

Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej

Analiza ekonomiczna



Warszawa

2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[REDACTED]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ekonomiczna ocena opłacalności stosowania ranolazyny (Ranexa®) w leczeniu chorych ze stabilną dławicą piersiową z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy połączonej (in. wspólnej) – NFZ i świadczeniobiorcy. [REDACTED]

Metodyka

[REDACTED]

W analizie wykorzystano model ekonomiczny opublikowany w literaturze (dla analiz przeprowadzonych we Włoszech i w Hiszpanii) o podobnym schemacie PICO. Model ma charakter drzewa decyzyjnego. Uwzględnia wpływ leczenia na częstość ataków dławicy wg kwestionariusza Seattle Angina Questionnaire i dalej wpływ tej częstości na ryzyko hospitalizacji. Częstość ataków wpływa także na użyteczność związaną ze zdrowiem, więc przeprowadzono analizę typu kosztów użyteczności.

Parametryzację modelu przyjęto za autorami oryginalnej publikacji. Zaktualizowano koszty leczenia na podstawie wyceny JGP i danych NFZ. Koszt stosowania ranolazyny oszacowano na podstawie przewidywanej struktury rynku według dostępnych zagranicznych danych.

W analizie wrażliwości dodatkowo sparametryzowano inaczej wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury oraz przyjęto konserwatywne założenia dotyczące struktury rynku i wynikającego stąd kosztu. Przeprowadzono także probabilistyczną analizę wrażliwości oraz wykonano analizę progową.

Wyniki

[REDACTED]

Założenia przyjęte w analizie dotyczące wartości parametrów przyjętych w modelu nie zmieniają wniosków o kosztowej efektywności ranolazyny. Uzyskane wnioski są także potwierdzone wynikami analiz (odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego) przeprowadzonych w innych krajach za pomocą analogicznego, a także za pomocą innego modelu.

Podsumowanie i wnioski

W precyzyjnie zdefiniowanej populacji, finansowanie ranolazyny – przy ograniczeniu ryzyka płatnika dotyczącego zakresu potencjalnej refundacji – jest opcją wysoce kosztowo efektywną i jest sposobem zaadresowania dotychczas niezaspokojonych potrzeb pacjentów. Zidentyfikowane ograniczenia niniejszej analizy nie wydają się zasadniczo osłabiać tego wniosku.

Spis treści

Streszczenie	4
Skróty i akronimy	8
1 Cel opracowania	9
2 Zakres analizy ekonomicznej	9
2.1 Populacja	9
2.2 Perspektywa analizy	10
2.3 Interwencja	10
2.4 Komparatory	11
2.5 Horyzont czasowy analizy	14
2.6 Analiza ekonomiczna w ujęciu PICO	14
3 Metodyka analizy	16
3.1 Strategia analityczna – model	16
3.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	16
3.3 Opis modelu	18
3.4 Koszty	22
3.4.1 Koszty analizowanej interwencji	22
■ [redacted]	22
■ [redacted]	23
3.4.4 Koszty procedur medycznych	23
3.4.5 Inne koszty	25
3.5 Dyskontowanie	26
3.6 Zakres analizy wrażliwości	26
■ [redacted]	26
■ [redacted]	27
3.6.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości	27
3.6.4 Analiza progowa	28
3.7 Walidacja modelu	29
4 Wyniki	30
4.1 Analiza podstawowa	30

Skróty i akronimy

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
b.i.d.	dwa razy dziennie (łac. <i>bis in diem</i>)
CH	cena hurtowa
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CZN	cena zbytu netto
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PDD	stosowana dawka dobową (ang. <i>Prescribed Daily Dose</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
WTP	skłonność do płacenia (ang. <i>willingness to pay</i>)

1 Cel opracowania

Niniejszy dokument przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla ranolazyny (Ranexa®) [REDACTED]

Powyższa definicja populacji nawiązuje do wskazań wg charakterystyki produktu leczniczego, [REDACTED]

Przedmiotem wniosku o finansowanie są następujące opakowania produktu Ranexa®:

- Ranexa 60 tabl. a 375 mg,
- Ranexa 60 tabl. a 500 mg,
- Ranexa 60 tabl. a 750 mg.

2 Zakres analizy ekonomicznej

2.1 Populacja

Ranolazyna jest, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [4], wskazana jako lek dodatkowy w leczeniu objawowym pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, u których objawy nie ustępują lub występuje nietolerancja leków przeciwdławicowych pierwszego rzutu (takich jak leki beta-adrenolityczne lub antagonisty kanałów wapniowych).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymogami ustawowymi analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach [18]: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i z perspektywy wspólnej (połączonej) podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

2.3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest ranolazyna, stosowana zgodnie z ChPL jako lek dodatkowy do leków, po których nastąpiło niepowodzenie terapii. Dawka ranolazyny nie jest jednoznacznie zdefiniowana. Zgodnie z ChPL zalecana dawka początkowa wynosi 375 mg dwa razy na dobę (b.i.d.). Po 2-4 tygodniach leczenia dawkę należy indywidualnie dobierać do dawki 500 mg b.i.d. i, zależnie od odpowiedzi pacjenta, ponownie aż do zalecanej maksymalnej dawki 750 mg b.i.d. Tak więc w praktyce klinicznej mogą być stosowane dawki od 375 mg b.i.d. do 750 mg b.i.d. Ta dobrana do danego pacjenta dawka będzie skutkowałą zakupem odpowiedniego opakowania (nie należy np. oczekiwać, że pacjent przyjmujący ranolazynę w dawce 750 mg b.i.d. będzie kupował opakowanie 60 tab. a 375 mg). Aby oszacować koszty leku należy zatem wykorzystać dane odzwierciedlające praktykę kliniczną w zakresie tego, jakie opakowania będą kupowane. Nieuzasadnione byłoby np. założenie, że wszyscy pacjenci z definicji przyjmują na dobę dawkę równą DDD analizowanego leku (tj. 1500 mg dziennie).

Dane dotyczące dotychczasowej sprzedaży wnioskowanego leku w Polsce są niewystarczające (por. dokument analizy wpływu na budżet [9]). [REDACTED]

[REDACTED]. Dane i obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej. [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo, jak widać, struktura sprzedaży jest zbliżona między krajami. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono

także analizę dla opakowania z największymi tabletkami, aby wskazać najbardziej pesymistyczny scenariusz w tym zakresie.

[REDACTED]

Prezentacja	Sprzedaż, liczba opakowań (%), dane z 2013						
	Chorwacja	Estonia	Grecja	Litwa	Łotwa	Słowenia	ŚREDNIA*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

2.4 Komparatory

Zgodnie z dokumentami złożonymi przez Podmiot Odpowiedzialny [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Kwestie te omówiono dodatkowo w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [17].

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

W dalszej części opisano, jak wyniki badań klinicznych wykorzystano do ekonomicznej oceny ranolazyny z uwzględnieniem preferowanej miary, tj. czasu życia skorygowanego o jakość (QALY).

2.5 Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono dla rocznego horyzontu czasowego. Dobór horyzontu czasowego wynikał z okresu trwania dostępnych badań klinicznych (badania włączone do analizy skuteczności klinicznej trwały od 4 do 12 tyg. poza największym badaniem, tj. MERLIN-TIMI36, którego mediana czasu obserwacji wynosi 348 dni). Nie ma podstaw pozwalających na przyjęcie założeń dotyczących dynamiki stanu klinicznego pacjenta po tym okresie, zaś analizowana choroba ma charakter chroniczny, więc przyjęto, że wnioski z analizy przeprowadzonej dla rocznego horyzontu czasowego można następnie ekstrapolować (tj. np. wniosek, że stosowanie ranolazyny jest kosztowo-efektywne w horyzontie roku, oznacza, że po tym roku warto stosować ranolazynę także w kolejnym roku, itd.).

2.6 Analiza ekonomiczna w ujęciu PICO

Zgodnie z powyższymi założeniami analiza ekonomiczna odpowiada poniższemu schematowi PICO.

Tab. 2. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
-----------	-----------------

Kryterium	Charakterystyka
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3 Metodyka analizy

3.1 Strategia analityczna – model

W niniejszym opracowaniu zdecydowano się na adaptację opublikowanego modelu analizy ekonomicznej, wykorzystanego wcześniej do oceny opłacalności stosowania ranolazyny we Włoszech [13]. Ten sam model wykorzystano następnie do oceny opłacalności stosowania ranolazyny w Hiszpanii, co uwiarygadnia pierwotny model [7]. Sam model w postaci skoroszytu MS Excel otrzymano od Zamawiającego, a następnie dostosowano go zmieniając parametry i dodając możliwość probabilistycznej analizy wrażliwości.

