

Entresto[®] (Sakubitryl/walsartan)
w leczeniu dorosłych pacjentów
w objawowej, przewlekłej
niewydolności serca ze zmniejszoną
frakcją wyrzutową

Analiza ekonomiczna

Warszawa, kwiecień 2023

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

Tomasz Macioch
Maciej Niewada

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa, Polska

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Novartis Poland Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy.....	8
1.2 Komparatory	8
1.3 Populacja	8
1.4 Typ analizy ekonomicznej	9
1.5 Perspektywa	9
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	9
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	10
.....	
1.9 Ustalanie ceny progowej	12
2 Metodyka analizy.....	13
2.1 Ogólna charakterystyka	13
2.2 Opis modelu	13
2.2.1 Podejście do oceny	15
2.2.2 Śmiertelność.....	16
2.2.3 Hospitalizacja i zdarzenia niepożądane	17
2.2.4 Jakość życia związana ze zdrowiem	17
2.3 Źródła danych.....	19
2.3.1 PARADIGM-HF.....	19
2.3.2 Opinie ekspertów	21
2.4 Parametry kliniczne.....	22
2.4.1 Przegląd analiz	22
2.4.2 Ogół analiz	22
2.4.3 Charakterystyka populacji podstawowej	24
2.4.4 Standardowa terapia	25
2.4.5 Śmiertelność CV.....	26
2.4.6 Hospitalizacja	33
2.4.7 Zdarzenia niepożądane	35
2.4.8 Brakujące dane w analizach statystycznych	36
2.5 Użyteczności	36
2.5.1 Wpływ hospitalizacji na HRQoL.....	36
2.5.2 Analiza porównań podłużnych EQ-5D	37
2.5.3 Wyniki	38
2.6 Struktura zużycia zasobów i koszty	39

2.6.1	Terapie farmakologiczne	39
2.6.2	Hospitalizacja	40
2.6.3	Wykorzystanie zasobów medycznych	44
2.6.4	Zdarzenia niepożądane	45
2.6.5	Początkowe koszty związane z doбором dawki sakubitrylu/walsartanu	46
2.7	Zestawienie parametrów	47
2.8	Zakres analizy wrażliwości	47
2.8.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości	47
2.8.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	51
2.9	Walidacja modelu	51
2.9.1	Walidacja wewnętrzna	51
2.9.2	Walidacja zewnętrzna	52
2.9.3	Walidacja konwergencji	52
3	Wyniki	53
3.1	Wariant dla płacy minimalnej ze stycznia 2023r.	53
3.1.1	Wyniki analizy podstawowej	53
3.1.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	56
3.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	65
3.2	Wariant dla płacy minimalnej z lipca 2023r.	69
3.2.1	Wyniki analizy podstawowej	69
3.2.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	72
3.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	81
4	Ograniczenia	86
5	Dyskusja	87
6	Wnioski końcowe	89
Aneks 1. Przegląd użyteczności		90
	Metodyka przeglądu	90
	Wyniki przeglądu	90
	Omówienie włączonych badań i wnioski	93
Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych		95
	Metodyka przeglądu	95
	Wyniki przeglądu	97
	Omówienie włączonych badań i wnioski	100
Aneks 3. Zestawienie parametrów		104
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel		108
Spis rysunków		110
Spis tabel		112
Bibliografia		114

Wykaz skrótów i akronimów

ACEi	inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitor</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AF	migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	antagonista receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin-receptor blocker</i>)
BB	beta-blokery (ang. <i>beta-blockers</i>)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CHF	przewlekła niewydolność serca (ang. <i>chronic heart failure</i>)
CRT	terapia resynchronizująca serca (ang. <i>cardiac resynchronization therapy</i>)
CV	sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i>)
DDD	definiowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
eGFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EKG	elektrokardiografia
ESRD	schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>end-stage renal disease</i>)
FAS	pełny zakres analiz (ang. <i>full analyse set</i>)
GCP	dobra praktyka kliniczna (ang. <i>good clinical practice</i>)
HF	niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>)
HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. <i>heart failure with preserved ejection fraction</i>)
HFrEF	niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. <i>heart failure with reduced ejection fraction</i>)
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
i.v.	dożylny (ang. <i>intravenous</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IRR	współczynnik zachorowalności (ang. <i>incidence rate ratio</i>)
iSGLT2	inhibitory kotransportera glukozy-sodowej 2 (ang. <i>sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors</i>)
KCCQ	kwestionariusz oceny kardiomiopatii Kansas City (ang. <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. <i>left ventricle ejection fraction</i>)
LVSD	dysfunkcja skurczowa lewej komory (ang. <i>Left Ventricular Systolic Dysfunction</i>)

LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
MI	zawał serca (ang. <i>myocardial infarction</i>)
MRA	antagonista receptora mineralokortykoidowego (ang. <i>mineralocorticoid receptor antagonist</i>)
MZ	Minister Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PDD	Przepisywana Dobowa Dawka (ang. <i>Prescribed Daily Dose</i>)
PDE-5	inhibitory fosfodiesterazy typu 5
PICOS	populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
■	■
SAP	plan analizy statystycznej (ang. <i>statistical analysis plan</i>)
SBP	ciśnienie skurczowe (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SMR	standaryzowane współczynniki umieralności (ang. <i>standardised mortality ratios</i>)
SoC	standardowa terapia (ang. <i>standard of care</i>)
ToT	czas leczenia (ang. <i>time on treatment</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy jest określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Entresto® finansowaniem w ramach refundacji aptecznej, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Metoda

W analizie założono finansowanie preparatu Entresto® w nowej grupie limitowej, w ramach refundacji aptecznej z dwoma wariantami odpłatności, których wybór zależy od poziomu minimalnego wynagrodzenia za pracę. [REDACTED]

Porównano koszty i konsekwencje leczenia lekiem Entresto® w połączeniu z optymalnym leczeniem farmakologicznym z kosztami i konsekwencjami objęcia pacjentów optymalnym leczeniem farmakologicznym z inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi). Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej tj. wykazaniu istotnie wyższej skuteczności sakubitryl/walsartan stosowanego w skojarzeniu z optymalnym leczeniem farmakologicznym, w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową względem optymalnego leczenia farmakologicznego z ACEi, przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oraz analizę efektywności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER).

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji. W analizie wykorzystano model Markowa, w którym wyróżniono dwa stany zdrowia: trwanie życia i zgon. W analizie uwzględniono koszty związane z nabyciem i podaniem leków, hospitalizacjami, wykorzystaniem zasobów medycznych, zdarzeniami niepożądanymi. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ i dane z aktualnego obwieszczenia MZ. Dane w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto w oparciu dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL). W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

[REDACTED]

Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Entresto® (sakubitryl/walsartan) finansowaniem w ramach refundacji aptecznej, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Entresto®:

- 24 mg/26 mg tabletki powlekane, 28 szt.,
- 49 mg/51 mg tabletki powlekane, 56 szt.,
- 97 mg/103 mg tabletki powlekane, 56 szt.

1.2 Komparatory

W analizie oceniono efektywność kosztów sakubitryl/walsartan stosowanego jako terapia dodana do optymalnego leczenia farmakologicznego w porównaniu do optymalnego leczenia farmakologicznego z ACEi. Wybór komparatora dla sakubitryl/walsartan wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Entresto]. Definicje optymalnego leczenia farmakologicznego ustalono w oparciu o praktykę kliniczną, dane przekazane przez wnioskodawcę i opinie ekspertów klinicznych (patrz rozdział 2.4.4).

1.3 Populacja

Zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem populacja zawarta w CEA obejmuje dorosłych pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

Charakterystyka grupy pacjentów w momencie włączenia do modelu jest oparta na wyjściowej charakterystyce populacji w badaniu PARADIGM-HF.

Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet). Charakterystykę pacjentów podsumowano w poniższej tabeli.

Tab. 1. Podstawowa charakterystyka pacjentów.

██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████

*Przed włączeniem do badania

NYHA - *New York Heart Association*; ACEi - Inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitor*); ARB - antagonist receptoru angiotensyny (ang. *angiotensin-receptor blocker*); SBP - ciśnienie skurczowe (ang. *systolic blood pressure*); eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*)

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów. Wynikiem skuteczności będącym przedmiotem zainteresowania są lata życia skorygowane o jakość (QALY), przy czym ostateczne wyniki wyraża się w postaci kosztu przyrostowego na QALY uzyskanego w horyzoncie czasowym modelu; tj. inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*).

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont analizy. Jest to odpowiednia skala czasowa, biorąc pod uwagę, że HFrEF jest chorobą trwającą całe życie pacjenta. Czas trwania cyklu (1 miesiąc) został dobrany tak, aby odpowiadał czasowi trwania cykli leczenia stosowanych w badaniu PARADIGM-HF, będącym kluczowym źródłem danych dla modelu.

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy [AOTMiT 2016]:

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

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany $t = 0$) wartość (PV , ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r (np. $r = 5\%$) przyjęto:

$$PV = c_T * (1 + r)^{-T}$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów i do innych stóp dyskontowych.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Entresto®:

- 24 mg/26 mg tabletki powlekane, 28 szt.,
- 49 mg/51 mg tabletki powlekane, 56 szt.,
- 97 mg/103 mg tabletki powlekane, 56 szt.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 roku, produkt leczniczy Entresto® nie jest obecnie refundowany.

Analiza kliniczna wykazała wyższość sakubitryl/walsartan (Entresto®) względem technologii opcjonalnych uwzględnionych w analizie. Nie zachodzą zatem okoliczności art. 13 ust. 3 [Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Dla dwóch prezentacji leku zawierających 56 tabletek w opakowaniu wnioskowana jest refundacja sakubitryl/walsartan w leczeniu HFrEF w ramach refundacji aptecznej:

- [Redacted]

Dla prezentacji leku zawierającej 28 tabletek w opakowaniu wnioskowana jest refundacja sakubitryl/walsartan w leczeniu HFrEF w ramach refundacji aptecznej:

- [Redacted]

Ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w ustawie refundacyjnej tj. art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2, wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach analizy klinicznej wnioskowana jest refundacja sakubitryl/walsartan w ramach nowej grupy limitowej.

Zestawienie cen wnioskowanej prezentacji preparatu Entresto® przedstawiono w [REDACTED].

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Entresto®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 175 926 PLN/QALY.

Ceny progowe szacowano w oparciu o wartości ICUR. Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu „Results” w załączonym modelu ekonomicznym (arkusz MS Excel). Ze względu na fakt, że wnioskowana jest refundacja sakubitryl/walsartan w ramach nowej grupy limitowej, w której podstawą limitu będzie wnioskowany preparat Entresto® 97 mg/103 mg tabletki powlekane, 56 szt., w celu obliczenia cen progowych wykorzystano makro umożliwiające przeprowadzenie analizy warunkowej bazujące na poleceniu szukaj wyniku.

Ze względu na wykorzystanie makra oraz złożoność obliczeń do ustalenia ceny progowej wnioskowanej technologii (Entresto®) wykorzystano zaokrągloną wysokość progu równą 175 900 PLN/QALY.

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

Pogorszenie funkcji serca u pacjentów z HFrEF jest przewlekłe i postępujące; w związku z tym leczenie ma na celu zapobieganie lub spowolnienie pogarszania się niewydolności serca w celu zmniejszenia śmiertelności, hospitalizacji i objawów:

- *NICE clinical guideline 108 ("Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care")* podsumowuje obciążenie związane z niewydolnością serca pod względem zmniejszenia przeżywalności, zwiększonej liczby hospitalizacji i niekorzystnego wpływu HF na jakość życia;
- Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca stwierdzają, że *"poprawa objawów (...) jest jednym z dwóch głównych celów leczenia HF (drugim jest zmniejszenie zachorowalności, w tym liczby hospitalizacji i śmiertelności)"*;
- Wytyczne SIGN stwierdzają, że *"celem leczenia jest zapobieganie postępowi choroby, a tym samym zmniejszenie objawów, liczby przyjęć do szpitala i śmiertelności"*.

Model ekonomiczny został zatem opracowany w celu przewidywania następujących aspektów CHF w czasie:

- śmiertelność (CV i non-CV),
- hospitalizacja (i działania niepożądane),
- jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL).

2.2 Opis modelu

W niniejszej analizie wykorzystano model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez Wnioskodawcę. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych.

Model ekonomiczny został skonstruowany w programie MS Excel®. Podejście oparte na modelu (w przeciwieństwie do analizy wewnątrz badania) zostało wybrane przede wszystkim dlatego, że oczekuje się, iż koszty i korzyści ze stosowania sakubitrylu/walsartanu (w stosunku do ACEi) wykrócą poza ramy czasowe dostępnej obserwacji z badania PARADIGM-HF.

Model ekonomiczny jest skonstruowany jako dwustanowy model Markowa (ze stanami zdrowia zdefiniowanymi jako żywy i martwy), z modelami regresji używanymi do przewidywania zdarzeń w ramach „żywego” stanu zdrowia. Określamy tę strukturę jako model kohortowy oparty na regresji: analiza regresji jest stosowana do przewidywania zdarzeń i wyników dla każdego ramienia modelu w modelowanym horyzoncie czasowym.

- Śmiertelność CV została oszacowana przy użyciu parametrycznych krzywych przeżycia (patrz 2.2.2);

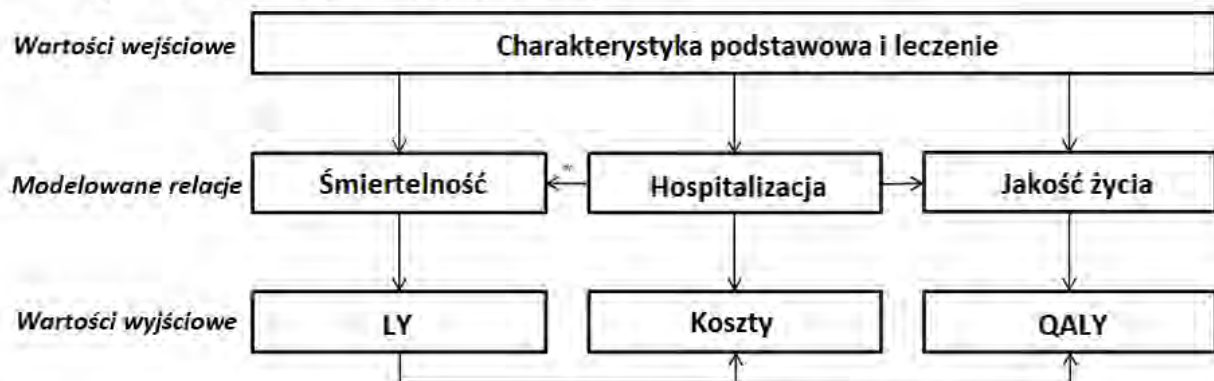
- Wskaźniki hospitalizacji zostały oszacowane przy użyciu ujemnego dwumianowego modelu regresji (patrz 2.2.3);
- HRQL oszacowano jako analizę podłużną wartości EQ-5D przy użyciu modelu regresji z efektem mieszanym (patrz 2.2.4).

Dyskusja na temat podejścia do oceny ekonomicznej w CHF na poziomie kohorty i pacjenta została przedstawiona w punkcie 2.2.1.

Śmiertelność z przyczyn innych niż CV oszacowano na podstawie krajowych tablic życia skorygowanych w celu usunięcia śmiertelności z powodu CV. Śmiertelność z powodu wszystkich przyczyn, modelowana przy użyciu danych z badania PARADIGM-HF, została uwzględniona w analizie scenariuszy. Częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych w badaniu PARADIGM-HF była ogólnie niska i stosunkowo podobna we wszystkich ramionach badania (choć wykazano niewielkie statystycznie istotne różnice w częstości występowania zdarzeń pomiędzy ramionami, zwłaszcza w przypadku niedociśnienia, z większą częstością obserwowaną w ramieniu sakubitrilu/walsartanu). Niedociśnienie, kaszel, obrzęk naczynioruchowy, podwyższony poziom potasu w surowicy i podwyższony poziom kreatyniny w surowicy zostały włączone do analizy dla jej kompletności (patrz 2.2.3).

Model jest adaptacją struktury wykorzystanej w TA267, a następnie przedstawionej przez Griffiths 2014. Podobny model został również zastosowany przez Banka 2013 w badaniu dotyczącym inkrementalnej efektywności kosztowej terapii medycznych ukierunkowanych na HF. Inne modele kohortowe zbudowane wokół hospitalizacji były również brane pod uwagę we wcześniej opublikowanych ocenach ekonomicznych interwencji farmakologicznych w HF. Na Rys. 1 przedstawiono schemat modelu.

Rys. 1 Schemat modelu ekonomicznego.



*Nie jest jednoznacznie modelowany, zakłada się, że związek jest domyślny w danych dotyczących śmiertelności

- Koszty hospitalizacji i jakość życia (wyniki indeksu EQ-5D) są szacowane na podstawie danych PARADIGM-HF przy użyciu:
 - ramienia leczenia,
 - charakterystyki podstawowej populacji,
 - wskaźnika hospitalizacji,
 - wskaźników AE;

- Śmiertelność CV jest szacowana na podstawie danych PARADIGM-HF przy użyciu:
 - ramienia leczenia,
 - charakterystyki podstawowej populacji,
 - wpływ wskaźnika hospitalizacji i AE na śmiertelność z powodu CV jest domyślnie zawarty w danych z badania; uznano, że dalsze modelowanie związku przyczynowego między wskaźnikiem hospitalizacji/AE a śmiertelnością z powodu CV wiązałoby się z ryzykiem podwójnego liczenia tych zdarzeń;
- Śmiertelność z przyczyn innych niż CV jest szacowana przy użyciu krajowych tablic życia i zależy od wieku i płci;
- Współczynniki AE są szacowane na podstawie danych PARADIGM-HF, przy założeniu stałego współczynnika.

Jednomiesięczna długość cyklu została wybrana jako najkrótsza długość cyklu uznana za praktyczną, biorąc pod uwagę częstotliwość gromadzenia danych w ramach badania oraz horyzont czasowy obejmujący całe życie. Taką długość cyklu przyjęto również w badaniu TA267 oraz w wielu wcześniej opublikowanych ocenach ekonomicznych dotyczących HF.

