

## Rekomendacja nr 24/2017

z dnia 14 kwietnia 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Diuver,  
torasemidum, tabl.,5 mg, 30 szt.-3 blistry po 10 szt., Diuver,  
torasemidum, tabl.,10 mg, 30 szt.-3 blistry po 10 szt.,  
we wskazaniach: pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne  
na leczenie, obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością  
serca**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Diuver, torasemidum, tabl.,5 mg, 30 szt.-3 blistry po 10 szt., Diuver, torasemidum, tabl.,10 mg, 30 szt.-3 blistry po 10 szt., we wskazaniach: pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie, obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.

Badania kliniczne dotyczące skuteczności ocenianego leku uwzględnione w analizie wnioskodawcy, zostały przeprowadzone w populacji szerszej w stosunku do populacji zgodnej z wnioskiem o objęcie refundacją. Skuteczność i bezpieczeństwo torasemidu, w porównaniu z obecnie refundowanym komparatorem, w leczeniu opornego pierwotnego nadciśnienia tętniczego i obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca była porównywalna, jednak dowody naukowe były niskiej i średniej jakości. Tylko w trzech (na siedem) włączonych badaniach stosowano zaślepienie, w jednym podano jaki typ hipotezy weryfikowano, w trzech populacja była niewielka, w niektórych badaniach nie sprecyzowano, czy osoby włączone miały pierwotne, czy wtórne nadciśnienie tętnicze. W badaniach odnoszących się do wskazania obrzęki spowodowane zastoinowa niewydolnością serca, nie zweryfikowano, czy u pacjentów nie wystąpiły inne schorzenia mogące powodować obrzęki, a do oceny wpływu stosowania diuretyków pętlowych na jakość życia, zastosowano kwestionariusz, 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.

Ponadto badania przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy w ramach wskazania pierwotne nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie dotyczą wyższego dawkowania torasemidu, niezgodnego z wnioskowanym dla tego wskazania. Ponadto w jedynym nowym badaniu (od chwili wydania stanowiska Rady Konsultacyjnej, dotyczącego stosowania torasemidu w leczeniu udokumentowanej niewydolności serca w klasach NYHA II – NYHA IV), oceniano torasemid o przedłużonym uwalnianiu, podczas gdy wnioskowaną technologią jest torasemid bez takiej właściwości.

Możliwą przewagę skuteczności praktycznej torasemidu nad furosemidem wykazano tylko w jednym postmarketingowym badaniu słabej jakości i w odniesieniu do drugorzędowych i/lub zastępczych punktów końcowych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie torasemidu w porównaniu z leczeniem furosemidem jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany współczynnik kosztów użyteczności w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 2 906 PLN/QALY, a w leczeniu obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca 4 904 PLN/QALY, co czyni technologię efektywną kosztowo.

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Diuver roczne wydatki płatnika na leczenie chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie zwiększa się o odpowiednio 5,78 mln PLN oraz 5,82 mln PLN w kolejnych dwóch latach, a w leczeniu obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca zwiększą się o odpowiednio 10,66 mln PLN oraz 10,65 mln PLN.


Ponieważ wskazanie refundacyjne jest węższe niż rejestracyjne po objęciu wnioskowanych technologii refundacją prawdopodobne jest stosowanie leku w populacji zgodnej ChPL, czyli szerszej niż oszacowana w analizie wnioskodawcy, a co za tym idzie wzrosną inkrementalne wydatki płatnika publicznego, szczególnie w przypadku pierwotnego nadciśnienia tętniczego, gdzie ograniczenie do przypadków oporności powoduje znaczny spadek liczebności populacji dla leku .

