



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Ranexa (ranolazyna)**  
**we wskazaniu: stabilna dławica piersiowa**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-20/2014

Data ukończenia: 14 listopada 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Menarini International Operations Luxembourg S.A.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Menarini International Operations Luxembourg S.A.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Menarini International Operations Luxembourg

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

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

## Wykaz skrótów

<p><b>ABPM</b> - ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ang. <i>Ambulatory blood pressure monitoring</i>)</p> <p><b>ACE-I, ACE</b> - (ang. <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i>) Inhibitory konwertazy angiotensyny, inhibitory ACE</p> <p><b>Agencja</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p><b>AKL</b> – analiza kliniczna wnioskodawcy</p> <p><b>ASA</b> - (ang. <i>acetylsalicylic acid</i>) kwas acetylosalicylowy</p> <p><b>AWA</b> – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p><b>CABG</b> - (ang. <i>coronary artery bypass graft</i>) pomostowanie aortalno-wieńcowe</p> <p><b>CAD</b> – (ang. <i>coronary artery disease</i>) choroba wieńcowa, choroba niedokrwienna serca</p> <p><b>CCA</b> – (ang. <i>calcium channel antagonists</i>), antagoniści kanałów wapniowych</p> <p><b>CCS</b> – Canadian Cardiovascular Society</p> <p><b>ChNS</b> – choroba niedokrwienna serca</p> <p><b>ChPL</b> - Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p><b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p><b>ChW</b> – choroba wieńcowa</p> <p><b>CI</b> – (ang. <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p><b>CMR</b> – (ang. <i>cardiac magnetic resonance</i>), rezonans magnetyczny serca</p> <p><b>DBP</b> - rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)</p> <p><b>DDD</b> – dobowy dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)</p> <p><b>EFTA</b> - (ang. <i>European Free Trade Association</i>), Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu</p> <p><b>EKG</b> - elektrokardiogram</p> <p><b>EMA</b> - (ang. <i>European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja Leków</p> <p><b>ESC</b> - European Society of Cardiology</p> <p><b>ETT</b> – (ang. <i>exercise treadmill test</i>), próba wysiłkowa</p> <p><b>FDA</b> - Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)</p> <p><b>HCTZ</b> - hydrochlorotiazyd</p> <p><b>IS</b> – istotne statystycznie</p> <p><b>ISMN</b> – (ang. <i>isosorbide mononitrate</i>), monoazotan izosorbidu</p> <p><b>ISMN-er</b> – (ang. <i>isosorbide mononitrate, extended release</i>), monoazotan izosorbidu o przedłużonym uwalnianiu</p> <p><b>ITT</b> - zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)</p> <p><b>IWA</b> – iwabradyna</p> <p><b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p><b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p><b>MD</b> – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p><b>MD</b> - średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>).</p> <p><b>MI</b> - zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i>)</p> <p><b>MZ</b> – Ministerstwo Zdrowia</p> <p><b>NFZ</b> – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p><b>NICE</b> – National Institute for Health and Clinical Excellence</p> <p><b>NNT</b> – (ang. <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p><b>NSTEMI</b> - (ang. <i>non-ST-segment elevation myocardial infarction</i>) zawał mięśnia sercowego bez uniesienia</p>
--

odcinka ST  
**NYHA** - (ang. *New York Heart Association*) Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne  
**OR** - (ang. *odds ratio* iloraz szans)  
**OZW** – ostre zespoły wieńcowe  
**PCI** – (ang. *percutaneous coronary interventions*) przezskórna interwencja wieńcowa  
**PCI** - przezskórna interwencja wieńcowa (ang. *percutaneous coronary intervention*)  
**PDD** – stosowana dawka dobową (ang. *prescribed daily dose*)  
**PLC** – placebo  
**PLN** – polski złoty  
**q.d.** - raz dziennie (Latin, *quaque die*)  
**RAN** – ranolazyna  
**RCT** - (ang. *randomized controlled trial*) randomizowane badanie kliniczne  
**RD** - (ang. *risk difference*) różnica ryzyka  
**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji  
**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)  
**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora  
**SAE** - ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)  
**SAQ** – (ang. *Seattle Angina Questionnaire*), Kwestionariusz Dławicy Piersiowej z Seattle  
**SBP** - skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*)  
**SD** - odchylenie standardowe (and. *standard deviation*)  
**SDP** – stabilna dławica piersiowa  
**SE** - błąd standardowy (and. *standard error*)  
**SIGN** - Scottish Intercollegiate Guidelines Network  
**STEMI** - zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. *ST elevation myocardial infarction*)  
**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji  
**TMZ** – trimetazydyna  
**UA** – (ang. *unstable angina*) niestabilna dławica piersiowa  
**UE** – Unia Europejska  
**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)  
**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)  
**VAS** – (ang. *Visual analogue scale*), wizualna skala analogowa  
**WHO** – (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia  
**WMD** - (ang. *weighted mean difference*) średnia ważona różnic  
**WMD** – (ang. *weighted mean difference*), średnia ważona różnic  
**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	12
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	12
2.4. Wnioskowana technologia medyczna .....	13
2.5. Problem zdrowotny.....	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	16
2.5.2. Status rejestracyjny .....	16
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	17
<b>3. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>18</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	25
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	29
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	29
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	29
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	42
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	42
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	42
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	55
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	59
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	60
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>63</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	63
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	63
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	66
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	68
4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	71
4.4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
4.4.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	72
4.4.4. Obliczenia własne Agencji.....	73
4.5. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	75
<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>77</b>
4.6. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	77
4.7. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	78