W swoim przeglądzie wytycznych dotyczących dobrych praktyk w zakresie modelowania decyzyjno-analitycznego w ocenie technologii medycznych, Philips i wsp. stwierdzają, że należy uwzględnić korektę połowy cyklu "w celu dostosowania do ukrytej tendencji założenia, że przejścia występują na końcu lub na początku cyklu"; jako taka, korekta połowy cyklu została wdrożona przy użyciu metody tabeli życia.

Jako źródło danych klinicznych w modelu wykorzystano dane pochodzące z badania PARADIGM-HF (badania bezpośrednio porównujące sakubitryl/walsartan z ACEi). Głównym źródłem wartości użyteczności było badanie PARADIGM-HF (wykorzystano wartości użyteczności uzyskane na podstawie kwestionariusza EQ-5D). Dane EQ-5D były kompletowane w odstępach jednomiesięcznych. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia) i dane z obwieszczenia MZ.

W analizie podstawowej nie uwzględniano przerwania leczenia. Parametr ten był testowany w ramach analizy wrażliwości.

2.2.1 Podejście do oceny

Chociaż model jest oparty na kohorcie, zauważa się, że mogą istnieć nieliniowości i heterogeniczność między pacjentami. Aby rozwiązać te problemy, model jest uruchamiany raz przy użyciu podstawowej charakterystyki każdego pacjenta. W praktyce oznacza to, że model jest uruchamiany przy użyciu charakterystyki - i związanego z nią ryzyka - każdego pacjenta po kolei, a uzyskane wyniki są rejestrowane. Wyniki są uzyskiwane dla kohorty jako całości poprzez uśrednienie dla całej grupy pacjentów. Wyniki dla podgrup są uzyskiwane poprzez uśrednienie wyników tylko dla pacjentów należących do danej podgrupy.

NICE Decision Support Unit szczegółowo opisuje sytuacje, w których podejścia symulacyjne na poziomie pacjenta są korzystne w porównaniu ze symulacjami opartymi na kohorcie. Najbardziej bezpośrednio istotne kwestie w kontekście obecnej oceny to:

- 1) modelowanie nieliniowości w odniesieniu do heterogenicznych cech pacjenta,
- 2) gdy przepływ pacjentów jest określony przez czas od ostatniego zdarzenia lub historię poprzednich zdarzeń,
- 3) uniknięcie ograniczeń związanych z zastosowaniem dyskretnego przedziału czasowego.

Ustalono, że podejście na poziomie pacjenta nie jest konieczne dla tego problemu decyzyjnego.

2.2.2 Śmiertelność

W scenariuszu podstawowym śmiertelność z powodu CV jest modelowana przy użyciu parametrycznych krzywych przeżycia uzyskanych z danych badania PARADIGM-HF; śmiertelność niezwiązana z CV jest oparta na tablicach życia dotyczących śmiertelności z powodu wszystkich przyczyn, skorygowanych (przy użyciu tablic życia dotyczących przyczyn) w celu usunięcia śmiertelności z powodu CV. Przewidywana śmiertelność z powodu CV jest oparta na:

- ramieniu leczenia,
- charakterystyce podstawowej populacji,
- czasie od randomizacji.

Śmiertelność z powodu CV jest składową pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego i jest głównym czynnikiem powodującym śmiertelność w badaniu PARADIGM-HF - 81% zgonów było spowodowanych przyczynami sercowo-naczyniowymi.

Różnica w śmiertelności z przyczyn innych niż wirusowe pomiędzy ramionami badania nie jest istotna statystycznie; w szczególności sakubitryl/walsartan nie był związany z żadnym wzrostem wskaźnika śmiertelności z przyczyn innych niż wirusowe podczas ograniczonego okresu obserwacji w badaniu PARADIGM-HF. Śmiertelność niezwiązaną z CV modelowano z wykorzystaniem danych zewnętrznych, ponieważ:

- można oczekiwać, że śmiertelność populacji będzie różna w różnych krajach,
- tabele życia prawdopodobnie lepiej odzwierciedlają sposób, w jaki śmiertelność wzrasta wraz z wiekiem pacjentów; w szczególności oczekuje się, że śmiertelność będzie rosła w coraz szybszym tempie.

Należy zauważyć, że to założenie modelowania opiera się na tym, że stan zdrowia pacjentów z niewydolnością serca w zakresie chorób innych niż sercowo-naczyniowe jest podobny do stanu zdrowia ich odpowiedników w populacji ogólnej, dobranych pod względem wieku i płci. Ponieważ populacja chorych z niewydolnością serca jest populacją o dużej liczbie chorób współistniejących, można oczekiwać, że śmiertelność z przyczyn pozasercowych będzie wyższa niż w populacji ogólnej. W związku z tym w analizie scenariuszy zastosowano standaryzowane współczynniki umieralności (SMR), aby zbadać wpływ zwiększonej

umieralności niezwiązanej z chorobami układu krążenia. Śmiertelność z powodu wszystkich przyczyn modelowana przy użyciu parametrycznych krzywych przeżycia uzyskanych z badania PARADIGM-HF jest również włączona do analizy scenariuszowej.

Do ekstrapolacji śmiertelności z powodu CV wybrano najbardziej konserwatywny parametryczny rozkład przeżycia (Gompertz) (patrz 2.4.4).

2.2.3 Hospitalizacja i zdarzenia niepożądane

Chociaż hospitalizacja z powodu HF jest składową pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w badaniu PARADIGM-HF (sakubitryl/walsartan był związany ze skróceniem czasu do pierwszej hospitalizacji z powodu HF (HR: 0,79; $p < 0,0001$)), sakubitryl/walsartan był również związany ze statystycznie istotnym zmniejszeniem częstości hospitalizacji z przyczyn innych niż HF (wskaźnik: 0,88; $p = 0,002$). Zastosowanie hospitalizacji z powodu wszystkich przyczyn zostało zatem uznane za właściwe. Należy zauważyć, że hospitalizacja z wszystkich przyczyn była również modelowana w ocenie ekonomicznej iwabradyny, przedstawionej przez producenta jako część TA267.

Hospitalizacja z wszystkich przyczyn jest modelowana przy użyciu negatywnej regresji dwumianowej uzyskanej z danych PARADIGM-HF. Przewidywane wskaźniki hospitalizacji są oparte na:

- ramieniu leczenia,
- charakterystyce podstawowej populacji.

W ocenie podano całkowitą liczbę hospitalizacji z powodu HF, hospitalizacji z powodu CV i hospitalizacji z powodu wszystkich przyczyn, zakładając dla uproszczenia, że stały odsetek hospitalizacji z powodu wszystkich przyczyn mieści się w każdej kategorii hospitalizacji.

Chociaż oczekuje się, że hospitalizacja będzie obejmować koszty poważnych działań niepożądanych, koszty mniej poważnych działań niepożądanych są również rozpatrywane niezależnie. Włączono wszystkie AE zgłoszone w badaniu PARADIGM-HF: niedociśnienie, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy, podwyższone stężenie potasu w surowicy, kaszel i obrzęk naczynioruchowy. Modelowano je w sposób uproszczony, zakładając stałą częstość dla każdego z nich. Uproszczone podejście zostało uznane za właściwe, ponieważ uwzględnione działania niepożądane mają niski koszt, niską częstość występowania i ograniczony wpływ na HRQoL, a zatem nie są głównym czynnikiem determinującym efektywność kosztową.

2.2.4 Jakość życia związana ze zdrowiem

Wartości użyteczności są zwykle przypisane do modelowych stanów zdrowia, przy czym (na przykład) EQ-5D zmienia się, gdy pacjenci doświadczają progresji choroby lub przechodzą między stanami zdrowia. Możliwość modelowania progresji EQ-5D za pomocą klasy NYHA została zbadana, ale odrzucona.

W tej analizie HRQoL jest modelowana przy użyciu modelu z efektem mieszanym, uzyskanym z danych EQ-5D na poziomie pacjenta. Przewidywana EQ-5D jest oparta na:

- ramieniu leczenia,

- charakterystyce wyjściowej (w tym wyjściowa EQ-5D),
- hospitalizacji,
- AE,
- czasie od randomizacji.

Dekrement użyteczności dotyczy pacjentów doświadczających hospitalizacji lub działań niepożądanych i jako takie podejście nie różni się praktycznie od modeli Markowa, które definiują stany zdrowotne w zależności od hospitalizacji (Levy 2001, Yao 2008).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rys. 2 Założenia dotyczące HRQoL w czasie u żywych pacjentów (ilustracja).



W celu zbadania niepewności związanej z tymi długoterminowymi założeniami rozważono kilka alternatywnych scenariuszy.

2.3 Źródła danych

2.3.1 PARADIGM-HF

PARADIGM-HF stanowi główne źródło dowodów dla modelu ekonomicznego. Tab. 4 zawiera podsumowanie badania PARADIGM-HF. Projekt badania, charakterystyka wyjściowa, wyniki główne i wpływ sakubitrylu/walsartanu na wykorzystanie zasobów zostały wcześniej opublikowane (PARADIGM-HF, PARADIGM-HF B, PARADIGM-HF C, Packer 2015).

Tab. 4 Podsumowanie badania PARADIGM-HF.

	PARADIGM-HF
Cel badania	<p>Pierwszorzędowy: Sprawdzenie, czy sakubitryl/walsartan jest lepszy od enalaprylu w opóźnieniu czasu do wystąpienia pierwszego złożonego punktu końcowego, zdefiniowanego jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu HF, u pacjentów z CHF (klasa II-IV wg NYHA) i zmniejszoną frakcją wyrzutową.</p> <p>Wtórne: Badanie, czy sakubitryl/walsartan:</p> <ul style="list-style-type: none"> poprawia kliniczną sumaryczną ocenę objawów HF i ograniczeń fizycznych (ocenianych przez KCCQ) po 8 miesiącach w porównaniu z enalaprylem, przewyższa enalapryl w opóźnieniu czasu do wystąpienia śmiertelności ze wszystkich przyczyn, jest lepszy od enalaprylu w opóźnieniu czasu do wystąpienia nowego AF, jest lepszy od enalaprylu w opóźnieniu czasu do pierwszego wystąpienia (1) 50% spadku eGFR w stosunku do wartości wyjściowej, (2) >30 ml/min/1,73 m² spadku eGFR w stosunku do wartości wyjściowej do wartości poniżej 60 ml/min/1,73 m², lub (3) osiągnięcia ESRD.
Lokalizacja	<p>985 ośrodków w 47 krajach</p> <ul style="list-style-type: none"> 49 ośrodków i 242 pacjentów w Wielkiej Brytanii

Projekt	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe grupy, aktywnie kontrolowane, dwuramienne badanie oparte na zdarzeniach. Badanie składało się z czterech faz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>screening</i>, • faza <i>run-in</i> enalaprylu: czas trwania 2 tygodnie, pacjenci zostali przestawieni z dotychczasowych leków (tj. ACEi lub ARB) na leczenie enalaprylem (pacjenci byli zaślepieni) metodą pojedynczej ślepej próby (10 mg, 2x dziennie), • następnie przeprowadzono fazę <i>run-in</i> z zastosowaniem sakubitrylu/walsartanu: leczenie sakubitrylem/walsartanem metodą pojedynczo ślepej próby (pacjenci byli zaślepieni) przez 4 do 6 tygodni w dawce 100 mg 2x dziennie, którą zwiększono do 200 mg, 2x dziennie. <p>Obie fazy badania były sekwencyjne, z tylko krótką (około 36 godzin) fazą wyplukiwania, i obie obejmowały wszystkich kwalifikujących się pacjentów. Ta sekwencyjna konstrukcja została wybrana, aby w badaniu można było porównać pacjentów tolerujących zarówno ACEi, jak i sakubitryl/walsartan.</p> <ul style="list-style-type: none"> • główna, podwójnie ślepa, randomizowana faza leczenia: uczestnicy badania byli randomizowani do podawania sakubitrylu/walsartanu (200 mg, 2x dziennie) lub enalaprylu (10 mg, 2x dziennie).
Czas trwania badania	<p>Wszyscy randomizowani pacjenci mieli pozostać w badaniu do momentu, gdy u 2 410 pacjentów wystąpi zgon z powodu CV lub hospitalizacja z powodu HF.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana czasu trwania fazy <i>run-in</i> enalaprylu: 15 dni; • Mediana czasu trwania fazy <i>run-in</i> sakubitrylu/walsartanu: 29 dni; • Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 27 miesięcy (brak istotnych różnic między grupami).
Interwencja i komparator	<p>Główna faza leczenia z podwójnie ślepa próbą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sakubitryl/walsartan, 200 mg, 2x dziennie (n=4 187), • Enalapryl, 10 mg, 2x dziennie (n=4 212)
Dozwolone i niedozwolone leki towarzyszące	<p>Pacjenci mieli informować personel ośrodka badawczego o wszelkich zmianach w lekach towarzyszących.</p> <p>Leki ACEi/ARB stosowane przez pacjenta przed badaniem zostały zastąpione lekami stosowanymi w badaniu. Surowo zabronione było stosowanie ACEi lub ARB w trybie <i>open-label</i>.</p> <p>Obowiązywał optymalny schemat medyczny leków. Obejmował on indywidualnie zoptymalizowaną dawkę BB (tj. dawkę maksymalnie tolerowaną) w stabilnej dawce przez ≥ 4 tygodnie przed przystąpieniem do badania, o ile nie była ona przeciwwskazana lub nie była tolerowana.</p> <p>Zachęcano do stosowania MRA zgodnie z lokalnymi wytycznymi i w miarę tolerancji.</p> <p>U samodzielnie zidentyfikowanych pacjentów rasy czarnej należało rozważyć zastosowanie dinitratu izosorbidu/hydralazyny chlorowodoru. Poziomy dawek tych leków modyfikujących przebieg choroby w tle miały być utrzymywane na stałym poziomie przez cały czas trwania badania, jeśli to możliwe.</p> <p>Inhibitory PDE-5 i wszelkie leki, o których wiadomo, że podnoszą poziom potasu, miały być stosowane z ostrożnością.</p> <p>Jednoczesne podawanie sakubitrylu/walsartanu z nesiritidem i azotanami i.v. nie było badane, a jeśli takie leczenie było konieczne, należało uważnie monitorować ciśnienie krwi.</p> <p>Zabroniono stosowania środków sekwestrujących kwasy żółciowe, takich jak cholestyramina i kolesipol.</p>
Ocena	<p>Wszystkie poniższe zdarzenia, które potencjalnie mogły spełniać kryteria pierwszorzędowych lub drugorzędowych punktów końcowych, były oceniane w trakcie badania, w tym w aktywnym okresie <i>run-in</i>, i zgłaszane do <i>Endpoint Adjudication Committee</i> w celu ich oceny (co odbywało się w sposób zaślepiony):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wszystkie zdarzenia związane ze zgonem, • nieplanowana hospitalizacja z powodu HF, • MI nie powodujący zgonu (nieplanowane hospitalizacje z powodu potencjalnego niedokrwienia mięśnia sercowego były oceniane w celu zidentyfikowania nieśmiertelnych zdarzeń MI), • udar mózgu bez skutku śmiertelnego, • nagły zgon po resuscytacji (udana resuscytacja po zatrzymaniu krążenia), • nowo pojawiające się AF, • dysfunkcja nerek.

	<p>Komitet ds. Orzekania o Punktach Końcowych był odpowiedzialny za klasyfikację wszystkich zdarzeń związanych ze zgonem oraz za określenie, czy wstępnie określone kryteria punktów końcowych zostały spełnione dla zdarzeń niepowodujących zgonu. Ośrodki zostały poinstruowane, aby przyjąć konserwatywne podejście podczas zgłaszania punktów końcowych; jeśli badacz podejrzewał, że punkt końcowy mógł wystąpić, zalecono mu zgłoszenie zdarzenia do Komitetu ds. Orzekania o Punktach Końcowych w celu ostatecznego ustalenia.</p> <p>Kategoryczne nerkowe punkty końcowe zostały obliczone i potwierdzone przez dwa standaryzowane pomiary kreatyniny w surowicy w odstępie co najmniej jednego miesiąca i analizowane przez centralne laboratorium.</p>
Pierwszorzędowy punkt końcowy (w tym metody punktacji i terminy ocen)	Złożony z: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca, oceniane podczas każdej wizyty w badaniu (0 tygodni, 2, 4 i 8 tygodni, 4 miesiące, a następnie co 4 miesiące)
Drugorzędowe punkty końcowe (w tym metody punktacji i terminy ocen)	<p>Drugorzędowymi punktami końcowymi były:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, oceniany podczas wszystkich wizyt w badaniu, • zmiana od wartości wyjściowej do 8 miesięcy w podsumowaniu klinicznym KCCQ (w skali od 0 do 100, gdzie wyższe wyniki wskazują na mniej objawów i ograniczeń fizycznych związanych z HF). Punktację KCCQ oceniano na wizycie wyjściowej/rejestracyjnej (wizyta 5/777), po czterech, ośmiu i 12 miesiącach (wizyty 8, 9 i 10), po 24 i 36 miesiącach (wizyty 14 i 17) oraz na wizycie kończącej badanie (wizyta 778), • czas do pojawienia się nowego AF, oceniany podczas wszystkich wizyt, • czas do pierwszego wystąpienia pogorszenia funkcji nerek (które zdefiniowano jako ESRD lub jako spadek eGFR o co najmniej 50% lub spadek o ponad 30 ml/min/1,73 m² od randomizacji do <60 ml/min/1,73 m²). Określono to na podstawie pomiarów eGFR, wykonywanych na początku, a następnie co 12 miesięcy i na wizycie kończącej badania.

