk (OR=0,42 [95%CI: 0,22; 0,79], p =0,007).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 25. Skuteczność praktyczna na podstawie badania *TORIC 2012* – wybrane punkty końcowe

| Punkt końcowy | | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p-wartość* |
|---|--------------------------|-------------------|------------------|-------------|-----|------------|---|
| Zmiana nasilenia objawów niewydolności serca w skali NYHA | Poprawa o \geq 1 klasę | <i>TORIC 2012</i> | 12 m-cy | TOR | 778 | 356 (45,8) | 1,42 (1,14; 1,77), p=0,002 |
| | | | | FUR/inne | 599 | 223 (37,2) | |
| | Poprawa o \geq 2 klasę | | | TOR | 778 | 79 (10,2) | 1,10 (0,76; 1,57), p=0,62 |
| | | | | FUR/inne | 599 | 56 (9,3) | |
| | Brak zmian | | | TOR | 778 | 328 (42,2) | 0,76 (0,61; 0,94), p=0,01 |
| | | | | FUR/inne | 599 | 293 (48,9) | |
| | Pogorszenie | | | TOR | 778 | 15 (1,9) | 0,42 (0,22; 0,79), p=0,007 |
| | | | | FUR/inne | 599 | 27 (4,5) | |

* w AKL wnioskodawcy wskazano, że oszacowano na podstawie dostępnych danych

Dane dotyczące pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności przedstawiono w AKL wnioskodawcy (tabela nr 5, str. 54-55).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa oparto na 6 randomizowanych badaniach klinicznych – *Goebel 1993, Ferrara 1997, Muller 2003, Lopez 2004, Kasama 2006* oraz *TORAFIC 2011*. W AKL wnioskodawcy wskazano, że wszystkie z nich dotyczyły wskazania obejmującego populację osób z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca, a trzy z nich dodatkowo dotyczyły wskazania obejmującego populację z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie (*Muller 2003, Lopez 2004, TORAFIC 2011*).

Komentarz analityków Agencji: przy analizowaniu wyników należy mieć na uwadze ograniczenia AKL wnioskodawcy, zwłaszcza dotyczące zgodności populacji z włączonych do przeglądu systematycznego badań z populacją określoną ocenianymi wskazaniami (4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy).

Zdarzenia niepożądane ogółem

Wg AKL wnioskodawcy zdarzenia niepożądane ogółem były raportowane w czterech badaniach: *Goebel 1993, Muller 2003, Lopez 2004* oraz *TORAFIC 2011*. Na podstawie badań *Muller 2003* oraz *TORAFIC 2011*

przeprowadzono metaanalizę, która nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy osobami leczonymi TOR, a pacjentami z grupy leczonej FUR (OR=1,14 [95%CI: 0,73; 1,77], p=0,38). W badaniu *Lopez 2004* wskazano, że podczas trwania badania w żadnej z porównywanych grup nie odnotowano zdarzeń niepożądanych oraz komplikacji.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane ogółem

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p-wartość* | |
|------------------------------|----------------------------------|------------------|-------------|-------|------------|--|---------------------------|
| Zdarzenia niepożądane ogółem | TORAFIC 2011 | 8 m-cy | TOR-PR | 77 | 44* (57,4) | 0,93 (0,49; 1,76), p=0,82 [^] | |
| | | | FUR | 78 | 46* (58,4) | | |
| | Muller 2003 | 9 m-cy | TOR | 122 | 30 (24,6*) | 1,38 (0,74; 2,57), p=0,31 [^] | |
| | | | FUR | 115 | 22 (19,1*) | | |
| | Metaanaliza (Fixed Effect model) | | | | | | 1,14 (0,73; 1,77), p=0,38 |
| | Lopez 2004 | 8 m-cy | TOR | 19 | 0 (0) | Nie oszacowano – brak zdarzeń. | |
| FUR | | | 17 | 0 (0) | | | |

* w AKL wnioskodawcy wskazano, że oszacowano na podstawie dostępnych danych; [^] wartość oszacowana przez analityków Agencji (w AKL wnioskodawcy nie podano p-wartości)

Komentarz analityków Agencji: według analityków Agencji w badaniu *Goebel 1993* nie zawarto informacji o braku zdarzeń niepożądanych ogółem.

W badaniu *TORAFIC 2011* wyszczególniono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u pacjentów. W niniejszej AWA wymieniono tylko te, które wystąpiły u więcej niż 5% pacjentów w co najmniej jednej z grup. Są to: zapalenie oskrzeli (3,9% w grupie TOR oraz 5,1% w grupie FUR) oraz omdlenia (5,2% w grupie TOR oraz 1,3% w grupie FUR).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u więcej niż 5% pacjentów w co najmniej jednej z grup

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p-wartość* |
|--------------------|--------------|------------------|-------------|----|---------|---|
| Zapalenie oskrzeli | TORAFIC 2011 | 8 m-cy | TOR-PR | 77 | 3 (3,9) | 0,75 (0,16; 3,47), p=0,71 [^] |
| | | | FUR | 78 | 4 (5,1) | |
| Omdlenie | | | TOR-PR | 77 | 4 (5,2) | 4,22 (0,46; 38,64), p=0,20 [^] |
| | | | FUR | 78 | 1 (1,3) | |

* w AKL wnioskodawcy wskazano, że oszacowano na podstawie dostępnych danych; [^] wartość oszacowana przez analityków Agencji (w AKL wnioskodawcy nie podano p-wartości)

Wszystkie zdarzenia niepożądane ogółem z badania *TORAFIC 2011* wymienione zostały w AKL wnioskodawcy w tabeli nr 4 na str. 49-51.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano w badaniu *Muller 2003*. Wystąpiły one u 19,7% pacjentów z grupy przyjmującej TOR oraz u 12,2% osób w grupie przyjmującej FUR.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 28. Ciężkie zdarzenia niepożądane

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p-wartość* |
|-------------------------------|-------------|------------------|-------------|-----|-----------|--|
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | Muller 2003 | 9 m-cy | TOR | 122 | 24 (19,7) | 1,77 (0,86; 3,61), p=0,12 [^] |
| | | | FUR | 115 | 14 (12,2) | |

* w AKL wnioskodawcy wskazano, że oszacowano na podstawie dostępnych danych; [^] wartość oszacowana przez analityków Agencji (w AKL wnioskodawcy nie podano p-wartości)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu *TORAFIC 2011* raportowano pojedyncze przypadki zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Były to:

- cukrzyca, hipokaliemia, astenia, omdlenia, hiperurykemia, ból brzucha,
- zaburzenia równowagi, dnawe zapalenie stawów, parcie na mocz, częste oddawanie moczu,
- zawroty głowy, oraz
- niedociśnienie.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p-wartość* |
|--|--------------|------------------|-------------|----|---------|-----------------------------|
| Cukrzyca, hipokaliemia, astenia, omdlenia, hiperurykemia, ból brzucha** | TORAFIC 2011 | 8 m-cy | TOR-PR | 77 | 1 (1,3) | 3,08 (0,12; 76,74), p=0,49# |
| | | | FUR | 78 | 0 (0) | |
| Zaburzenia równowagi, dnawe zapalenie stawów, parcie na mocz, częste oddawanie moczu** | | | TOR-PR | 77 | 0 (0) | 0,33 (0,01; 8,30), p=0,50^ |
| | | | FUR | 78 | 1 (1,3) | |
| Zawroty głowy | | | TOR-PR | 77 | 1 (1,3) | 1,01 (0,06; 16,49), p=0,99^ |
| | | | FUR | 78 | 1 (1,3) | |
| Niedociśnienie | | | TOR-PR | 77 | 1 (1,3) | 0,50 (0,04; 5,63), p=0,57^ |
| | | | FUR | 78 | 2 (2,6) | |

* w AKL wnioskodawcy wskazano, że oszacowano na podstawie dostępnych danych; ** wszystkie typy pogrupowanych zdarzeń niepożądanych wystąpiły z częstością przyporządkowaną dla każdej z grup; ^ wartość oszacowana przez analityków Agencji (w AKL wnioskodawcy nie podano p-wartości); # OR oraz p-wartość oszacowana przez analityków Agencji (w AKL wnioskodawcy p-wartości nie podano, natomiast wartość OR=3,05 [95%CI: 0,12; 75,58] – obliczenia Agencji nie wpływają na wnioskowanie statystyczne dla tego punktu końcowego)

Rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Rezygnację z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano w trzech badaniach, *Goebel 1993*, *Ferrara 1997* oraz *TORAFIC 2011*. Występowały one odpowiednio u 10,0%, 2,6% oraz 0% w grupie przyjmującej TOR oraz u 12,2%, 5,0% oraz u 0% pacjentów w grupie przyjmującej FUR.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 30. Rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p-wartość* |
|--|--------------|------------------|-------------|----|----------|--------------------------------|
| Rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych | Ferrara 1997 | 28 dni | TOR | 20 | 2 (10,0) | 2,11 (0,18; 25,35), p=0,56^ |
| | | | FUR | 20 | 1 (5,0) | |
| | TORAFIC 2011 | 8 m-cy | TOR-PR | 77 | 2 (2,6*) | 0,39 (0,07; 2,07), p=0,27^ |
| | | | FUR | 78 | 5 (6,4*) | |
| | Goebel 1993 | 1,5 m-ca | TOR | 23 | 0 (0) | Nie oszacowano – brak zdarzeń. |
| | | | FUR | 77 | 0 (0) | |

* w AKL wnioskodawcy wskazano, że oszacowano na podstawie dostępnych danych; ^ wartość oszacowana przez analityków Agencji (w AKL wnioskodawcy nie podano p-wartości)

Zgony

W badaniu *Muller 2003* raportowano zgony ogółem. W grupie przyjmującej TOR było to 6,6% pacjentów, natomiast w grupie przyjmującej FUR było to 5,2% pacjentów.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 31. Zgony ogółem

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p-wartość* |
|---------------|-------------|------------------|-------------|-----|---------|---|
| Zgony ogółem | Muller 2003 | 9 m-cy | TOR | 122 | 8 (6,6) | 1,28 (0,43; 3,79), p=0,66 [^] |
| | | | FUR | 115 | 6 (5,2) | |

* w AKL wnioskodawcy wskazano, że oszacowano na podstawie dostępnych danych; [^] wartość oszacowana przez analityków Agencji (w AKL wnioskodawcy nie podano p-wartości)

Komentarz analityków Agencji: dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa odnaleziono w badaniu *TORAFIC 2011*. Zawarto w nim informację, że w żadnej z grup w 8-miesięcznym okresie obserwacji nie odnotowano zgonu.