---

4.8. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	81
4.8.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	81
4.8.2. Obliczenia własne Agencji.....	82
4.9. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	82
<b>5. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>84</b>
<b>6. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>84</b>
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>84</b>
<b>8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>84</b>
8.1. Rekomendacje kliniczne .....	84
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	85
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	87
<b>9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>88</b>
<b>10. Opinie ekspertów.....</b>	<b>91</b>
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>92</b>
<b>12. Źródła.....</b>	<b>98</b>
12.1. Piśmiennictwo.....	98
<b>13. Załączniki .....</b>	<b>102</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

23.06.2014  
MZ-PLR-460-19924-7/MP/14

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Ranexa (ranolazyna), 60 tabletek 375 mg o przedłużonym uwalnianiu, EAN 5909990725854
- Ranexa (ranolazyna), 60 tabletek 500 mg o przedłużonym uwalnianiu, EAN 5909990725892
- Ranexa (ranolazyna), 60 tabletek 750 mg o przedłużonym uwalnianiu, EAN 5909990725953

Wnioskowane wskazanie:

Produkt leczniczy Ranexa jest wskazany jako lek dodatkowy, w leczeniu objawowym dorosłych pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, którzy spełniają jednocześnie dwa warunki:

- u których wystąpił w ciągu ostatniego roku przed rozpoczęciem stosowania ranolazyny ostry zespół wieńcowy typu NSTEMI lub UA,
- u których objawy nie ustępują pomimo stosowania lub występuje nietolerancja leków przeciwdławicowych takich jak leki beta-adrenolityczne, antagoniści kanałów wapniowych lub długodziałające azotany.

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Ryczałt

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Ranexa, 60 tabletek 375 mg –

Ranexa, 60 tabletek 500 mg –

Ranexa, 60 tabletek 750 mg –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

*Analizy załączone do wniosku:*

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

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luksemburg

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

brak



---

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

**Iwabradyna (Ivabradine):**

- Corlantor – LES LABORATOIRES SERVIER
- Procoralan\* – LES LABORATOIRES SERVIER

**Monoazotan izosorbidu (Isosorbidi mononitras)**

- Effox\* – VEDIM SP.Z O.O., POLSKA
- Isoket Retard 120 – SCHWARZ PHARMA AG,
- Isosorbide mononitrate Vitabalans – VITABALANS OY
- Isosorbidi mononitras Accord – ACCORD HEALTHCARE POLSKA SP.Z O.O.
- Mono-Mack Depot\* – PFIZER EUROPE MA EEIG
- Mononit\* – SANOFI AVENTIS SP. Z O.O.
- Monosan – PRO.MED. PL SP. Z O.O.
- Olicard – ABBOTT LABORATORIES POLAND SP.Z O.O.