AF - migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*); CHF - przewlekła niewydolność serca (ang. *chronic heart failure*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*); NYHA - *New York Heart Association*; KCCQ - kwestionariusz oceny kardiomiopatii Kansas City (ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*); ESRD - schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end-stage renal disease*); ACEi - inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitor*); ARB - antagonist receptoru angiotensyny (ang. *angiotensin-receptor blocker*); BB - beta-bloker (ang. *beta-blocker*); PDE-5 - Inhibitory fosfodiesterazy typu 5; i.v. - dożylny (ang. *intravenous*); MI - zawał serca (ang. *myocardial infarction*); MRA - antagonist receptoru mineralokortykoidowego (ang. *mineralocorticoid receptor antagonist*)

2.3.2 Opinie ekspertów

Zasięgnięto opinii ekspertów w celu zapewnienia walidacji proponowanych metod, modeli statystycznych i dostarczenia szacunków wykorzystania zasobów. Program komitetów doradczych przedstawiono w Tab. 5. Przeprowadzono dalsze wywiady telefoniczne z uczestnikami rady doradczej w celu walidacji modeli statystycznych i przedstawienia modyfikacji wprowadzonych do oceny ekonomicznej. Ponadto w różnych jurysdykcjach przeprowadzono dalsze wywiady z zewnętrznymi ekspertami w dziedzinie ekonomii zdrowia w celu omówienia metodologicznych aspektów opracowania modelu, ale wywiady takie nie zostały wykorzystane w szacunkach parametrów lub walidacji modeli statystycznych.

Tab. 5 Program rad doradczych dotyczących modelu efektywności kosztowej sakubitrylu/walsartanu.

Nazwa w dokumencie	Data (d/m/r)	Uczestnicy zewnętrzni*	Tematy dyskusji
Rada doradcza UK 1 sakubitryl/walsartan	25/06/14	1 × kliniczny, 2 × ekonomista zdrowia	Metody modelu
Francuska rada doradcza 1 sakubitryl/walsartan	30/06/14	1 × kliniczny, 1 × ekonomista zdrowia	Metody modelu
Rada doradcza UK 2 sakubitryl/walsartan	21/10/14	2 × kliniczny, 2 × ekonomista zdrowia	Metody modelowania, walidacja modeli statystycznych, szacunki wykorzystania zasobów

Francuska rada doradcza 2 sakubitril/walsartan	23/10/14 ^a	1 x kliniczny, 1 x ekonomista zdrowia	Metody modelowania, walidacja modeli statystycznych
--	-----------------------	---------------------------------------	---

^aUczestnicy, którzy nie byli bezpośrednimi pracownikami Novartis ani bezpośrednimi pracownikami Abacus International

^bDalsza wymiana wiadomości e-mail z ekspertem klinicznym uczestniczącym we francuskich komitetach doradczych 1 i 2 ds. sakubitrilu/walsartanu dostarczyła szacunków dotyczących wykorzystania zasobów związanych z działaniami niepożądanymi we Francji.

2.4 Parametry kliniczne

2.4.1 Przegląd analiz

Analizy danych na poziomie pacjenta w ramach PARADIGM-HF zostały wykorzystane głównie do uzyskania informacji odnośnie:

- 1) Charakterystyki podstawowej populacji,
- 2) Oszacowania śmiertelności,
- 3) Oszacowania częstości hospitalizacji,
- 4) EQ-5D,
- 5) Wskaźników AE.

Analizy te zostały przeprowadzone i zgłoszone zgodnie z metodami *NICE Decision Support Unit* (DSU) tam, gdzie było to istotne (Kearns 2013, NICE DSU). Zaproponowane analizy zostały zaprojektowane tak, aby były podobne w podejściu do tych przedstawionych w ramach TA267.

Wszystkie analizy opierały się na populacji PARADIGM-HF z pełnym zestawem analiz (FAS). FAS jest populacją o pierwotnej skuteczności stosowaną w analizach dla wszystkich punktów końcowych skuteczności. Zgodnie z zasadą *intent-to-treat*, pacjenci są analizowani zgodnie z leczeniem, do którego zostali przypisani podczas randomizacji. Jednakże pacjenci, którzy nie kwalifikowali się do randomizacji, ale zostali przypadkowo randomizowani do badania i nie otrzymywali badanych leków, zostali wyłączeni z FAS. Dalsze wyłączenia z FAS były uzasadnione tylko w wyjątkowych okolicznościach (np. poważne naruszenia zasad dobrej praktyki klinicznej [GCP]). W sumie 43 uczestników ze zbioru randomizowanego (n=8 442) zostało wykluczonych (6 nie poddało się ważnej randomizacji, 37 zostało wykluczonych z powodu naruszeń GCP), aby utworzyć FAS (n=8 399).

2.4.2 Ogół analiz

W badaniu PARADIGM-HF C autorzy porównują charakterystykę wyjściową PARADIGM-HF z innymi badaniami w populacjach HFREF; autorzy stwierdzają, że podstawowe dane demograficzne w PARADIGM-HF nie różnią się od danych ze starszych badań, takich jak SOLVD-T. Jednak większość pacjentów w PARADIGM-HF otrzymuje obecnie leki modyfikujące przebieg choroby, w tym BB i antagonistów receptora mineralokortykoidowego. PARADIGM-HF można zatem uznać za reprezentatywne dla innych badań klinicznych w HFREF.

W badaniu PARADIGM-HF wstępnie określono analizę podgrup na podstawie regionu i nie zaobserwowano dowodów na interakcję między regionem a efektem leczenia (p=0,81 dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych). Kwestia możliwości uogólnienia została podniesiona w trakcie badania TA267 dla iwabradyny, jednak grupa ds. przeglądu dowodów

zgodziła się, że chociaż kohorta pacjentów nie była reprezentatywna dla populacji z niewydolnością serca w Wielkiej Brytanii, to wykorzystanie danych spoza badania głównego może spowodować uzyskanie niewiarygodnych wyników.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Tab. 6. Porównanie charakterystyki wyjściowej PARADIGM-HF (PARADIGM-HF C), UK National Heart Failure Audit (BNHF) i Hull Heart Failure Clinic (Dierckx 2015).

	PARADIGM-HF C	BNHF	Hull Heart Failure Clinic
*Przed włączeniem do badania	■	■	■
† Przy pierwszym przyjęciu do szpitala	■	■	■
§ Recepta przy wypisie	■	■	■
¶ Wśród pacjentów z LVSD	■	■	■
‡ Do 85. roku życia	■	■	■
NYHA	■	■	■
ACEi	■	■	■
ARB	■	■	■
SBP	■	■	■
eGFR	■	■	■
LVSD	■	■	■

*Przed włączeniem do badania

† Przy pierwszym przyjęciu do szpitala

§ Recepta przy wypisie

¶ Wśród pacjentów z LVSD

‡ Do 85. roku życia

NYHA - *New York Heart Association*; ACEi - Inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitor*);

ARB - antagonist receptoru angiotensyny (ang. *angiotensin-receptor blocker*); SBP - ciśnienie skurczowe (ang. *systolic blood pressure*);

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*); LVSD - dysfunkcja skurczowa lewej komory (ang. *Left Ventricular Systolic Dysfunction*)

█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█

†Europa Zachodnia i inne obejmuje: Belgię, Danię, Finlandię, Francję, Niemcy, Islandię, , Włochy, Holandię, Portugalia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania, Izrael i Republika Południowej Afryki;

‡Europa Środkowa obejmuje: Bułgarię, Czechi, Estonię, Węgry, Łotwę, Litwę, Polskę, Republikę Słowacji, Rumunię, Rosję, Turcję;

CRT - terapia resynchronizująca serca (ang. *cardiac resynchronization therapy*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); ACEi - inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitor*); ARB - antagonist receptor angiotensyny (ang. *angiotensin-receptor blocker*); N - liczba pacjentów; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); NYHA - *New York Heart Association*

2.4.4 Standardowa terapia

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

Porównanie pomiędzy PARADIGM-HF, *National Heart Failure Audit* i *Hull Heart Failure Clinic* (przedstawione w podrozdziale 2.4.2) sugeruje, że stosowanie beta-blokerów w PARADIGM-HF może być zasadniczo reprezentatywne dla praktyki klinicznej, chociaż dane dotyczące stosowania innych terapii podstawowych nie są dostępne w tych źródłach.

Tab. 8 Stosowanie terapii w tle na początku badania PARADIGM-HF (n=8 442).

██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
████████████████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
████████████████████	████████████████████
████████████████████	████████████████████

2.4.5 Śmiertelność CV

Do wygenerowania modeli przeżycia w zakresie śmiertelności CV zastosowano podejście wieloczynnikowej regresji parametrycznej, aby:

- przedstawić względny efekt leczenia sakubitrylem/walsartanem,
- dostarczyć wyniki efektywności kosztowej odpowiednie dla licencjonowanego wskazania i umożliwienia zbadania podgrup pacjentów,
- ekstrapolować poza badaniem PARADIGM-HF.

Opis podejścia i założeń znajduje się w punkcie 2.2.2. Inne zdarzenia śmiertelne niezwiązane z CV oraz inne przypadki wyjścia z badania uznano za zdarzenia cenzurowane. Oszacowano alternatywne rozkłady parametryczne, a wybór modelu opierał się głównie na biologicznej wiarygodności uzyskanej ekstrapolacji (potwierdzonej przez ekspertów klinicznych).

2.4.5.1 Założenie proporcjonalnych zagrożeń

W celu określenia przydatności założenia proporcjonalnych zagrożeń¹ dokonano przeglądu wykresów logarytmicznych skumulowanego zagrożenia (Rys. 3). Wyniki wykreślenia logarytmicznego skumulowanego zagrożenia uznano za stosunkowo równoległe, dlatego też uznano, że założenie proporcjonalnych zagrożeń jest rozsądne. We wszystkich kolejnych analizach założono pojedynczy model śmiertelności z powodu CV (w tym efekt leczenia dla sakubitrylu/walsartanu).

¹Modelowanie różnic pomiędzy sakubitrylem/walsartanem a ACEi można osiągnąć stosując dwa podstawowe podejścia opisane przez Latimer 1998:

- 1) Podejście 1: Oszacowanie dwóch oddzielnych modeli statystycznych dla ramion ACEi i sakubitrylu/walsartanu
 - a. To podejście nie narzuca założeń takich jak proporcjonalne zagrożenia i może potencjalnie prowadzić do bardziej dokładnych przewidywań częstości zdarzeń w każdym ramieniu,
 - b. Wyniki tej analizy są jednak trudniejsze do zinterpretowania; w modelu nie ma "efektu leczenia", który można by zróżnicować, lecz zamiast tego występują współczynniki z dwóch oddzielnych modeli.
- 2) Podejście 2: Oszacowanie pojedynczego modelu statystycznego ze zmienną reprezentującą przydział do leczenia
 - a. To podejście zakłada proporcjonalne zagrożenia (Weibull, wykładniczy, Gompertz) lub proporcjonalne szanse (log-Logistyczny, lognormalny)
 - b. Podejście to znacznie ułatwia interpretację analiz wrażliwości modelu, ponieważ zmiana współczynnika ryzyka związanego z leczeniem jest zasadniczo znacznie łatwiejszym do przekazania pojęciem niż zmiana współczynników dwóch oddzielnych modeli statystycznych.

Rys. 3 Wykres log-kumulacyjny zagrożenia śmiertelnością z powodu CV w badaniu PARADIGM-HF.



Dodatkowo na Rys. 4 przedstawiono skumulowane zagrożenie, zgodnie z zaleceniami Bagust 2013. Wyniki tej analizy nie wykazały żadnych wyraźnych trendów nieliniowych, a ryzyko śmiertelności z powodu CV wydaje się być względnie stałe w trakcie obserwowanego okresu obserwacji.

Rys. 4 Skumulowane zagrożenie śmiertelnością z powodu CV w badaniu PARADIGM-HF do dnia 1260.



2.4.5.2 Wybór rozkładu

W celu ekstrapolacji poza horyzont czasowy dostępny w PARADIGM-HF opracowano parametryczny model przeżycia obejmujący czas od wartości wyjściowej² do śmierci. Oszacowano sześć alternatywnych rozkładów parametrycznych (wykładniczy, Weibull, uogólniony gamma, log-logistyczny, lognormalny, Gompertz)³.

Statystyki zbiorcze, w tym kryterium informacyjne Akaike'a (AIC) i Bayesowskie kryterium informacyjne (BIC) dla każdego rozkładu przedstawiono w Tab. 9. Różnice między rozkładami kandydującymi były niewielkie, z wyjątkiem rozkładu lognormalnego, który miał gorsze wyniki niż inne rozkłady kandydujące zarówno w miarach AIC, jak i BIC. W przypadku pozostałych rozkładów kandydujących różnica między najlepszym i najgorszym rozkładem wynosi tylko 2,5 przy zastosowaniu AIC; w związku z tym wyniki te nie zostały uznane za wystarczająco różne, aby rozróżnić rozkłady.

Tab. 9 Śmiertelność CV, statystyki zbiorcze dla alternatywnych rozkładów parametrycznych*.

* Oszacowano przy użyciu wyłącznie zmiennych dotyczących leczenia i regionu, zgodnie ze wstępnymi ustaleniami dla modeli statystycznych w analizie pierwotnej PARADIGM-HF

NICE *Decision Support Unit* ostrzega, że testy AIC i BIC opierają się jedynie na względnym dopasowaniu do obserwowanych danych i "[nie] mówią nam nic o tym, jak odpowiedni jest model parametryczny dla okresu po zakończeniu badania". DSU zalecają, że "kiedy dane dotyczące przeżycia wymagają znacznej ekstrapolacji, ważne jest, aby spróbować zatwierdzić przewidywania dokonane przez dopasowane modele za pomocą innych środków".

W związku z tym alternatywne założenia ekstrapolacji zostały przedstawione ekspertom klinicznym (komitety doradcze sakubitrylu/walsartanu UK i Francja 2; patrz 2.3) w celu określenia wiarygodności klinicznej każdego modelu przeżycia.

- Ustalono, że modele log-logistyczne i log-normalne (oba modele przyspieszonego czasu niewydolności) dały ekstrapolacje z dużymi odsetkami pacjentów żyjących w długich horyzontach czasowych. Cecha ta jest spowodowana założeniem, że śmiertelność rośnie w tempie malejącym. Modele te zostały uznane za zapewniające nierealistyczne założenia ekstrapolacji i nie były dalej rozpatrywane.

²Linia odniesienia dla fazy podwójnie ślepej próby jest zdefiniowana jako ostatni dostępny pomiar podczas fazy wprowadzania sakubitrylu/walsartanu, włączając w to czas randomizacji (wizyta ogólna 5/randomizacja)

³The NICE Decision Support Unit zaleca, aby "rozważyć modele parametryczne wykładnicze, Weibulla, Gompertza, log-logistyczne, log normalne i uogólnione Gamma"[NICE DSU 2].

- Spośród pozostałych modeli zauważono, że model Gompertza jest szczególnie odpowiedni do modelowania przeżycia ludzi, ponieważ zakłada się, że śmiertelność rośnie w tempie rosnącym.
- Eksperci kliniczni potwierdzili, że ekstrapolacja przy użyciu modelu Gompertza jest wiarygodna klinicznie.
- Zastosowanie modelu Gompertza pozwoliło uzyskać najkrótsze czasy przeżycia, a tym samym zapewnić najbardziej konserwatywne oszacowanie korzyści w zakresie śmiertelności.
- Producent iwabradyny również wybrał rozkład Gompertza do modelowania śmiertelności (Griffiths 2014, Servier Lab).

Rozkład Gompertza został zatem wybrany jako rozkład do ekstrapolacji śmiertelności CV.

2.4.5.3 Współczynniki

Równania ryzyka śmiertelności obejmują charakterystykę podstawową; włączono je, aby umożliwić oszacowanie różnych bezwzględnych wskaźników śmiertelności w oparciu o alternatywne charakterystyki pacjentów, w tym zmienne informujące o przynależności do podgrup. Założono, że względny wpływ sakubitrylu/walsartanu na śmiertelność jest taki sam w tych podgrupach pacjentów, opierając się na spostrzeżeniach z podstawowej analizy statystycznej przedstawionej przez McMurray i wsp.⁴

Możliwe współczynniki do włączenia do równania ryzyka wybrano z podgrup wymienionych *a priori* w planie analizy statystycznej (SAP) dla PARADIGM-HF [PARADIGM-HF SAP]. Tylko zmienne, które okazały się być statystycznie istotnymi predyktorami śmiertelności z powodu CV, zostały zachowane w ostatecznym modelu. W przypadku gdy zmienne ciągłe zostały skategoryzowane dla celów analizy podgrup, zachowano ciągłą wersję zmiennych. Eksperci kliniczni z komitetu doradczego sakubitrylu/walsartan UK 2 (patrz 2.3) zauważyli, że leki optymalnej terapii farmakologicznej często działają jako markery ciężkości choroby i dlatego włączenie tych zmiennych daje nieintuicyjne oszacowania wpływu na śmiertelność; jest to uznane ograniczenie przyjętego podejścia, ale zostały one zachowane na podstawie tego, że jeśli zostaną wybrane, wskazuje to na lepszą wydajność predykcyjną modelu. Wszystkie cechy są na poziomie podstawowym:

- wiek,
- płeć: mężczyzna, kobieta,
- rasa: kaukaska, czarna, azjatycka, inna,
- region: Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Europa Zachodnia, Europa Środkowa, Azja/Pacyfik i inne,
- klasa NYHA: I/II, III/IV⁵,

⁴Nominalnie istotna interakcja między klasą NYHA przy randomizacji a wpływem leczenia na pierwszorzędowy punkt końcowy (P = 0,03, bez korekty dla porównań wielokrotnych) nie była widoczna dla interakcji między klasą NYHA a wpływem na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (P = 0,76).

⁵Należy pamiętać, że pełna 4-kategorialna wersja tej zmiennej została zachowana do analizy EQ-5D.

- eGFR,
- cukrzyca: tak, nie,
- SBP,
- LVEF,
- migotanie przedsionków na podstawie EKG w V5: tak, nie,
- NT-proBNP,
- nadciśnienie tętnicze: tak, nie,
- wcześniejsze stosowanie ACEi: tak, nie,
- wcześniejsze stosowanie ARB: tak, nie,
- stosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego: tak, nie,
- czas od rozpoznania HF: ≤1 rok, 1-5 lat, >5 lat,
- wcześniejsza hospitalizacja z powodu niewydolności serca: tak, nie.