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

Ewentualne rozważenie finansowania torasemidu ze środków publicznych mogłoby dotyczyć przede wszystkim osób z upośledzoną funkcją nerek, u których diuretyki pętlowe, jako grupa, są rekomendowane w standardach postępowania u chorych z nadciśnieniem tętniczym i ewentualnie u chorych z zastoinową niewydolnością serca. Z uwagi, że brak jest dobrze udokumentowanych cech szczególnych, które w sposób przekonujący uzasadniałyby utworzenie odrębnej grupy limitowej dla torasemidu, lek powinien zostać umieszczony w grupie limitowej 37.0 leki moczopędne – diuretyki pętlowe i pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia wnioskowanym lekiem do kosztów leczenia furosemidem oraz wydawanie go chorym z taką samą odpłatnością, jako leku dostępnego w aptece na receptę.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych 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: [REDACTED],

we wskazaniach: pierwotne nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie, obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca. Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej to dostępność w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym z wnioskowanym poziomem odpłatności: 30%. Wnioskodawca wnosi o utworzenie nowej grupy limitowej. Nie przedstawił instrumentu dzielenia ryzyka.

## Problem zdrowotny

### *Pierwotne nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie (PNTO)*

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

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  $\geq 3$  leków hipotensyjnych (w tym diuretyku) w optymalnych dawkach i we właściwym skojarzeniu.

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.

### *Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca (ZNS)*

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 lędźwiowo-krzyżowa). Objawy te występują w przypadku niewydolności prawokomorowej (zastoju w krążeniu dużym).

Uwzględniając bardzo dużą zapadalność w Polsce na chorobę niedokrwinną serca (1,5–2 mln osób), oraz dużą częstość nadciśnienia tętniczego (ok. 4 mln chorych), zwykle nieprawidłowo leczonego, należy się spodziewać, że rocznie przybywa około kilkudziesięciu tysięcy nowych chorych na HF, z których co najmniej kilkanaście procent umiera w ciągu roku od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Epidemia niewydolności serca — problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy. Folia Cardiologica Excerpta 2008, tom 3, nr 5, 242–248 Copyright © 2008 Via Medica ISSN 1896–2475;

Szacuje się, że u 1 na 5 osób wystąpi niewydolność serca, a obecnie na niewydolność serca cierpi w Polsce od 600 tys. do 700 tys. osób.<sup>2</sup>

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

### **Alternatywna technologia medyczna**

W przypadku nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie według międzynarodowych wytycznych:

- zaleca się rozważanie m.in. zastosowania większej dawki diuretyku tiazydowego (NICE);
- wskazuje się na możliwość zastosowania diuretyków pętlowych, ze wskazaniem iż powinny być one stosowane zamiast diuretyków tiazydowych u pacjentów z upośledzeniem funkcji nerek
- polskie wytyczne *PTNT 2015* rekomendują włączenie do terapii antagonisty aldosteronu,  $\alpha$ -adrenolityku lub  $\beta$ -adrenolityku, a w przypadku dalszej nieskuteczności leczenia, zastosowanie diuretyków pętlowych.

W leczeniu obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca, we wszystkich odnalezionych wytycznych rekomendowane jest podawanie leków moczopędnych, przy czym preferowane jest stosowanie diuretyków pętlowych niż diuretyków tiazydowych.

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. Zdrow. poz. 2017.17) jedynym diuretykiem pętlowym finansowanym obecnie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanych wskazaniach jest furosemid (FUR).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Torasemid (Diuver) (TOR) jest pochodną sulfonilomocznika i należy do diuretyków pętlowych. Wywiera działanie moczopędne w obrębie odcinka grubościennego ramienia wstępującego w pętli nefronu. W małych dawkach jego profil farmakodynamiczny podobny jest do diuretyków tiazydowych, biorąc pod uwagę nasilenie i czas trwania diurezy.

Zarejestrowane wskazania do stosowania dla:

- Diuver 5 mg, obejmują:
  - nadciśnienie pierwotne,
  - obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca, obrzęk płuc, obrzęki pochodzenia wątrobowego, obrzęki pochodzenia nerkowego.
- Diuver 10 mg, obejmują:
  - obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca, obrzęk płuc, obrzęki pochodzenia wątrobowego, obrzęki pochodzenia nerkowego.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym dla:

- Diuver 5 mg obejmuje:
  - pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie;
  - obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca.
- Diuver 10 mg, obejmuje
  - obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca.

Populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazanej w dokumentach rejestracyjnych leku.

<sup>2</sup> Niewydolność serca w Polsce – raport 2016 Materiały informacyjne Sekcji Niewydolności Serca PTK;

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu systematycznego włączono 7 badań z randomizacją dla porównania torasemidu (TOR) z furosemidem (FUR):

- badania dla populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym:
  - TORAFIC 2011 - populacja: TOR/FUR 77/78 osób, hipoteza: *superiority*; okres obserwacji: 32 tyg.; ocena w skali Jadad 3/5 pkt (utrata punktów wynika z braku zaślepienia i jego opisu);
  - Lopez 2004 - populacja: TOR/FUR 19/17 osób, hipoteza: *b.d.*; okres obserwacji: 8 m-cy; ocena w skali Jadad 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 - populacja: TOR/FUR 122/115 osób, hipoteza: *b.d.*; okres obserwacji: 9 m-cy; ocena w skali Jadad 3/5 pkt (utrata punktów wynika z braku zaślepienia i jego opisu);
- badania dla populacji pacjentów z niewydolnością serca: TORAFIC 2011, Lopez 2004, Muller 2003, oraz
  - Kasama 2006 - populacja: TOR/FUR 20/20 osób, hipoteza: *b.d.*; okres obserwacji: 6 m-cy; ocena w skali Jadad 3/5 pkt (utrata punktów wynika z braku opisu randomizacji oraz braku opisu zaślepienia);
  - Yamato 2003 - populacja: TOR/FUR 25/25 osób, hipoteza: *b.d.*; okres obserwacji: 6 m-cy; ocena w skali Jadad 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 populacja: TOR/FUR 20/20 osób, hipoteza: *b.d.*; okres obserwacji: 28 dni; ocena w skali Jadad 3/5 pkt (utrata punktów wynika z braku opisu randomizacji oraz braku opisu zaślepienia);
  - Goebel 1993 - populacja: TOR/FUR 24/23 osób, hipoteza: *b.d.*; okres obserwacji: 6 tyg.; ocena w skali Jadad 3/5 pkt (utrata punktów wynika z braku opisu randomizacji oraz braku opisu zaślepienia).

Do oceny efektywności praktycznej włączono 1 badanie obserwacyjne TORIC 2002, na populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. W grupie kontrolnej osoby badane przyjmowały furosemid (88% osób) lub inne diuretyki (12% osób) – nie przedstawiono osobnych wyników dla porównania torasemidu z furosemidem; ocena w skali NOS: 8/9; populacja: TOR/FUR+inne: 778/599; okres obserwacji: 12 miesięczny.

### Skuteczność kliniczna

Poniżej przedstawiono wyniki zagregowane.

#### W nadciśnieniu tętniczym opornym na leczenie

Istotny statystycznie spadek w porównaniu z wartościami wyjściowymi w grupie TOR vs FUR zaobserwowano dla:

- zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej ( $MD^3 = -6,00$  [95%CI: -11,54; 0,46],  $p=0,03$ ) (badanie *Lopez 2004*).

Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami TOR vs FUR odnotowano dla:

- zmiany skurczowego ciśnienia krwi wartość (metaanaliza badań: *Muller 2003* i *TORAFIC 2011*, badanie *Lopez 2004*);
- zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi (metaanaliza badań: *Muller 2003* i *TORAFIC 2011*);

#### W obrzękach spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Istotne statystycznie korzystne różnice stosowania TOR vs FUR odnotowano dla:

- poziomu tolerowania leku ( $MD^4$  0,34 [95% CI: 0,156; 0,524]), (*Muller 2003*)
- jakości życia<sup>5</sup> (*Muller 2003*):
  - wyższa o 0,45 względem stosowanego diuretyku w grupie osób przyjmujących TOR ( $MD=0,45$  [95%CI: 0,29; 0,61])
  - wyższa o 0,38 w odniesieniu do poczucia ograniczenia codziennego życia ( $MD=0,38$  [95%CI: -0,64; -0,12]).
- punktów końcowych związanych z diurezą (*TORAFIC 2011*, *Muller 2003* oraz *Ferrara 1997*) dotyczących:
  - zmniejszenia nasilenia parcia na mocz ( $MD=-0,34$  [95%CI: -0,50; -0,18]), mierzonego w 3-stopniowej skali (gdzie 3 – nagłe parcie na mocz, a 1 – brak nagłego parcia na mocz),
  - zmniejszenia średniej liczby mikcji w ciągu 6 godzin od przyjęcia leku ( $MD=-0,42$  [95%CI: -0,53; -0,31]),
  - zmniejszenia średniej skumulowanej liczby mikcji po 3 godzinach od przyjęcia leku ( $MD=-0,61$  [95%CI: -1,16; -0,06]).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami TOR vs FUR w zakresie poniższych parametrów dotyczących:

- obrzęków:
  - zmiana nasilenia stopnia ciężkości obrzęków (*Goebel 1993* oraz *TORAFIC 2011*, *Muller 2003*);
  - ciężkiej postaci obrzęków (badanie *Goebel 1993*);
- NYHA<sup>6</sup>:

<sup>3</sup> (ang. *mean difference*, średnia różnic);

<sup>4</sup> różnica średnich (ang. *mean difference*);

<sup>5</sup> oba punkty końcowe mierzone były za pomocą 4-stopniowej skali (gdzie 1 – ani trochę, 2 – nieznacznie, 3 –znacząco, a 4 – bardzo mocno);

<sup>6</sup> (ang. *New York Heart Association*)

- zmiana nasilenia objawów niewydolności serca w skali NYHA, kwalifikując pacjentów do jednej z trzech grup: poprawa, brak zmiany oraz pogorszenie (*Muller 2003, TORAFIC 2011*);
- zmiana wyniku w klasie NYHA względem wartości wyjściowej (*Muller 2003, Yamato 2003*);
- zmiana ilości osób kwalifikujących się do poszczególnych klas skali NYHA na początku oraz pod koniec badania (*Muller 2003, Lopez 2004, Kasama 2006*);
- punktów końcowych związanych z diurezą (*TORAFIC 2011, Muller 2003 oraz Ferrara 1997*):
  - średnia skumulowana liczba mikcji po 6 oraz 9 godzinach od przyjęcia leku;
  - nasilenia diurezy, nagłego parcia na mocz oraz nykturii.

#### Skuteczność praktyczna

Wyniki badania *TORIC 2012* wskazują na istotne statystycznie różnice odnośnie zmiany nasilenia objawów niewydolności serca mierzonej w skali NYHA u osób stosujących TOR vs stosujących FUR lub inny diuretyk wykazano w zakresie :

- szansa poprawy o co najmniej 1 klasę w skali NYHA (o blisko połowę większa) (OR=1,42 [95%CI: 1,14; 1,77], p =0,002);
- szansa braku zmian w klasyfikacji pacjenta w skali NYHA (mniejsza o 24%) (OR=0,76 [95%CI: 0,61; 0,94], p =0,01);
- szansa pogorszenia kwalifikacji pacjenta w skali NYHA (mniejsza o 58%) (OR=0,42 [95%CI: 0,22; 0,79], p =0,007).

Nieistotna statystycznie była szansa poprawy o co najmniej 2 klasy w skali NYHA u osób stosujących TOR wobec osób stosujących FUR lub inny diuretyk.