**Trimetazydyna (Trimetazidini dihydrochloridum)**

- ApoTrimet – APOTEX EUROPE B.V.
- Cyto-Protectin MR – ETHIFARM SP. Z O.O.
- Dimesar – SANDOZ GMBH,
- Metazydyna – PABIANICKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A.
- Metazydyna MR – ADAMED SP.Z O.O.
- Portora – GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.
- Preductal:
  - FORFARM SP. Z O.O.
  - DELFARMA SP. Z O.O.
  - BLAU-FARMA GROUP SP. Z O.O -S.K.A.
  - LES LABORATOIRES SERVIER
  - PRETIUM FARM SP. Z O.O.
  - PHARMAVITAE SP. Z O.O.SP.K.
  - INPHARM SP Z O.O.
  - ANPHARM PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE S.A.
- Protevasc SR – GEDEON RICHTER POLSKA SP.Z O.O.
- Setal MR – POLFARMEX S.A.
- Triacyt MR – BIOFARM SP.Z O.O.
- Trimeductan MR – PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE LEK-AM SP. Z O.O.
- Trimepect – PHARMASWISS EESTI OU
- Trimetaratio – RATIOPHARM GMBH
- Trimetazidinum 123ratio – 123RATIO SP. Z O.O.
- Trimetazydyna Mylan – MYLAN S.A.S.
- Trimpol MR– POLFARMEX S.A.
- Vascotazin – ACTAVIS GROUP PTC EHF

\*produkty refundowane, na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 22 października 2014 r

Źródło: Ministerstwo Zdrowia – Informator o lekach: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> data dostępu 13.11.2014 r.

---

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją produktów leczniczych **Ranexa (ranolazyna)**, 60 tabletek 375 mg o przedłużonym uwalnianiu, **Ranexa (ranolazyna)**, 60 tabletek 500 mg o przedłużonym uwalnianiu oraz **Ranexa (ranolazyna)**, 60 tabletek 750 mg o przedłużonym uwalnianiu, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, **we wskazaniu określonym stanem klinicznym**, tj. jako lek dodatkowy, stosowany maksymalnie przez rok, w leczeniu objawowym dorosłych pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, którzy spełniają jednocześnie dwa warunki: u których wystąpił w ciągu ostatniego roku przed rozpoczęciem stosowania ranolazyny ostry zespół wieńcowy typu NSTEMI lub UA oraz u których objawy nie ustępują pomimo stosowania lub występuje nietolerancja leków przeciwdławicowych takich jak leki beta-adrenolityczne, antagoniści kanałów wapniowych lub długodziałające azotany, zostały przekazane do AOTM dnia 23 czerwca 2014 r. pismem znak MZ-PLR-460-19924-7/MP/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDACTED] *Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej, Analiza problemu decyzyjnego*, Warszawa 2014;
- [REDACTED] *Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej, Analiza skuteczności klinicznej*, Warszawa 2014;
- [REDACTED] *Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej, Analiza ekonomiczna*, Warszawa 2014;
- [REDACTED] *Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej,, Analiza wpływu na budżet*, Warszawa 2014;
- [REDACTED] *Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej, Analiza racjonalizacyjna*, Warszawa 2014.

Pismem z dnia 16 lipca 2014 r., znak AOTM-OT-4350-20(4)/[REDACTED]/2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 16 lipca 2014 r., znak MZ-PLR-460-21283-1/KB/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Menarini International Operations z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności.

Dnia 5 sierpnia 2014 r. wpłynęły do Agencji pisma Ministerstwa Zdrowia, znak MZ-PLR-460-21283-2/KB/14, MZ-PLR-460-21283-3/KB/14, MZ-PLR-460-21283-4/KB/14 z dnia 1 sierpnia 2014 r. przekazujące Agencji informację o zawieszeniu postępowania w sprawie wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych Ranexa (ranolazyna), 60 tabletek 375 mg o przedłużonym uwalnianiu, Ranexa (ranolazyna), 60 tabletek 500 mg o przedłużonym uwalnianiu oraz Ranexa (ranolazyna), 60 tabletek 750 mg o przedłużonym uwalnianiu.

Dnia 21 października 2014 r. wpłynęły do Agencji pisma Ministerstwa Zdrowia, znak MZ-PLR-4610-579(1)/KB/14, MZ-PLR-4610-579(2)/KB/14, MZ-PLR-4610-579(3)/KB/14 przekazujące Agencji informację o podjęciu zawieszono postępowania w sprawie wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych Ranexa (ranolazyna), 60 tabletek 375 mg o przedłużonym uwalnianiu, Ranexa (ranolazyna), 60 tabletek 500 mg o przedłużonym uwalnianiu oraz Ranexa (ranolazyna), 60 tabletek 750 mg o przedłużonym uwalnianiu.