Wybór modelu podyktowany był dodatkowo następującymi przyczynami. Model odpowiada przyjętemu horyzontowi analizy (1 rok ██████████). Dodatkowo w modelu wykorzystano dane m.in. z badania MERLIN-TIMI36 (ale także z badania ERICA), które stanowi istotny element wniosku w obecnym raporcie HTA (np. w zakresie populacji i horyzontu czasowego leczenia). Wreszcie – model uwzględnia wpływ analizowanej technologii na jakość życia, a w leczeniu dławicy piersiowej to punkty końcowe związane z jakością życia, a nie jego długością, wydają się ważniejsze niż ryzyko zgonu (i częściej są przedmiotem analizy klinicznej). Dokładną charakterystykę modelu przedstawiono poniżej.

Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analizy ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego. W analizie analogicznego problemu w literaturze wykorzystano także (w USA) bardziej skomplikowany model typu Markowa [8] (model odnaleziono już po rozpoczęciu prac). Z uwagi na jego większą złożoność oraz opublikowanie już w trakcie przygotowywania niniejszej analizy, nie wykorzystano go w obliczeniach. Istotne jest natomiast (por. rozdz. 8), że model ten w warunkach amerykańskich także wskazał na kosztową efektywność ranolazyny (nawet stosując polski próg opłacalności do amerykańskich cen).

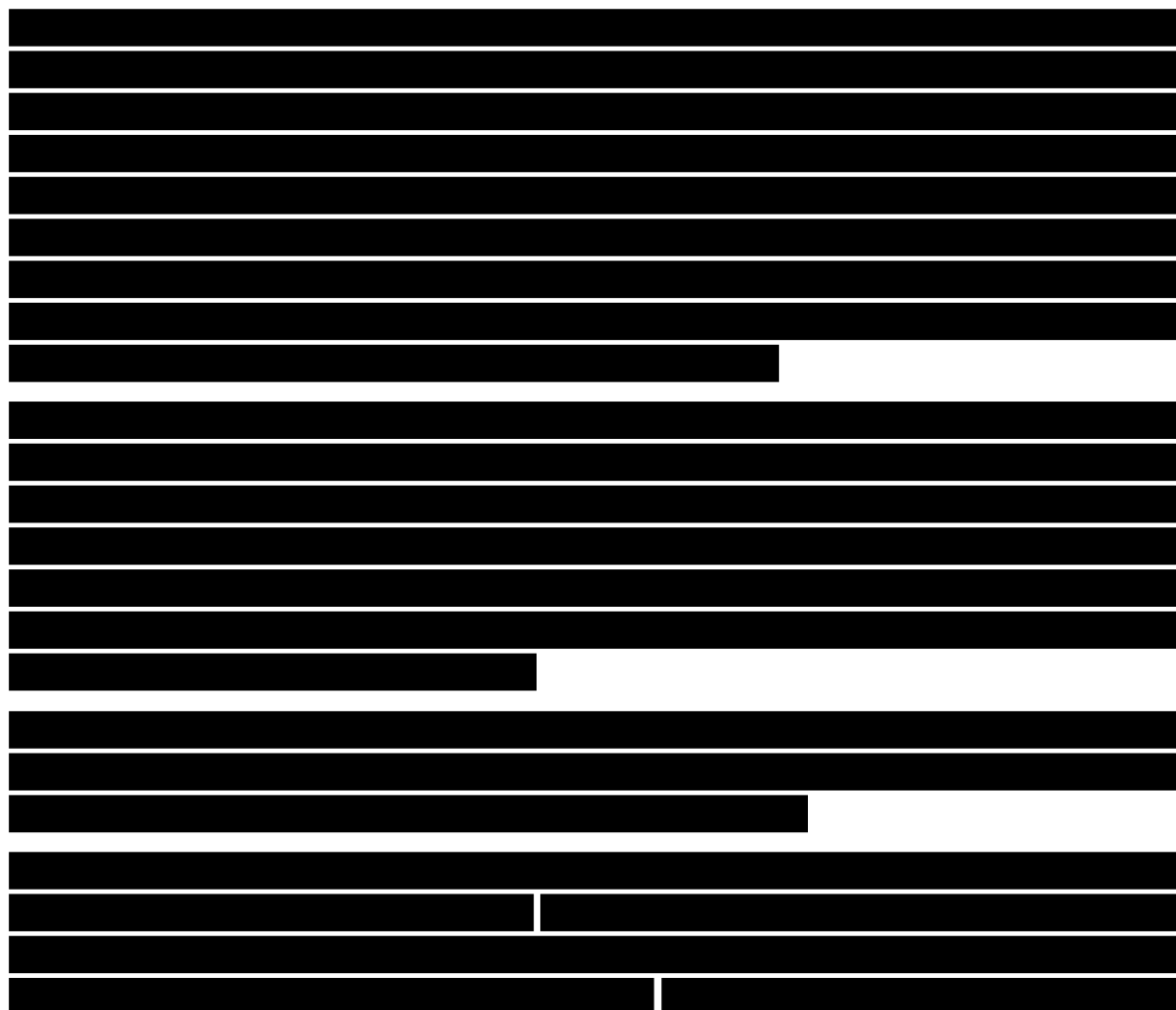
3.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [22] *„Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:*

- 1) *tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;*
- 2) *podobnej skuteczności.”*

W dławicy piersiowej refundowane są obecnie leki z następujących grup limitowych:

- 33.1, Leki rozszerzające naczynia krwionośne – organiczne azotany – trójazotan glicerolu – do podawania doustnego,
- 33.2, Leki rozszerzające naczynia krwionośne - organiczne azotany - trójazotan glicerolu - produkty o natychmiastowym działaniu,
- 34.1, Leki rozszerzające naczynia krwionośne – organiczne azotany – dwuazotan i monoazotan izosorbidu do podawania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne,
- 39.0, Leki beta-adrenolityczne – nieselektywne – do stosowania doustnego,
- 40.0, Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego,
- 41.0, Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny,
- 42.0, Antagoniści wapnia – pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil,
- 43.0, Antagoniści wapnia – pochodne benzotiazepiny – diltiazem.



³ Trójazotan glicerolu refundowany w ramach grupy limitowej 33.2 (produkt leczniczy Nitromint®) dostępny jest w postaci aerozolu i jest produktem o natychmiastowym działaniu, a zatem nie należy do grupy azotanów długodziałających po spowodowaniu których wnioskowane jest stosowanie ranolazyny.

[REDACTED]

[REDACTED]

Opakowanie	DDD / op.	CZN	UCZ	CH	CH / DDD	Cena detaliczna	Limit finansowania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 11 września 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. (Dz.U. z 13 września 2013 r., poz. 1074), minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2014 roku ustalono w wysokości 1 680 PLN [19]. [REDACTED]

[REDACTED]

3.3 Opis modelu

Model obejmuje horyzont jednego roku i ma postać drzewa decyzyjnego, tj. ciągu możliwych zdarzeń o zadanych prawdopodobieństwach wystąpienia w horyzoncie analizy. Strukturę drzewa przedstawiono schematycznie na rysunkach poniżej. W drzewie nie ma węzłów decyzyjnych (poza decyzją na początku o stosowaniu ranolazyny lub nie).

Pacjent leczony ranolazyną może w wyniku działań niepożądanych zrezygnować z leczenia. W takim wypadku dalsza część drzewa decyzyjnego wygląda identycznie (i ma identyczne wartości parametrów) jak dla pacjentów w grupie komparatora. Ryzyko ko-

nieczności zaniechania terapii ranolazyną określono bezpośrednio na podstawie wyników badania MERLIN-TIMI36 [14] na poziomie 28%.