#### Bezpieczeństwo

Wyniki przedstawiono łącznie dla obydwu wnioskowanych wskazań.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOR a FUR w zakresie (metaanaliza badań *TORAFIC 2011, Muller 2003*) w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem.

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u więcej niż 5% pacjentów w co najmniej jednej z grup obejmują:

- zapalenie oskrzeli (3,9% w grupie TOR vs 5,1% w grupie FUR);
- omdlenia (5,2% w grupie TOR vs 1,3% w grupie FUR).

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano w badaniu *Muller 2003* i doświadczyło ich 19,7% pacjentów z grupy TOR vs 12,2% osób w grupie FUR.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowane w badaniu *TORAFIC 2011*: cukrzyca, hipokaliemia, astenia, omdlenia, hiperurykemia, ból brzucha; zaburzenia równowagi, dnawe zapalenie stawów, parcie na mocz, częste oddawanie moczu; zawroty głowy; niedociśnienie.

Wyniki dotyczące zgonów ogółem wskazują, że:

- 6,6% pacjentów w grupie przyjmującej TOR zmarło, a w grupie FUR było to 5,2% pacjentów (*Muller 2003*);
- nie odnotowano zgonu w żadnej z grup w 8-miesięcznym okresie obserwacji (*TORAFIC 2011*).

#### Bezpieczeństwo praktyczne

Wyniki badania *TORIC 2012* wskazują na istotność statystyczną różnic na korzyść grupy osób leczonej TOR wobec osób leczonych FUR lub innymi diuretykami:

- w przypadku zgonów ogółem (szansa wystąpienia mniejsza o blisko połowę), OR=0,47 [95%CI: 0,26; 0,88];
- zgonów z przyczyn sercowych (szansa mniejsza o 60%), OR= 0,40 [95%CI: 0,19; 0,83].

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla parametrów:

- zgony nagłe;
- zgony nienagłe;
- zgony z przyczyn niesercowych.

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa, które nie byłyby ujęte w ChPL Diuver.

Zgodnie z informacjami zawartymi w 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 –pojawić się mogą zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, hipokaliemia, objawy utraty elektrolitów i płynów, takie jak bóle i zawroty głowy, spadki ciśnienia, osłabienie, senność, stany splątania, utrata apetytu, kurcze mięśniowe;
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. utrata apetytu, ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia),
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci zwiększenia aktywności niektórych enzymów wątrobowych (np. gamma-glutamylotransferazy).

Wśród specjalnych ostrzeżeń w ChPL Diuver zamieszczono m.in. zalecenia dot.:

- przywrócenia równowagi wodno-elektrolitowej i usunięcia przyczyny zaburzeń w oddawaniu moczu przed rozpoczęciem leczenia torasemidem;
- regularnej kontroli gospodarki wodno-elektrolitowej, stężenia glukozy, kwasu moczowego, kreatyniny, lipidów oraz morfologii podczas długotrwałego leczenia torasemidem;
- dokładnej kontroli pacjentów ze skłonnością do zwiększonego stężenia kwasu moczowego we krwi i skazy moczanowej;
- kontroli metabolizmu węglowodanów u pacjentów z cukrzycą;
- zachowania ostrożności 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;
- nie stosowania leku u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- 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*;