Dnia 21 października 2014 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak MZ-PLR-4610-579/KB/14 przekazujące uzupełnienia analizy względem wymagań minimalnych firmy Menarini International Operations. Ponadto, wnioskodawca w powyższym piśmie zmodyfikował zapis wniosku, usuwając ograniczenie czasu trwania terapii do jednego roku. Uzasadnił, że „przyjęcie tego ograniczenia we wcześniejszej wersji wniosku wynikało przede wszystkim z chęci zmniejszenia obciążeń finansowych

płatnika, a sam wybór tego ograniczenia (do 1 roku) wynikał z horyzontu obserwacji w badaniu MERLIN-TIMI36. (...) proponowany zapis powodował problemy natury klinicznej (jaką terapię stosować po upływie roku) i etycznej (pozbawienie pacjentów dostępu do refundowanego leku w oparciu o nieco arbitralne kryteria).”

Wnioskodawca wnosi zatem o zmianę brzmienia proponowanego wskazania refundacyjnego na:

„Produkt leczniczy Ranexa jest wskazany jako lek dodatkowy w leczeniu objawowym dorosłych pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, którzy spełniają jednocześnie dwa warunki:

- u których wystąpił w ciągu ostatniego roku przed rozpoczęciem stosowania ranolazyny ostry zespół wieńcowy typu NSTEMI lub UA,
- u których objawy nie ustępują pomimo stosowania lub występuje nietolerancja leków przeciwdławicowych takich jak leki beta-adrenolityczne, antagoniści kanałów wapniowych lub długodziałające azotany.”

Wnioskodawca, wraz z przedmiotowym pismem, przekazał także komplet zaktualizowanych analiz farmakoekonomicznych:

- [REDACTED] *Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej, Analiza problemu decyzyjnego*, Warszawa 2014;
- [REDACTED], *Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej, Analiza skuteczności klinicznej*, Warszawa 2014;
- [REDACTED] *Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej, Analiza ekonomiczna*, Warszawa 2014;
- [REDACTED] *Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej,, Analiza wpływu na budżet*, Warszawa 2014;
- [REDACTED] *Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej, Analiza racjonalizacyjna*, Warszawa 2014.

Ostatecznie, zweryfikowane analizy HTA w ocenie Agencji w większości spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. W tabeli poniżej przedstawiono komentarz Agencji do każdego z wymagań i odniesiono się do potencjalnych braków i nieścisłości.

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W przeglądzie systematycznym opublikowanych analiz ekonomicznych nie przedstawiono kryteriów selekcji badań (§ 5. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).	TAK	Brak dodatkowych uwag
Nie przedstawiono analizy ekonomicznej względem wybranych komparatorów tj. iwabradyny oraz monoazotanu izosorbidu (§ 5. ust. 2 pkt. 1-4 Rozporządzenia).	TAK	W wyniku zmiany uzasadnienia wnioskodawcy odnośnie wybranych komparatorów uznano, iż odpowiednim komparatorem w analizie ekonomicznej jest wyłącznie standardowe leczenie. W związku z tym analizy przedstawione przez wnioskodawcę spełniają wymagania minimalne – komentarz w rozdziale 3.1.2. <i>Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy</i>
	nd	
	nd	
	dn	
W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy refundacyjnej dla porównania z refundowanym komparatorem - monoazotanem izosorbidu, przedłożona analiza ekonomiczna: a. nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii wnioskowanej i opcjonalnej oraz wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię wnioskowaną i 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 (§ 5. ust. 6 pkt 1 i	nd	

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
2 Rozporządzenia); b. nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).		
W związku z wyżej wymienionymi niezgodnościami przedłożonej analizie ekonomicznej, należy przedstawić dokument elektroniczny umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań uwzględniających ww. uwagi (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).	nd	
W analizie ekonomicznej w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych i przeglądzie systematycznym użyteczności nie przedstawiono przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów (§ 5. ust. 12 Rozporządzenia)	TAK	Wnioskodawca uzupełnił dane
Analiza wpływu na budżet nie zawiera uzasadnienia założenia, iż „połowa pacjentów z populacji docelowej zostanie objęta tym dodatkowym leczeniem już w pierwszym roku, a wszyscy pacjenci – w drugim roku analizy” (BIA, str. 13). Dodatkowo, we wniosku refundacyjnym określono roczne wielkości dostaw, w przypadku objęcia refundacją dla każdego z wnioskowanych opakowań, które w 1. roku refundacji są większe niż 50% ilości opakowań oszacowanych dla 2. roku refundacji. W związku z tym przytoczone dane z wniosku nie są spójne z danymi przyjętymi w analizie wpływu na budżet.	TAK	Wnioskodawca uzupełnił braki i przedstawił nowe dane w zakresie deklarowanych we wniosku wielkości rocznych dostaw leku.
Arkusze kalkulacyjny do analizy wpływu na budżet dostarczony przez wnioskodawcę nie pozwala na powtórzenie kalkulacji prowadzących do wyliczenia, m.in. liczebności populacji docelowej oraz kosztów farmakoterapii i hospitalizacji. (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).	NIE	Wnioskodawca przedstawił dokument elektroniczny, w którym umożliwiono powtórzenie kalkulacji wymienionych jako przykładowe w uwadze Agencji, jednakże nadal brak jest możliwości powtórzenia np. kalkulacji dotyczących grupy limitowej.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Ranolazyna nie stanowiła dotychczas przedmiotu obrad Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości.