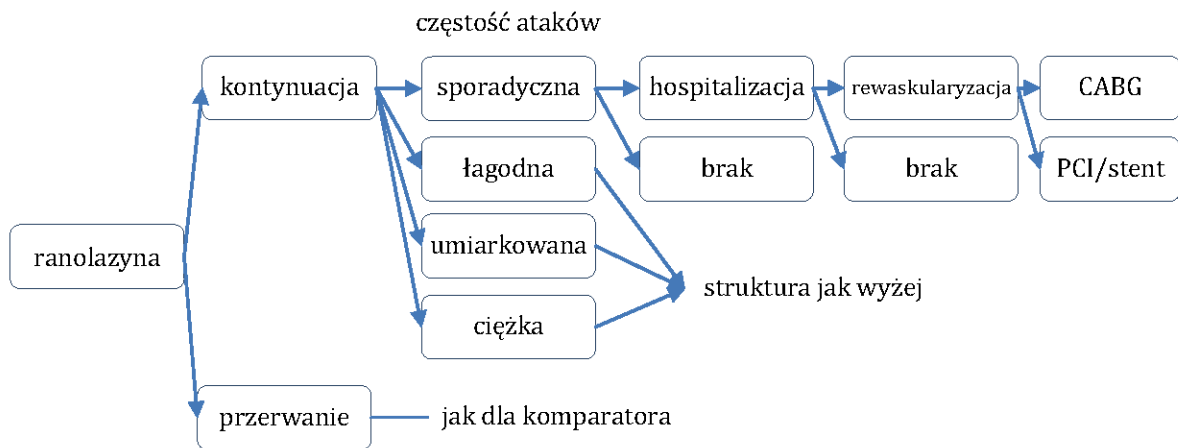
U pacjenta w grupie zarówno interwencji, jak i komparatora w wyniku leczenia częstość ataków dławicy może należeć do jednej z czterech kategorii – może być sporadyczna (*minimal*), łagodna (*mild*), umiarkowana (*moderate*), ciężka (*severe*). Te klasy częstości oparte są na kwestionariuszu SAQ (*Seattle Angina Questionnaire*) [20]. Częstość ataków dławicy wg SAQ była oceniana np. w badaniu MERLIN-TIMI36 [14] oraz w badaniu ERICA [21]. W badaniu MERLIN-TIMI36 wykazano statystycznie istotną przewagę ranolazyny nad placebo (w dodatku do innych leków) w zakresie tego (drugorzędowego) punktu końcowego, efekt był przy tym silniejszy w podgrupie pacjentów, którzy mieli stabilną dławicę piersiową przed OZW. Podobnie, w badaniu ERICA wykazano statystycznie istotną przewagę stosowania ranolazyny nad komparatorem. W niniejszym modelu częstość ataków dławicy jest określana raz w całym horyzoncie czasowym analizy. Zgodnie z wynikami badań klinicznych przyjęto, że rozkład tej częstości jest korzystniejszy w grupie pacjentów leczonych ranolazyną, przy czym szczegółowe parametry przyjęto za autorami oryginalnego modelu, którzy oszacowali te wartości na podstawie danych z badania ERICA.

Dla każdej kategorii częstości może wystąpić konieczność hospitalizacji pacjenta (ryzyko zależy od częstości ataków dławicy, natomiast dla danej częstości ataków nie zależy od stosowanego leczenia). Dokładne parametry przyjęto za autorami oryginalnego modelu na podstawie wyników badania MERLIN-TIMI36.

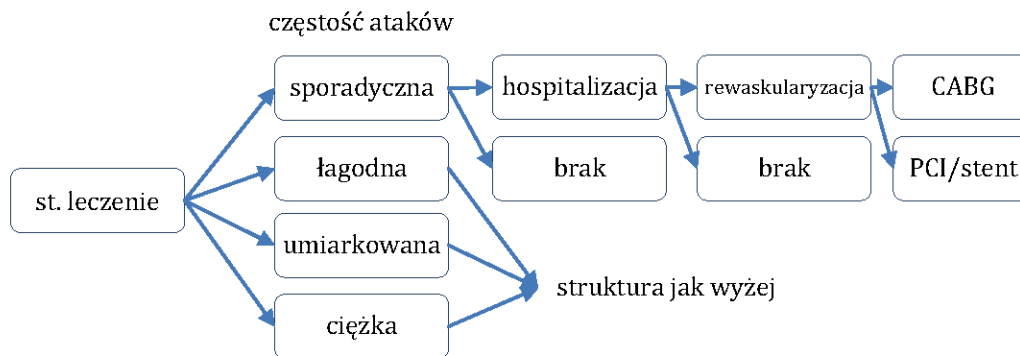
U hospitalizowanych pacjentów może wystąpić konieczność przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji (CABG lub PCI/stent). Ryzyko rewaskularyzacji (pod warunkiem hospitalizacji) przyjęto na podstawie danych z badania [5] na poziomie 50% (niezależnie od leczenia). Przyjęto dalej, że u 28% pacjentów stosowane jest CABG, zaś u pozostałych – PCI/stent.

Przedstawione powyżej zdarzenia kliniczne wpływają na generowane koszty oraz użyteczność życia związaną ze zdrowiem. Szczegóły przedstawiono w dalszej części.

Ryc. 1. Drzewo decyzyjne dla ranolazyny.



Ryc. 2. Drzewo decyzyjne dla komparatora.



W tabeli poniżej zestawiono parametry dotyczące częstości zdarzeń klinicznych w analizowanym modelu.

Tab. 4. Ryzyka uwzględnione w modelu. Wartości wszystkich poniższych parametrów za autorami oryginalnego modelu [13] (podano źródła stosowane w oryginalnej publikacji).

Parametr	Wartość – pacjenci stosujący ranolazynę	Wartość – pacjenci w grupie komparatora	Źródło
Ciężkość dławicy (częstość ataków)			
sporadyczna	4%	0%	ERICA
łagodna	60,5%	7%	
umiarkowana	21,8%	68,9%	
ciężka	13,7%	24,1%	
Ryzyko hospitalizacji w zależności od ciężkości dławicy			
hospitalizacja sporadyczna	27%		MERLIN-TIMI36
hospitalizacja łagodna	27%		
hospitalizacja umiarkowana	34%		
hospitalizacja ciężka	41%		
Ryzyko rewaskularyzacji u hospitalizowanych pacjentów			
rewaskularyzacja hosp.	50%		[5]
Rodzaj rewaskularyzacji			
CABG	28%		[5]
PCI/Stent	72%		
Ryzyko przerwania leczenia			
przerwanie leczenia	28%	n.a.	[14]

Założono, że stan pacjenta określony zdarzeniami klinicznymi uwzględnionymi w drzewie wpływa na jakość życia związaną ze zdrowiem, a zatem na użyteczność. Przyjęto, że wyjściowy poziom użyteczności jest determinowany ciężkością dławicy. Dodatkowo uwzględniono spadek użyteczności, jeśli pacjent był hospitalizowany (różny w zależności od tego, czy wystąpiła konieczność przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji). Dokładne wartości parametrów i źródła przywołane przez autorów oryginalnego modelu zestawiono poniżej.

Tab. 5. Parametry użyteczności uwzględnione w modelu ekonomicznym. Wartości wszystkich poniższych parametrów za autorami oryginalnego modelu [13]. Wartości zmieniono w scenariuszu B analizy wrażliwości i w analizie probabilistycznej.

Parametr	Wartość	Źródło
Wyjściowe poziomy użyteczności (zależne od częstości ataków)		
sporadyczna	0,81	[11]
łagodna	0,75	
umiarkowana	0,6	
ciężka	0,39	
Dekrementy użyteczności		
hospitalizacja bez rewaskularyzacji	-0,01	-
hospitalizacja z rewaskularyzacją	-0,06	[6]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Opakowanie		dopłata NFZ bez RSS		RSS		dopłata NFZ z uwzględnieniem RSS	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Opakowanie	Struktura rynku	dopłata NFZ (PLN) - RSS = perspektywa NFZ	dopłata NFZ - RSS + dopłata pacjenta (PLN) = perspektywa połączona

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.4.4 Koszty procedur medycznych

Koszty procedur określono przypisując jednorodne grupy pacjentów (JGP), a następnie określając ich średni koszt na podstawie danych NFZ [15]. Dodatkowo, informacyjnie, podano wycenę procedury według punktów (nie uwzględniając faktycznego rozkładu czasu hospitalizacji).

Jako koszt hospitalizacji bez rewaskularyzacji przyjęto procedury JGP: E56 (Choroba niedokrwienna serca > 69 r.ż. lub z pw) i E57 (Choroba niedokrwienna serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw):

[REDACTED]

Ponieważ średni wiek osób wg rejestru OZW wynosi ok. 64 lat (65,2 lat dla UA, 63,5 lat dla NSTEMI) przyjęto średni koszty tych dwóch procedur, tj. [REDACTED]

Jako koszt CABG przyjęto średnią z procedur E05 (Pomostowanie naczyń wieńcowych > 69 r.ż. lub z pw) i E06 (Pomostowanie naczyń wieńcowych < 70 r.ż. bez pw). Z uwagi na wiek pacjentów pominięto procedurę E07 (Pomostowanie naczyń wieńcowych > 75 r.ż. i > 16 dni*). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Jako koszt PCI/stent przyjęto średnią procedur E20 (Angioplastyka wieńcowa z implantacją nie mniej niż 2 stentów DES), E23 (Angioplastyka wieńcowa z implantacją jednego stentu DES), E24 (Angioplastyka z implantacją nie mniej niż dwóch stentów lub wielonaczyniowa), E25 (Angioplastyka z zastosowaniem jednego stentu i inne zabiegi) i E26 (Angioplastyka wieńcowa balonowa). Koszty tych procedur przedstawiają się następująco:

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5 Dyskontowanie

Ze względu na roczny horyzont czasowy analizy nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

3.6 Zakres analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości rozważono dwa scenariusze, a dodatkowo wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości i analizę progową.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Opakowanie	koszt z perspektywy NFZ	koszt z perspektywy połączonej
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.6.2 Scenariusz B – alternatywne użyteczności stanów zdrowia

Wykorzystano alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań (por. rozdz. 9). W szczególności użyteczności stanów zdrowia zależnych od częstości ataków dławicy przyjęto na podstawie pracy Kohn 2014 [8]. Ponieważ w wielu odnalezionych pracach wskazano na wzrost użyteczności (w dłuższym horyzoncie) po rewaskularyzacji, zaś dekrementy użyteczności związane z CABG i PCI/stent były nieco mniejsze w pracy Wong 1990 [24] niż wartości przyjęte w wariantie podstawowym, w analizie wrażliwości pominięto te dekrementy całkowicie. Wartości użyteczności przyjęte w analizie w scenariuszu B zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 12. Alternatywne parametry użyteczności uwzględnione w modelu ekonomicznym.