- ze względu na heterogeniczność metodologiczną i/lub kliniczną kilku badań nie uwzględniono ich w ramach agregacji danych (np. *Kasama 2006, Yamato 2003*);
- badania przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy w ramach wskazania pierwotne nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie nie dotyczą dawkowania torasemidu zgodnego z wnioskowanym dla tego wskazania (tj. 5 mg), tylko wyższego (*TORAFIC 2011, Muller 2003, Lopez 2004*), co może zafałszowywać skuteczność terapii w tym wskazaniu, a wyniki uzyskane w badaniach mogą nie mieć przełożenia na rzeczywistą praktykę kliniczną;
- 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 *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*.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- badania kliniczne dotyczące skuteczności ocenianego leku, uwzględnione w analizie wnioskodawcy zostały przeprowadzone w populacji szerszej w stosunku do populacji zgodnej z wnioskiem o objęcie refundacją;
- w analizach wnioskodawcy odnoszono się do populacji pacjentów dorosłych, jednak we wniosku refundacyjnym nie zawarto tego warunku. W ChPL Diuver co prawda wskazano na brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania torasemidu w grupie dzieci i młodzieży jednak dostrzeżono konieczność zachowania ostrożności w przypadku dzieci poniżej 12 r.ż.;
- na ograniczoną możliwość wnioskowania wpływ mają ograniczenia metodologiczne badań włączonych do analizy; należy tu wymienić: niską jakość badań (tylko w trzech stosowano zaślepienie, tylko w jednym podano jaki typ hipotezy weryfikowano), ponadto w trzech populacja była niewielka;
- w badaniach odnoszących się do wskazania obrzęki spowodowane ZNS, obrzęki zostały wymienione jako objawy niewydolności serca, jednakże nie zweryfikowano, czy u pacjentów nie wystąpiły inne schorzenia mogące powodować obrzęki;
- wyniki dla niektórych punktów końcowych odczytywane były z wykresów, co wiąże się z ryzykiem uzyskania nieprecyzyjnych wyników (np. *Muller 2003*);
- na podstawie danych z badania *TORAFIC 2011* nie da się wywnioskować, że pacjenci uczestniczący w badaniu mieli oporną na leczenie postać nadciśnienia tętniczego; nie stosowano u nich co najmniej 3 leków hipotensyjnych;
- w trzech badaniach nie sprecyzowano, czy osoby włączone miały pierwotne, czy wtórne nadciśnienie tętnicze (*TORAFIC 2011, Muller 2003, Lopez 2004*);

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów porównując 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, w 9-miesięcznym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

W analizie wnioskodawcy uwzględniono medyczne koszty bezpośrednie w grupie pacjentów z:

- PNT0: koszt interwencji (torasemid) oraz komparatora (furosemid); koszt leczenia skojarzonego u pacjenta z PNT0; koszty monitorowania leczenia;
- obrzękami spowodowanymi ZNS: koszt interwencji (torasemid) oraz komparatora (furosemid); koszt leczenia towarzyszącego; koszty monitorowania leczenia.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w 9. miesięcznym horyzoncie czasowym, koszty terapii torasemidem są wyższe niż koszty leczenia furosemidem w obu wskazaniach.

ICUR oszacowany dla porównania torasemid vs furosemid wyniósł:

- w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie (PNT0)
  - z perspektywy płatnika publicznego: 2 906 PLN/QALY;
  - z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta): 6 095 PLN/QALY.
- w leczeniu obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca (ZNS),
  - z perspektywy płatnika publicznego: 4 904 PLN/QALY;
  - z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta): 8 153 PLN/QALY.

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

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%.

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), dla poszczególnych wskazań wynosi:

- leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie:
  - lek Diuver 5 mg, perspektywa NFZ: wnioskodawca nie przedstawił oszacowań;
  - 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.

#### *Ograniczenia analizy*

Modelowanie oparto o wyniki analizy klinicznej, zatem ograniczenia dotyczące wiarygodności i niepewności tej analizy mają również przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej.

Ponadto, na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają także wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- do porównania torasemidu z furosemidem wnioskodawca zastosował analizę kosztów-żyteczności; z uwagi na brak badań klinicznych w pełni zgodnych z populacją docelową, a także ograniczenia jakości dostępnych dowodów naukowych, istotnym podejściem byłoby przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów;
- w wariacie podstawowym analizy wnioskodawcy uwzględniono tylko dane odnoszące się do poziomu tolerancji leku, a pozostałe parametry: nasilenie parcia na mocz oraz poprawę jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku testowano w ramach analizy wrażliwości;
- wartości użyteczności uwzględnione w analizie wnioskodawcy odnoszą się do szerszej populacji: pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz pacjentów z niewydolnością serca ponieważ nie odnaleziono użyteczności dla populacji wnioskowanej, wnioskodawca założył, iż zidentyfikowane użyteczności przyjmą takie same wartości niezależnie od stosowanego leczenia.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości wnioskowanego produktu leczniczego nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych produktu Diuver (torasemid) We wnioskowanych wskazaniach przeprowadzono z perspektywy płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjentów) w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne :

- dla wskazania PNT0: koszty leczenia z udziałem produktu leczniczego Diuver (torasemid) – opakowanie 5 mg; koszty leczenia skojarzonego z udziałem leków z grup ACEI<sup>7</sup>, ARB<sup>8</sup>, CCB<sup>9</sup>, TD<sup>10</sup>, LD<sup>11</sup>, AB<sup>12</sup>, AA<sup>13</sup>, BB<sup>14</sup>, stosowanych w terapii czterolekowej lub pięciolekowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie.
- dla wskazania ZNS: 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.

Populację docelową pacjentów, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku objęcia jej refundacją, oszacowano dla:

- PNT0 na poziomie: [ ] w pierwszym i [ ] osób w drugim roku refundacji;
- ZNS na poziomie: [ ] w pierwszym i [ ] osób w drugim roku refundacji.

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Diuver:

- w leczeniu chorych na PNT0 (przy zastosowaniu terapii skojarzonej z udziałem leków z grup ACEI, ARB, CCB, TD, LD, AB, AA i BB), roczne wydatki inkrementalne wzrosną:
  - z perspektywy NFZ o odpowiednio 5,78 mln PLN oraz 5,82 mln PLN w kolejnych latach horyzontu;
  - z perspektywy wspólnej o odpowiednio 13,96 mln PLN w I roku oraz 14,05 mln PLN w II roku horyzontu.
- w leczeniu chorych z obrzękami spowodowanymi ZNS (przy zastosowaniu terapii z udziałem leków z grup TD i LD), roczne wydatki inkrementalne wzrosną:

<sup>7</sup> inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitor*);

<sup>8</sup> antagoniści receptora angiotensyny II (sartany) (ang. *angiotensin receptor blockers*);

<sup>9</sup> blokery kanału wapniowego, antagoniści wapnia (ang. *calcium channel blockers*);

<sup>10</sup> diuretyk tiazydowy (ang. *thiazide diuretics*);

<sup>11</sup> diuretyk pętlowy (ang. *loop diuretics*);

<sup>12</sup> leki alfa-adrenolityczne,  $\alpha$ 1-adrenolityk (ang. *alpha blockers*);

<sup>13</sup> antagoniści aldosteronu (ang. *aldosterone antagonist*);

<sup>14</sup> leki beta-adrenolityczne ( $\beta$ -adrenolityk) (ang. *beta blockers*);

- z perspektywy NFZ o odpowiednio 10,66 mln PLN oraz 10,65 mln PLN w kolejnych latach horyzontu;
- z perspektywy wspólnej o odpowiednio 16,39 mln PLN w I roku oraz 16,37 mln PLN w II roku horyzontu.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, w ramach której oszacowano wielkość populacji z zastosowaniem alternatywnych źródeł danych

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości (wariant dodatkowy) z wykorzystaniem danych na temat zużycia zasobów w oparciu o prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Diuver na podstawie założeń wnioskodawcy.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące obrzęków spowodowanych ZNS, gdzie zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego wpływu obu scenariuszy skrajnych (min/max):

- na budżet NFZ wyniosła po 385%, a dodatkowego ponad 150%,
- z perspektywy wspólnej odpowiednio po 206%, w wariacie dodatkowym ponad 80%.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet mają wpływ następujące aspekty:

- część założeń wykorzystanych do oszacowania populacji docelowej została oparta o opinie ekspertów klinicznych wnioskodawcy, przy czym nie można tych danych zweryfikować z uwagi na brak alternatywnego źródła danych;