Dodatkowo, w AKL wnioskodawcy, w opisie bezpieczeństwa, zawarto informacje o takich punktach końcowych jak: utrata pacjentów z badania ogółem (tabela nr 4, str. 48-49), liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca, liczbę hospitalizacji z przyczyn sercowo naczyniowych, liczbę dni hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz liczbę dni hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz przyczyn sercowo naczyniowych (wszystkie punkty końcowe związane z hospitalizacją - tabela nr 4, str. 48).

W AKL wnioskodawcy na str. 55-56 przedstawiono również wyniki badania *TORIC 2012*, będącego badaniem oceniającym m.in. bezpieczeństwo praktyczne TOR względem FUR lub innych diuretyków. Badanie obejmujące 12 miesięczny okres obserwacji dotyczy populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. W zakresie bezpieczeństwa przedstawiono dane na temat zgonów. W każdym z ocenianych punktów końcowych osiągnięto wynik przemawiający na korzyść grupy osób leczonej TOR, w porównaniu do osób leczonych FUR lub innymi diuretykami. Wynik ten osiągnął istotność statystyczną w przypadku zgonów ogółem (OR=0,47 [95%CI: 0,26; 0,88], p=0,02) oraz zgonów z przyczyn sercowych (OR= 0,40 [95%CI: 0,19; 0,83], p=0,01).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 32. Bezpieczeństwo praktyczne na podstawie badania *TORIC 2012*

| Punkt końcowy | Badanie | Okres obserwacji | Interwencja | N | n (%) | OR (95% CI)*, p-wartość* |
|-------------------------------|------------|------------------|-------------|---------------------------------|-----------------------|--|
| Zgony ogółem | TORIC 2012 | 12 m-cy | TOR | 778 | 17 (2,2) | 0,47 (0,26; 0,88), p=0,02 |
| | | | FUR/inne | 599 | 27 (4,5) | |
| Zgony z przyczyn sercowych | | | TOR | 778 | 11 (1,4) | 0,30 (0,15; 0,62), p=0,001 [#] |
| | | | FUR/inne | 599 | 27 [§] (3,5) | |
| Zgony nagłe | | | TOR | 778 | 4 (0,5) | 0,34 (0,10; 1,11), p=0,07 |
| | | | FUR/inne | 599 | 9 (1,5) | |
| Zgony nienagłe | | | TOR | 778 | 7 (0,9) | 0,44 (0,17; 1,14), p=0,09 |
| | | | FUR/inne | 599 | 12 (2,0) | |
| Zgony z przyczyn niesercowych | TOR | 778 | 6 (0,8) | 0,38 (0,14; 1,02), p=0,06 | | |
| | FUR/inne | 599 | 12 (1,0) | | | |

* w AKL wnioskodawcy wskazano, że oszacowano na podstawie dostępnych danych; [§] wartość zidentyfikowana w publikacji *TORIC 2012*, wskazaną przez wnioskodawcę jako publikację źródłową dla tej danej (w AKL wnioskodawcy zamieszczono wartość n=21) – zmiana wartości nie zmienia wnioskowania statystycznego dla tego punktu końcowego; [#] w AKL wnioskodawcy podano wartość OR=0,40 ([95%CI: 0,19; 0,83], p=0,01) – odmienny wynik uzyskano przy przyjęciu innej wartości zdarzeń w grupie przyjmującej FUR lub inne diuretyki

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono 2 randomizowane badania kliniczne:

- badania dla populacji pacjentów z niewydolnością serca: *Murray 2001* oraz *Noe 1999*.

Wyniki zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 62-64.

W wyniku wyszukiwania własnego, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Diuver (torasemid).

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Diuver (ChPL Diuver, dane identyczne w dokumentach dla obu dawek, 5 i 10 mg), nie zarejestrowano działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$), natomiast często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występowały:

- zaburzenia metabolizmu i odżywiania – podobnie jak w przypadku innych leków moczopędnych, w zależności od wielkości stosowanej dawki i czasu leczenia pojawić się mogą zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, zwłaszcza przy stosowaniu diety niskosodowej. Może wystąpić hipokaliemia, zwłaszcza przy diecie ubogiej w potas, przy towarzyszących wymiotach, biegunce, stosowaniu dużej ilości środków przeczyszczających, a także w przypadku zaburzeń czynności wątroby. Przy znacznej diurezie, szczególnie na początku leczenia, a także u pacjentów w podeszłym wieku mogą pojawić się objawy utraty elektrolitów i płynów, takie jak bóle i zawroty głowy, spadki ciśnienia, osłabienie, senność, stany splątania, utrata apetytu, kurcze mięśniowe. Może okazać się konieczna zmiana dawki leku. Torasemid może powodować zwiększenie stężenia kwasu moczowego, glukozy i lipidów w osoczu. Mogą zaostrzyć się objawy kwasicy metabolicznej;
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. utrata apetytu, ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia), oraz
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci zwiększenia aktywności niektórych enzymów wątrobowych (np. gamma-glutamylotransferazy).

Wśród specjalnych ostrzeżeń w ChPL Diuver zamieszczono m.in. informacje tj.:

- konieczność przywrócenia równowagi wodno-elektrolitowej i usunięcia przyczyny zaburzeń w oddawaniu moczu przed rozpoczęciem leczenia torasemidem;
- regularna kontrola gospodarki wodno-elektrolitowej, stężenia glukozy, kwasu moczowego, kreatyniny, lipidów oraz morfologii podczas długotrwałego leczenia torasemidem;
- dokładna kontrola pacjentów ze skłonnością do zwiększonego stężenia kwasu moczowego we krwi i skazy moczowej;
- kontrola metabolizmu węglowodanów u pacjentów z cukrzycą;
- ostrożność w przypadku patologicznych zmian w równowadze kwasowej, równoczesnym leczeniu litem, aminoglikozydami lub cefalosporynami, niewydolności nerek spowodowanej czynnikami nefrotoksycznymi oraz u dzieci w wieku poniżej 12 lat;
- lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Dnia 13.03.2017 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA. Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa, które nie byłyby ujęte w ChPL Diuver.

4.3. Komentarz Agencji

Do AKL wnioskodawcy włączonych zostało 7 randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo, które według wnioskodawcy odpowiadały populacji określonej ocenianymi wskazaniami. W opinii analityków Agencji warunek taki nie były spełniony dla większości odnalezionych badań:

- badania odpowiadające według wnioskodawcy populacji osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie, *TORAFIC 2011*, *Lopez 2004* oraz *Muller 2003*:
 - ✓ charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania *Muller 2003* wskazała, że nadciśnienie tętnicze miało jedynie po ok. 30% osób w każdej z porównywanych grup pacjentów. W badaniu *Lopez 2004*, pomimo, że charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu w zakresie średniej wartości ciśnienia tętniczego krwi pokazuje wartości, które dałoby się zakwalifikować do nadciśnienia tętniczego krwi, należy mieć na uwadze, że do stwierdzenia nadciśnienia tętniczego krwi nie wystarczy jeden pomiar (dodatkowym problemem pozostaje efektu białego fartucha). Natomiast w badaniu *TORAFIC 2011*, pomimo, że jako kryterium włączenia określono m.in. nadciśnienie tętnicze (wartości BP > 139/89 mm Hg lub leczenie hipotensyjne w wywiadzie), to charakterystyka populacji wyjściowej w obydwu grupach wyrażona w średniej wartości ciśnienia tętniczego krwi wskazuje na prawidłowe wartości ciśnienia;
 - ✓ gdyby przyjąć, że badania te obejmowały osoby z nadciśnieniem tętniczym, nie można by stwierdzić, że jest to nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie ponieważ dane zawarte w tych publikacjach nie wskazują na spełnienie warunku niepowodzenia w osiągnięciu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi pomimo stosowania ≥ 3 leków hipotensyjnych (w tym diuretyku) w optymalnych dawkach i we właściwym skojarzeniu);
 - ✓ dodatkowo, w badaniach tych nie wskazano, że pacjenci mieli nadciśnienie tętnicze pierwotne;
- badania odpowiadające według wnioskodawcy populacji osób z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca, *TORAFIC 2011*, *Kasama 2006*, *Lopez 2004*, *Muller 2003*, *Yamato 2003*, *Ferrara 1997* oraz *Goebel 1993*:
 - ✓ jedynie w 2 badaniach, *Ferrara 1997* oraz *Goebel 1993* określono jednoznacznie, że chodzi o populację osób z zastoinową niewydolnością serca;
 - ✓ w badaniach *TORAFIC 2011*, *Muller 2003* oraz *Goebel 1993* obrzęki zostały wymienione jako objawy niewydolności serca, niemniej jednak w publikacjach tych nie zweryfikowano, czy u pacjentów nie wystąpiły inne schorzenia mogące powodować obrzęki. W badaniu *Kasama 2006* wskazano, że przed włączeniem do badania pacjenci byli leczeni furosemidem podawanym dożylnie, jednak zaznaczono, że leczenie to było prowadzone w ostrej fazie niewydolności serca. W badaniu *Lopez 2004* nie wszyscy z pacjentów przed włączeniem do badania przyjmowali diuretyk.

Dodatkowo, tylko 3 z 7 badań było badaniami zaślepienymi. Niezaślepienie pozostaje m.in. badanie *Muller 2003*, w którym oceniano wpływ stosowania diuretyków pętlowych na jakość życia osób z niewydolnością serca opartą głównie o subiektywne odczucia pacjentów oraz ocenę ogólnej efektywności leczenia oraz tolerancji na lek ocenianej przez badaczy (należy zauważyć, że w punktach tych zidentyfikowano istotne statystycznie wyniki wskazujące na korzyść torasemidu w porównaniu z furosemidem). Dodatkowo nie odnaleziono żadnych przesłanek świadczących o tym, że kwestionariusz oceny wpływu diuretyków pętlowych na jakość życia jest narzędziem zwalidowanym, stosowanym w ocenianym problemie zdrowotnym (najprawdopodobniej jest on ankietą skonstruowaną na potrzeby badania).

Badania przedstawione w AKL wnioskodawcy w ramach wskazania: pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie, nie dotyczą dawkowania torasemidu zgodnego z wnioskowanym dla tego wskazania (tj. 5 mg), tylko wyższego: *Muller 2003* – średnia dawka TOR 11,36 mg (SD=11,73), *Lopez 2004* – średnia dawka TOR na koniec badania 10,6 mg (SEM=0,6) oraz *TORAFIC 2011* – średnia dawka na koniec badania 10,9 mg (SD=3,1).