Parametr	Wartość	Źródło
Wyjściowe poziomy użyteczności (zależne od częstości ataków)		
sporadyczna	0,84	[8]
łagodna	0,76	
umiarkowana	0,65	
ciężka	0,54	
Dekrementy użyteczności		
hospitalizacja bez rewaskularyzacji	0	na podstawie przeglądu użyteczności (rozdz. 9)
hospitalizacja z rewaskularyzacją	0	

3.6.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Aby określić wpływ parametrów szacowanych na podstawie prób losowych, wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości. W oryginalnej publikacji opisującej adaptowany model brak było informacji pozwalających na dopasowanie odpowiednich rozkładów i ich parametrów. W ramach przeglądu systematycznego badań ekonomicznych (rozdz. 8) odnaleziono inną publikację wykorzystującą identyczne podejście i parametry oraz ich źródła [7]. Autorzy tej publikacji, mając dostęp do szczegółowych danych badań klinicznych zdecydowali się na analizę probabilistyczną. W niniejszym opracowaniu przyjęto zatem tę parametryzację (w przypadku użyteczności należało przeliczyć podane wartości średnie i odchylenia standardowe na parametry rozkładu beta). Szczegóły zestawiono w tabeli poniżej.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości dla rozważanych opakowań i perspektyw obliczono 95% przedziały ufności dla ICUR (95%CI) oraz wykreślono krzywe akceptowalności. Z uwagi na naturę probabilistycznej analizy wrażliwości nie wykonywano w tym podejściu analizy progowej.

Tab. 13. Parametryzacja probabilistycznej analizy wrażliwości. Wszystkie założenia za autorami odnalezionego modelu [7].

Parametr	Rozkład beta, podano parametry α , β	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	

3.6.4 Analiza progowa

Celem analizy progowej jest wyznaczenie takich poziomów cen zbytu netto, dla których współczynnik ICUR zrównuje się z obowiązującym progiem kosztowej efektywności, tj. przyjmuje wartość 111 381 PLN/QALY. Ponieważ wniosek dotyczy kilku prezentacji leku istnieje wiele kombinacji cen, które po przeliczeniu na średni koszt leczenia powo-

dużą zrównanie parametru ICUR z progiem. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.7 Walidacja modelu

Niniejszy model został wykorzystany przy przygotowaniu publikacji, należy więc uznać, że został częściowo zwalidowany (założenia modelu w tym sensie były objęte procesem recenzji naukowej). Dodatkowo przeprowadzono następujące testy:

- zrównano parametry skuteczności (rozkład częstości ataków dławicy) w gałęzi interwencji i komparatora, aby zobaczyć, czy zniweluje to różnice w wynikach;
- zrównano użyteczności stanów do wartości 1, aby zobaczyć, czy spowoduje to QALY=1 w obu gałęziach;
- wyzerowano parametry kosztowe, aby zobaczyć, czy zniweluje to różnice w wynikach kosztowych;
- wszystkie koszty przyrównano do zera, aby sprawdzić czy ICER/ICUR wyniesie 0.

Wszystkie testy wykazały zgodność z oczekiwanymi rezultatami, a zatem model przeszedł pozytywnie walidację wewnętrzną.

4 Wyniki

4.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	ranolazyna	komparator	różnica
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	ranolazyna	komparator	różnica
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	ranolazyna	komparator	różnica
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

	ranolazyna	komparator	różnica
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		

[REDACTED]

[REDACTED]

	ranolazyna	komparator
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	ranolazyna	komparator	różnica
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	ranolazyna	komparator	różnica
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

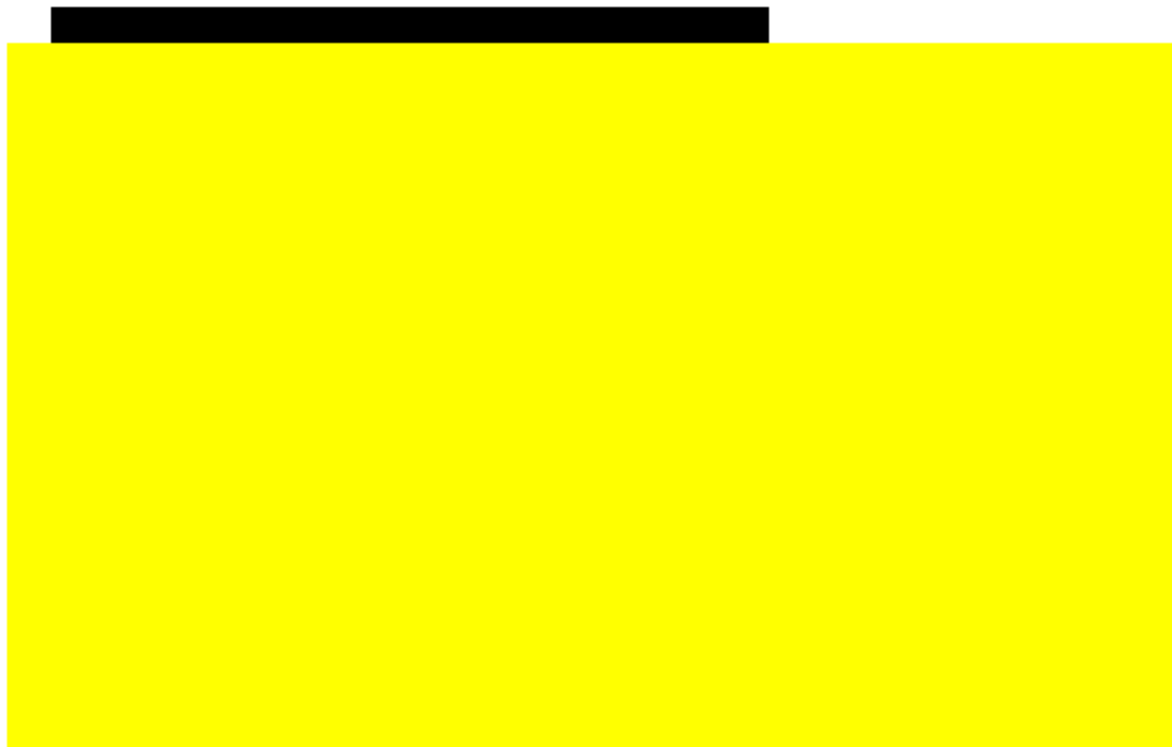
[Redacted text]

[Redacted text]

	ranolazyna	komparator
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]





5 Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy, zapewne jak w przypadku większości analiz ekonomicznych, jest parametryzacja modelu. O ile sama struktura wydaje się przejrzysta i odpowiadająca przebiegowi procesu klinicznego, o tyle przyjęte wartości parametrów obarczone są większą niepewnością, w szczególności rozkład częstości ataków dławicy, który determinuje dalej częstość hospitalizacji, a zatem koszty, oraz użyteczność związaną ze zdrowiem. Przyjęto je na podstawie oryginalnej publikacji i nie było możliwości powtórzenia wszystkich obliczeń wykonanych przez autorów publikacji i modelu (choć należy zwrócić uwagę, że publikacja miała miejsce w prestiżowym czasopiśmie). Wartości te wykorzystano jednak także w innej publikacji badającej kosztową efektywność ranolazyny [7], co dodatkowo uwiarygadnia przyjęte założenia. Należy dodatkowo zwrócić uwagę, że w publikacjach na podstawie randomizowanych badań klinicznych potwierdzono korzyści wynikające ze stosowania ranolazyny w zakresie redukcji częstości ataków dławicy wg kwestionariusza SAQ.

Za autorami oryginalnego modelu przyjęto także wartości użyteczności stanów zdrowia. Te użyteczności są podstawowym mechanizmem generującym korzyści kliniczne wynikające ze stosowania ranolazyny. Z tego też względu wykonano przegląd systematyczny literatury w zakresie użyteczności i alternatywny zestaw parametrów wykorzystano w analizie wrażliwości. Analiza ta potwierdziła wysoką kosztową efektywność ranolazyny w ramach rozważanego problemu PICO (jakkolwiek bezwzględnie wartość współczynnika ICUR wzrosła).