Ponadto wzięto pod uwagę inne zmienne, które producent iwabradyny przedstawił NICE jako potencjalne modyfikatory wyjściowego ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z wszystkich przyczyn, ale nie zostały wymienione powyżej [Servier Lab], a także zmienne wymienione przez ekspertów klinicznych podczas brytyjskich i francuskich posiedzeń komitetów doradczych nr 1 i 2 (patrz 2.3.2) oraz późniejszych wywiadów telefonicznych:

- stosowanie naparstnicy: tak, nie,
- leki lipidowe: tak, nie,
- częstość akcji serca bpm,
- stosowanie BB: tak, nie,
- wcześniejszy udar mózgu: tak, nie,
- sód,
- potas,
- allopurinol: tak, nie,
- aktualny palacz: tak, nie,
- etiologia niedokrwienności: tak, nie,
- podstawowe EQ-5D,
- czas trwania zespołu QRS,
- blok odnogi pęczka Hisa: tak, nie,
- wcześniejszy rak: tak, nie,
- wcześniejsza dławica piersiowa: tak, nie,

- BMI,
- skurczowe ciśnienie krwi.

Zmienne ciągłe zostały wyśrodkowane na ich średnich wartościach. Forma funkcjonalna i potencjalna obecność nieliniowości zmiennych ciągłych zostały zbadane przez wizualną inspekcję reszt martingale. Rys. 5 przedstawia wyniki tej analizy z wykorzystaniem wszystkich dostępnych obserwacji. Reszty martingale mogą zawierać się w zakresie $(-\infty, +1)$ i są wykreślone względem każdego potencjalnego ciągłego współczynnika. W celu ułatwienia interpretacji wykreślana jest lokalna krzywa regresji liniowej (LOESS). Krzywe LOESS równoległe do osi x oznaczają, że nie ma trendu w resztach w zakresie potencjalnych zmiennych, co sugeruje, że założenie liniowości jest uzasadnione. NT-proBNP i eGFR wykazywały nieliniowe trendy i w konsekwencji przyjęto logarytm naturalny tych zmiennych⁶. Czas trwania QRS wydaje się zawierać nieliniowy trend, jednak efekt ten jest spowodowany obecnością pojedynczej wartości odstającej. Wiek wykazuje pewną nieliniowość w starszym wieku, dlatego uwzględniono transformację kwadratową.

Rys. 5 Reszty Martingale i modele LOESS (linia przerywana) dla śmiertelności CV.



⁶Przekształcenia te zostały wybrane na podstawie podejścia opartego na drabinie uprawnień, w którym poszukuje się przekształceń przekształcających zmienną w zmienną o rozkładzie normalnym.

2.4.5.4 Wybór kowariancji

Region został wstępnie określony w SAP [PARADIGM-HF SAP] dla analizy pierwotnego punktu końcowego dla PARADIGM-HF i dlatego został włączony do wszystkich modeli. Żadne inne zmienne nie zostały określone *a priori* jako będące przedmiotem szczególnego zainteresowania. W pierwotnej analizie statystycznej PARADIGM-HF nie zidentyfikowano żadnych modyfikatorów efektu leczenia, dlatego nie rozważano interakcji między takimi zmiennymi a efektem leczenia sakubitrylem/walsartanem. Wykonana podstawowa procedura identyfikacji kowariantów to:

- wstępny zestaw kowariantów zidentyfikowano za pomocą eliminacji stopniowej wstecznej (z zastosowaniem wartości $p < 0,1$),
- zostało to zweryfikowane przy użyciu selekcji stopniowej (z zastosowaniem wartości $p < 0,1$),
- okresowy model statystyczny został poddany przeglądowi przez ekspertów klinicznych w radach doradczych sakubitryl/walsartan UK i Francji 2 (patrz 2.3),
 - oprócz zaproponowania alternatywnych parametrów do włączenia, eksperci kliniczni zalecili usunięcie potasu z modelu predykcyjnego ze względu na nieoczekiwane efekty kierunkowe.

2.4.5.5 Wyniki



W porównaniu z wynikami regresji Gompertza przedstawionymi przez Griffiths 2014, podstawowa różnica (oprócz włączenia takich zmiennych jak region i rasa oraz zastosowania miar ciągłych zamiast kategoriowych) polega na tym, że niektóre zmienne obecne w analizie przedstawionej przez Griffiths 2014 zostały wyłączone z modelu, w tym stosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego. W rzeczywistości wyłączenie rasy i regionu jako kowariantów w modelu doprowadziło do statystycznie istotnego efektu dla stosowania antagonisty receptora mineralokortykoidowego ($p=0,075$), gdy włączono je obok zmiennych już zidentyfikowanych, podkreślając złożony związek między regionem a podejściem do optymalnej opieki farmakologicznej.

Ostateczny model wykazał zgodność na poziomie 70% (95% CI: 68%, 71%)⁷, taką samą jak zgodność modelu śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych przedstawionego przez producenta iwabradyny [Servier Lab].

⁷Miara zgodności - lub statystyka C - jest miarą dyskryminacji modelu. W niedawnym badaniu porównującym 64 modele predykcyjne śmiertelności z wszystkich przyczyn w niewydolności serca, Rahimi i wsp. zaobserwowali miary zgodności od 0,64 do 0,89 w badaniach, które zgłosiły takie miary.

Tab. 10 Model mieszany dla EQ-5D.

† Zmienna wyśrodkowana na średniej

‡ Stały człon w regresji Gomperta

§ Parametr pomocniczy kontrolujący kształt zagrożenia podstawowego

HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); BB - beta-bloker (ang. *beta-blocker*); NYHA - *New York Heart Association*; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*)

2.4.6 Hospitalizacja

W modelu efektywności kosztowej przewidziano wskaźnik hospitalizacji z wszystkich przyczyn przy użyciu modelu regresji dwumianowej ujemnej. Obliczono liczbę hospitalizacji pomiędzy każdą zaplanowaną wizytą; zmienna ta została następnie wykorzystana jako zmienna zależna w ramach ujemnej regresji dwumianowej. Ujemny model dwumianowy był wstępnie określonym modelem stosowanym w analizie pierwotnej PARADIGM-HF dla liczby hospitalizacji i dlatego był preferowany w stosunku do alternatywnych podejść, takich jak

regresja Poissona⁸. Dane wyjściowe tego modelu dostarczają rocznych wskaźników hospitalizacji, umożliwiając ekstrapolację poza koniec badania PARADIGM-HF.

Zmienne wyjściowe brane pod uwagę przy wyborze obejmowały wszystkie wymienione w 2.4.5.3. W wyborze zmiennych współzmiennych zastosowano tę samą procedurę stopniową, którą opisano dla śmiertelności w 2.4.5.3.

Proporcja każdego typu hospitalizacji jest stosowana do oszacowania liczby hospitalizacji z powodu HF, CV (nie-HF) i nie-CV doświadczonych w horyzoncie czasowym. Zakłada się, że proporcje te są stałe w czasie. Szacunki całkowitej liczby każdego typu hospitalizacji są włączone jako wyniki modelu, aby umożliwić sprawdzenie wewnętrznej ważności względem danych PARADIGM-HF.

[Redacted content]

Tab. 11 Negatywna regresja dwumianowa dla hospitalizacji z wszystkich przyczyn.

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

⁸Negatywne modele dwumianowe są zwykle stosowane w przypadku występowania nadmiernego rozproszenia. We wszystkich modelach zaobserwowano, że parametr rozproszenia alfa jest znacząco większy od zera ($p=0,000$), dlatego też uznano, że dane są lepiej oszacowane przy użyciu negatywnego modelu dwumianowego niż modelu Poissona.

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

† Zmienna wyśrodkowana na średniej

IRR - współczynnik zachorowalności (ang. *incidence rate ratio*); SE- błąd standardowy (ang. *standard error*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); BB - beta-bloker (ang. *beta-blocker*); NYHA - *New York Heart Association*; ACEi - inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitor*)

2.4.7 Zdarzenia niepożądane

Wskaźniki AE zostały obliczone przy użyciu całkowitej liczby każdego wstępnie określonego zdarzenia związanego z bezpieczeństwem terapii [PARADIGM-HF] (niedociśnienie, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy, podwyższone stężenie potasu w surowicy, kaszel i obrzęk naczynioruchowy) i całkowitego czasu ekspozycji dla każdego z ramion sakubitrylu/walsartanu i ACEi w badaniu. Roczne wskaźniki przeliczono na miesięczne prawdopodobieństwo (zakładając stałe ryzyko) za pomocą wzoru aktuarialnego:

$$p = 1 - e^{(-rt)},$$

gdzie p to miesięczne prawdopodobieństwo, a r to roczna stawka.

Tab. 12 Określenie miesięcznych prawdopodobieństw wystąpienia AE.

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

†Absolutna liczba każdego z AE zaczerpnięta z badania PARADIGM-HF

‡Brak leczenia lub stosowanie leków przeciwhistaminowych

§Stosowanie katecholamin lub glikokortykoidów bez hospitalizacji

¶Hospitalizacja bez pogorszenia drożności dróg oddechowych

ACEi - inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitor*); N - liczba pacjentów; AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)

2.4.8 Brakujące dane w analizach statystycznych

W przypadku modelowania śmiertelności, zasady cenzurowania opisano w podrozdziale 2.4.4. W przypadku modeli śmiertelności i hospitalizacji, brakujące dane w punkcie początkowym były imputowane deterministycznie przy użyciu specyficznych dla regionu wartości średnich (zmienne ciągłe) lub median (zmienne kategoryczne). Zgodnie z pierwotnym SAP dla PARADIGM-HF, brakujące obserwacje EQ-5D były zakładane jako brakujące w sposób losowy w modelu z efektem mieszanym. Ogólnie rzecz biorąc, utrata w okresie obserwacji była bardzo mała (20 pacjentów z 8 442 pacjentów poddanych randomizacji), a ilość brakujących danych była niewielka. Uczestnicy w krajach, dla których tłumaczenia kwestionariusza EQ-5D nie były dostępne, nie wypełnili kwestionariusza EQ-5D, ale ten mechanizm uznano za losowy brak obserwacji i nie przewidywano, że doprowadzi on do błędu w wielkości efektu leczenia sakubitrylem/walsartanem w zakresie EQ-5D.

2.5 Użyteczności

Założenia dotyczące HRQoL omówiono w podrozdziale 2.2.4. Dane dotyczące HRQoL pochodziły z PARADIGM-HF; opracowano model regresji, aby zapewnić zależność pozwalającą na przewidywanie wyniku EQ-5D jako funkcji charakterystyki wyjściowej, hospitalizacji, AE i czasu od randomizacji.

Kwestionariusz EQ-5D-3L był przeprowadzany w punkcie początkowym badania dla fazy podwójnie ślepej oraz w miesiącach 4., 8., 12., 24., 36. i na zakończenie badania. Brytyjska taryfa EQ-5D opublikowana przez Dolan 1997 została zastosowana do odpowiedzi EQ-5D, niezależnie od kraju pochodzenia uczestnika, w celu wygenerowania wartości użyteczności EQ-5D dla każdego uczestnika.

Zastosowano model mieszanym w celu uwzględnienia powtarzanych pomiarów. Model jest podobny do modelu przedstawionego dla iwabradyny w TA267, jednak wpływ czasu jest modelowany bezpośrednio (a nie poprzez NYHA). Uwzględnione podstawowe zmienne obejmują te wymienione w podrozdziale 2.4.5.3. Włączenie skutków hospitalizacji (zarówno ostrej, jak i długoterminowej) oraz działań niepożądanych omówiono odpowiednio w podrozdziałach 2.5.1 i 2.5.2. Wybór kowariancji był oparty na procesie podobnym do opisanego dla śmiertelności (patrz 2.4.5.4).

W analizie pierwotnej badania PARADIGM-HF nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych modyfikatorów efektu leczenia, dlatego dla uproszczenia nie uwzględniono modyfikacji efektu leczenia w zakresie HRQoL.

2.5.1 Wpływ hospitalizacji na HRQoL

W próbie uchwycenia wpływu (zarówno krótko-, jak i długoterminowego) hospitalizacji na EQ-5D uwzględniono następujące zmienne objaśniające:

- Hospitalizacja w ciągu 30 dni przed pomiarem EQ-5D
 - Ta zmienna ma na celu uchwycenie ostrych skutków hospitalizacji,
 - To okres czasowy wizyt został wybrany jako bardziej konserwatywna alternatywa dla tej przedstawionej w TA267, w której uwzględniono hospitalizację +/- 30 dni od wizyty EQ-5D,
 - Dekrement użyteczności wygenerowany z analizy regresji jest stosowany dla cyklu modelu, w którym wystąpiła hospitalizacja;
- Hospitalizacja w okresie 30-90 dni przed pomiarem EQ-5D
 - Zmienna ta ma na celu uchwycenie wszelkich efektów długoterminowych podczas np. rehabilitacji.

Dekrement użyteczności wygenerowany z analizy regresji jest stosowany dla 2 cykli modelu następujących po cyklu, w którym wystąpiła hospitalizacja.

Efekt uwzględnienia dekrementu użyteczności dla hospitalizacji został rozważony w analizie scenariuszy.

2.5.2 Analiza porównań podłużnych EQ-5D

W celu określenia stopnia, w jakim EQ-5D zmienia się z czasem, opracowano alternatywne specyfikacje modelu mieszanego, w których uwzględniono rolę sakubitrylu/walsartanu i innych efektów na EQ-5D w czasie. W Tab. 13 przedstawiono wynikowe współczynniki z tych analiz. Model 2 pokazuje, że sakubitryl/walsartan jest związany z wyższą HRQoL po punkcie początkowym niż enalapryl ($p < 0,001$ dla różnicy). Włączenie efektów interakcji pomiędzy leczeniem a czasem sugerowało nieistotną różnicę w zmianie EQ-5D w czasie pomiędzy sakubitrylem/walsartanem a enalaprylem ($p = 0,1318$), chociaż pozostała istotna ogólna różnica pomiędzy sakubitrylem/walsartanem a enalaprylem ($p = 0,0219$). Próbowaliśmy wyjaśnić tę różnicę, włączając do modelu 4 efekty zmienne w czasie, w tym bliskość hospitalizacji i występowanie AE (model 4). Włączenia te nie zmieniły wniosków zaobserwowanych w modelu 2. Korzyści z zastosowania sakubitrylu/walsartanu w zakresie HRQoL nie można zatem wyjaśnić wyłącznie zmniejszoną liczbą hospitalizacji lub różnicami w profilu działań niepożądanych.

Tab. 13 Wyniki analizy porównań podłużnych EQ-5D w czasie.

*p < 0,1

**p < 0,01

***p < 0,001

† We wszystkich modelach kontrolowano wiek, płeć, region, klasę NYHA, częstość akcji serca, NT-proBNP, sól, BMI, cukrzycę, czas trwania niewydolności serca, etiologię niedokrwinną, poprzedni udar, obecnego palacza i EQ-5D na poziomie wyjściowym.

ACEi - inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitor*); AIC - Kryterium informacyjne Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion*); n.d. - nie dotyczy; AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)

2.5.3 Wyniki

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

Tab. 14 Model mieszany dla EQ-5D.

† Zmienna wyśrodkowana na średniej

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); NYHA - *New York Heart Association*; BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)

2.6 Struktura zużycia zasobów i koszty

W ocenie ekonomicznej uwzględniono następujące koszty:

- terapie farmakologiczne (podrozdział 2.6.1),
- hospitalizacja (podrozdział 2.6.2),
- wykorzystanie zasobów medycznych (podrozdział 2.6.3),
- zdarzenia niepożądane (podrozdział 2.6.4).

2.6.1 Terapie farmakologiczne

2.6.1.1 ACEi

W analizie scenariusza podstawowego dzienny koszt ACEi oparty jest na średnim koszcie za DDD leków należących do grupy limitowej 44.0, *Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone* (brano pod uwagę jedynie preparaty jednoskładnikowe). Koszty za DDD poszczególnych leków ważone są ich udziałem w ogólnej sprzedaży jednoskładnikowych ACEi.

Jednak większość ACEi (w tym enalapril) jako taka ma niskie koszty dzienne. Koszt terapii podstawowej w ramieniu ACEi nie jest zatem czynnikiem wpływającym na efektywność kosztową.

2.6.1.2 Sakubityryl/walsartan

2.6.1.3 Optymalne leczenie farmakologiczne

Typowe koszty leków optymalnego leczenia farmakologicznego (w tym BB i MRA) oparte są na koszcie za DDD poszczególnych substancji. Definicja optymalnego leczenia farmakologicznego, stosowanego w tej ocenie ekonomicznej, znajduje się w punkcie 2.4.4. Dzielne koszty terapii podstawowej i optymalnego leczenia farmakologicznego przedstawiono w Tab. 15 i Tab. 16.

Tab. 15 Dzielne koszty terapii podstawowej i optymalnego leczenia farmakologicznego - zgodnie z płacą minimalną obowiązującą w styczniu 2023.

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

[REDACTED]

Tab. 16 Dzielne koszty terapii podstawowej i optymalnego leczenia farmakologicznego - zgodnie z płacą minimalną obowiązującą w lipcu 2023.