W ramach oceny efektywności praktycznej oceniano jedno badanie postmarketingowe, *TORIC 2002*, które przedstawiało wyniki porównania torasemidu z furosemidem oraz innymi diuretykami, przy czym wyniki dla grupy kontrolnej podano łącznie.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono 2 opublikowane przeglądy systematyczne (*DiNicolantonio 2012* oraz *Leas 2010* – opisane w AKL wnioskodawcy na str. 75-78), które w opinii analityków Agencji nie spełniały kryteriów włączenia do AKL przez wzgląd na uwzględnioną w nich populację.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Według autorów analizy wnioskodawcy celem 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”.

Technika analityczna

- analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

Porównywane interwencje

- torasemid (TOR);
- furosemid (FUR).

Perspektywa

- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia);
- perspektywa wspólna, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

- 9-miesięczny horyzont czasowy.

Model

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu modelu skonstruowanego w programie *Excel 2013*.

Według modelu wnioskodawcy, w każdym z wnioskowanych wskazań pacjenci mogli się znaleźć w dwóch stanach zdrowia:

- przeżycie;
- zgon.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W analizie wnioskodawcy dane odnoszące się do skuteczności klinicznej torasemidu w porównaniu z furosemidem zaczerpnięto z badania *Müller 2003*, zarówno w odniesieniu do populacji pacjentów z PNT0 oraz pacjentów z obrzękami spowodowanymi ZNS.

W analizie podstawowej w ocenie jakości życia pacjentów uwzględniono parametr odnoszący się do ogólnej tolerancji leku.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wpływ: nasilenia parcia na mocz oraz poprawę jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku na jakość życia pacjentów.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono medyczne koszty bezpośrednie:

W grupie pacjentów z PNTO:

- koszt interwencji (torasemid) oraz komparatora (furosemid);
- koszt leczenia skojarzonego u pacjenta z PNTO;
- koszty monitorowania leczenia;

W grupie pacjentów z obrzękami spowodowanymi ZNS:

- koszt interwencji (torasemid) oraz komparatora (furosemid);
- koszt leczenia towarzyszącego;
- koszty monitorowania leczenia.

Koszt torasemidu określono na podstawie wniosku refundacyjnego, a koszty refundowanej technologii opcjonalnej (furosemidu) oszacowano na podstawie danych DGL za okres 7.2015 – 6.2016 oraz Obwieszczenia MZ z dnia 25 października 2016 r.

Koszty leczenia skojarzonego PNTO oraz koszty leczenia obrzęków spowodowanych ZNS określono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy opierając się na danych DGL za okres 7.2015 – 6.2016, danych WHO oraz Obwieszczenia MZ z dnia 25 października 2016 r. Koszty leczenia PNTO uwzględniają koszty wizyt monitorujących prowadzonych przez specjalistów oraz przez lekarzy POZ, a także badań laboratoryjnych. Natomiast koszty monitorowania leczenia pacjentów z ZNS obejmują koszty wizyt monitorujących prowadzonych przez specjalistów oraz koszty badań laboratoryjnych. Wartość punktową związaną z monitorowaniem leczenia przyjęto zgodnie z załącznikiem nr 5a do zarządzenia Prezesa NFZ „Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”.

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca przeprowadził systematyczne wyszukiwanie w bazie Medline via PubMed opublikowanych analiz dotyczących użyteczności dla pacjentów z PNTO oraz z obrzękami spowodowanymi ZNS. Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono użyteczności dla populacji wskazanej we wniosku, wnioskodawca przeprowadził dodatkowe wyszukiwanie użyteczności dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (NT) oraz dla pacjentów z niewydolnością serca (NS).

Ostatecznie, w analizie wnioskodawcy, wartości użyteczności dla populacji z PNTO zaczerpnięto z publikacji *Golicki 2015*, w której przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia 3 973 pacjentów pochodzących z polskiej populacji mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L. Wartości użyteczności dla pacjentów z NS zaczerpnięto ze szwedzkiego badania *Berg 2015* przeprowadzonego wśród 5 334 pacjentów. W badaniu użyteczności były mierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Założono, iż odnalezione użyteczności dla danej populacji niezależnie od zastosowanego leczenia przyjmą tożsame wartości.

Prawdopodobieństwo zgonu

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono dane odnoszące się do śmiertelności w populacji pacjentów z PNTO oraz populacji pacjentów z obrzękami spowodowanymi ZNS bez uwzględniania wpływu technologii medycznych. Dane dotyczące śmiertelności zaczerpnięto z badania *Müller 2003*, natomiast dane dotyczące śmiertelności naturalnej zaimplementowano z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS, Tablice trwania życia 2014). W analizie wnioskodawcy przyjęto maksymalne wartości dotyczące śmiertelności pochodzące z badania oraz danych GUS.

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania, ponieważ przyjęty horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie przekracza 1 roku.

Tabela 33. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy

| Parametr | Wartość | Źródło |
|--|---|---|
| Cena zbytu netto Diuver 5 mg | | wniosek refundacyjny |
| Cena zbytu netto Diuver 10 mg | | wniosek refundacyjny |
| Skuteczność rozważanych terapii (jakość życia pacjentów) | uwzględniony parametr: ogólna tolerancja leczenia | Müller 2003 |
| Poziom tolerowania leku | 0,34 | Müller 2003, Al-Jabi 2015 |
| Śmiertelność | Tabela 17. AE wnioskodawcy | Müller 2003, obliczenia własne wnioskodawcy |
| Wartość użyteczności - PNT0 | 0,82 | Golicki 2015 |
| Wartość użyteczności – obrzęki spowodowane ZNS | 0,84 | Berg 2015 |
| Dawkowanie TOR – pacjenci z PNT0 | | Opinia panelu ekspertów wnioskodawcy, badanie Müller 2003 |
| Dawkowanie TOR – pacjenci z ZNS | | Opinia panelu ekspertów wnioskodawcy, badanie Müller 2003 |
| Compliance | 100% | założenie |
| Perspektywa | NFZ, wspólna (NFZ + pacjent) | założenie |
| Stopa dyskontowa | koszty 0%, efekty 0% | założenie |
| Horyzont czasowy modelu | 9 miesięcy | założenie |

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Według modelu wnioskodawcy, w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie (PNT0), w wariantcie podstawowym, w 9. miesięcznym horyzoncie czasowym, koszty terapii torasemidem są wyższe niż koszty leczenia furosemidem. Oszacowany ICUR dla porównania torasemid vs furosemid wyniósł:

- z perspektywy płatnika publicznego: 2 906 PLN/QALY;
- z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta): 6 095 PLN/QALY.

Według modelu wnioskodawcy, w leczeniu obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca (ZNS), w wariantcie podstawowym, w 9. miesięcznym horyzoncie czasowym, koszty terapii torasemidem są wyższe niż koszty leczenia furosemidem. Oszacowany ICUR dla porównania torasemid vs furosemid wyniósł:

- z perspektywy płatnika publicznego: 4 904 PLN/QALY;
- z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta): 8 153 PLN/QALY.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej – analiza kosztów-użyteczności

| Parametr | Perspektywa NFZ | | Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) | |
|--------------------------------|-----------------|-----------|-------------------------------------|-----------|
| | Torasemid | Furosemid | Torasemid | Furosemid |
| PNT0 | | | | |
| Koszt leczenia [zł] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt inkrementalny [zł] | ■ | | ■ | |
| Efekt [QALY] | 0,61 | 0,58 | 0,61 | 0,58 |
| Efekt inkrementalny [QALY] | 0,04 | | 0,04 | |
| ICUR [zł/QALY] | 2 906 | | 6 095 | |
| Obrzęki spowodowane ZNS | | | | |
| Koszt leczenia [zł] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt inkrementalny [zł] | ■ | | ■ | |
| Efekt [QALY] | 0,63 | 0,59 | 0,63 | 0,59 |
| Efekt inkrementalny [QALY] | 0,04 | | 0,04 | |
| ICUR [zł/QALY] | 4 904 | | 8 153 | |

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou opłacalności (130 002 PLN/QALY), dla poszczególnych wskazań wynosi:

- leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie:
 - lek Diuver 5 mg, perspektywa NFZ: brak rozwiązania;
 - lek Diuver 5 mg, perspektywa wspólna: 340,76 PLN;
- leczenie obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca:
 - lek Diuver 5 mg, perspektywa NFZ: 335,55 PLN;
 - lek Diuver 5 mg, perspektywa wspólna: 256,51 PLN;
 - lek Diuver 10 mg, perspektywa NFZ: 393,48 PLN;
 - lek Diuver 10 mg, perspektywa wspólna: 300,79 PLN.

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W opinii analityków Agencji, w rozpatrywanym przypadku **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Według analityków Agencji warunek dowiedzenia wyższości ocenianej technologii spełniony jest wówczas, gdy analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, w którym testowano hipotezę typu *superiority* i wykazano przewagę ocenianego leku względem komparatora dla I rzędowego punktu końcowego. W analizie klinicznej wnioskodawcy wniosek o przewadze torasemidu nad komparatorem (furosemidem) w odniesieniu do jakości życia pacjentów został wyciągnięty na podstawie badania *Müller 2003*. Jednakże w badaniu tym nie wskazano, iż testowano hipotezę typu *superiority* dla jakości życia. W związku z powyższym przedstawiono stosowne oszacowania w ramach obliczeń własnych Agencji (patrz rozdz. 5.3.4.).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, dla każdego wnioskowanego wskazania, analizie poddano następujące parametry (założenia odnoszące się do analizy wrażliwości znajdują się w tabeli 19., str. 25-26, AE wnioskodawcy):

- koszt torasemidu za mg: -10% oraz +10%;
- maksymalna i minimalna dawka torasemidu;
- maksymalna i minimalna dawka furosemidu;
- nasilenie parcia na mocz;
- poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku;
- założenie średniej dawki torasemidu oraz furosemidu z badania klinicznego.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy testowano inne niż w analizie podstawowej (poziom tolerowania leku) parametry odnoszące się do satysfakcji pacjenta z leczenia diuretykami pętlowymi (nasilenie parcia na mocz oraz poprawę jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku). Wartości z przedziału ufności dla parametru „poziom tolerowania leku” przedstawiono w uzupełnieniu do raportu HTA.