Powyższe dwa ograniczenia – bodaj najbardziej istotne – nie wpływają zatem jakościowo na podstawowy wniosek płynący z niniejszego opracowania, [REDACTED]

W analizie pominięto koszty stosowania standardowej terapii (np. antagonistów kanałów wapniowych, beta-blokerów, azotanów długodziałających [REDACTED]

W analizie przeprowadzono kilka typów analizy wrażliwości. [REDACTED]

[REDACTED]. Probabilistyczną analizę wrażliwości oparto na wartościach parametrów zaczerpniętych z innej pracy, w której wykorzystywano analogiczny model [7], ale nie wydaje się, aby stanowiło to znaczne ograniczenie. We wszystkich analizach wrażliwości ranolazyna pozostawała rozwiązaniem wysoce kosztowo efektywnym [REDACTED] w analizach scenariuszowych, zaś górna granica 95%CI [REDACTED]



6 Dyskusja

Niniejsza analiza wskazuje na kosztową efektywność ranolazyny w przyjętym schemacie PICO zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy połączonej. Przy wszystkich ograniczeniach (omówionych w poprzednim rozdziale) uzyskane wyniki

Te wartości są zbliżone do wyników uzyskanych przy użyciu tego samego modelu w innych krajach,

Także inny odnaleziony model (wykorzystujący podejście typu Markowa) wskazał

Tak więc w niniejszej analizie wskazano, że w precyzyjnie zdefiniowanej populacji,

7 Wnioski

Stosowanie ranolazyny (Ranexa®) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8 Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – Ranexa® w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących ranolazyny w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej. Przeglądem objęto bazy PubMed oraz *The Cochrane Library*. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 23 oraz Tab. 24. Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),
- dotycząca ranolazyny,
- u pacjentów w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej.

W toku przeszukiwania bazy danych oceniono wstępnie 20 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po wykluczeniu powtórzeń i poddaniu abstraktów uzyskanych wyników szczegółowej analizie, zakwalifikowano 3 artykuły do analizy w oparciu o pełny tekst. Odnaleziono 2 prace, które scharakteryzowano poniżej. Diagram selekcji prac przedstawiono na Ryc. 7. Wykaz prac włączonych i wykluczonych z niniejszego przeglądu przedstawiono odpowiednio w Tab. 25 i Tab. 26.

Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych

Praca Hidalgo-Vega 2013 przedstawia wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania ranolazyny jako terapii dodanej do dotychczasowej terapii w porównaniu do placebo (tj. do nierozszerzania obecnej terapii) w leczeniu objawowym pacjentów z przewlekłą dławicą piersiową w Hiszpanii. Analizę prowadzono w rocznym horyzoncie czasu. Wykorzystano w niej model drzewa decyzyjnego mający na celu oszacowanie oczekiwanych kosztów i liczbę lat życia skorygowaną o jakość (QALY) o strukturze analogicznej jak w niniejszej analizie (por. rozdz. 3.3).

Oszacowany całkowity roczny koszt terapii w ramieniu ranolazyny wyniósł 5 598 €, a w grupie komparatora 4 916 €. Oszacowane QALY wyniosło odpowiednio 0,63 i 0,55 w ramieniu ranolazyny i komparatora. Wyznaczona wartość inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (ICER) wyniosła zatem 8 449 € za QALY, co odpowiada ok. 35 485 PLN/QALY⁴. W tabeli poniżej przedstawiono średnie wyniki uzyskane za pomocą symulacji Monte Carlo (Tab. 22).

⁴ Przyjęto, że 1 € = 4,20 PLN (kurs z dnia 06.03.2014).

Tab. 22. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (średnia, 95% CI) uzyskane w analizie kosztów-użyteczności Hidalgo-Vega 2013.

	Ranolazyna	Placebo	Inkrement	ICER
Całkowity koszt	5 631€ (4 905 € - 6 357 €)	4 936 € (4 167 € - 5 705 €)	694 € (358 € - 1 031 €)	8 455 € / QALY (2 427 €/QALY - 61 398 €/QALY) – przedział ufności wydaje się błędnie odczytany ⁵
Całkowita uży- teczność (QALY)	0,6297 (0,584 - 0,6755)	0,5476 (0,4822 - 0,6129)	0,0822 (0,0168 - 0,1475)	

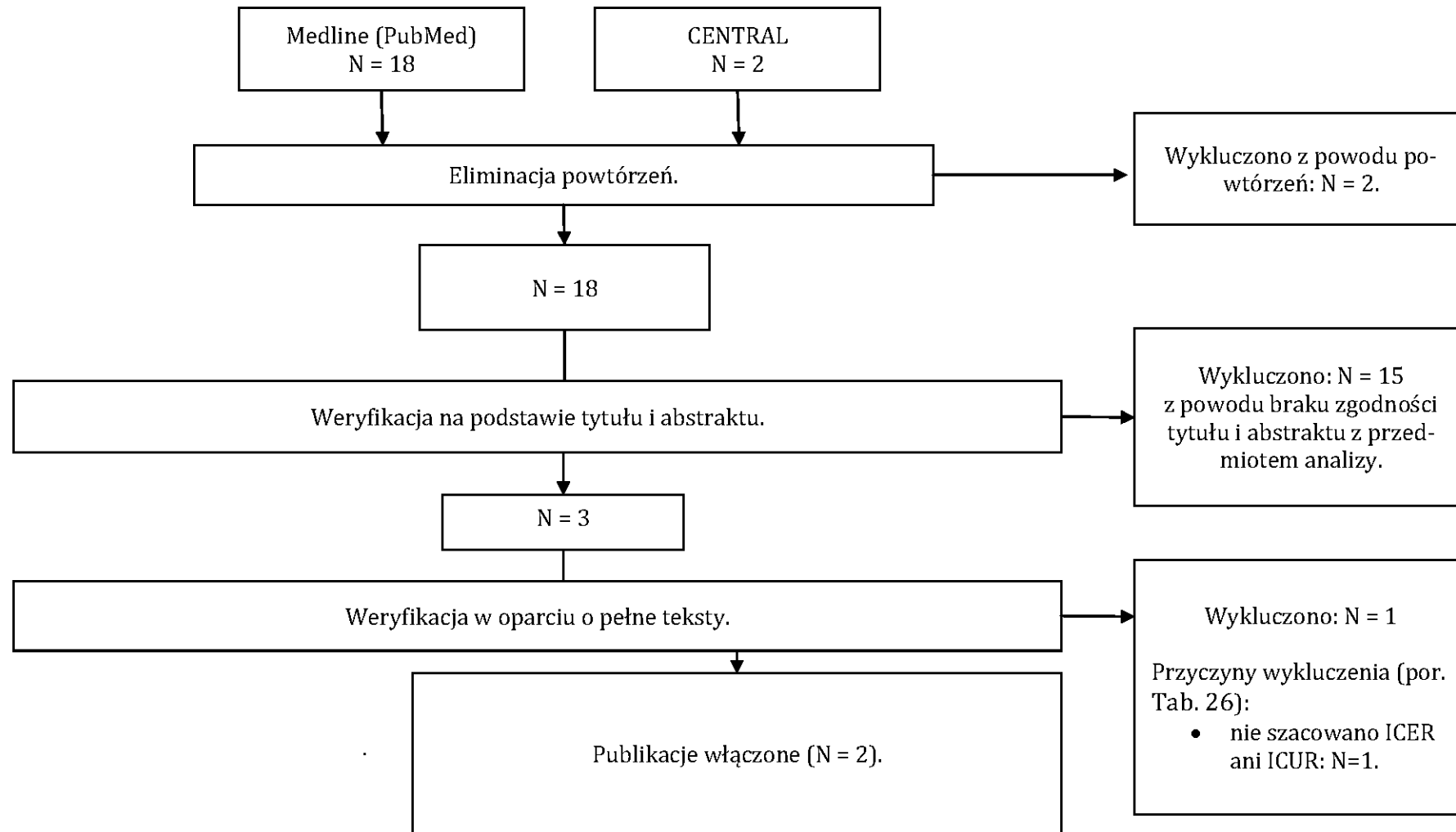
W publikacji Kohn 2014 oceniano kosztową efektywność stosowania ranolazyny w dodatku do standardowego leczenia przeciwdławicowego w porównaniu do standardowego leczenia bez ranolazyny w populacji pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową z ≥ 3 atakami bólu dławicowego/tydzień. W analizie wykorzystano model Markowa z 1-miesięcznymi cyklami, a analizę prowadzono w horyzoncie 1 roku. W modelu wykorzystano wyniki medyczne z badania ERICA oraz dane dotyczące kosztów medycznych (bezpośrednich i pośrednich) z ekonomicznej części badania MERLIN-TIMI36.