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- wskazanie refundacyjne jest węższe niż rejestracyjne; po objęciu go refundacją prawdopodobne jest stosowanie leku w populacji zgodnej ChPL, czyli szerszej niż oszacowana w analizie wnioskodawcy, a co za tym idzie wzrosną inkrementalne wydatki płatnika publicznego; szczególnie ma to znaczenie w przypadku pierwotnego nadciśnienia tętniczego, gdzie ograniczenie do przypadków oporności powoduje znaczny spadek liczebności populacji dla leku (z około [redacted] do około [redacted] pacjentów rocznie – oszacowania przeprowadzono przy wykorzystaniu modelu wnioskodawcy); zatem 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 (z około [redacted] do około [redacted] pacjentów rocznie). Podkreślenia wymaga również fakt, że nie ma realnej możliwości kontroli preskrypcji przez płatnika przy tak dużej liczebnie populacji pacjentów.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował upowszechnienie wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od leków stanowiących podstawę limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów leczniczych tańszych niż limit. Działanie to ma spowodować 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 równym co najmniej oszacowanemu przez wnioskodawcę wzrostowi kosztów refundacji z perspektywy płatnika.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 4 wytyczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym opornym na leczenie:
  - *Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT)* z 2015 r. wskazuje preferencję torasemidu nad furosemidem;
  - *American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension (ASH/ISH)* z 2014 r. oraz
  - *Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)* z 2013 r. zaleca w niektórych przypadkach zastosowanie diuretyku pętlowego (np. furosemidu lub torasemidu) zamiast diuretyku tiazydowego;
  - *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* z 2016 r., zaleca zastosowanie większej dawki diuretyku tiazydowego, jeżeli poziom potasu we krwi jest powyżej 4,5 mmol/l.
- 5 wytycznych dotyczących postępowania w obrzękach spowodowanych zastoinową niewydolnością serca:
  - *Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC)* 2016 - w przypadku nieprawidłowej odpowiedzi lub oporności na leki moczopędne zaleca się rozważenie zamiany furosemidu na bumetanid lub torasemid.
  - *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA)* 2013 - w niektórych przypadkach zaleca rozważenie zamiany furosemidu na bumetanid lub torasemid;
  - *Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)* 2013 – wskazuje, że w niektórych przypadkach zastosowanie torasemidu może okazać się skuteczniejsze w porównaniu z innymi diuretykami pętlowymi;
  - *Heart Failure Society of America (HFSA)* 2010 - w przypadku braku pożądaných efektów leczenia wysokimi dawkami diuretyków pętlowych u pacjentów z prawo-komorową niewydolnością serca i opornym zatrzymaniem płynów, wytyczne zalecają torasemid;
  - *NICE* 2010 – wskazuje, że leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową, odbywa się zazwyczaj przy zastosowaniu niskich i średnich dawek diuretyku pętlowego, np. furosemidu.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do wnioskowanego leku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Diuver jest finansowany w 4 krajach (Estonia, Hiszpania, Litwa (tylko nadciśnienie tętnicze), Niemcy) 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.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia wptynięcia 3.02.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.63.2017.2.JT), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Diuver, torasemidum, tabl.,5 mg, 30 szt.-3 blistry po 10 szt., EAN 5909990422883, Diuver, torasemidum, tabl.,10 mg, 30 szt.-3 blistry po 10 szt., EAN 5909991003821, we wskazaniu: pierwotne nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie, obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 35/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Diuver (torasemid) kod EAN: 5909990422883, we wskazaniach: pierwotne nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie; obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 36/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Diuver (torasemid) kod EAN: 5909991003821, we wskazaniu: obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Diuver (torasemid) kod EAN: 5909990422883, we wskazaniach: pierwotne nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie; obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Diuver (torasemid) kod EAN: 5909991003821, we wskazaniu: obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca.
3. 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