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 35. Wybrane wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

| Wariant analizy | Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) | | | | | |
|---|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | PNT0 | | | Obrzęki spowodowane ZNS | | |
| | ICUR [PLN/QALY] | Progowa CZN Diuver 5 mg [PLN] | Progowa CZN Diuver 10 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALY] | Progowa CZN Diuver 5 mg [PLN] | Progowa CZN Diuver 10 mg [PLN] |
| Koszt TOR za mg -10% | 5 405 | 378,96 | nd | 7 257 | 286,13 | 335,53 |
| Koszt TOR za mg +10% | 6 785 | 309,50 | nd | 9 049 | 232,34 | 272,45 |
| Maksymalna dawka TOR | 8 395 | 254,80 | nd | 13 529 | 157,19 | 184,33 |
| Minimalna dawka TOR | 3 795 | 512,68 | nd | 2 778 | 656,41 | 769,73 |
| Założenie średniej dawki TOR oraz FUR z badania klinicznego | 9 646 | 223,93 | nd | 7 335 | 283,26 | 332,16 |
| Ogólna tolerancja leczenia: 0,156 | 13 284 | 155,83 | nd | 17 770 | 114,28 | 134,01 |
| Ogólna tolerancja leczenia: 0,524 | 3 955 | 525,68 | nd | 5 290 | 399,90 | 468,94 |

TOR – torasemid; FUR – furosemid; CZN – cena zbytu netto

Wnioski płynące z przeprowadzonej analizy wrażliwości są zbieżne z wnioskami przeprowadzonej analizy podstawowej tj. oceniana technologia jest efektywna kosztowo w porównaniu z komparatorem.

Analiza probabilistyczna

W probabilistycznej analizie wrażliwości wnioskodawcy testowano następujące parametry: dawkowanie leków oraz zmianę wartości punktowej w jakości życia związanej ze stosowaniem leczenia. Szczegóły zamieszczono w rozdz. 1.7.2. AE wnioskodawcy.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy wykazały, iż przy przyjętym progu opłacalności (130 002 PLN/QALY), prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności wnioskowanej technologii w każdej z rozpatrywanych perspektyw (z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej) wynosi 100%.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | NIE | W AE wnioskodawcy populację docelową zawężono do pacjentów dorosłych, natomiast we wniosku o objęcie refundacją, przy określaniu wskazań, w których lek ma być refundowany, nie zawarto takiego warunku. W opinii analityków Agencji nie stanowi to istotnego ograniczenia gdyż lek stosowany jest głównie w populacji osób dorosłych. |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | - |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK | - |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | - |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK | - |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | W analizie wnioskodawcy przyjęto 9-miesięczny horyzont czasowy, zgodnie z horyzontem badania klinicznego, z którego zaczerpnięto wyniki dotyczące satysfakcji pacjentów z leczenia torasemidem, w porównaniu z furosemidem. Przyjęte podejście jest w opinii analityków Agencji właściwe. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | - |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | NIE | Nie przeprowadzono dyskontowania, ze względu na przyjęty horyzont czasowy (poniżej 1 roku). |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | TAK | - |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | - |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wyszukiwanie kontrolne Agencji analiz ekonomicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego przeprowadzono w dniu 7.03.2017 r. w bazach Medline via PubMed oraz *The Cochrane Library*, a w dniu 9.03.2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych na stronach agencji HTA (NICE, SMC, PTAC, CADTH, HAS, PBAC, IQWIG, NHS, TGA, SBU, NCPE, KCE, GMMMG, LMMG). Nie odnaleziono analiz ekonomicznych, innych niż zidentyfikowane w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, odpowiadających rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu, które mogłyby służyć do oceny założeń i struktury modelu. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do wnioskowanego leku.

Technika analityczna

Techniką analityczną wybraną przez wnioskodawcę do porównania torasemidu z furosemidem była analiza kosztów-użyteczności. Wyboru techniki analitycznej dokonano w oparciu o wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy.

Z uwagi na brak badań klinicznych w pełni zgodnych z populacją docelową wskazaną we wniosku o objęcie refundacją, a także liczne ograniczenia jakości dostępnych dowodów naukowych (patrz rozdz. 4.1.3.2), alternatywnym podejściem byłoby przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów.

W analizach ekonomicznych zidentyfikowanych przez wnioskodawcę (*Leas 2010, Young 2001, Stroupe 2000, Noe 1999, Spannheimer 1998*) w jednej analizie (*Spannheimer 1998*) zastosowano analizę kosztów-efektywności, natomiast we wszystkich pozostałych zastosowaną techniką analityczną było porównanie kosztów terapii.

Komparator

Na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych oraz opinii eksperta klinicznego wykazano, iż istniejącą (aktualną) praktyką medyczną we wnioskowanym wskazaniu jest stosowanie furosemidu.

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanego torasemidu wskazał furosemid, zachowując zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej. W opinii analityków Agencji wybranie furosemidu jako komparatora jest zasadne.

Horyzont czasowy

Wnioskodawca przeprowadził analizę w 9-miesięcznym horyzoncie czasowym, zgodnym z horyzontem czasowym w badaniu *Müller 2003*, z którego zaczerpnięto wyniki odnoszące się do satysfakcji pacjentów z leczenia torasemidem w porównaniu z furosemidem. Przyjęte podejście jest w opinii analityków Agencji właściwe.

W ramach analizy wrażliwości AE wnioskodawcy nie testowano wpływu założeń dotyczących długości horyzontu czasowego na wynik analizy, co jest niezgodne z Wytycznymi AOTMiT.

Struktura modelu

W związku z nieodnalezieniem analiz ekonomicznych oraz zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, nie było możliwości przeprowadzenia porównania ocenianego modelu z modelami zagranicznymi.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie oraz dorośli pacjenci z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca. Dane do oszacowań AE wnioskodawcy zaimplementowano z badania *Müller 2003*, uwzględniając parametry mające wpływ na śmiertelność naturalną: średni wiek pacjentów oraz odsetek kobiet.

Populacja w badaniu *Müller 2003* jest szersza niż populacja wskazana we wniosku refundacyjnym. W badaniu *Müller 2003* nie wszyscy włączeni do badania pacjenci mieli nadciśnienie tętnicze (odpowiednio, w ramieniu TOR: 27,1% oraz w ramieniu FUR: 31,3%), natomiast w odniesieniu do obrzęków nie podano odsetka pacjentów, u których były one obecne w momencie włączenia do badania, przedstawiono jedynie średnie wyniki dla obu ramion badania.

Ponadto, w analizie wnioskodawcy oraz w badaniu *Müller 2003* odnoszono się do populacji pacjentów dorosłych, natomiast we wniosku refundacyjnym nie zawarto tego warunku. W ChPL Diuver wskazanie do stosowania nie zostało ograniczone jedynie do populacji osób dorosłych, niemniej jednak oceniany lek stosowany jest głównie w populacji osób dorosłych. W związku z powyższym w opinii analityków Agencji, brak uwzględniania populacji dzieci nie stanowi istotnego ograniczenia analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Skuteczność

Badanie kliniczne dotyczące skuteczności ocenianego leku, uwzględnione w AE wnioskodawcy zostało przeprowadzone w populacji szerszej w stosunku do populacji zgodnej z wnioskiem o objęcie refundacją. Ponadto cechowało się ono licznymi ograniczeniami, które szczegółowo opisano w rozdz. 4.1.3.2.

Dane dotyczące skuteczności torasemidu w porównaniu z komparatorem (furosemidem) zostały zaczerpnięte z analizy klinicznej wnioskodawcy, w której jakość życia pacjentów oceniano na podstawie badania *Müller 2003*. Dodatkowe informacje odnoszące się do oceny wpływu satysfakcji z leczenia na jakość życia pacjentów z nadciśnieniem zaczerpnięto z przekrojowego badania *Al-Jabi 2015*.

W badaniu *Müller 2003* oceniano parametry dotyczące satysfakcji pacjentów z leczenia diuretykami pętlowymi: poziom tolerowania leku, nasilenie parcia na mocz oraz poprawę jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku. W wariacie podstawowym analizy wnioskodawcy uwzględniono tylko dane odnoszące się do poziomu tolerancji leku. W ramach analizy wrażliwości testowano pozostałe parametry: nasilenie parcia na mocz oraz poprawę jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w badaniu *Müller 2003*, torasemid był stosowany w dawce początkowej wynoszącej ok. 10 mg (następnie indywidualnie dostosowywanej dla pacjentów), natomiast zgodnie z ChPL Diuver, wśród zarejestrowanych wskazań dla leku Diuver 10 mg (torasemid) są m.in. obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca, nie ma natomiast nadciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze stanowi jedno ze wskazań leku Diuver 5 mg, jednakże dawka ta nie była przedmiotem badania *Müller 2003*.

Użyteczności stanów zdrowia

Nie odnaleziono użyteczności dla populacji wnioskowanej, w związku z czym wartości użyteczności uwzględnione w analizie wnioskodawcy odnoszą się do szerszej populacji: pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz pacjentów z niewydolnością serca. Wartości użyteczności w wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy zaimplementowano z badania *Golicki 2015* dla populacji z PNTD oraz z badania *Berg 2015* dla populacji z obrzękami spowodowanymi ZNS. Założono, iż zidentyfikowane użyteczności przyjmą takie same wartości niezależnie od stosowanego leczenia.

Badanie *Al-Jabi 2015* obejmowało szerszą populację (pacjenci z nadciśnieniem tętniczym) niż populacja wnioskowana (pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie), ponadto w badaniu nie prezentowano wyników odnoszących się do pacjentów leczonych diuretykami pętlowymi (w tym torasemidem i furosemidem), a jedynie dane odnoszące się do pacjentów otrzymujących monoterapię lub terapię wielolekową, a także określone ilości tabletek.

Zgony

Ze względu na fakt, iż w analizie klinicznej wnioskodawcy nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do prawdopodobieństwa zgonu między ocenianą technologią a komparatorem, w analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono jedynie dane dotyczące śmiertelności we wnioskowanej populacji bez uwzględniania technologii medycznych. W modelu przyjęto jednakowe wartości prawdopodobieństwa zgonu we wnioskowanej populacji dla torasemidu i furosemidu. W związku z powyższym dane odnoszące się do śmiertelności nie wpływają na oszacowania wartości ICUR.

Koszty

Dane dotyczące kosztów stosowanych terapii skojarzonych zaczerpnięto z danych DGL oraz z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępne było bardziej aktualne Obwieszczenie MZ z dnia 28 grudnia 2016 r. Należy zauważyć, iż koszty wynikające ze stosowania technologii opcjonalnej, tj. furosemidu, nie uległy zmianie w obu dokumentach. Zmianie uległy natomiast koszty leczenia towarzyszącego, przy czym były one niewielkie, stąd odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych w tym zakresie.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „W analizie wykorzystano zależność pomiędzy satysfakcją z leczenia, a jakością życia pacjentów i użytecznością ich stanu zdrowia (odniesienie wyników badania *Müller 2003* do wyników badania *Al-Jabi 2015*). 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”.
- „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”.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizie ekonomicznej wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono:

- walidację wewnętrzną, która polegała na wprowadzeniu do modelu wartości zerowych i skrajnych oraz testowaniu powtarzalności wyników analizy podstawowej, przy wielokrotnym wprowadzaniu tych samych danych do modelu;

- walidację konwergencji, która polegała na wyszukaniu analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem torasemidu w populacji ocenianej.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej odnoszącej się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, ze względu na fakt, iż nie przeprowadzono ekstrapolacji wyników z badań klinicznych na dłuższy horyzont czasowy analizy.