Wyniki analizy podstawowej wykazały, że całkowity koszt leczenia jednego pacjenta w grupie ranolazyny wyniósł 15 661 \$ a w grupie komparatora 14 321\$. Średnia wartość QALY w grupie ranolazyny wyniosła odpowiednio 0,700 a w grupie komparatora 0,659. Wyznaczona wartość inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów wyniosła zatem 32 682 \$/QALY co odpowiada ok. 99 027 PLN/QALY⁶.

⁵ Wydaje się, że w samej publikacji w tabeli 4 błędnie odczytano wartości do przedziału ufności dla ICER, tj. podano ten przedział jako zbyt szeroki (być może z uwagi na tzw. czeski błąd). Zarówno wykres rozrzutu (rys. 2), jak i krzywa akceptowalności (rys. 3) czy krzywa oczekiwanej wartości doskonałej informacji (rys. 4) sugerują dużo węższy przedział dla tej niepewności.

⁶ Przyjęto, że 1 \$=3,03 PLN (kurs z dnia 06.03.2014).

Ryc. 7. Selekcja badań włączonych do opracowania.



Tab. 23. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 2014.03.06.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"ranolazine" [Supplementary Concept]	410
#2	ranolazine	574
#3	renolazine	574
#4	Ranexa	574
#5	RS 43285	574
#6	RS-43285	574
#7	RS 43285-193	574
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	574
#9	"Models, Economic"[Mesh]	9 761
#10	"economic analysis" [tw]	2 974
#11	"economic" [tw]	148 414
#12	"cost" [tw]	320 925
#13	"costs" [tw]	179 363
#14	"pharmacoeconomic" [tw]	2 206
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	501 596
#16	#8 AND #15	18

Tab. 24. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 2014.03.06.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ranolazine	62
#2	renolazine	0
#3	Ranexa	3
#4	RS 43285	2
#5	RS-43285	2
#6	RS 43285-193	0
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	62
#8	Economic evaluations	2

Tab. 25. Wykaz prac włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Hidalgo-Vega 2013	Hidalgo-Vega A., Ramos-Goñi J.M., et al. (2013). Cost-utility of ranolazine for the symptomatic treatment of patients with chronic angina pectoris in Spain. The European Journal of Health Economics [DOI 10.1007/s10198-013-0534-8].
2	Kohn 2014	Kohn C.G., Parker M.W., et al. (2014). Cost-Effectiveness of Ranolazine Added to Standard-of-Care Treatment in Patients With Chronic Stable Angina Pectoris. American Journal of Cardiology [Epub ahead of print].

Tab. 26. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Phelps C.E., Buysman E.K., et al. (2012). Costs and clinical outcomes associated with use of ranolazine for treatment of angina. Clinical Therapeutics 34(6):1395-1407.e4.	W badaniu nie szacowano wartości ICER lub ICUR.

9 Aneks 2. Przegląd systematyczny badań z parametrami dot. użyteczności w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej

Wykonano przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych w celu sprawdzenia, czy istnieje możliwość uwzględnienia innych danych dotyczących wartości użyteczności wykorzystanych w modelu (por. rozdz. 3.3). Przeglądem objęto bazę PubMed, zaś strategię przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 28). Przegląd ukierunkowany był na badania, w których wartości użyteczności przedstawiono dla różnych stopni dławicy piersiowej, lub w których przedstawiono spadek użyteczności związany z hospitalizacją pacjenta dla dwóch przypadków – z koniecznością lub bez przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji. W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczono przedziału czasowego.

W toku przeszukiwania bazy danych oceniono wstępnie 135 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po szczegółowej analizie, zakwalifikowano 14 artykułów do analizy w oparciu o pełny tekst. Odnaleziono 5 prac, które scharakteryzowano poniżej. Diagram selekcji prac przedstawiono na Ryc. 8. Wykaz prac włączonych oraz wykluczonych z niniejszego przeglądu (wraz z przyczyną wykluczenia) przedstawiono odpowiednio w Tab. 29 i Tab. 30.

Dodatkowo przeprowadzono wyszukanie w bazie CEA Registry (<https://research.tufts-nemc.org/cear4/Home.aspx>) dla wyrażenia 'stable angina'. Wśród 75 zidentyfikowanych rekordów dotyczących użyteczności odnaleziono dwa dotyczące dekrementu użyteczności związanego z CABP i PTCA. Następnie odnaleziono publikację, z której pochodziły powyższe użyteczności i włączono ją do niniejszego przeglądu (praca Wong 1990).

Charakterystyka odnalezionych prac

W badaniu Brorsson 2002 przedstawiono zależność pomiędzy częstością ataków bólu dławicowego a wartością użyteczności ocenianą w populacji 827 Szwedów w wieku 55-79 lat z przewlekłą stabilną dławicą piersiową za pomocą skali SWED-QALY (skala 0-100 punktów). Oceny dokonywano przed zabiegiem rewaskularyzacji oraz po 4 latach od zabiegu. Wyniki wskazują na uzyskiwanie wyższych wartości użyteczności po zabiegu rewaskularyzacji. Należy jednak zwrócić uwagę na czas po tym zabiegu, kiedy przeprowadzano badania – ten czas znacznie przekracza horyzont czasowy modelu wykorzystanego w niniejszej analizie. Dlatego przyjęte założenie, że zabieg rewaskularyzacji zmniejsza użyteczność (Tab. 5) nie stoi w sprzeczności z wynikiem badania Brorsson 2002.

W badaniu Lopenen 2009 oceniano jakość życia związaną ze zdrowiem w populacji 469 pacjentów w horyzoncie 36 miesięcy (mediana). Badanie przeprowadzono w populacji pacjentów ze stabilną dławicą piersiową i leczeniem inwazyjnym (CABG lub PCI). Wyniki oceniano za pomocą skali 15D przed zabiegiem oraz po, osobno dla pacjentów w grupie CABG i PCI. Wyniki wskazują, że wartości uzyskiwane na skali 15D przed operacją oraz po 36 miesiącach są zbliżone.

W badaniu Lenzen 2006 oceniano jakość życia w populacji 4 409 pacjentów z bazy *The Euro Heart Survey on Revascularization*. Pacjentów porównywano na podstawie kwalifikacji do rewaskularyzacji, przy czym odsetek pacjentów, u których rewaskularyzacja nie była wskazana wynosił 14%. Ocena jakości życia za pomocą skali EQ-5D wykonywana była przed wypisem ze szpitala oraz po roku od wypisu. Wyniki wskazują, że mediana wartości użyteczności w grupie pacjentów ze wskazaniem do rewaskularyzacji na początku badania wynosiła 0,85, IQR=(0,69-1,00). Mediana wartości użyteczności w tej grupie uzyskana po roku wynosiła 1,00, IQR=(0,73-1,00). W grupie pacjentów bez wskazania do rewaskularyzacji początkowa mediana wartości była niższa i wynosiła 0,80, IQR=(0,62-1,00). Mediana wartości użyteczności po roku była taka sama 0,80, IQR=(0,66-1,00). Wyniki te są o tyle nieintuicyjne, że pacjenci ze wskazaniem do rewaskularyzacji mieli wyjściowo średnio wyższą użyteczność życia niż pacjenci bez takiego wskazania – z tego względu nie zdecydowano się na wykorzystanie tego badania do alternatywnej parametryzacji modelu. Sam wzrost użyteczności po rewaskularyzacji nie jest zaskakujący, gdyż dotyczy pacjentów, którzy mieli wskazanie do tego zabiegu. Innymi słowy – do parametryzacji modelu wykorzystanego w niniejszej analizie należy wykorzystać raczej oszacowanie średniego poziomu użyteczności pacjentów, u których przeprowadzono zabieg rewaskularyzacji.