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

[REDACTED]

2.6.2 Hospitalizacja

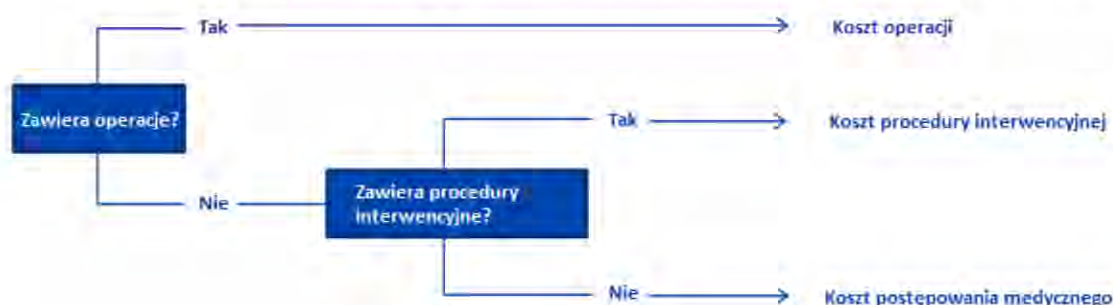
Koszty hospitalizacji pochodzą z Zarządzenia Nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2023 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne

- świadczenia wysokospecjalistyczne. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 lipca 2022 r. w sprawie rekomendacji nr 65/2022 z dnia 13 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia poszczególne koszty zostały skorygowane o współczynnik korygujący wynoszący 1,59 zł/pkt (współczynnik dla szpitalnych jednostek rozliczeniowych).

Koszty referencyjne NFZ dostarczają kosztów jednostkowych dla zdarzenia hospitalizacji, a nie kosztu na dzień; metoda ta jest uważana za dostosowaną do procesu, poprzez który opieka jest refundowana w Polsce.

Udział każdego rodzaju hospitalizacji pochodzi z PARADIGM-HF. W Polsce hospitalizacje są wyceniane według kodu JGP - hospitalizacje obejmujące zabieg chirurgiczny lub interwencyjny są wyceniane oddzielnie i obejmują koszty postępowania medycznego poniesione przed i po zabiegu. Hospitalizacje obserwowane podczas badania PARADIGM-HF są zatem wyceniane zgodnie z algorytmem przedstawionym na Rys. 6.

Rys. 6 Algorytm określający sposób rozliczania kosztów każdej hospitalizacji.



Proporcje poszczególnych rodzajów hospitalizacji przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17 Proporcje hospitalizacji będących operacjami, procedurami interwencyjnymi i samym postępowaniem medycznym.

Każdy typ hospitalizacji jest wyceniony zgodnie z hospitalizacjami zaobserwowanymi w PARADIGM-HF⁹; diagnozy zgłoszone przez lekarzy są mapowane do najbardziej odpowiednich kodów JGP, a średnia ważona jest obliczana przy użyciu liczby poszczególnych zdarzeń JGP zgłoszonej w NFZ (2020). Szczegóły dotyczące proporcji każdej diagnozy zgłoszonej przez lekarza, zaobserwowanej w PARADIGM-HF i związanych z nią kodów JGP przedstawiono w zakładkach „Costs - hospitalisation” i „Dane kosztowe Polska” modelu.

⁹Dla uproszczenia, hospitalizacje z powodu leczenia uwzględniono tylko wtedy, gdy zarejestrowano >30 przypadków.

Koszty te podlegają niepewności, dlatego rozważono scenariusze, w których koszt na hospitalizację jest podwojony i zmniejszony o połowę.

Podsumowanie kosztów hospitalizacji przedstawiono w Tab. 18 i Tab. 19.

Tab. 18 Koszty jednostkowe oraz grupy JGP poszczególnych zdarzeń.

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

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

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

Tab. 19. Koszt jednego zdarzenia hospitalizacji (średnia ważona odpowiednich kodów JGP).

Zdarzenie	Koszt jednego zdarzenia	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.6.3 Wykorzystanie zasobów medycznych

Ze względu na sterowany protokołem charakter wykorzystania zasobów w ramach PARADIGM-HF, szacunki dotyczące wykorzystania zasobów pochodzą z odpowiednich źródeł krajowych. Zakłada się, że poziomy wykorzystania zasobów są takie same dla obu ramion modelu.

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

Koszty poszczególnych zasobów zostały zaczerpnięte z Załącznika nr 2 do Zarządzenia Nr 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2023 lub w przypadku zasobów związanych z wizytą u lekarza pierwszego kontaktu - ryczałtowane. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 lipca 2022 r. w sprawie rekomendacji nr 65/2022 z dnia 13 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia poszczególne koszty zostały skorygowane o współczynnik korygujący wynoszący 1,54zł/pkt. Współczynnik został obliczony na podstawie wyceny punktowej dla porady kardiologicznej w każdym województwie biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2023 r.. Założono, że każda wizyta lekarska ma współczynnik jednakowy z tym dotyczącym porady kardiologicznej.

Tab. 20. Wykorzystanie zasobów medycznych.

†Średnie roczne wykorzystanie na podstawie danych CPRD [CPRD 2015]

2.6.4 Zdarzenia niepożądane

Profil zdarzeń niepożądanych dla enalaprilu i sakubitrylu/walsartanu (obserwowany w badaniu PARADIGM-HF) przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Profil zdarzeń niepożądanych dla enalaprilu i sakubitrylu/walsartanu z PARADIGM-HF.

W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie działania niepożądane zgłoszone w badaniu PARADIGM-HF.

Koszty dla każdego z działań niepożądanych są przedstawione w Tab. 22. Dane opierają się na kosztach poszczególnych grup JGP z Zarządzenia Nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2023 r., załącznika nr 1, które są ważone częstością występowania danego zdarzenia opisanego grupą JGP pochodzącą z danych NFZ (2020).

Tab. 22 Koszty zdarzeń niepożądanych.

JGP - Jednorodne Grupy Pacjentów

2.6.5 Początkowe koszty związane z doбором dawki sakubitrylu/walsartanu

Jednorazowe koszty doboru dawki zostały uwzględnione dla pacjentów leczonych sakubitrylem/walsartanem.

Podsumowanie kosztów związanych z doбором dawki przedstawiono w Tab. 23.

Koszty poszczególnych zasobów zostały zaczerpnięte z Załącznika nr 2 do Zarządzenia Nr 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2023 lub w przypadku zasobów związanych z wizytą u lekarza pierwszego kontaktu - ryczałtowane. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 lipca 2022 r. w sprawie rekomendacji nr 65/2022 z dnia 13 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia poszczególne koszty zostały skorygowane o współczynnik korygujący wynoszący 1,54zł/pkt. Współczynnik został obliczony na

podstawie wyceny punktowej dla porady kardiologicznej w każdym województwie biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2023 r..

Tab. 23. Koszty jednostkowe związane z doбором dawki

2.7 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.8 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia, wartości parametrów, itd.

2.8.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

- dyskontowanie;
- podejście do szacowania śmiertelności;
- trend czasowy HRQoL;
- wpływ leczenia na HRQoL;
- wpływ leczenia na hospitalizacje;
- wpływ hospitalizacji na HRQoL;
- ekstrapolacja efektów leczenia;
- przerwanie leczenia;
- koszt hospitalizacji;
- wskaźniki AEs;
- ponowne ważenie danych populacyjnych PARADIGM-HF;
- koszty miareczkowania.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w Tab. 24 pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Tab. 24 Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów: 3, 5%	Dyskontowanie kosztów: 0% Dyskontowanie efektów: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016, patrz rozdział 1.6
B1	Podejście do szacowania śmiertelności	Śmiertelność CV oszacowana przy użyciu parametrycznych krzywych przeżycia. Śmiertelność niezwiązana z CV oparta na tablicach życia dotyczących śmiertelności z powodu wszystkich przyczyn, skorygowanych (przy użyciu tablic życia dotyczących przyczyn) w celu usunięcia śmiertelności z powodu CV.	Uwzględnienie SMR = 2	W analizie scenariuszy zastosowano standaryzowane współczynniki umieralności (SMR), aby zbadać wpływ zwiększonej umieralności niezwiązanej z chorobami układu krążenia. Śmiertelność z powodu wszystkich przyczyn modelowana przy użyciu parametrycznych krzywych przeżycia uzyskanych z badania PARADIGM-HF jest również włączona do analizy scenariuszowej, patrz rozdział 2.2.2.
B2			Uwzględnienie SMR = 3	
B3			Zastosowanie modelu śmiertelności z powodu wszystkich przyczyn	
C1	Trend czasowy HRQoL	HRQoL oszacowano jako analizę podłużną wartości EQ-5D przy użyciu modelu regresji z efektem mieszanym	Trend czasowy HRQoL zmniejszony o połowę	W celu zbadania niepewności związanej z długoterminowymi założeniami rozważono kilka alternatywnych scenariuszy dla trendu czasowego HRQoL, patrz rozdział 2.2.4.
C2			Trend czasowy HRQoL podwojony	
C3			Brak spadku HRQoL w czasie	
C4			HRQoL stałe po 5 latach	
C5			HRQoL stałe po 10 latach	
D	Wpływ leczenia na HRQoL	Uwzględnienie wpływu sakubitrylu/walsartanu na HRQoL	Brak wpływu sakubitrylu/walsartanu na HRQoL	W analizie podstawowej modelowano dodatkową korzyść z zastosowania sakubitrylu/walsartanu w odniesieniu do indywidualnych użyteczności. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz nie uwzględniający wpływu leczenia na HRQoL, patrz rozdział 2.2.4.
E1	Wpływ leczenia na hospitalizacje	Uwzględnienie wpływ na leczenie dla wszystkich przyczyn hospitalizacji	Efekt sakubitrylu/walsartanu dotyczący tylko hospitalizacji z powodu HF	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
E2			Efekt sakubitrylu/walsartanu dotyczący tylko hospitalizacji z powodu CV	W ocenie podano całkowitą liczbę hospitalizacji z powodu HF, hospitalizacji z powodu CV i hospitalizacji z powodu wszystkich przyczyn, zakładając dla uproszczenia, że stały odsetek hospitalizacji z powodu wszystkich przyczyn mieści się w każdej kategorii hospitalizacji. W analizie wrażliwości testowano efekt sakubitrylu/walsartanu dotyczący tylko hospitalizacji z powodu HF oraz efekt sakubitrylu/walsartanu dotyczący tylko hospitalizacji z powodu CV, patrz rozdział 2.2.3
F	Wpływ hospitalizacji na HRQoL	Uwzględnienie dekrementu użyteczności związanego z hospitalizacją	Dekrement użyteczności związany z hospitalizacją ustawiony na 0	W analizie podstawowej dekrement użyteczności dotyczy pacjentów doświadczających hospitalizacji lub działań niepożądanych. W analizie wrażliwości testowano wariant braku uwzględnienia dekrementu użyteczności, patrz rozdział 2.2.4.
G1	Ekstrapolacja efektów leczenia	Uwzględnienie ekstrapolacji efektów leczenia w horyzoncie 30 lat (horyzoncie dożywotnim)	Ustanie efektów leczenia sakubitrylem/walsartanem w roku 5.	W analizie podstawowej dokonano ekstrapolacji efektów klinicznych poza horyzont czasowy dostępny w PARADIGM-HF. Horyzont czasowy uwzględnienia efektów leczenia obejmował 30 lat (horyzont dożywotni). W analizie scenariuszowej testowano ustanie efektów leczenia w 5. i 10. roku, patrz rozdziały 1.6 i 2.4.
G2			Ustanie efektów leczenia sakubitrylem/walsartanem w roku 10.	
H1	Przerwanie leczenia	Brak uwzględnienia przerwania leczenia	Uwzględnienie przerwania leczenia, jak w badaniu PARADIGM-HF	W analizie podstawowej nie uwzględniano przerwania leczenia. Parametr ten był testowany w ramach analizy wrażliwości, patrz rozdział 2.2.
H2			Brak przerwania leczenia po roku 3.	
H3			Uwzględnienie przerwania leczenia; brak utraty skuteczności	
I1	Koszt hospitalizacji		Podwojenie kosztu hospitalizacji	
I2			Zmniejszenie o połowę kosztu hospitalizacji	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
I3		Oszacowany w ramach danych kosztowych podstawowy koszt hospitalizacji	Proporcje każdego rodzaju hospitalizacji uzyskane wyłącznie dla populacji Europy Zachodniej	Koszty hospitalizacji pochodzą z Zarządzenia Nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2023 r. Koszty referencyjne NFZ dostarczają kosztów jednostkowych dla zdarzenia hospitalizacji, a nie kosztu na dzień; metoda ta jest uważana za dostosowaną do procesu, poprzez który opieka jest refundowana w Polsce. Udział każdego rodzaju hospitalizacji pochodzi z PARADIGM-HF. Uwzględniono scenariusz, w którym proporcje te pochodzą od pacjentów w Europie Zachodniej, aby lepiej odzwierciedlić rodzaje procedur chirurgicznych i interwencyjnych, które są wykonywane w Wielkiej Brytanii, testowano również podwojenie kosztu hospitalizacji jak i zmniejszenie go o połowę, patrz rozdział 2.6.2.
J	Wskaźniki AEs	Uwzględnienie wskaźników AEs	Wyzerowane wskaźniki AEs	Wskaźniki AEs w scenariuszu podstawowym zostały obliczone przy użyciu całkowitej liczby każdego zdarzenia związanego z bezpieczeństwem terapii [PARADIGM-HF] i całkowitego czasu ekspozycji dla ramion sakubitrilu/walsartanu i ACEi w badaniu. Roczne wskaźniki przeliczono na miesięczne prawdopodobieństwo (zakładając stałe ryzyko). W analizie wrażliwości testowano wyzerowaną wartość wskaźników AEs, patrz rozdział 2.4.7.
K	Ponowne ważenie danych populacyjnych badania PARADIGM-HF	Brak uwzględnienia danych PARADIGM-HF dla nowych wag	Uwzględnienie danych PARADIGM-HF dla nowych wag	W analizie podstawowej uwzględniono dane dla populacji z badania PARADIGM-HF. W ramach analizy wrażliwości testowano uwzględnienie uogólnienia PARADIGM-HF na brytyjską praktykę kliniczną rozważono poprzez analizę scenariusza, w którym populacja PARADIGM-HF została ponownie zważona w celu zapewnienia podobnego rozkładu wieku i płci jak w Clinical Practice Research Datalink (CPRD), patrz rozdział 2.4.3.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
L	Koszty miareczkowania	Uwzględnienie kosztu miareczkowania	Wyzerowane koszty miareczkowania	W analizie podstawowej uwzględniono koszt miareczkowania sakubitrylu /walsartanu. Brak uwzględnienia niniejszego parametru został przetestowany w ramach analizy wrażliwości, patrz rozdział 2.6.5.

SMR – standaryzowane współczynniki umieralności; HRQoL – jakość życia związana ze zdrowiem; HF – niewydolność serca; CV – zdarzenia sercowo-naczyniowe; AEs – zdarzenia niepożądane.

2.8.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) w celu oceny odporności modelu na niepewności parametrów. W PSA przeprowadzono 1000 symulacji (wartość możliwa do sparametryzowania przez użytkownika w komórce F120 arkusza "Sensitivity Analyses"), w których parametry modelu zmieniano jednocześnie poprzez losowe pobieranie próbek z hipotetycznych rozkładów. Rozkłady zastosowane dla każdej zmiennej w PSA są podane w modelu.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR, obecnie 175 926 PLN/QALY).

2.9 Walidacja modelu

2.9.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych,

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

W przypadku przypisania ACEi skuteczności sakubitrylu/walsartanu tj. przyjęcia po stronie ACEi danych z zakresu skuteczności leczenia sakubitrylu/walsartanu, uzyskano brak różnic w zakresie QALY.

2.9.2 Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, w których oceniano sakubitryl/walsartan stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów [AEK Entresto®], które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu.

2.9.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano 19 analiz ekonomicznych, w których oceniano sakubitryl/walsartan stosowany w populacji pacjentów z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

W ramach 16 analiz otrzymano współczynnik ICER mieszczący się w progu opłacalności, przy czym jedna z nich dotyczy trzech krajów: Wielkiej Brytanii, Danii oraz Kolumbii. W pozostałych 3 analizach współczynnik ICER znajdował się powyżej progu opłacalności, przy czym w analizie dotyczącej Tajlandii jest on zbliżony do obowiązującego progu opłacalności.

Wnioski te zgodne są z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdział 3).

3 Wyniki

3.1 Wariant dla płacy minimalnej ze stycznia 2023r.

3.1.1 Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header information]

Tab. 25. Wyniki analizy podstawowej Entresto® + optymalna terapia farmakologiczna vs ACEi + optymalna terapia farmakologiczna.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted section header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted section header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[REDACTED]

3.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 26 Wyniki analizy scenariuszowej: Entresto® + optymalna terapia farmakologiczna vs ACEi + optymalna terapia farmakologiczna, perspektywa NFZ.

Kategoria	Entresto® + optymalna terapia farmakologiczna			ACEi + optymalna terapia farmakologiczna			Różnica (Entresto® - ACEi)	Wartość p	NNT	IC95% (NNT)	IC95% (Wartość p)
	Wzrost	Wiek	CI	Wzrost	Wiek	CI					
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Kryterium oceny	Entresto® + optymalna terapia farmakologiczna			ACEi + optymalna terapia farmakologiczna			Waga	Skala	Waga	Skala	Waga	Skala
	Waga	Skala	Waga	Skala	Waga	Skala						
Skuteczność	0,25	5	1,25	0,25	5	1,25	1	100	1	100	1	100
Bezpieczeństwo	0,25	5	1,25	0,25	5	1,25	1	100	1	100	1	100
Wygodność	0,25	5	1,25	0,25	5	1,25	1	100	1	100	1	100
Ważność	0,25	5	1,25	0,25	5	1,25	1	100	1	100	1	100
Współczesność	0,25	5	1,25	0,25	5	1,25	1	100	1	100	1	100
Współczesność	0,25	5	1,25	0,25	5	1,25	1	100	1	100	1	100
Współczesność	0,25	5	1,25	0,25	5	1,25	1	100	1	100	1	100

Tab. 27 Wyniki analizy scenariuszowej: Entresto® + optymalna terapia farmakologiczna vs ACEi + optymalna terapia farmakologiczna, perspektywa wspólna.