W opinii analityków Agencji zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, w związku z czym w ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono oszacowania urzędowej ceny zbytu leku, dla której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej.

Oszacowania przeprowadzono z wykorzystaniem modelu elektronicznego wnioskodawcy dla założeń zgodnych z analizą podstawową.

Tabela 37. Obliczenia własne Agencji

| Perspektywa | Diuver 5 mg | | Diuver 10 mg | |
|---------------------|-------------|-----------|--------------|-----------|
| | CZN [PLN] | UCZ [PLN] | CZN [PLN] | UCZ [PLN] |
| PNT0 | | | | |
| Perspektywa NFZ | 0,40 | 0,43 | nd | nd |
| Perspektywa wspólna | 1,72 | 1,86 | nd | nd |
| ZNS | | | | |
| Perspektywa NFZ | 0,24 | 0,26 | 0,29 | 0,31 |
| Perspektywa wspólna | 1,28 | 1,38 | 1,50 | 1,62 |

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wnioskodawca odnalazł 3 analizy ekonomiczne (*Stroupe 2000, Noe 1999, Spannheimer 1998*) oraz 2 przeglądy analiz ekonomicznych (*Leas 2010, Young 2001*) odnoszących się do leczenia obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca. Jednakże odnosiły się one do szerszych populacji (pacjenci z zastoinową niewydolnością serca oraz pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca) niż populacja wnioskowana. W 4 analizach zastosowano porównanie kosztów terapii, natomiast w jednej analizie zastosowano analizę kosztów-efektywności.

Nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych odnoszących się do stosowania torasemidu w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie.

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej, dla porównania torasemidu z furosemidem przeprowadził analizę kosztów-użyteczności. Jednakże z uwagi na brak badań klinicznych w pełni zgodnych z populacją docelową wskazaną we wniosku o objęcie refundacją oraz liczne ograniczenia jakości dostępnych dowodów naukowych, alternatywnym podejściem byłoby przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów.

W ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono oszacowania wynikające z zapisów art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, tj. oszacowania urzędowej ceny zbytu leku, dla której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia oraz świadczeniobiorcy w przypadku refundacji produktu leczniczego Diuver (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie (PNT0) oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca (ZNS).

Populacja

Populację docelową dla produktu leczniczego Diuver (torasemid) stanowią pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętnicze opornym na leczenie (dawka 5 mg) oraz obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca (dawka 5 mg oraz 10 mg). Wskazanie refundacyjne jest zawężone względem wskazania zarejestrowanego.

Perspektywa

- Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia
- Perspektywy wspólna tj. płatnika publicznego i pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego, obejmującego okres maj 2017 – kwiecień 2019 r.

Koszty

W analizie wnioskodawcy, dla wskazania PNT0, uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszty leczenia z udziałem produktu leczniczego Diuver (torasemid) – opakowanie 5 mg;
- Koszty leczenia skojarzonego z udziałem leków z grup ACEI, ARB, CCB, TD, LD, AB, AA, BB, stosowanych w terapii czterolekowej lub pięciolekowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie.

W analizie wnioskodawcy, dla wskazania ZNS, uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszty leczenia z udziałem produktu leczniczego Diuver (torasemid) – opakowania 5 mg oraz 10 mg;
- Koszty leczenia z udziałem leków z grupy diuretyków tiazydowych (TD): hydrochlorotiazyd oraz pętlowych (LD): furosemid.

Kluczowe założenia

W wariantcie podstawowym analizy wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta (odrębnie i łącznie) dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji leku Diuver;
- scenariusza „nowego”, w którym Diuver zostanie objęty refundacją.

W scenariuszu nowym założono umieszczenie produktu leczniczego Diuver w nowej, odrębnej grupie limitowej.

W scenariuszu nowym przyjęto, że sprzedaż ocenianego leku będzie w całości odbywać się kosztem sprzedaży innych refundowanych preparatów z grupy diuretyków (TD – tiazydowych oraz LD – pętlowych).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Pierwotne nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie

Na podstawie danych *NatPol 2011* oraz *NatPol Plus 2002*, a także danych GUS prognozujących liczebność ludności Polski na lata 2017-2019 oszacowano liczebność populacji dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w Polsce. Następnie na podstawie *Szczeklik 2015* określono odsetek pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Odsetek pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie zaczerpnięto na podstawie badania *PolFokus 2015*. Do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano także opinie ekspertów klinicznych wnioskodawcy.

Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca

Na podstawie *Szczeklik 2015*, a także danych GUS prognozujących liczebność ludności Polski na lata 2017-2019 oszacowano liczebność populacji dorosłych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w Polsce. Następnie na podstawie publikacji *Jankowska 2014*, a także opinii ekspertów klinicznych wnioskodawcy określono odsetek pacjentów z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca.

Koszty

Koszty produktów leczniczych z grup ACEI, ARB, CCB, TD, LD, AB, AA, BB, z grupy limitowej 36.0, 37.0, 38.0, 39.0, 40.0, 41.0, 42.0, 43.,0, 44.0, 45.0, 76.0 zostały zaczerpnięte z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r.

Informacje dotyczące wielkości sprzedaży poszczególnych preparatów zaczerpnięto z danych DGL za okres 07.2015-06.2016.

Udziały w rynku

Dla wskazania PNT0, udział w rynku poszczególnych schematów uwzględniających diuretyki (terapia skojarzona z ACEI/ARB, CCB oraz AA/AB/BB/AB+BB) oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych wnioskodawcy.

Dla wskazania ZNS, udział w rynku poszczególnych diuretyków (hydrochlorotiazyd, furosemid, torasemid) oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | PNT0 | | ZNS | |
|--|-----------|-----------|-------|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | 1 454 163 | 1 463 297 | | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | | | | |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym | | | | |

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy - PNT0

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ [PLN] | | Perspektywa wspólna [PLN] | |
|------------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Scenariusz istniejący | | | | |
| Koszty schematów z TOR | 0 | 0 | 0 | 0 |
| w tym koszty TOR (Diuver) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Koszty pozostałych schematów | 125 424 673 | 126 212 523 | 263 892 910 | 265 550 543 |
| Koszty sumaryczne | 125 424 673 | 126 212 523 | 263 892 910 | 265 550 543 |
| Scenariusz nowy | | | | |
| Koszty schematów z TOR | 20 203 749 | 20 330 658 | 44 305 863 | 44 584 168 |
| w tym koszty TOR (Diuver) | 7 835 436 | 7 884 654 | 18 048 703 | 18 162 075 |
| Koszty pozostałych schematów | 111 000 835 | 111 698 083 | 233 545 225 | 235 012 231 |
| Koszty sumaryczne | 131 204 584 | 132 028 741 | 277 851 088 | 279 596 399 |
| Koszty inkrementalne | | | | |
| Koszty schematów z TOR | 20 203 749 | 20 330 658 | 44 305 863 | 44 584 168 |
| w tym koszty TOR (Diuver) | 7 835 436 | 7 884 654 | 18 048 703 | 18 162 075 |
| Koszty pozostałych schematów | -14 423 837 | -14 514 440 | -30 347 685 | -30 538 312 |
| Koszty sumaryczne | 5 779 912 | 5 816 218 | 13 958 178 | 14 045 856 |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Diuver roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie chorych na PNT0, przy zastosowaniu terapii skojarzonej z udziałem leków z grup ACEI, ARB, CCB, TD, LD, AB, AA i BB, zwiększają się o odpowiednio 5,78 mln PLN oraz 5,82 mln PLN w kolejnych latach horyzontu, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Roczne wydatki z perspektywy wspólnej wzrosną o odpowiednio 13,96 mln PLN w I roku oraz 14,05 mln PLN w II roku horyzontu, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy - ZNS

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ [PLN] | | Perspektywa wspólna [PLN] | |
|------------------------------|-----------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Scenariusz istniejący | | | | |
| Koszty TOR (Diuver) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Koszty pozostałych leków | 2 771 228 | 2 768 711 | 7 955 576 | 7 948 352 |
| Koszty sumaryczne | 2 771 228 | 2 768 711 | 7 955 576 | 7 948 352 |
| Scenariusz nowy | | | | |
| Koszty TOR (Diuver) | 11 614 838 | 11 604 290 | 19 138 563 | 19 121 182 |
| Koszty pozostałych leków | 1 812 383 | 1 810 737 | 5 202 947 | 5 198 222 |
| Koszty sumaryczne | 13 427 221 | 13 415 027 | 24 341 510 | 24 319 404 |
| Koszty inkrementalne | | | | |
| Koszty TOR (Diuver) | 11 614 838 | 11 604 290 | 19 138 563 | 19 121 182 |
| Koszty pozostałych leków | -958 845 | -957 974 | -2 752 629 | -2 750 130 |
| Koszty sumaryczne | 10 655 993 | 10 646 316 | 16 385 933 | 16 371 052 |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Diuver roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie chorych z obrzękami spowodowanymi ZNS przy zastosowaniu terapii z udziałem leków z grup TD i LD zwiększają się o odpowiednio 10,66 mln PLN oraz 10,65 mln PLN w kolejnych latach horyzontu, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Roczne wydatki z perspektywy wspólnej wzrosną o odpowiednio 16,39 mln PLN w I roku oraz 16,37 mln PLN w II roku horyzontu, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | TAK | - |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | - |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK | - |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK | - |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | - |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | nd | Lek Diuver nie jest aktualnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | TAK | - |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | - |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione? | TAK | - |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | - |

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej modelu elektronicznego wnioskodawcy nie zidentyfikowano żadnych błędów wpływających na wyniki analizy wpływu na budżet.

W opinii analityków Agencji wnioskodawca zasadnie założył finansowanie ocenianego leku w ramach odrębnej grupy limitowej. Jako argument wskazano m.in. przewagę skuteczności wnioskowanego leku w porównaniu z furosemidem w odniesieniu do jakości życia pacjentów.

Wnioskodawca zakłada 30% poziom odpłatności, co jest zgodne z art. 14 ustawy o refundacji.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy dane kosztowe zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. natomiast na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępne było bardziej aktualne dane z dnia 28 grudnia 2016 r. Należy zauważyć, iż koszty wynikające ze stosowania technologii opcjonalnej, tj. furosemidu, nie uległy zmianie w obu dokumentach. Zmianie uległy natomiast koszty leczenia

towarzyszącego, przy czym były one niewielkie, stąd odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych w tym zakresie.