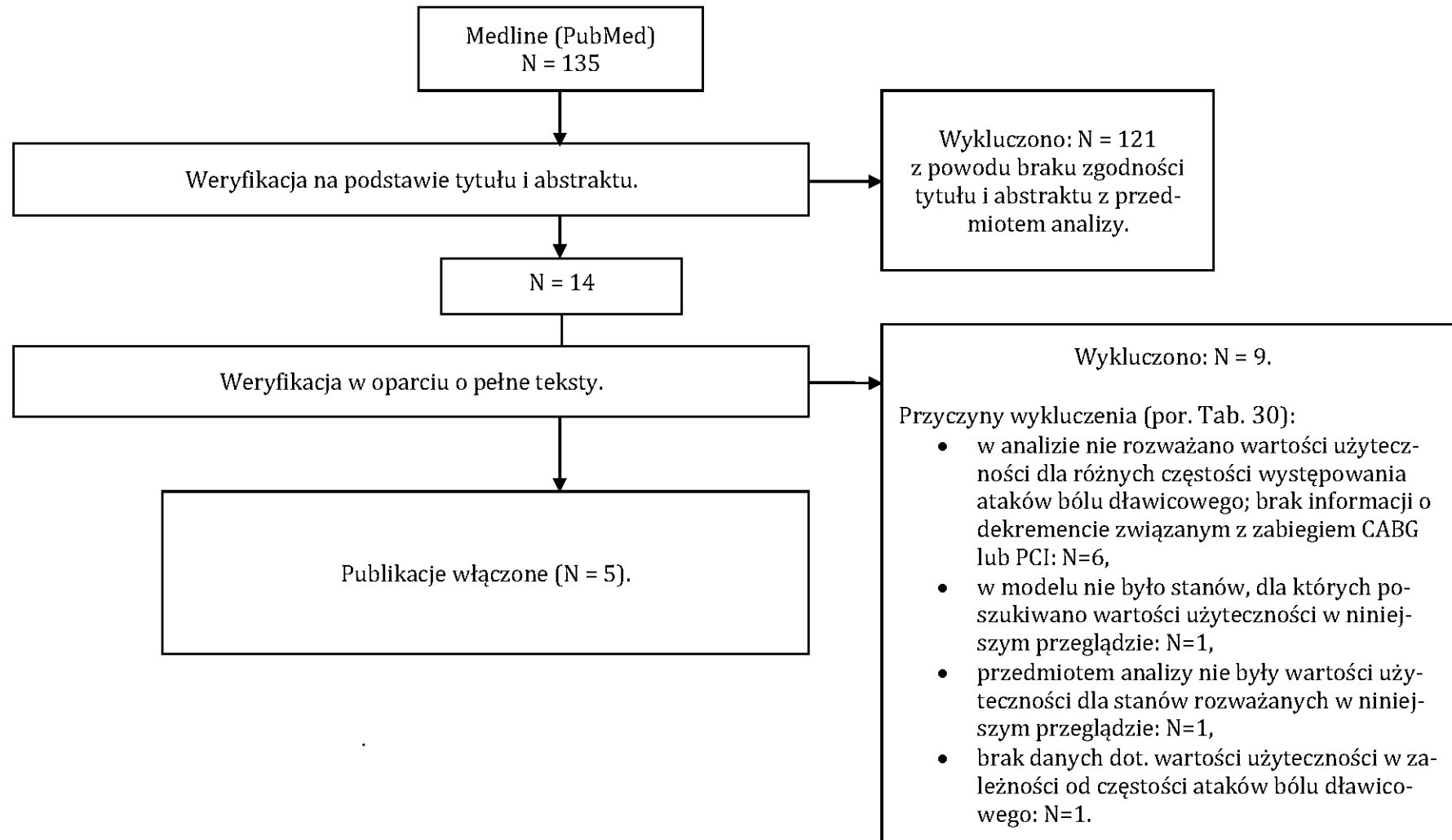
Według danych z badania Wong 1990 [24] wykonanie zabiegu CABG lub PCI wiąże się z dekrementem użyteczności odpowiednio o 0,083 i 0,008 (wyniki przedstawione w bazie CEA Registry). Wartości te nie odbiegają znacznie od wartości przyjętej w niniejszej analizie.

W publikacji Hidalgo-Vega 2013 przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności ranolazyny w objawowym leczeniu pacjentów z przewlekłą dławicą piersiową w Hiszpanii. W analizie wykorzystano wartości parametrów użyteczności dla czterech częstości ataków bólu dławicowego identyczne jak w oryginalnym modelu wykorzystanym w niniejszej analizie. Również wartości dekrementu użyteczności w przypadku hospitalizacji bez oraz z rewaskularyzacją były takie same (por. Tab. 5).

W publikacji Kohn 2014 przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-efektywności ranolazyny dodanej do standardowego leczenia u pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą piersiową. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu dla różnych częstości ataków bólu dławicowego (miesięcznej, tygodniowej, dziennej oraz braku ataków bólu dławicowego) oszacowano na podstawie wyników końcowych z badania ERI-CA. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych częstości. Przyjęto, że miesięczna, tygodniowa i dzienna częstość ataków bólu dławicowego wykorzystana w Kohn 2014 odpowiada odpowiednio łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej częstości w niniejszej analizie. Dla sporadycznej częstości ataków bólu dławicowego przyjęto wartość dolnej granicy przedziału wartości użyteczności dla braku ataków bólu dławicowego w pracy Kohn 2014. Przyjęte wartości przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 27).

W analizie wrażliwości zdecydowano się ostatecznie na wykorzystanie zestawu wartości parametrów z badania Kohn 2014. Dodatkowo pominięto wpływ hospitalizacji na użyteczność.

Ryc. 8. Selekcja badań włączonych do opracowania.



Tab. 27. Parametry użyteczności uwzględnione w modelu ekonomicznym Kohn 2014.

Parametr	Wartość
Wyjściowe poziomy użyteczności (zależne od częstości ataków)	
sporadyczna	0,84
łagodna	0,76
umiarkowana	0,65
ciężka	0,54

Tab. 28. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 2014.03.07.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Angina Pectoris"[Mesh]	45431
#2	angina pectoris	51066
#3	Angor Pectoris	51085
#4	Stenocardias	51076
#5	Stenocardia	51174
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	51203
#7	"Angina, Stable"[Mesh]	309
#8	Angina, Stable	8537
#9	Chronic Stable Angina	8537
#10	#7 OR #8 OR #9	8537
#11	"Microvascular Angina"[Mesh]	861
#12	microvascular angina	1203
#13	Cardiac Syndrome X	1247
#14	#11 OR #12 OR #13	1247
#15	#6 OR #10 OR #14	53310
#16	qaly	9496
#17	hrqol	7425
#18	utility	115110
#19	#16 OR #17 OR #18	129066
#20	seattle angina questionnaire	247
#21	saq	352
#22	frequency	2165254
#23	#20 OR #21 OR #22	2165566
#24	#15 AND #19 AND #23	135

Tab. 29. Wykaz prac włączonych do przeglądu użyteczności.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Brorsson 2002	Brorsson B., Bernstein S.J., et al. (2002). Quality of life of patients with chronic stable angina before and four years after coronary revascularisation compared with a normal population. <i>Heart</i> 87(2):140-5.
2	Hidalgo-Vega 2013	Hidalgo-Vega A., Ramos-Goñi J.M., et al. (2013). Cost-utility of ranolazine for the symptomatic treatment of patients with chronic angina pectoris in Spain. <i>The European Journal of Health Economics</i> [Epub ahead of print].
3	Kohn 2014	Kohn C.G., Parker M.W., et al. (2014). Cost-Effectiveness of Ranolazine Added to Standard-of-Care Treatment in Patients With Chronic Stable Angina Pectoris. <i>American Journal of Cardiology</i> [Epub ahead of print].

Nr	Oznaczenie	Publikacja
4	Lenzen 2006	Lenzen M., Scholte op Reimer W., et al. (2006). Pharmacological treatment and perceived health status during 1-year follow up in patients diagnosed with coronary artery disease, but ineligible for revascularization. Results from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization. <i>European Journal of Cardiovascular Nursing</i> 5(2):115-21.
5	Loponen 2009	Loponen P., Luther M., et al. (2009). HRQoL after coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention for stable angina. <i>Scandinavian Cardiovascular Journal</i> 43(2):94-9.
6	Wong 1990	Wong J.B., Sonnenberg F.A. et al. (1990). Myocardial Revascularization for Chronic Stable Angina. Analysis of the Role of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Based on Data Available in 1989. <i>Annals of Internal Medicine</i> ; 113(11):852-71.