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tylko iwabradyna, jako technologia alternatywna stanowiła dotychczas przedmiot opinii Rady Przejrzystości. Monoazotan izosorbidu i trimetazydyna nie były przedmiotem obrad Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości.

W poniższej tabeli zestawiono dotychczas wydane opinie.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP/Uchwała RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<b>Iwabradyna</b>			
Finansowania leku <b>Procoralan</b> we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi $\geq$	[kod EAN 5909990340439] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 115/2012 z dnia 12 listopada 2012 roku	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Procoralan (iwabradyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego <b>Procoralan (iwabradyna)</b> , tabl. powlekane, 5 mg, 56 tabl., kod EAN 5909990340439, we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA (...)
	[kod EAN 5909990340477] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2012 z dnia 12 listopada 2012 roku	<u>Uzasadnienie</u> Dostępne badania kliniczne potwierdzają, że zastosowanie iwabradyny w populacji chorych	<u>Uzasadnienie:</u> Zastosowanie iwabradyny w populacji chorych określonej wskazaniem jest interwencją skuteczną, co wykazano w dobrej jakości randomizowanym badaniu

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP/Uchwała RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane	[kod EAN 5909990340439] Rekomendacja Prezesa Agencji nr 104/2014 z dnia 12 listopada 2012 roku	określonej wskazaniem jest interwencją skuteczną. Znaczące wydatki płatnika publicznego w związku z finansowaniem wnioskowanej technologii są uzasadnione z uwagi na epidemię niewydolności serca w Polsce.	klinicznym. Lek posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa. Wyniki przedstawionej analizy ekonomicznej wskazują, że lek jest efektywny kosztowo, zarówno przy zastosowaniu zaproponowanego przez Wnioskodawcę mechanizmu podziału ryzyka, jak i bez niego. Próg opłacalności, określony na poziomie 3x PKB per capita nie został przekroczony zarówno dla poziomu obowiązującego na dzień złożenia wniosku (99 543 PLN), jak i poziomu aktualnie obowiązującego (105 801 PLN)
Finansowanie leku <b>Procoralan (iwabradyny)</b> we wskazaniu: leczeniu objawowej przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u pacjentów z prawidłowym rytmem zatokowym i przeciwwskazaniami lub nietolerancją beta-adrenolityków	Uchwała RP nr 50/14/2008 z dnia 2 października 2008 r.  Rekomendacja Prezesa: brak.	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Procoralan (iwabradyny) we wskazaniu: leczeniu objawowej przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej <u>Uzasadnienie:</u> Brak jest podstaw do rekomendowania finansowania powyższej technologii medycznej ze środków publicznych:  - nie ma dowodów naukowych wskazujących na większą efektywność kliniczną iwabradyny w stosunku do atenololu. Nie ma również dowodów na większą efektywność kliniczną iwabradyny w stosunku do amlodypiny, w przypadku przeciwwskazań do stosowania beta-adrenolityków lub nietolerancji leków z tej grupy  - działania niepożądane iwabradyny są znamienne częstsze niż komparatorów	brak

## 2.4. Wnioskowana technologia medyczna

## 2.5. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Dławica piersiowa stabilna zaliczana jest do chorób niedokrwiennej serca (ChNS), obejmujących wszystkie stany niedokrwienia mięśnia sercowego bez względu na patomechanizm. Choroba wieńcowa (ChW) z kolei wyróżnia się niedokrwieniem mięśnia sercowego, związanym ze zmianami w tętnicach wieńcowych. ChW można podzieli następująco:

- stabilne zespoły wieńcowe (choroba wieńcowa przewlekła):
  - dławica piersiowa stabilna;
  - sercowy zespół X;
  - dławica związana z mostkami mięśniowymi nad tętnicami wieńcowymi;
- ostre zespoły wieńcowe (OZW).