Populacja

Wskazanie refundacyjne jest zawężone względem wskazania zarejestrowanego, przy czym prawdopodobnie po objęciu refundacją leku Diuver, będzie on stosowany w populacji zgodnej ChPL. Istnieje zatem ryzyko, że lek będzie ostatecznie stosowany u większej niż oszacowana w analizie wnioskodawcy populacji pacjentów, a co za tym idzie wzrosną inkrementalne wydatki płatnika publicznego (patrz komentarz w rozdz. 3.1.2.3).

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy szacowanie populacji docelowej zawężono do pacjentów dorosłych, natomiast we wniosku o objęcie refundacją, przy określaniu wskazań, w których lek ma być refundowany, nie zawarto takiego warunku. W opinii analityków Agencji nie stanowi to istotnego ograniczenia, gdyż oceniany lek stosowany jest głównie w populacji osób dorosłych.

Część założeń wykorzystanych do oszacowania populacji docelowej została oparta o opinie ekspertów klinicznych wnioskodawcy, co stanowi ograniczenie, przy czym należy zauważyć że nie odnaleziono alternatywnego źródła tych danych.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, w ramach której oszacowano wielkość populacji z zastosowaniem alternatywnych źródeł danych (patrz tabela 48, str. 53 AWB).

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości (scenariusz dodatkowy) z wykorzystaniem danych na temat zużycia zasobów w oparciu o prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Diuver na podstawie założeń wnioskodawcy (patrz tabela 49, str. 54 AWB).

Tabela 42. Wyniki scenariuszy skrajnych: oszacowania wnioskodawcy

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ [PLN] | | Perspektywa wspólna [PLN] | |
|-----------------------|-----------------------|------------|---------------------------|------------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| PNT0 | | | | |
| Scenariusz minimalny | 3 510 068 | 3 532 116 | 8 476 626 | 8 529 872 |
| Scenariusz maksymalny | 11 027 422 | 11 096 691 | 26 630 635 | 26 797 914 |
| Scenariusz dodatkowy | 366 651 | 453 877 | 885 442 | 1 096 088 |
| ZNS | | | | |
| Scenariusz minimalny | 6 248 186 | 6 242 512 | 9 607 960 | 9 599 235 |
| Scenariusz maksymalny | 32 273 239 | 32 243 930 | 49 627 203 | 49 582 134 |
| Scenariusz dodatkowy | 4 194 465 | 4 616 795 | 6 449 913 | 7 099 338 |

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet zostały przedstawione z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Diuver roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wzrosną.

Wskazanie refundacyjne jest zawężone względem wskazania zarejestrowanego, przy czym prawdopodobnie po objęciu refundacją leku Diuver, będzie on stosowany w populacji zgodnej z ChPL. Istnieje zatem ryzyko, że lek będzie ostatecznie stosowany u większej niż oszacowana w analizie wnioskodawcy populacji pacjentów, a co za tym idzie wzrosną inkrementalne wydatki płatnika publicznego (patrz komentarz w rozdz. 3.1.2.3).

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy nie przedstawiono ograniczeń i dyskusji co jest niezgodne z wytycznymi AOTMiT.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy zaproponowano rozwiązania, które miałyby uwolnić środki w budżecie na refundację produktu leczniczego Diuver. W analizie rozważano horyzont czasowy pokrywający się z horyzontem AWB.

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy zaproponowano upowszechnienie wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od leków stanowiących podstawę limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów leczniczych tańszych niż limit. Działanie to spowoduje zmianę podstawy limitu na tańszy lek w danej grupie limitowej, poprzez zwiększenie sprzedaży leków z ceną detaliczną za DDD niższą od ceny za DDD leku obecnie stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej. Według wnioskodawcy, przeprowadzone działania doprowadzą do wygenerowania oszczędności w budżecie NFZ.

Łączna suma szacowanych przez wnioskodawcę środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań jest co najmniej równa oszacowanemu przez wnioskodawcę wzrostowi kosztów refundacji z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Diuver (torasemid) we wskazaniu: leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/> oraz <http://www.lancsmmg.nhs.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>, <http://www.pcodr.ca> oraz <http://www.health.gov.on.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>, <http://www.pbs.gov.au> oraz <https://www.tga.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Belgia - <https://kce.fgov.be/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 9 marca 2017 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Diuver, torasemide, torsemide. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo | Poziom refundacji | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-----------------|---------------------------------|--|------------------------------|
| Austria | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Belgia | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Bułgaria | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Chorwacja | bd | bd | bd |
| Cypr | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Czechy | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Dania | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Estonia | 50% | refundacja we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego) | nie dotyczy |
| Finlandia | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Francja | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Grecja | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Hiszpania | szczegółowa informacja poniżej* | refundacja we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego) | nie dotyczy |
| Holandia | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Irlandia | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Islandia | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Liechtenstein | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Litwa | 80% | Nadciśnienie tętnicze | nie dotyczy |
| Luksemburg | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Łotwa | brak refundacji | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Malta | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Niemcy | 100% | refundacja we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego) | nie dotyczy |
| Norwegia | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Portugalia | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Rumunia | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Słowacja | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Słowenia | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Szwajcaria | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Szwecja | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Węgry | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Wielka Brytania | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |
| Włochy | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy |

*) Informacje dotyczące systemu refundacji w Hiszpanii

10%-60% odpłatności za leki – w zależności od dochodu pacjenta bądź od tego czy pacjent jest na emeryturze; Leki z określonymi kodami ATC są zakwalifikowane jako leki o obniżonej cenie, w takim przypadku maksymalna odpłatność będzie wynosić 4,24 EUR;

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Diuver jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych mieści się w zakresie 10 - 100 %. Według informacji przekazanej przez wnioskodawcę, w żadnym z krajów, dla którego przekazano informacje, nie stosuje się instrumentów podziału ryzyka. Wnioskodawca nie przedstawił informacji dotyczących finansowania leku w Chorwacji.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, przy czym w ramach niniejszego opracowania uwzględniono jedną z nich (przedstawiono w tabeli poniżej). Przedstawiona opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 44. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

| Ekspert | [REDAKTOWANE] |
|--|---|
| Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych | Wnioskowana technologia „powinna być finansowana ze środków publicznych ponieważ torasemid jest diuretykiem pętlowym rekomendowanym przez wytyczne dotyczące leczenia pierwotnego nadciśnienia tętniczego (np. dokument Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego rok 2015) oraz zastoinowej niewydolności serca (dokument Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego rok 2016)”. |
| Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych | Nie wskazano. |
| Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych | „Torasemid jest nowoczesnym diuretykiem pętlowym o korzystnym profilu działania (mniej nasilona reakcja diuretyczna, która w przypadku podobnych leków bywa kłopotliwa dla pacjentów) także dodatkowym wpływie na zahamowanie rozwoju włókien kolagenowych (w badaniach na zwierzętach). Wskazania do jego użycia obejmują patologie o zasięgu epidemii. Dostępne dane przemawiają za wzrostem liczby chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze oraz zastoinową niewydolność serca. Ich optymalne leczenie wpłynie na mniejszą liczbę powikłań oraz redukcję hospitalizacji. Opiniowany Diuver jest jednym z wielu preparatów Torasemidu w Polsce. Osobiście wolałbym by środki publiczne były przeznaczone na rozwój polskiego przemysłu farmaceutycznego”. |

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie występowało o opinie organizacji reprezentujących pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 3.02.2017 r., znak PLR.4600.63.2017.2.JT (data wpływu do AOTMiT 3.02.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji leków w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Diuver (torasemid) 5 mg, tabletki, 30 szt. – 3 blistry po 10 szt., kod EAN 5909990422883, we wskazaniu:
 - pierwotne nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie;
 - obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca.
- Diuver (torasemid) 10 mg, tabletki, 30 szt. – 3 blistry po 10 szt., kod EAN 5909991003821, we wskazaniu:
 - obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej to lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, a wnioskowany poziom odpłatności wynosi 30%. Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej.

Produkt leczniczy Diuver (torasemid) we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie występuje wówczas, gdy nie udaje się uzyskać docelowego ciśnienia tętniczego, pomimo stosowania ≥ 3 leków hipotensyjnych (w tym diuretyku) w optymalnych dawkach i we właściwym skojarzeniu. W Polsce liczbę pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym, można oszacować na 10-13% populacji ogólnej chorych leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Obniżenie ciśnienia tętniczego wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu.

Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca występują w przypadku niewydolności prawokomorowej serca (zastoju w krążeniu dużym). Do występujących objawów klinicznych niewydolności serca zalicza się m.in. zatrzymywanie w organizmie sodu i wody. Obrzęki są zlokalizowanych w najniższych częściach ciała (najczęściej stopy i okolice kostek a u chorych leżących okolica lędźwiowo-krzyżowa). Odsetek pacjentów dotkniętych obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca wynosi średnio 57%.

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie jedynym diuretykiem pętlowym finansowanym ze środków publicznych jest furosemid (refundowany jest on we wskazaniach podobnych do tych będących przedmiotem oceny).

Wnioskodawca jako komparator dla torasemidu wskazał furosemid, co należy uznać za wybór zasadny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do oceny skuteczności klinicznej włączono 7 randomizowanych badań klinicznych (*TORAFIC 2011*, *Kasama 2006*, *Lopez 2004*, *Muller 2003*, *Ferrara 1997* oraz *Goebel 1993*), natomiast do oceny skuteczności praktycznej jedno badanie obserwacyjne (*TORIC 2002*). Badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odpowiadają populacji określonej wnioskowanym wskazaniem (przeprowadzono je dla populacji szerszej), oraz cechują się licznymi ograniczeniami (rozdział 4.1.3.2. *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*).

Wskazanie: nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie

Metaanaliza 2. badań, *Muller 2003* oraz *TORAFIC 2011*, została przeprowadzona dla dwóch punktów końcowych: zmiana skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej. W obydwu przypadkach wykazano brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami, torasemidem (TOR) oraz furosemidem (FUR). Dla zmiany skurczowego ciśnienia krwi wartość WMD (ang. *weighted mean difference*, średnia ważona różnic) wyniosła 1,53 [95%CI: -2,49; 5,55], $p=0,41$, natomiast dla zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi WMD=1,22 [95%CI: -1,09; 3,52], $p=0,41$.