Tab. 30. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Chan P.S., Nallamothu B.K., et al. (2007). Circulation 115(18):2398-409. Incremental benefit and cost-effectiveness of high-dose statin therapy in high-risk patients with coronary artery disease.	W modelu nie było stanów, dla których poszukiwano wartości użyteczności w niniejszym przeglądzie.
2	Mortensen O.S., Bjorner J.B., et al. (2005). Health-related quality of life one month after thrombolysis or primary PCI in patients with ST-elevation infarction. A DANAMI-2 sub-study. Scandinavian Cardiovascular Journal 39(4):206-12.	Przedmiotem analizy nie były wartości użyteczności dla stanów rozważanych w niniejszym przeglądzie.
3	Kim J., Henderson R.A., et al. (2005). Health-related quality of life after interventional or conservative strategy in patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction: one-year results of the third Randomized Intervention Trial of unstable Angina (RITA-3). Journal of the American College of Cardiology 45(2):221-8.	Brak danych dot. wartości użyteczności w zależności od częstości ataków bólu dławicowego.
4	Kumar K. and Rizvi S. (2013). Cost-effectiveness of spinal cord stimulation therapy in management of chronic pain. Pain Medicine 14(11):1631-49.	W analizie nie rozważano stanów zdrowia, dla których poszukiwano wartości użyteczności. Brak informacji o dekremencie związanym z zabiegiem CABG lub PCI.
5	Spertus J.A., Jones P., et al. (2002). Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. Circulation 106(1):43-9.	W analizie nie rozważano wartości użyteczności dla różnych częstości występowania ataków bólu dławicowego. Brak informacji o dekremencie związanym z zabiegiem CABG lub PCI.
6	Tavella R. and Beltrame J.F. (2012). Cardiac rehabilitation may not provided a quality of life benefit in coronary artery disease patients. BMC Health Services Research 12:406.	Wartość użyteczności w zależności od częstości występowania ataków bólu dławicowego nie była przedmiotem analizy. Brak informacji o dekremencie związanym z zabiegiem CABG lub PCI.
7	Vieira R.D., Hueb W., et al. (2012). Cost-effectiveness analysis for surgical, angioplasty, or medical therapeutics for coronary artery disease: 5-year follow-up of medicine, angioplasty, or surgery study (MASS) II trial. Circulation 126(11 Suppl 1):S145-50.	Wartość użyteczności w zależności od częstości występowania ataków bólu dławicowego nie była przedmiotem analizy. Brak informacji o dekremencie związanym z zabiegiem CABG lub PCI.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
8	Weinstein M.C. and Stason W.B. (1982). Cost-effectiveness of coronary artery bypass surgery. <i>Circulation</i> 66(5 Pt 2):III56-66.	Wartość użyteczności w zależności od częstości występowania ataków bólu dławicowego nie była przedmiotem analizy. Brak informacji o dekremencie związanym z zabiegiem CABG lub PCI.
9	Weintraub W.S., Boden W.E., et al. (2008). Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention in optimally treated stable coronary patients. <i>Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes</i> 1(1):12-20.	W analizie nie rozważano wartości użyteczności dla różnych częstości występowania ataków bólu dławicowego. Brak informacji o dekremencie związanym z zabiegiem CABG lub PCI.

10 Aneks 3. Informacja nt. spełnienia minimalnych wymagań stawianych analizom ekonomicznym

Tab. 31. Minimalne wymagania wobec analizy ekonomicznej.

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	Czy informacje zawarte w analizie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych?		tak
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	4.1	
	b) analizę wrażliwości,	3.6, 4.1.2	
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	8	
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:		
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	4.1	
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	4.1	
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	4.1	
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	nie dotyczy	
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	4.1	
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	3.3	
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	3		

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	Dokument dołączono w postaci osobnego pliku	
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	nie dotyczy	
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	nie dotyczy	
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 a, i, pkt. 2 b-d oraz pkt. 6, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	4.1.2	
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	4.1.1	
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	nie dotyczy	
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	nie dotyczy	
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt. 6a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 6b?	nie dotyczy	
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	nie dotyczy	





	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	9	
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	3.6.3	PSA
	uzasadnienie zakresów zmienności,	3.6.3	PSA
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	3.6.3	PSA
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4.1	
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4.1	
11	Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4.1	przyjęto roczny horyzont analizy, por. 2.5
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	8, 9	
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	

Spis tabel

Tab. 1. Struktura sprzedaży ranolazyny w innych krajach.....	11
Tab. 2. Schemat PICO przyjęty w analizie.	14
.....	18
Tab. 4. Ryzyka uwzględnione w modelu. Wartości wszystkich poniższych parametrów za autorami oryginalnego modelu [13] (podano źródła stosowane w oryginalnej publikacji).....	21
Tab. 5. Parametry użyteczności uwzględnione w modelu ekonomicznym. Wartości wszystkich poniższych parametrów za autorami oryginalnego modelu [13]. Wartości zmieniono w scenariuszu B analizy wrażliwości i w analizie probabilistycznej.....	21
.....	22
.....	22
.....	23
.....	23
.....	25
.....	26
.....	27
Tab. 13. Parametryzacja probabilistycznej analizy wrażliwości. Wszystkie założenia za autorami odnalezionego modelu [7].....	28
.....	30
.....	31
.....	31
.....	32
.....	32
.....	34
.....	34
.....	35
Tab. 22. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (średnia, 95% CI) uzyskane w analizie kosztów-użyteczności Hidalgo-Vega 2013.....	42
Tab. 23. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 2014.03.06.	44
Tab. 24. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 2014.03.06.	44
Tab. 25. Wykaz prac włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych.....	44
Tab. 26. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.....	44

Tab. 27. Parametry użyteczności uwzględnione w modelu ekonomicznym Kohn 2014.	49
Tab. 28. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 2014.03.07.	49
Tab. 29. Wykaz prac włączonych do przeglądu użyteczności.	49
Tab. 30. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.	51
Tab. 31. Minimalne wymagania wobec analizy ekonomicznej.	53

Spis rycin

Ryc. 1. Drzewo decyzyjne dla ranolazyny.....	20
Ryc. 2. Drzewo decyzyjne dla komparatora.....	20
	33
	33
	35
	36
Ryc. 7. Selekcja badań włączonych do opracowania.....	43
Ryc. 8. Selekcja badań włączonych do opracowania.....	48

Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Aktualny wykaz krajów o PKB zbliżonym do Polski, <http://aotm.gov.pl/index.php?id=830>, ostatni dostęp 2014.04.02;
2. Brorsson B., Bernstein S.J., et al. „Quality of life of patients with chronic stable angina before and four years after coronary revascularisation compared with a normal population.”, *Heart*, 2002, 87(2):140-5.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nitromint, <http://leki.urpl.gov.pl/files/Nitromint.pdf>, ostatni dostęp: 2014.03.07;
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ranexa, www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document.../WC500045937.pdf, ostatni dostęp: 2014.02.26;
5. Etemad L.R., McCollam „Total first-year costs of acute coronary syndrome in a managed care setting”, *J Manag Care Pharm*, 2005, 11, 300-306;
6. Griffin SC, Barber JA, Manca A, Sculpher MJ, Thompson SG, Buxton MJ, Hemingway H. “Cost effectiveness of clinically appropriate decisions on alternative treatments for angina pectoris: prospective observational study”, *BMJ*, doi:10.1136/bmj.39129.442164.55
7. Hidalgo-Vega A., Ramos-Goñi J.M., et al. “Cost-utility of ranolazine for the symptomatic treatment of patients with chronic angina pectoris in Spain.”, *The European Journal of Health Economics*, 2013, DOI 10.1007/s10198-013-0534-8.
8. Kohn C.G., Parker M.W. et al. “Cost-Effectiveness of Ranolazine Added to Standard-of-Care Treatment in Patients With Chronic Stable Angina Pectoris”, *American Journal of Cardiology*, 2014, w druku.
10. Lenzen M., Scholte op Reimer W., et al. “Pharmacological treatment and perceived health status during 1-year follow up in patients diagnosed with coronary artery disease, but ineligible for revascularization. Results from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization”, *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 2006, 5(2):115-21.
11. Longworth L, Buxton MJ, Sculpher M, Smith DH. “Estimating utility data from clinical indicators for patients with stable angina”, *Eur J Health Econ* 6:347-353, 2005.
12. Lopenen P., Luther M., et al. “HRQoL after coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention for stable angina.”, *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 2009, 43(2):94-9.

13. Lucioni C., Mazzi S., „Una valutazione economica di ranolazina add-on nel trattamento dell'angina stabile cronica”, *Pharmacoeconomics – Italian Research Articles*, 2009, 11 (3), 141-152 (w tłumaczeniu na angielski otrzymanym od Zamawiającego);
14. Morrow D.A., Scirica B.M., Karwatowska-Prokopczuk E. et al. „Effects of Ranolazine on Recurrent Cardiovascular Events in patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: The MERLIN-TIMI 36 Randomized Trial”, *JAMA*, 2007, 297 (16), 1775-1783;
15. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki JGP, 3. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>; ostatni dostęp: 2014.02.27;
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
18. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu;
19. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r., <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20130001074>; ostatni dostęp: 21.01.2014 r.;
20. Spertus J.A., Winder J.A., Dewhurst T.A. et al. „Development and evaluation of the Seattle Anginal Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease”, *J Am Coll Cardiol*, 1995, 25, 333-341;
21. Stone P.H., Gratsiansky N.A., Blokhin A. et al. „Antianginal Efficacy of Ranolazine When Added to Treatment With Amlodipine. The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) Trial”, *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48 (3), 566-575;
22. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych;
23. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/, ostatni dostęp 2014.02.26;
24. Wong J.B., Sonnenberg F.A. et al. “Myocardial Revascularization for Chronic Stable Angina. Analysis of the Role of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Based on Data Available in 1989”, *Annals of Internal Medicine*, 1990, 113 (11), 852-71.