Kryterium oceny	Entresto® + optymalna terapia farmakologiczna			ACEi + optymalna terapia farmakologiczna			Waga	Skala	Waga	Skala	Waga	Skala
	Waga	Skala	Waga	Skala	Waga	Skala						
Skuteczność	0,25	5	1,25	0,25	5	1,25	1	100	1	100	1	100
Bezpieczeństwo	0,25	5	1,25	0,25	5	1,25	1	100	1	100	1	100
Wygodność	0,25	5	1,25	0,25	5	1,25	1	100	1	100	1	100
Ważność	0,25	5	1,25	0,25	5	1,25	1	100	1	100	1	100
Współczesność	0,25	5	1,25	0,25	5	1,25	1	100	1	100	1	100

No	Kategori			Sub Kategori			Kategori	Sub Kategori	Kategori	Sub Kategori
	1	2	3	4	5	6				
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

3.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

3.2 Wariant dla płacy minimalnej z lipca 2023 r.

3.2.1 Wyniki analizy podstawowej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple lines of obscured information]

Tab. 28. Wyniki analizy podstawowej Entresto® + optymalna terapia farmakologiczna vs ACEi + optymalna terapia farmakologiczna.

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

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

[REDACTED]

3.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 29 Wyniki analizy scenariuszowej: Entresto® + optymalna terapia farmakologiczna vs ACEi + optymalna terapia farmakologiczna, perspektywa NFZ.

Kategoria	Entresto® + optymalna terapia farmakologiczna			ACEi + optymalna terapia farmakologiczna			Różnica (Entresto® - ACEi)	Wartość p	Znaczenie kliniczne	Znaczenie statystyczne	Znaczenie ekonomiczne
	Wzrost	Wiek	CI	Wzrost	Wiek	CI					
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

No	Kategori			Sub Kategori			Kategori	Sub Kategori	Kategori	Sub Kategori	Kategori	Sub Kategori
	1	2	3	4	5	6						
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
23												
24												
25												
26												
27												
28												
29												
30												
31												
32												
33												
34												
35												
36												
37												
38												
39												
40												
41												
42												
43												
44												
45												
46												
47												
48												
49												
50												
51												
52												
53												
54												
55												
56												
57												
58												
59												
60												
61												
62												
63												
64												
65												
66												
67												
68												
69												
70												
71												
72												
73												
74												
75												
76												
77												
78												
79												
80												
81												
82												
83												
84												
85												
86												
87												
88												
89												
90												
91												
92												
93												
94												
95												
96												
97												
98												
99												
100												

Kryterium	Entresto®			ACEi			Wspólna	L	E	F	K	T
	1	2	3	1	2	3						
Wzrost	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ciężar ciała	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 30 Wyniki analizy scenariuszowej: Entresto® + optymalna terapia farmakologiczna vs ACEi + optymalna terapia farmakologiczna, perspektywa wspólna.

Kryterium	Entresto®			ACEi			Wspólna	L	E	F	K	T
	1	2	3	1	2	3						
Wzrost	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ciężar ciała	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
...	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
...	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
...	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
...	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
...	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
...	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
...	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
...	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

No	Kategori			Sub-kategori			Kategori	Sub-kategori	Kategori	Sub-kategori	Kategori	Sub-kategori
	1	2	3	4	5	6						
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
16	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
17	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
19	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

3.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń niniejszej analizy wymienić należy następujące kwestie:

- W adaptowanym modelu nie uwzględniono perspektywy społecznej co wynika z faktu, że w Polsce, zgodnie z Ustawą refundacyjną, analizę ekonomiczną należy wykonać w dwóch wariantach: 1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.
- PARADIGM-HF rekrutował uczestników z 47 krajów, może więc istnieć obawa, że populacja FAS nie jest możliwa do uogólnienia na polską praktykę kliniczną.
- Ze względu na budowę modelu ekonomicznego, który wykorzystuje wartości skali EQ-5D mierzone na poziomie pojedynczego pacjenta, wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie użyteczności (Aneks 1) nie zostały użyte w analizie efektywności kosztów.
- Obliczone ceny progowe można uznać za teoretyczne, ze względu na fakt, że rzeczywista zmiana ceny mogłaby wpływać również na poziom odpłatności (odpłatność 30% lub ryczałt).
- Ze względu na wykorzystanie makra oraz złożoność obliczeń do ustalenia ceny progowej wnioskowanej technologii (Entresto®) wykorzystano zaokrągloną wysokość progu równą 175 900 PLN/QALY.

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia Entresto® finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy trzech prezentacji produktu leczniczego Entresto®:

- 24 mg/26 mg tabletki powlekane, 28 szt.,
- 49 mg/51 mg tabletki powlekane, 56 szt.,
- 97 mg/103 mg tabletki powlekane, 56 szt.

[Redacted text block]

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 19 analiz ekonomicznych, które spełniły kryteria włączenia. W ramach 16 analiz otrzymano współczynnik ICER mieszczący się w progu opłacalności, przy czym jedna z nich dotyczy trzech krajów: Wielkiej Brytanii, Danii oraz Kolumbii. W pozostałych 3 analizach współczynnik ICER znajdował się powyżej progu opłacalności, przy czym w analizie dotyczącej Tajlandii jest on zbliżony do obowiązującego progu opłacalności. Wnioski te zgodne są z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

6 Wnioski końcowe



Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z HFrEF z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 20.03.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Heart Failure [MeSH Terms]	144 107
#2	Heart Failure [Text Word]	247 709
#3	Cardiac Failure [Text Word]	12 857
#4	Heart Decompensation [Text Word]	134
#5	Myocardial Failure [Text Word]	779
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	256 928
#7	reduced ejection fraction [Text Word]	7 082
#8	#6 AND #7	6 434
#9	HFrEF [Text Word]	3 905
#10	#8 OR #9	7 237
#11	Euroqol[tw]	7 942
#12	EQ-5D[tw]	11 975
#13	#11 OR #12	15 474
#14	#10 AND #13	23

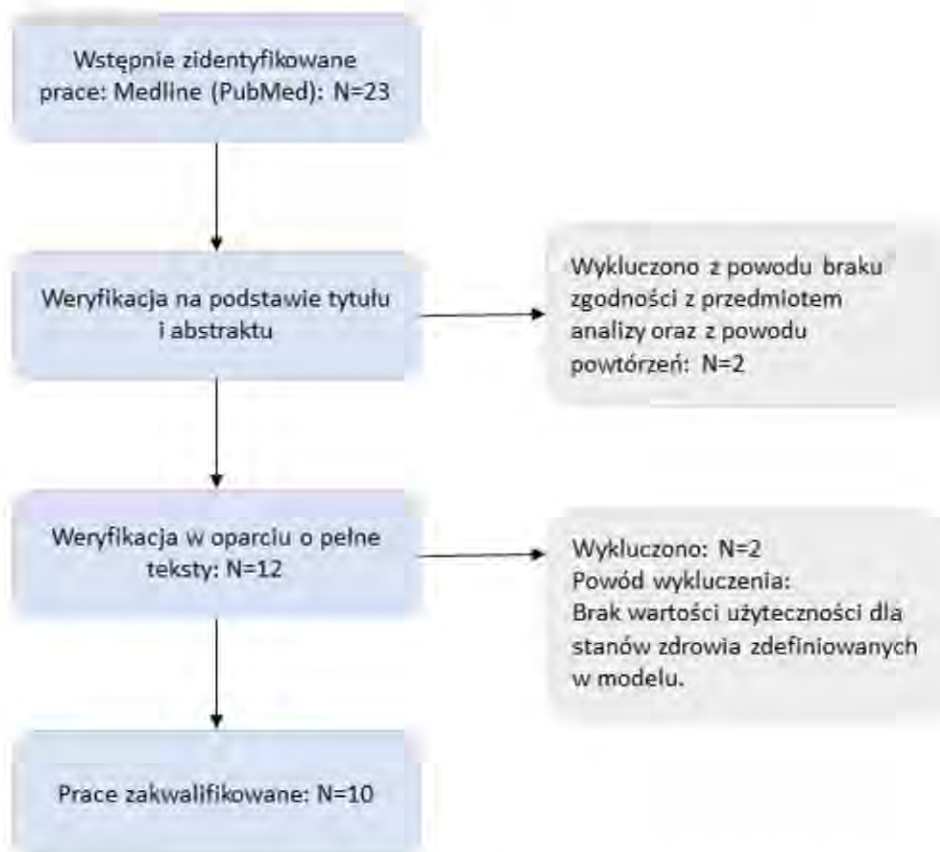
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych 23 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi

selekcji prac. Po wstępnej analizie 12 prac zostało wytypowanych do weryfikacji w oparciu o pełne teksty. Do analizy włączono 10 prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 23.

Rys. 23 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



W poniższej tabeli zestawiono prace włączone do przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.

Tab. 31. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja
Alsumali 2021	Alsumali A, Djatche LM, Briggs A, Liu R, Diakite I, Patel D, Wang Y, Lautsch D. Cost Effectiveness of Vericiguat for the Treatment of Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Following a Worsening Heart Failure Event from a US Medicare Perspective. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2021 Nov;39(11):1343-1354. doi: 10.1007/s40273-021-01091-w. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34623625; PMCID: PMC8516766.

Cascino 2020	Thomas M. Cascino, MD, MS; Michelle M. Kittleson, MD, PhD; Anuradha Lala, MD; Josef Stehlik, MD, MPH; Maryse Palardy, MD; Salpy V. Pamboukian, MD, MSPH; Gregory A. Ewald, MD; Maria M. Mountis, DO; Douglas A. Horstmanshof, MD; Shawn W. Robinson, MD; Palak Shah, MD; Ulrich P. Jorde, MD; Rhondalyn C. McLean, MD, MHS; Blair Richards, MPH; Shokoufeh Khalatbari, MS; Cathie Spino, ScD; Wendy C. Taddei-Peters, PhD; Kathleen L. Grady, PhD, MSc, RN; Douglas L. Mann, MD; Lynne W. Stevenson, MD; Garrick C. Stewart, MD, MPH; Keith D. Aaronson, MD, MS; for the REVIVAL Investigators. Comorbid Conditions and Health-Related Quality of Life in Ambulatory Heart Failure Patients. <i>Circ Heart Fail.</i> 2020;13:e006858. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006858.
Garay 2020	Garay, A.; Tapia, J.; Anguita, M.; Formiga, F.; Almenar, L.; Crespo-Leiro, M.G.; Manzano, L.; Muñoz, J.; Chaves, J.; De Frutos, T.; Moliner, P.; Corbella, X.; Enjuanes-Grau, C.; Comín-Colet, J.; on Behalf of VIDA-IC Multicenter Study Investigators. Gender Differences in Health-Related Quality of Life in Patients with Systolic Heart Failure: Results of the VIDA Multicenter Study. <i>J. Clin. Med.</i> 2020, 9, 2825. https://doi.org/10.3390/jcm9092825 .
Gaziano 2016	Gaziano TA, Fonarow GC, Claggett B, et al. Cost-effectiveness Analysis of Sacubitril/Valsartan vs Enalapril in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. <i>JAMA Cardiol.</i> 2016;1(6):666-672. doi:10.1001/jamacardio.2016.1747.
Gaziano 2020	Gaziano TA, Fonarow GC, Velazquez EJ, Morrow DA, Braunwald E, Solomon SD. Cost-effectiveness of Sacubitril-Valsartan in Hospitalized Patients Who Have Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. <i>JAMA Cardiol.</i> 2020 Nov 1;5(11):1236-1244. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2822. PMID: 32785628; PMCID: PMC7675099.
Hallinen 2023	Hallinen T, Kivelä S, Soini E, Harjola VP, Pesonen M. Cost-Effectiveness of Empagliflozin in Combination with Standard Care versus Standard Care Only in the Treatment of Heart Failure Patients in Finland. <i>Clinicoecon Outcomes Res.</i> 2023 Jan 6;15:1-13. doi: 10.2147/CEOR.S391455. PMID: 36636485; PMCID: PMC9831000.
Jonsson 2020	Åsa Jonsson ¹ , Lotti Orwelius, Ulf Dahlstrom and Margareta Kristenson. Evaluation of the usefulness of EQ-5D as a patient-reported outcome measure using the Paretian classification of health change among patients with chronic heart failure. <i>Jonsson et al. Journal of Patient-Reported Outcomes</i> (2020) 4:50.
McEwan 2020	Phil McEwan, Oliver Darlington, John J.V. McMurray, Pardeep S. Jhund, Kieran F. Docherty, Michael Böhm, Mark C. Petrie, Klas Bergenheim, and Lei Qin. Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF. <i>European Journal of Heart Failure</i> (2020) 22, 2147-2156.
Rubio 2021	Rubio R, Palacios B, Varela L, Fernández R, Camargo Correa S, Estupiñan MF, Calvo E, José N, Ruiz Muñoz M, Yun S, Jiménez-Marrero S, Alcobero L, Garay A, Moliner P, Sánchez-Fernández L, Soria Gómez MT, Hidalgo E, Enjuanes C, Calero-Molina E, Rueda Y, San Saturnino M, Garcimartín P, López-Ibor JV, Segovia-Cubero J, Comin-Colet J. Quality of life and disease experience in patients with heart failure with reduced ejection fraction in Spain: a mixed-methods study. <i>BMJ Open.</i> 2021 Dec 3;11(12):e053216. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053216. PMID: 34862295; PMCID: PMC8647550.
Thomas 2021	Thomas M, Jones PG, Cohen DJ, Suzanne AV, Magnuson EA, Wang K, Thourani VH, Fonarow GC, Sandhu AT, Spertus JA. Predicting the EQ-5D utilities from the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in patients with heart failure. <i>Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.</i> 2021 Jul 21;7(4):388-396. doi: 10.1093/ehjqcco/qcab014. PMID: 33724402; PMCID: PMC8294685.

W poniższej tabeli zestawiono prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.

Tab. 32. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Ravera 2021	Ravera A, Santema BT, Sama IE, Meyer S, Lombardi CM, Carubelli V, Ferreira JP, Lang CC, Dickstein K, Anker SD, Samani NJ, Zannad F, van Veldhuisen DJ, Teerlink JR, Metra M, Voors AA. Quality of life in men and women with heart failure: association with outcome, and comparison between the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire and the EuroQol 5 dimensions questionnaire. <i>2021 Apr;23(4):567-577</i>	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Sepehrvand 2020	Sepehrvand N, Savu A, Spertus JA, Dyck JRB, Anderson T, Howlett J, Paterson I, Oudit GY, Kaul P, McAlister FA, Ezekowitz JA; Alberta HEART Investigators, Change of Health-Related Quality of Life Over Time and Its Association With Patient Outcomes in Patients With Heart Failure. <i>Heart Assoc. 2020;9:e017278</i>	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.

Omówienie włączonych badań i wnioski

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 12 publikacji zawierających dane dotyczące wartości użyteczności dla pacjentów z HFrEF. Wartości użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 33. Omówienie badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.

Badanie	Wynik
Rubio 2021	EQ-5D-5L [średnia (SD)]: <ul style="list-style-type: none"> • NYHA I-II: 0,85 (0,17); • NYHA III: 0,37 (0,36); • NYHA I-III: 0,64 (0,36);
Hallinen 2023	EQ-5D-5L [średnia (SE)]: <ul style="list-style-type: none"> • KCCQ-CSS: Quartile 1: 0,604 (0,004); • KCCQ-CSS: Quartile 2: 0,721 (0,003); • KCCQ-CSS: Quartile 3: 0,794 (0,003); • KCCQ-CSS: Quartile 4: 0,858 (0,003);
Alsumali 2021	EQ-5D-5L: <ul style="list-style-type: none"> • Przed/po epizodzie zaostrzenia niewydolności serca: 0,800; • W trakcie zaostrzenia niewydolności serca: 0,723;
Thomas 2021	EQ-5D [mediana (IQR)]: 0,778 (0,689; 0,844);

Gaziano 2016; Gaziano 2020	EQ-5D (na podstawie badania PARADIGM-HF) [średnia (zakres)]: <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci leczeni sacubitril/valsartan: 0,838 (0,833-0,843); • pacjenci leczeni enalaprilem: 0,829 (0,824-0,834);
McEwan 2020	EQ-5D-5L [średnia (SE)]: <ul style="list-style-type: none"> • KCCQ-TSS: 1-<58: 0,600 (0,016); • KCCQ-TSS: 58-<77: 0,705 (0,016); • KCCQ-TSS: 77-<92: 0,773 (0,016); • KCCQ-TSS: 92-100: 0,833 (0,016);
Garay 2020	EQ 5D [średnia (SD)]: 0,65 (0,26)
Jonsson 2020	EQ-5D [średnia (95%CI)]: <ul style="list-style-type: none"> • początkowa: 0,77 (0,76-0,77); • w obserwacji: 0,76 (0,75-0,76);
Cascino 2020	EQ-5D [mediana (IQR)]: 0,82 (0,71-0,86);

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania skojarzenia sakubitryl/walsartan z kosztami i efektami stosowania ACE-i w populacji pacjentów z HFrEF. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz EMBASE.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania skojarzenia z kosztami i efektami uwzględnionej technologii opcjonalnej, tj. standardowej opieki medycznej;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (wyszukiwania nie ograniczono pod względem wskazania);
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- komparatora;
- horyzontu czasowego;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 21.03.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Heart Failure [MeSH Terms]	144 752
#2	Heart Failure [Text Word]	249 089
#3	Cardiac Failure [Text Word]	12 881
#4	Heart Decompensation [Text Word]	134
#5	Myocardial Failure [Text Word]	781
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	258 325
#7	reduced ejection fraction [Text Word]	7 207
#8	#6 AND #7	6 554
#9	HFrEF [Text Word]	3 984

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#10	#8 OR #9	7 374
#11	sacubitril [Supplementary Concept]	305
#12	sacubitril [Text Word]	1 803
#13	AHU 377 [Text Word]	2
#14	AHU377 [Text Word]	12
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	1 804
#16	Valsartan [MeSH Terms]	3 555
#17	Valsartan [Text Word]	5 402
#18	CGP 48933 [Text Word]	14
#19	#16 OR #17 OR #18	5 406
#20	#15 AND #19	1 773
#21	sacubitril and valsartan sodium hydrate drug combination [Supplementary Concept]	941
#22	sacubitril and valsartan sodium hydrate drug combination [Text Word]	942
#23	sacubitril/valsartan [Text Word]	1 482
#24	LCZ696 [Text Word]	318
#25	LCZ 696 [Text Word]	16
#26	Entresto [Text Word]	114
#27	sacubitril valsartan [Text Word]	1 482
#28	sacubitril valsartan sodium hydrate [Text Word]	942
#29	ARNI [Text Word]	636
#30	angiotensin receptor-nephrylysin inhibitor [Text Word]	27 759
#31	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	28 083
#32	Economics [MeSH]	657 777
#33	Economic* [Text Word]	784 341
#34	cost [Text Word]	617 462
#35	#32 OR #33 OR #34	1 424 115
#36	#10 AND #31 AND #35	100