Do oceny obydwu punktów końcowych, zmiany skurczowego oraz rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej, przedstawiono również wyniki w ramach badania *Lopez 2004*. Wykazało ono, że

w przypadku zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi nie ma istotnej statystycznie różnicy pomiędzy TOR oraz FUR (MD=-6,00 [95%CI: -15,40; 3,40], p=0,21), natomiast w przypadku zmiany skurczowego ciśnienia krwi, zaobserwowano istotny statystycznie spadek w porównaniu z wartościami wyjściowymi w grupie TOR, w porównaniu do grupy osób przyjmujących FUR (MD=-6,00 [95%CI: -11,54; 0,46], p=0,03).

W AKL wnioskodawcy, w podrozdziale dotyczącym danych klinicznych dla wskazania nadciśnienie pierwotne odporne na leczenie, wskazano również dane na temat jakości życia pochodzące z badania *Muller 2003* (przedstawione we fragmencie dotyczącym wskazania: obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca).

Wskazanie: obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca

Obrzęki

Punkt końcowy zmiana nasilenia stopnia ciężkości obrzęków był raportowany w 2. badaniach – *Goebel 1993* oraz *TORAFIC 2011*. W żadnym z badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TOR, a FUR zarówno dla poprawy, braku zmiany jak i pogorszenia stopnia ciężkości obrzęków. Również w badaniu *Muller 2003* wspomniano o zmianie nasilenia stanu ciężkości obrzęków, jednak podano jedynie informację, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w 9-miesięcznym okresie obserwacji.

Iloraz szans wyliczony przez analityków Agencji dla ciężkiej postaci obrzęków (badanie *Goebel 1993*) wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami TOR oraz FUR dla tego punktu końcowego (OR=0,21 [95%CI: 0,02; 2,01], p=0,17).

NYHA

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również dane dotyczące punktów końcowych raportowanych w badaniach, związanych ze skalą NYHA (ang. *New York Heart Association*). W dwóch badaniach, *Muller 2003* oraz *TORAFIC 2011*, raportowano zmianę nasilenia objawów niewydolności serca w skali NYHA, kwalifikując pacjentów do jednej z trzech grup: poprawa, brak zmiany oraz pogorszenie. Wykonano metaanalizy tych badań – w żadnym przypadku nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, TOR vs FUR (poprawa – OR=1,40 [95%CI: 0,89; 2,19], p=0,52; brak zmian – OR=0,70 [95%CI: 0,46; 1,06], p=0,95; pogorszenie – OR=0,93 [95%CI: 0,52; 1,68], p=0,93).

W dwóch badaniach, *Muller 2003* oraz *Yamato 2003* raportowano zmianę wyniku w klasie NYHA względem wartości wyjściowej. W żadnym z obydwu badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, TOR, a FUR.

W ramach trzech badań, *Muller 2003*, *Lopez 2004* oraz *Kasama 2006*, przedstawiono również dane o ilości osób kwalifikujących się do poszczególnych klas skali NYHA na początku oraz pod koniec badania. W żadnym punkcie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, TOR oraz FUR.

Punkty końcowe związane z diurezą

W trzech badaniach, *TORAFIC 2011*, *Muller 2003* oraz *Ferrara 1997*, raportowano punkty końcowe związane z diurezą (w badaniu *Muller 2003* zakwalifikowano je jako element oceny wpływu stosowania diuretyków pętlowych na jakość życia pacjentów). Wykazano:

- istotnie statystycznie mniejsze nasilenie parcia na mocz po zastosowaniu TOR, w porównaniu do FUR (MD=-0,34 [95%CI: -0,50; -0,18], p<0,001), mierzonego w 3-stopniowej skali (gdzie 3 – nagłe parcie na mocz, a 1 – brak nagłego parcia na mocz),
- istotnie statystycznie mniejszą średnią liczbę mikcji w ciągu 6 godzin od przyjęcia leku w grupie TOR, w porównaniu do pacjentów przyjmujących FUR (MD=-0,42 [95%CI: -0,53; -0,31], p<0,001),
- istotnie statystycznie mniejszą średnią skumulowaną liczbę mikcji po 3 godzinach od przyjęcia leku w grupie pacjentów przyjmujących TOR w porównaniu do grupy osób przyjmujących FUR (MD=-0,61 [95%CI: -1,16; -0,06], p=0,03),
- brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie średniej, skumulowanej liczby mikcji po 6 oraz 9 godzinach od przyjęcia leku (**Komentarz analityków Agencji:** w przypadku tych punktów końcowych nastąpiła zmiana wnioskowania statystycznego względem AKL wnioskodawcy, po wykonaniu obliczeń przez analityków Agencji),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie nasilenia diurezy, nagłego parcia na mocz oraz nykturii.

Jakość życia

W badaniu *Muller 2003* przedstawiono również dane na temat punktów końcowych związanych z jakością życia (2 z 4). Wykazano:

- istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia względem stosowanego diuretyku w grupie osób przyjmujących TOR, niż w grupie FUR (MD=0,45 [95%CI: 0,29; 0,61], p<0,001), oraz
- istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w odniesieniu do poczucia ograniczenia codziennego życia (MD=0,38 [95%CI: -0,64; -0,12], p=0,005).

Oba punkty końcowe mierzone były za pomocą 4-stopniowej skali (gdzie 1 – ani trochę, 2 – nieznacznie, 3 – znacząco, a 4 – bardzo mocno).

Skuteczność praktyczna

W badaniu *TORIC 2002*, odnośnie zmiany nasilenia objawów niewydolności serca mierzonej za pomocą klasyfikacji do skali NYHA, wykazano:

- istotnie statystycznie większą szansę poprawy o co najmniej 1 klasę w skali NYHA u osób stosujących TOR niż u osób stosujących FUR lub inny diuretyk (OR=1,42 [95%CI: 1,14; 1,77], p =0,002);
- nieistotnie statystycznie większą szansę poprawy o co najmniej 2 klasy w skali NYHA u osób stosujących TOR niż u osób stosujących FUR lub inny diuretyk (OR=1,10 [95%CI: 0,76; 1,57], p=0,62);
- istotnie statystycznie mniejszą szansę braku zmian w klasyfikacji pacjenta w skali NYHA u osób stosujących TOR niż u osób stosujących FUR lub inny diuretyk (OR=0,76 [95%CI: 0,61; 0,94], p =0,01);
- istotnie statystycznie mniejszą szansę pogorszenia kwalifikacji pacjenta w skali NYHA u osób stosujących TOR niż u osób stosujących FUR lub inny diuretyk (OR=0,42 [95%CI: 0,22; 0,79], p =0,007).

Analiza bezpieczeństwa

Do oceny bezpieczeństwa klinicznego włączono 6 randomizowanych badań klinicznych (*TORAFIC 2011*, *Kasama 2006*, *Lopez 2004*, *Muller 2003*, *Yamato 2003*, *Ferrara 1997* oraz *Goebel 1993*), natomiast do oceny skuteczności praktycznej jedno badanie obserwacyjne (*TORIC 2002*). Badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie obejmują populację określoną wnioskowanym wskazaniem, oraz cechują się licznymi ograniczeniami (rozdział 4.1.3.2. *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*).

Wyniki przedstawiono łącznie dla obydwu wnioskowanych wskazań.

Zdarzenia niepożądane ogółem

Według AKL wnioskodawcy zdarzenia niepożądane ogółem były raportowane w czterech badaniach: *Goebel 1993*, *Muller 2003*, *Lopez 2004* oraz *TORAFIC 2011*. Na podstawie badań *Muller 2003* oraz *TORAFIC 2011* przeprowadzono metaanalizę, która nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy osobami leczonymi TOR, a pacjentami z grupy leczonej FUR (OR=1,14 [95%CI: 0,73; 1,77], p=0,38). W badaniu *Lopez 2004* wskazano, że podczas trwania badania w żadnej z porównywanych grup nie odnotowano zdarzeń niepożądanych oraz komplikacji.

W badaniu *TORAFIC 2011* wyszczególniono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u pacjentów. W niniejszej AWA wymieniono tylko te, które wystąpiły u więcej niż 5% pacjentów w co najmniej jednej z grup. Są to: zapalenie oskrzeli (3,9% w grupie TOR oraz 5,1% w grupie FUR) oraz omdlenia (5,2% w grupie TOR oraz 1,3% w grupie FUR).

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano w badaniu *Muller 2003*. Wystąpiły one u 19,7% pacjentów z grupy przyjmującej TOR oraz u 12,2% osób w grupie przyjmującej FUR.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu *TORAFIC 2011* raportowano pojedyncze przypadki zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Były to:

- cukrzyca, hipokaliemia, astenia, omdlenia, hiperurykemia, ból brzucha,
- zaburzenia równowagi, dnawe zapalenie stawów, parcie na mocz, częste oddawanie moczu,
- zawroty głowy, oraz
- niedociśnienie.

Zgony

W badaniu *Muller 2003* raportowano zgony ogółem. W grupie przyjmującej TOR było to 6,6% pacjentów, natomiast w grupie przyjmującej FUR było to 5,2% pacjentów. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa odnaleziono w badaniu *TORAFIC 2011*. Zawarto w nim informację, że w żadnej z grup w 8-miesięcznym okresie obserwacji nie odnotowano zgonu.

Bezpieczeństwo praktyczne

W badaniu *TORIC 2002*, w zakresie bezpieczeństwa przedstawiono dane na temat zgonów. W każdym z ocenianych punktów końcowych osiągnięto wynik przemawiający na korzyść grupy osób leczonej TOR, w porównaniu do osób leczonych FUR lub innymi diuretykami. Wynik ten osiągnął istotność statystyczną w przypadku zgonów ogółem (OR=0,47 [95%CI: 0,26; 0,88], p=0,02) oraz zgonów z przyczyn sercowych (OR= 0,40 [95%CI: 0,19; 0,83], p=0,01).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej według wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania leku Diuver (torasemid) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz w leczeniu obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca w porównaniu do terapii furosemidem.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej, w 9. miesięcznych horyzoncie czasowym. W ramach analizy ekonomicznej dokonano porównania stosowania torasemidu z leczeniem furosemidem.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż badanie kliniczne dotyczące skuteczności ocenianego leku, uwzględnione w analizie ekonomicznej wnioskodawcy zostało przeprowadzone w populacji szerszej w stosunku do populacji zgodnej z wnioskiem o objęcie refundacją. Ponadto cechowało się ono licznymi ograniczeniami, które szczegółowo opisano w rozdz. 4.1.3.2.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie torasemidu w porównaniu z leczeniem furosemidem jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w leczeniu PNT0 dla porównania torasemid vs furosemid wyniósł: z perspektywy płatnika publicznego: 2 906 PLN/QALY, natomiast z perspektywy wspólnej: 6 095 PLN/QALY. Oszacowany ICUR w leczeniu obrzęków spowodowanych ZNS dla porównania torasemid vs furosemid wyniósł: z perspektywy płatnika publicznego: 4 904 PLN/QALY, natomiast z perspektywy wspólnej: 8 153 PLN/QALY.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu opłacalności (130 002 PLN/QALY), z perspektywy wspólnej wyniosła: dla wskazania PNT0 340,76 PLN (dawka 5 mg), dla wskazania ZNS 256,51 PLN (dawka 5 mg) oraz 300,79 PLN (dawka 10 mg). Oszacowane wartości progowe ceny zbytu netto są wyższe niż ceny zbytu netto wskazane we wniosku o objęcie refundacją.

W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (patrz komentarz w rozdz. 5.2.2), stąd przeprowadzono oszacowania urzędowej ceny zbytu leku, dla której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej.

Według obliczeń własnych Agencji przeprowadzonych z wykorzystaniem modelu elektronicznego wnioskodawcy dla założeń zgodnych z analizą podstawową, w perspektywie wspólnej, urzędowa cena zbytu w leczeniu PNT0 wyniosła: 1,86 PLN (Diuver 5 mg), natomiast w leczeniu obrzęków spowodowanych ZNS wyniosła: 1,38 PLN (Diuver 5 mg) oraz 1,62 PLN (Diuver 10 mg).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia oraz świadczeniobiorcy w przypadku refundacji produktu leczniczego Diuver (torasemid).

Populację docelową dla produktu leczniczego Diuver (torasemid) stanowią pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętnicze opornym na leczenie (dawka 5 mg) oraz obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca (dawka 5 mg oraz 10 mg).

Wskazanie refundacyjne jest zawężone względem wskazania zarejestrowanego, przy czym prawdopodobnie po objęciu refundacją leku Diuver, będzie on stosowany w populacji zgodnej ChPL. Istnieje zatem ryzyko, że lek będzie ostatecznie stosowany u większej niż oszacowana w analizie wnioskodawcy populacji pacjentów, a co za tym idzie wzrosną inkrementalne wydatki płatnika publicznego (patrz komentarz w rozdz. 3.1.2.3.).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego, obejmującego okres maj 2017 – kwiecień 2019 r.

Pierwotne nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Diuver roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie chorych na PNT0, zwiększają się o odpowiednio 5,78 mln PLN oraz 5,82 mln PLN w kolejnych latach horyzontu, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Roczne wydatki z perspektywy wspólnej wzrosną o odpowiednio 13,96 mln PLN w I roku oraz 14, 05 mln PLN w II roku horyzontu, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Diuver roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie chorych z obrzękami spowodowanymi ZNS zwiększają się o odpowiednio 10,66 mln PLN oraz 10,65 mln PLN w kolejnych latach horyzontu, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Roczne wydatki z perspektywy wspólnej wzrosną o odpowiednio 16,39 mln PLN w I roku oraz 16,37 mln PLN w II roku horyzontu, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania Agencji nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianego problemu decyzyjnego.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

| | |
|--------------|---|
| Ferrara 1997 | Ferrara N, Leosco D, Del Prete M, et al.: Torasemide versus furosemide in patients with congestive heart failure: a double-masked, randomized study. <i>Curr Ther Res</i> 1997; 58(5): 291-299 |
| Goebel 1993 | Goebel KM: Six-week study of torsemide in patients with congestive heart failure. <i>Clin Ther</i> 1993; 15(6): 1051-1059 |
| Kasama 2006 | Kasama S, Toyama T, Hatori T, et al.: Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. <i>Heart</i> 2006; 92: 1434-1440 |
| Lopez 2004 | López B, Querejeta R, Gonzalez A, et al.: Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. <i>J Am Coll Cardiol</i> ; 2004, 43(11): 2028-2035 |
| Müller 2003 | 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. <i>Eur J Heart Fail</i> 2003; 5: 793-801 |
| TORIC 2002 | Cosin J, Diez J: Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. <i>Eur J Heart Fail</i> 2002; 4: 507-513 Cosin J, Diez J: Corrigendum to “Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study” [<i>Eur. J. Heart Fail.</i> 4 (2002) 507–513], <i>The European Journal of Heart Failure</i> 4 (2002) 667 |
| TORAFIC 2011 | Diez J, Coca A, de Teresa E, et al.: TORAFIC study protocol: torasemide prolonged release versus furosemide in patients with chronic heart failure. <i>Expert Rev. Cardiovasc Ther</i> ; 2009; 7(8), 897-904 (protokół do badania TORAFIC 2011) |
| | TORAFIC 2011 |
| | 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. <i>Clin Ther</i> 2011; 33(9): 1204-1213 |
| Yamato 2003 | Yamato M, Sasaki T, Honda K, et al.: Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. <i>Circ J</i> 2003; 67: 384-390 |

Rekomendacje kliniczne

| | |
|---------------|--|
| ACCF/AHA 2013 | Yancy C.W., Jessup M., Butler J., et al., ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure, 2013. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Vol. 62, No. 16, 2013 |
| ASH/ISH 2014 | Weber M.A., Schiffrin E.L., William B. White W.B., i in. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. <i>Journal of Hypertension</i> , 2014, 32:3–15. |
| ESC 2016 | Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., i in.: Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku, <i>Kardiologia Polska</i> 2016; 74, 10: 1037–1147. |
| ESH/ESC 2013 | Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i in.: Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC); <i>Kardiologia Polska</i> 2013; 71, supl. III: 27–118. |
| HFSA 2010 | Lindenfeld J., Albert N.M., Boehmer J.P., et al., Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. <i>Journal of Cardiac Failure</i> 2010;16:475e539. |
| ICSI 2013 | ICSI 2013. Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline: Heart Failure in Adults. |
| NICE 2010 | Pinkerman C, Sander P, Breeding J.E., et al., NICE 2010. Chronic heart failure in adults: management (CG108). The National Institute for Health and Care Excellence, 2010. |
| NICE 2016 | NICE clinical guideline. Treatment steps for hypertension. 2016. (http://pathways.nice.org.uk/pathways/hypertension) |
| PTNT 2015 | Tykowski A, Narkiewicz K, Gaciong Z i in.: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. |

Pozostałe publikacje

| | |
|--------------|--|
| Al-Jabi 2015 | Al-Jabi SW, Zyoud SH, 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. <i>John Wiley & Sons Ltd Health Expectations</i> 2014; 18: 3336–3348 |
| Berg 2015 | Berg J, Lindgren P, Mejhert M, et al.: 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. <i>Value Health</i> 2015; 18: 439-448 |

| | |
|----------------------------|---|
| Calhoun 2008 | Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al.: 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. <i>Circulation</i> 2008; 117(25): 510-26 |
| ChPL Diuver 10 mg | Charakterystyka produktu leczniczego Diuver 10 mg (dostęp z dnia 9.03.2017 r.) |
| ChPL Diuver 5 mg | Charakterystyka produktu leczniczego Diuver 5 mg (dostęp z dnia 9.03.2017 r.) |
| ChPL Furosemidum Polpharma | Charakterystyka produktu leczniczego Furosemidum Polpharma (dokument z dnia 03.12.2008 r.; sprawdzono pod kątem merytorycznym dnia 13.11.2008 r.) |
| Golicki 2015 | Golicki D, Niewada M: General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2015, 125(1-2): 18-26 |
| Jankowska 2014 | Jankowska AE, Kalicinska E, Drozda 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. <i>Int J Cardiol</i> 2014; 176: 852–858 |
| Leas 2010 | Leas B, Umscheid CA: Comparative effectiveness of torsemide for edema in hospitalized heart failure patients. An Evidence Review from the Penn Medicine Center for Evidence-based Practice, 2010 |
| NatPol 2011 | Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P: Epidemiologia palenia papierosów oraz innych czynników ryzyka chorób układu krążenia w Polsce – badanie NATPOL 2011. IV konferencja „Tytoń albo Zdrowie” im prof. F. Venuleta. Warszawa 09.12.2011 |
| NatPol Plus 2002 | Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandosz P, et al.: Arterial hypertension in Poland in 2002. <i>J Hum Hypertens</i> 2004; 18: 557-562 |
| Noe 1999 | Noe LL, Vreeland MG, Pezzella SM, Trotter JP: A Pharmacoeconomic assessment of torsemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure. <i>Clin Ther</i> 1999; 21(5): 854-866 |
| Obwieszczenie MZ | Obwieszczenie w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. |
| PolFokus 2015 | Prejbisz A, Klocek M, Gaśowski J, et al.: Factors associated with resistant hypertension in a large cohort of hypertensive patients: the Pol-Fokus study. <i>Pol Arch Med Wewn</i> 2015; 125(4): 249-259 |
| Spannheimer 1998 | Spanheimer A, Goertz A, Dreckmann-Behrendt B: Comparison of therapies with torasemide or furosemide in patients with congestive heart failure from a pharmacoeconomic viewpoint. <i>Int J Clin Pract</i> 1998; 52(7): 467-471 |
| Stroupe 2000 | Stroupe KT, Forthofer MM, Brater DC, Murray MD: Healthcare Costs of Patients with Heart Failure Treated with Torasemide or Furosemide. <i>Pharmacoeconomics</i> 2000; 17(5): 429-440 |
| Szczeklik 2015 | Interna Szczeklika 2015, <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2015 |
| Szczeklik 2016 | Interna Szczeklika 2016. Kraków. <i>Medycyna Praktyczna</i> ; 2016: str. 395, 397, 410, 423, 424, 439, 440 |
| Tablice trwania życia 2014 | Główny Urząd Statystyczny. <i>Tablice trwania życia 2014</i> . Warszawa 2015 |
| Wytyczne AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)</i> . Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016 |
| Young 2001 | Young M, Plosker GL: Torasemide. A Pharmacoeconomic Review of its Use in Chronic Heart Failure. <i>Pharmacoeconomics</i> 2001; 19(6): 679-703 |

Strony internetowe

strona URPL: <http://www.urpl.gov.pl/pl> (dostęp dnia 21.03.2017 r.)

14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDACTED]: Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Diuver (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca, Kraków, grudzień 2016
- Załącznik 2. [REDACTED]: Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca, Kraków, grudzień 2016
- Załącznik 3. [REDACTED]: 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
- Załącznik 4. [REDACTED]: Analiza wpływu na system ochrony dla produktu leczniczego Diuver (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie (PNT0) oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca (ZNS), Kraków, grudzień 2016
- Załącznik 5. [REDACTED]: Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Diuver (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie (PNT0) oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca (ZNS), Kraków, grudzień 2016
- Załącznik 6. Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Diuver w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT, znak OT.4350.5.2017.KMu.11, Kraków, 9.03.2017 r.