Tab. 355. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE, 31.03.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	('heart'/exp OR heart) AND ('failure'/exp OR failure)	704,194
#2	reduced AND ejection AND fraction	48 090
#3	#1 AND #2	33 665
#4	href	10 938
#5	#3 OR #4	35 514
#6	'sacubitril plus valsartan'/exp OR 'sacubitril plus valsartan'	4 489
#7	cost	1 068 432
#8	economic	517 652
#9	#7 OR #8	1 446 118
#10	#5 AND #6	2 328
#11	#9 AND #10	242

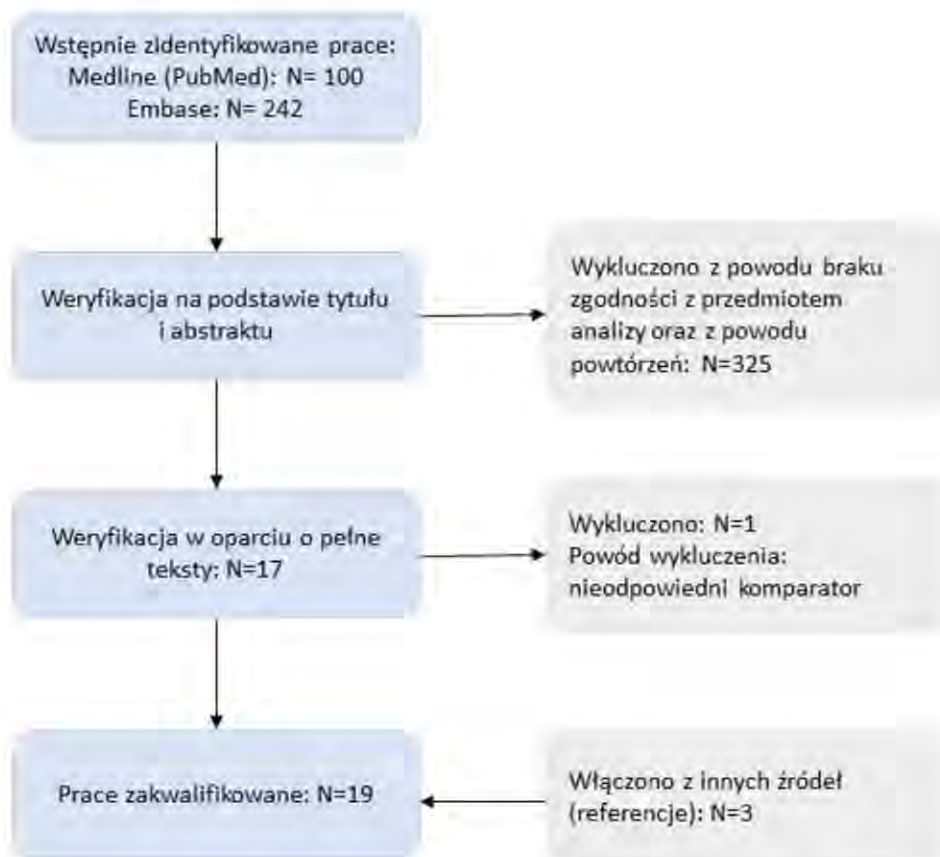
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywano niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.K., K.G.). W toku przeszukiwań baz danych 342 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Zweryfikowanych zostało 17 prac, które przeanalizowano w oparciu o pełne teksty. Dodatkowo w oparciu o analizę referencji przeglądów systematycznych analiz ekonomicznych (Proudfoot2022, Lim2022) zidentyfikowano 3 dodatkowe prace. Ostatecznie w wyniku systematycznego przeglądu baz danych zidentyfikowano 19 analiz ekonomicznych, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac (■■■■■).

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 24.

Rys. 24 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



W poniższej tabeli zestawiono prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 36. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja
Borges 2019	Borges M, Afonso-Silva M, Laires PA, Gouveia M, Alarcão J, Ascensão R, Costa J. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan for the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction in Portugal. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2020 Apr;20(2):199-205.
Chin 2020	Chin KL, Zomer E, Wang BH, Liew D. Cost-Effectiveness of Switching Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction to Sacubitril/Valsartan: The Australian Perspective. <i>Heart Lung Circ.</i> 2020 Sep;29(9):1310-1317.
McMurray 2018	McMurray JJV, Trueman D, Hancock E, Cowie MR, Briggs A, Taylor M, Mumby-Croft J, Woodcock F, Lacey M, Haroun R, Deschaseaux C. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. <i>Heart.</i> 2018 Jun;104(12):1006-1013.
Liang 2018	Lin Liang, David Bin-Chia Wu, Mohamed Ismail Abdul Aziz, Raymond Wong, David Sim, Kui Toh Gerard Leong, Yong Quek Wei, Doreen Tan & Kwong Ng. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan versus enalapril in patients with heart failure and reduced ejection fraction. <i>JOURNAL OF MEDICAL ECONOMICS</i> , 2018 Vol. 21, No. 2, 174-181.

Krittayaphong 2018	Rungroj Krittayaphong, Unchalee Permsuwan. Cost-Effectiveness Analysis of Sacubitril-Valsartan Compared with Enalapril in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Thailand. <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> (2018) 18:405-413.
D'Angiolella 2017	D'Angiolella, L.S., Cortesi, P.A., Pitotti, C., Ritrovato, D., Mantovani, L.G., Senni, M. acubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction: cost and effectiveness in the Italian context. <i>Eur. J. Heart Fail.</i> 19(11), 1551-1553 (2017).
Ramos 2017	Ramos, I.C., Versteegh, M.M., de Boer, R.A., et al.: Cost effectiveness of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor sacubitril/ valsartan for patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction in the netherlands: a country adaptation analysis under the former and current dutch pharmacoeconomic guidelines. <i>Value Health.</i> 20(10), 1260-1269 (2017).
King 2016	King, J.B., Shah, R.U., Bress, A.P., Nelson, R.E., Bellows, B.K.: Cost-effectiveness of sacubitril-valsartan combination therapy compared with enalapril for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. <i>JACC Heart Fail.</i> 4(5), 392-402 (2016).
van der Pol 2019	van der Pol, S., de Jong, L.A., Vemer, P., Jansen, D., Postma, M.J.: Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in germany: an application of the efficiency frontier. <i>Value Health</i> 22(10), 1119-1127 (2019).
Zueger 2018	Zueger, P.M., Kumar, V.M., Harrington, R.L., et al.: Costeffectiveness analysis of sacubitril/valsartan for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in the United States. <i>Pharmacotherapy</i> 38(5), 520-530 (2018).
Gandjour2018	Gandjour, A., Ostwald, D.A.: Sacubitril/valsartan (LCZ696): a novel treatment for heart failure and its estimated cost effectiveness, budget impact, and disease burden reduction in Germany. <i>Pharmacoeconomics</i> 36(10), 1285-1296 (2018).
Ademi 2017	Ademi, Z., Pfeil, A.M., Hancock, E., et al.: Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in chronic heart-failure patients with reduced ejection fraction. <i>Swiss Med. Wkly.</i> 147, w14533 (2017).
van der Pol 2017	van der Pol, S., Degener, F., Postma, M.J., Vemer, P.: An economic evaluation of sacubitril/valsartan for heart failure patients in the Netherlands. <i>Value Health</i> 20(3), 388-396 (2017).
Gaziano 2016	Gaziano, T.A., Fonarow, G.C., Claggett, B., et al.: Cost-effectiveness analysis of sacubitril/valsartan vs enalapril in patients with heart failure and reduced ejection fraction. <i>JAMA Cardiol.</i> 1(6), 666-672 (2016).
Sandhu 2016	SandhuAT, Ollendorf DA, Chapman RH, Pearson SD, Heidenreich PA (2016) Cost-effectiveness of sacubitril-valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction. <i>Ann Intern Med</i> 165(10):681-689
Giorgi 2023	Giorgi MA, Boissonnet CP, Luque PS, Piastrella J, Porley C, Ditata F, Volman S. Cost-effectiveness in unstable economies: the case of sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction in Argentina. <i>Health Econ Rev.</i> 2023 Feb 18;13(1):13.
Perera 2021	Kanila Perera, Zanfina Ademi, Danny Liew, and Ella Zomer. Sacubitril-valsartan versus enalapril for acute decompensated heart failure: a cost-effectiveness analysis. <i>European Journal of Preventive Cardiology</i> (2021) 28, 966-972.
Wu 2020	Yue Wu, Shuo Tian, Peipei Rong, Fan Zhang, Ying Chen, Xianxi Guo and Benhong Zhou. Sacubitril-Valsartan Compared With Enalapril for the Treatment of Heart Failure: A Decision-Analytic Markov Model Simulation in China. <i>Front Pharmacol.</i> 2020 Jul 23;11:1101.

Zakiyah 2021	Zakiyah N, Sinuraya RK, Kusuma ASW, Suwantika AA, Lestari K. Cost-Effectiveness Analysis of Sacubitril/Valsartan Compared to Enalapril for Heart Failure Patients in Indonesia. ClinicoEconomics and Outcomes Research 2021;13 863-872.
--------------	---

Tab. 37 Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Zaca 2018	Valerio Zaca. Sacubitril/valsartan or an implantable cardioverter defibrillator in heart failure with reduced ejection fraction patients: a cost-effectiveness analysis. J Cardiovasc Med 2018, 19:597-605.	Nieodpowiedni komparator

Omówienie włączonych badań i wnioski

Zidentyfikowano 19 analiz ekonomicznych, które spełniły kryteria włączenia. W 16 analizach współczynnik ICER mieści się w progu opłacalności, przy czym jedna z nich dotyczy trzech krajów: Wielkiej Brytanii, Danii oraz Kolumbii, w których współczynnik ICER wynosi odpowiednio: 17 134 GBP/QALY, 173 994 DKK/QALY, 39 522 754 COP/QALY. Każdy z nich mieści się w progu opłacalności. Natomiast w 3 analizach współczynnik ICER jest powyżej progu opłacalności, przy czym w analizie dotyczącej Tajlandii jest on zbliżony do progu opłacalności.

W poniższej tabeli podsumowano dane ze zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Tab. 38 Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Badanie	Kraj	Komparator	Perspektywa	Horyzont obserwacji	Wyniki (ICUR/ICER)
Borges 2019	Portugalia	Enalapril	Spoleczna	30 lat	Próg opłacalności: 30 000 EUR/QALY ICER/QALY: 22 702 EUR
Chin 2020	Australia	Enalapril	Australijski system opieki zdrowotnej	20 lat	Próg opłacalności: 50 000 AUD/QALY ICER/QALY: 40 513 AUD
McMurray 2018	Wielka Brytania, Dania, Kolumbia	Enalapril	Narodowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii; Duński system opieki zdrowotnej; Kolumbijski system opieki zdrowotnej	Dożywotni	Próg opłacalności: <ul style="list-style-type: none"> • Wielka Brytania: 20 000 GBP/QALY, 30 000 GBP/QALY • Dania: 250 000 DKK/QALY • Kolumbia: 52,4 million COP/QALY ICER/QALY: <ul style="list-style-type: none"> • Wielka Brytania: 17 134 GBP/QALY • Dania: 173 994 DKK/QALY • Kolumbia: 39 522 754 COP/QALY
Liang 2018	Singapur	Enalapril	Płatnik służby zdrowia	10 lat	Próg opłacalności: 20 000 -100 000 SGD/QALY ICER/QALY: 74 592 SGD/QALY
Krittyaphong 2018	Tajlandia	Enalapril	Tajski system opieki zdrowotnej	Dożywotni	Próg opłacalności: 160 000 THB/QALY ICER/QALY: 162 276 THB/QALY
D'Angiolella 2017	Włochy	Enalapril	Włoski narodowy system zdrowia	10 lat	Próg opłacalności: 40 000 EUR/QALY ICER/QALY: 19 487 EUR/QALY
Ramos 2017	Holandia	Enalapril	Spoleczna	Dożywotni	Próg opłacalności: 50 000 EUR/QALY ICER/QALY: 17 600 EUR

King 2016	Stany Zjednoczone	Enalapril	Płatnik zewnętrzny (prywatne ubezpieczenie dla osób w wieku <65 lat lub Medicare dla osób w wieku 65 lat)	40 lat	Próg opłacalności: 50 959 USD/QALY ICER/QALY: 35 879 USD/QALY
van der Pol 2019	Niemcy	Enalapril	Niemieckie społeczne ubezpieczenie zdrowotne	30 lat	Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej przy progu opłacalności: 90% - 45 000 EUR/QALY ICER/QALY: 19 300 EUR/QALY
Zueger 2018	Stany Zjednoczone	Enalapril	Płatnik zewnętrzny	5 lat	Próg opłacalności: 100 000 USD/QALY ICER/QALY: 143 891 USD/QALY
Gandjour 2018	Niemcy	Enalapril	Niemieckie społeczne ubezpieczenie zdrowotne	Dożywotni	Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej przy progu opłacalności: 80% - 30 000 EUR/QALY ICER/QALY: 26 278 EUR/QALY
Ademi 2017	Szwajcaria	ACE-i	Szwajcarski system opieki zdrowotnej	Dożywotni	Próg opłacalności: 50 000 CHF/QALY ICER/QALY: 25 684 CHF/QALY
van der Pol 2017	Holandia	Enalapril	Prywatny płatnik opieki zdrowotnej	30 lat	Próg opłacalności: 20 000 - 50 000 EUR/QALY ICER/QALY: 25 684 CHF/QALY
Gaziano 2016	Stany Zjednoczone	Enalapril	Płatnik zewnętrzny	30 lat	Próg opłacalności: 50 000 USD/QALY ICER/QALY: 45 017 USD/QALY
Sandhu 2016	Stany Zjednoczone	Lisinopril	Spółeczna	Dożywotni	Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej przy progu opłacalności: 29% - <50 000 USD/QALY, 10% - <100 000 USD/QALY ICER/QALY: <ul style="list-style-type: none"> • NYHA Class II-IV 47 053 USD/QALY • NYHA Class II 44 531 USD/QALY • NYHA Class III/IV 58 194
Giorgi 2023	Argentyna	Enalapril	Ubezpieczenie społeczne i prywatni płatnicy	30 lat	Próg opłacalności: 520 405 79 ARS/QALY ICER/QALY:

					<ul style="list-style-type: none"> • Ubezpieczenie społeczne: 391 158 ARS/QALY • Prywatny płatnik: 376 665 ARS/QALY
Perera 2021	Australia	Enalapril	Australijski system opieki zdrowotnej	Dożywotni	Próg opłacalności: 50 000 AUD/QALY ICER/QALY: 77 889 AUD/QALY
Wu 2020	Chiny	Enalapril	Spółeczna	10 lat	Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej przy progu opłacalności: 99,9% - 10 276 USD/QALY ICER/QALY: 2 480 67 USD/QALY
Zakiah 2021	Indonezja	Enalapril	Indonezyjski system opieki zdrowotnej	10 lat	Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej przy progu opłacalności: <ul style="list-style-type: none"> • >80% - 58 000 000 IDR/QALY • >98% - 100 000 000 IDR/QALY ICER/QALY: 26 742 098 IDR/QALY

Wynik analiz oznaczonych kolorem zielonym znajduje się poniżej progu opłacalności, oznaczonych kolorem czerwonym - powyżej progu opłacalności, a oznaczonych kolorem żółtym - mieści się w progu opłacalności.

ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. Incremental Cost Effectiveness Ratio); ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. Incremental Cost Utility Ratio); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Years); USD - Dolar amerykański; EUR - Euro; THB - Bat tajlandzki; SGD - Dolar singapurski; GBP - Funt brytyjski; DKK - Korona duńska; COP - Peso kolumbijskie; AUD - Dolar australijski; CHF - Frank szwajcarski; ARS - Peso argentyńskie; IDR - Rupia indonezyjska.

Aneks 3. Zestawienie parametrów

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna	Nie	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.5
Horyzont czasowy analizy	Horyzont dożywności	Nie	Horyzont wynikający z charakteru choroby, rozdział 1.6
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%.	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Populacja	Dorośli pacjenci z objawową, przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.	Nie	Populacja zgodna z zapisami wnioskowanego produktu, rozdział 1.3
Komparator	Optymalne leczenie farmakologiczne z ACEi.	Nie	Komparator zgodny z praktyką kliniczną, rozdział 1.2
Dane demograficzne pacjentów			
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Nie	Badanie PARADIGM-HF, rozdział 1.3
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		
Parametry dotyczące skuteczności leczenia			
Typ modelu	Dwustanowy model Markowa	Nie	Model przekazany przez Wnioskodawcę, rozdział 2.2
Parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia			
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Badanie PARADIGM-HF, rozdział 2.4.7

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
	[REDACTED]		
Wartości użyteczności			
[REDACTED]	[REDACTED]	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Badanie PARADIGM-HF; rozdział 2.5
Zużycie zasobów i koszty			
[REDACTED]	[REDACTED]	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.6.1

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
[REDACTED]	[REDACTED]	Nie	Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2023 lub w przypadku zasobów związanych z wizytą u lekarza pierwszego kontaktu - ryczałtowane, szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.6.3
[REDACTED]	[REDACTED]	Nie	Zarządzenie Nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2023 r., załącznik nr 1; rozdział 2.6.4
[REDACTED]	[REDACTED]	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2023 lub w przypadku zasobów związanych z wizytą u lekarza pierwszego kontaktu - ryczałtowane; rozdział 2.6.5

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; SoC - standardowa terapia (ang. *standard of care*); JGP - Jednorodne Grupy Pacjentów; IVIG - immunoglobuliny dożyłne (ang. *intravenous immunoglobulins*); AChEi - inhibitor acetylocholinesterazy (ang. *acetylcholinesterase inhibitor*); NSIST - niesteroidowa terapia immunosupresyjna (ang. *nonsteroidal immunosuppressive therapy*); IV - dożyłnie (ang. *intravenous*)

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez Wnioskodawcę. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. W modelu możliwe jest porównanie Entresto® + optymalna terapia farmakologiczna względem ACEi + optymalna terapia farmakologiczna. Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Wszystkie składowe koszty wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe”, a następnie podpięto w arkuszach „Costs - primary therapy”, „Costs - background therapy”, „Costs - hospitalisation”, „Costs - HF management”, „Costs - adverse events”, „Costs - titration”. Polskie dane zostały też użyte w arkuszu „Mortality”.

Model zawiera arkusze podzielone na 3 główne grupy:

- arkusze główne, zawierające dane wejściowe oraz podsumowujące wyniki (oznaczone kolorem żółtym, pomarańczowym i zielonym):
 - *Introduction...* – arkusze wejściowe, zawierające opis modelu, informacje dotyczące poruszania się po modelu;
 - *Results, Sensitivity Analyses* – arkusze wynikowe, podsumowujące wyniki deterministycznej, probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednoczynnikowej analizy wrażliwości – wykres tornado;
 - *Population, PLD_PARADIGM, Regression Values, Mortality, Discontinuation, Hospitalisation, Utility* – arkusze, w których podsumowano główne dane wejściowe oraz parametry modelu;
 - *Costs, Costs - ...* – arkusz zawierający podsumowanie danych kosztowych uwzględnionych w modelu;
 - *Adverse Events* – arkusz zawierający podsumowanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych;
- arkusze z danymi polskimi (oznaczone kolorem fioletowym):
 - *Dane kosztowe Polska* – kalkulacja danych kosztowych ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w Polsce;
 - *Kalkulator ceny* - arkusz z kalkulatorem ceny dla wnioskowanej technologii;
 - *Dane DGL* – dane sprzedażowe NFZ dotyczące leków refundowanych w katalogu aptecznym;
- arkusze obliczeniowe modelu i dodatkowe (oznaczone kolorem szarym, czarnym, brązowym i czerwonym):
 - *Data & References* – arkusze zawierające podsumowanie danych zawartych w modelu;

- *Mechanizm* – arkusz kontrolny ze wszystkimi definicjami opcji modelu do przeprowadzenia analizy w celu wprowadzenia do selektorów rozwijanych;
- *ARB_Comparison* - arkusz zawierający dane umożliwiające użycie ARB jako komparatora;
- *Efficiency Frontier* - arkusz zawierający dane, graficzne przedstawienie oraz obliczenia dotyczące granicy efektywności;
- *Simulations, CEAC, Data for CI Ellipses, Reporting, Validation, Time horizon, Multivariate normal calcs* - arkusze zawierające dane i obliczenia;
- *Engine_LCZ696, Engine_ACEi* – arkusze zawierające obliczenia;
- *CI Ellipses, Tornado Diagram, CI Ellipses-detail* - arkusze z przedstawieniem graficznym wyników.

W modelu uwzględniono 2 rodzaje analiz wrażliwości: probabilistyczną analizę wrażliwości oraz deterministyczną analizę wrażliwości (uruchamiane w arkuszu „*Sensitivity_Analyses*”). Obliczenia modelu są wykonywane głównie przy użyciu procedur opracowanych w języku Visual Basic for Applications (VBA), z adnotacjami w kodzie ułatwiającymi przeglądanie.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

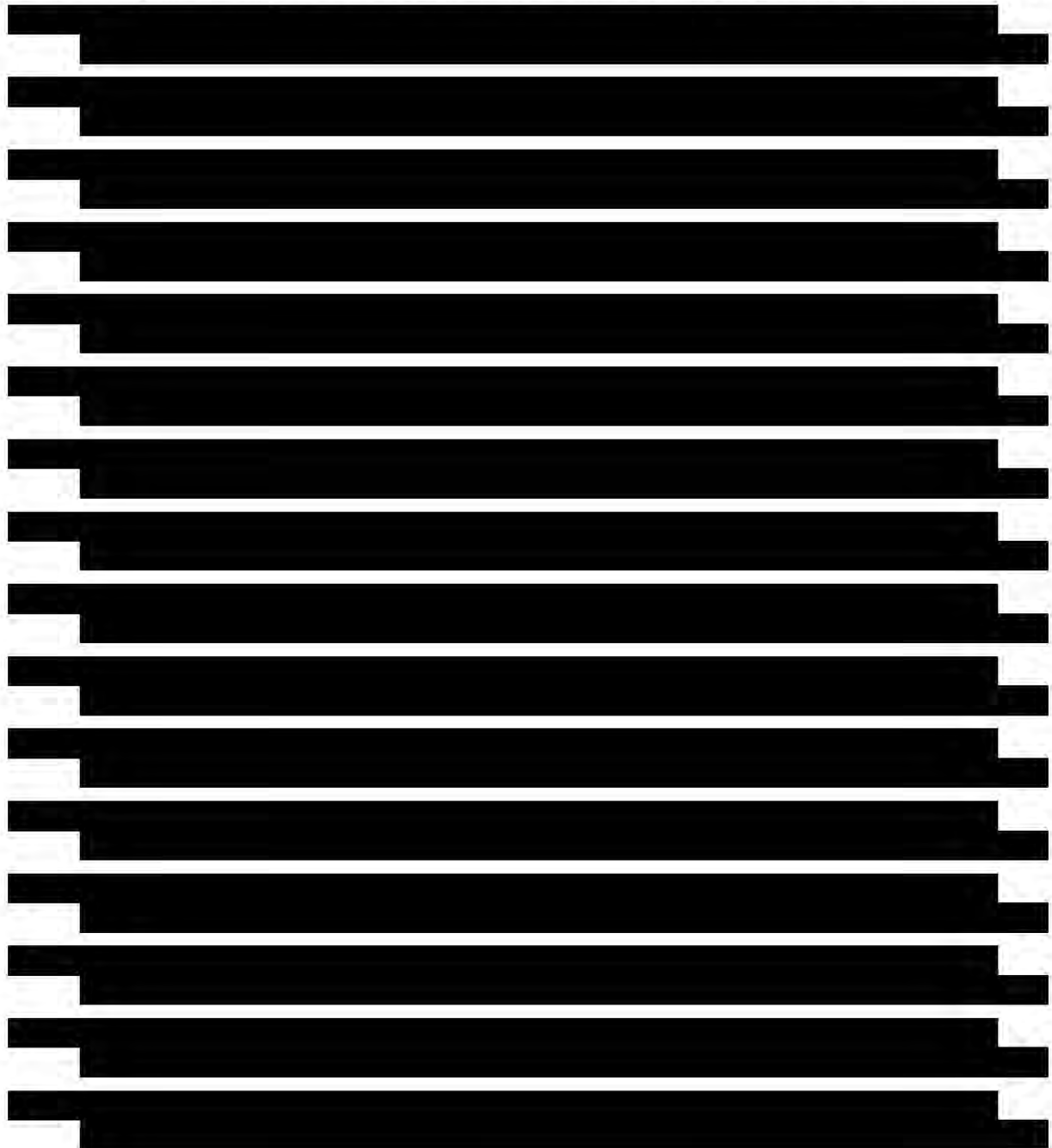
Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony jako Run Probabilistic Sensitivity Analysis) umieszczono w arkuszu „*Sensitivity_Analyses*”. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA w arkuszu „*Sensitivity_Analyses*” w komórce F120 należy podać liczbę iteracji (domyślnie 1 000). Czas takiej analizy to kilka minut.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości (oznaczony jako Run SA) umieszczono w arkuszu „*Sensitivity_Analyses*”. Czas trwania takiej analizy to minuty.

Spis rysunków

Rys. 1 Schemat modelu ekonomicznego.	14
Rys. 2 Założenia dotyczące HRQoL w czasie u żywych pacjentów (ilustracja).	19
Rys. 3 Wykres log-kumulacyjny zagrożenia śmiertelnością z powodu CV w badaniu PARADIGM-HF.	27
Rys. 4 Skumulowane zagrożenie śmiertelnością z powodu CV w badaniu PARADIGM-HF do dnia 1260.	27
Rys. 5 Reszty Martingale i modele LOESS (linia przerywana) dla śmiertelności CV.	31
Rys. 6 Algorytm określający sposób rozliczania kosztów każdej hospitalizacji.	41



Rys. 23 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	91
Rys. 24 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	98

Spis tabel

Tab. 1. Podstawowa charakterystyka pacjentów.	8
[Redacted]	
[Redacted]	
Tab. 4 Podsumowanie badania PARADIGM-HF.	19
Tab. 5 Program rad doradczych dotyczących modelu efektywności kosztowej sakubitrylu/walsartanu.	21
Tab. 6. Porównanie charakterystyki wyjściowej PARADIGM-HF (PARADIGM-HF C), UK National Heart Failure Audit (BNHF) i Hull Heart Failure Clinic (Dierckx 2015).	23
Tab. 7 Charakterystyka wyjściowa dla FAS w PARADIGM-HF.	24
Tab. 8 Stosowanie terapii w tle na początku badania PARADIGM-HF (n=8 442).	26
Tab. 9 Śmiertelność CV, statystyki zbiorcze dla alternatywnych rozkładów parametrycznych*.	28
Tab. 10 Model mieszany dla EQ-5D.	33
Tab. 11 Negatywna regresja dwumianowa dla hospitalizacji z wszystkich przyczyn.	34
Tab. 12 Określenie miesięcznych prawdopodobieństw wystąpienia AE.	35
Tab. 13 Wyniki analizy porównań podłużnych EQ-5D w czasie.	37
Tab. 14 Model mieszany dla EQ-5D.	38
Tab. 15 Dzielne koszty terapii podstawowej i optymalnego leczenia farmakologicznego - zgodnie z płacą minimalną obowiązującą w styczniu 2023.	40
Tab. 16 Dzielne koszty terapii podstawowej i optymalnego leczenia farmakologicznego - zgodnie z płacą minimalną obowiązującą w lipcu 2023.	40
Tab. 17 Proporcje hospitalizacji będących operacjami, procedurami interwencyjnymi i samym postępowaniem medycznym.	41
Tab. 18 Koszty jednostkowe oraz grupy JGP poszczególnych zdarzeń.	42
Tab. 19. Koszt jednego zdarzenia hospitalizacji (średnia ważona odpowiednich kodów JGP).	44
Tab. 20. Wykorzystanie zasobów medycznych.	45
Tab. 21. Profil zdarzeń niepożądanych dla enalaprylu i sakubitrylu/walsartanu z PARADIGM-HF.	45
Tab. 22 Koszty zdarzeń niepożądanych.	46
Tab. 23. Koszty jednostkowe związane z doborem dawki	47
Tab. 24 Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.	48
Tab. 25. Wyniki analizy podstawowej Entresto® + optymalna terapia farmakologiczna vs ACEi + optymalna terapia farmakologiczna.	54
Tab. 26 Wyniki analizy scenariuszowej: Entresto® + optymalna terapia farmakologiczna vs ACEi + optymalna terapia farmakologiczna, perspektywa NFZ.	58

Tab. 27 Wyniki analizy scenariuszowej: Entresto® + optymalna terapia farmakologiczna vs ACEi + optymalna terapia farmakologiczna, perspektywa wspólna.....	61
Tab. 28. Wyniki analizy podstawowej Entresto® + optymalna terapia farmakologiczna vs ACEi + optymalna terapia farmakologiczna.	70
Tab. 29 Wyniki analizy scenariuszowej: Entresto® + optymalna terapia farmakologiczna vs ACEi + optymalna terapia farmakologiczna, perspektywa NFZ.....	74
Tab. 30 Wyniki analizy scenariuszowej: Entresto® + optymalna terapia farmakologiczna vs ACEi + optymalna terapia farmakologiczna, perspektywa wspólna.....	77
Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 20.03.2023.	90
Tab. 32. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	93
Tab. 33. Omówienie badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	93
Tab. 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 21.03.2023.....	95
Tab. 355. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE, 31.03.2023.	96
Tab. 36. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.	98
Tab. 37 Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.	100
Tab. 38 Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.....	101

Bibliografia

- AOTM 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- Bagust 2013** Bagust A, Beale S. Survival Analysis and Extrapolation Modeling of Time-to-Event Clinical Trial Data for Economic Evaluation An Alternative Approach. *Medical Decision Making*. 2013 2013/07/30/.
- Banka 2013** Banka G, Heidenreich PA, Fonarow GC. Incremental cost-effectiveness of guideline-directed medical therapies for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 2;61(13):1440-6
- BSHF** British Society for Heart Failure. National Heart Failure Audit. April 2012 - March 2013. Available at: <http://www.ucl.ac.uk/nicor/audits/heartfailure/documents/annualreports/hfannual12-13.pdf>
- CPRD 2015** DataMed Solutions LLC. Heart Failure Burden in the UK. Analysis of CPRD (Clinical Practice Research Datalink, <http://www.cprd.com/intro.asp>) data. Data on file. . 2015.
- Dane sprzedażowe NFZ** <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html>; <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8341.html>
- Dierckx 2015** Dierckx R, Cleland JG, Parsons S, Putzu P, Pellicori P, Dicken B, et al. Prescribing Patterns to Optimize Heart Rate: Analysis of 1,000 Consecutive Outpatient Appointments to a Single Heart Failure Clinic Over a 6-Month Period. *JACC Heart Fail*. 2015 Mar;3(3):224-30.
- Dolan 1997** Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997 Nov;35(11):1095-108
- Edwards 2012** Edwards S, Barton S, Nherera N, Hamilton V. Ivabradine for the treatment of chronic heart failure: A Single Technology Appraisal. London: BMJ-TAG; 2012
- ESC** European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Available at: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/14/1787.full.pdf>
- Griffiths 2014** Griffiths A, Paracha N, Davies A, Branscombe N, Cowie MR, Sculpher M. The cost effectiveness of ivabradine in the treatment of chronic heart failure from the UK National Health Service perspective. *Heart*. 2014 Mar 14
- Kearns 2013** Kearns B, Ara R, Wailoo A, Manca A, Alava MH, Abrams K, et al. Good practice guidelines for the use of statistical regression models in economic evaluations. *PharmacoEconomics*. 2013 Aug;31(8):643-52.
- Latimer 1998** INFARMED (Portugal). Guidelines for Economic Drug Evaluation Studies. Available at: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/ENGLISH/PCAEC04_vering.pdf (last accessed: 20 May 2014). 1998
- Levy 2001** Levy AR, Briggs AH, Demers C, O'Brien BJ. Cost-effectiveness of beta-blocker therapy with metoprolol or with carvedilol for treatment of heart failure in Canada. *American Heart Journal*. 2001;142(3):537-43.
- Lim 2022** Lim AH, Abdul Rahim N, Zhao J, Cheung SYA and Lin Y-W (2022), Cost effectiveness analyses of pharmacological treatments in heart failure. *Front. Pharmacol*. 13:919974. doi: 10.3389/fphar.2022.919974

MP Digoksyna	https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/30551,Digoxin-Teva-tabletki
NICE clinical guideline 108	National Institute for Health and Care Excellence. Chronic Heart Failure (Clinical Guideline 108). Available at: http://www.nice.org.uk/guidance/CG108
NICE Decision Support Unit	NICE Decision Support Unit. TSD 15: Cost-effectiveness modelling using patient-level simulation. Available at: http://www.nicedsu.org.uk/Patientlevel-simulation-TSD(2892880).htm
NICE DSU	NICE Decision Support Unit. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. Available at: http://www.nicedsu.org.uk/Survival-analysis-TSD(2892878).htm
NICE DSU 2	NICE Decision Support Unit. NICE DSU technical support document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. Available at: http://www.nicedsu.org.uk/NICE%20DSU%20TSD%20Survival%20analysis.updated%20March%202013.v2.pdf
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.
Packer 2014	Packer M, al e. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. Available at: http://circ.ahajournals.org/content/early/2014/11/17/CIRCULATIONAHA.114.013748
Packer 2015	Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. <i>Circulation</i> . 2015 Jan 6;131(1):54-61
PARADIGM-HF	McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. <i>N Engl J Med</i> . 2014 Sep 11;371(11):993-1004
PARADIGM-HF B	McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). <i>Eur J Heart Fail</i> . 2013 Sep;15(9):1062-73
PARADIGM-HF C	McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala AR, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). <i>Eur J Heart Fail</i> . 2014 May 14.
PARADIGM-HF SAP	Novartis. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction RAP Module 3 - Detailed Statistical Methodology. Data on file. September 30 2012
Philips i wsp.	Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. <i>Health Technol Assess</i> . 2004 Sep;8(36):iii-iv, ix-xi, 1-158
Proudfoot 2022	Clare Proudfoot, Raju Gautam, Joaquim Cristino, Rumjhum Agrawal, Lalit Thakur, Keith Tolley. Model parameters influencing the cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in heart failure: evidence from a systematic literature

review. The European Journal of Health Economics. Received: 13 September 2021 / Accepted: 25 May 2022.

- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Servier Lab** Servier Laboratories Ltd. Ivabradine for the treatment of chronic heart failure. Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta267/documents/heart-failure-chronic-ivabradine-servier-laboratories-ltd2>
- SIGN** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN Guideline 95: Management of chronic heart failure. Available at: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/section1.html>
- TA267** Ltd SL. Single Technology Appraisal (STA). Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence. Ivabradine for the treatment of chronic heart failure. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13581/60408/60408.pdf>. 2012
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Yao 2008** Yao G, Freemantle N, Flather M, Tharmanathan P, Coats A, Poole-Wilson PA, et al. Long-term cost-effectiveness analysis of nebivolol compared with standard care in elderly patients with heart failure: an individual patient-based simulation model. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(10):879-89