Dławica piersiowa to zespół kliniczny charakteryzujący się uczuciem bólu w klatce piersiowej (lub jego równoważnikiem) z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego, wywołanego zwykle wysiłkiem fizycznym i niezwiązanego z martwicą. Jest wyrazem niedostatecznej podaży tlenu w stosunku do zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen. Stabilną dławicę piersiową rozpoznaje się, jeśli objawy dławicowe nie uległy nasileniu w ciągu ostatnich 2 miesięcy.

Na podstawie obrazu klinicznego, biochemicznych wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego i wyjściowego EKG ostre zespoły wieńcowe (OZW) dzielą się na:

1. niestabilna dławica piersiowa (ang. *unstable angina* – **UA**); jej postacią jest dławica naczynioskurczowa (odmienna, Prinzmetal);
2. zawał serca bez uniesienia ST (ang. *non-ST elevation myocardial infarction* – **NSTEMI**);
3. zawał serca z uniesieniem ST (ang. *ST elevation myocardial infarction* – **STEMI**);
4. zawał serca nieokreślony – zmiany w EKG uniemożliwiają jednoznacznie rozpoznanie uniesienia ST: blok lewej odnogi pęczka Hisa (świeży lub wcześniej obecny), rytm z stymulatora lub zawał rozpoznano na podstawie kryteriów klinicznych i biochemicznych, ale EKG wykonano po >24 h od początku objawów.

### Epidemiologia

Dławica piersiowa stabilna występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, najczęściej po 40. r.ż. u mężczyzn oraz 50. r.ż. u kobiet. Może wystąpić u chorych po przebytych wcześniej ostrym zespole wieńcowym lub zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej. Zapadalność wynosi 2-4/1 000 a chorobowość 20-40/1 000.

Wśród chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, występowanie ostrych zespołów wieńcowych (OZW) bez uniesienia odcinka ST (niestabilnej dławicy piersiowej i NSTEMI) w Polsce szacuje się na >100 tys. przypadków rocznie. Kobiety stanowią 30-45% chorych z UA oraz 25-30% chorych z NSTEMI.

### Etiologia i patogeneza

Przyczyną stabilnej dławicy piersiowej jest najczęściej zwężenie nasierdziowej tętnicy wieńcowej przez blaszkę miażdżycową. Klasyfikacja zwężeń tętnic nasierdziowych może być następująca:

- o zwężenie nieistotne – zmniejszenie średnicy światła tętnicy o <50% i pola przekroju światła tętnicy o <75%; blaszka miażdżycowa powodująca takie zwężenie może być przyczyną OZW, ale w stanie stabilnym nie powoduje dolegliwości;
- o zwężenie istotne, subkrytyczne – przepływ wieńcowy może się w ograniczonym zakresie dostosowywać do zapotrzebowania energetycznego, ale w sytuacji dalszego wzrostu obciążenia (wysiłek fizyczny lub obciążenie wywołane farmakologicznie, np. dobutaminą) występują objawy dławicowe;
- o zwężenie krytyczne – średnica światła tętnicy zmniejszona o >80%, a pole przekroju o >90%; objawy niedokrwienia mięśnia sercowego występują już w spoczynku.

OZW występuje w wyniku nagłego zaburzenia równowagi między zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen a podażą tlenu, najczęściej wskutek nagłego ograniczenia drożności tętnicy wieńcowej przez zakrzep powstający na uszkodzonej blaszce miażdżycowej.

### Obraz kliniczny

Charakterystyczny dla dławicy piersiowej jest ból w klatce piersiowej o następujących cechach:

- charakter ucisku, dławienia lub gnecenia;
- umiejscowienie zamostkowe, promieniujący do szyi, żuchwy, nadbrzusza lub ramion (zwykle lewego);
- wywołuje go wysiłek, w spoczynku ustępuje; występuje głównie rano, zależy też od warunków zewnętrznych, takich jak: zimne powietrze i wietrzna pogoda, innym czynnikiem predykcyjnym jest stres emocjonalny;
- trwa zazwyczaj kilka minut, nie zmienia się w zależności od pozycji ciała;
- ustępuje po przyjęciu nitrogliceryny w ciągu 1-3 min.

Ze względu na stopień nasilenia dławicy piersiowej wg Canadian Cardiovascular Society (CCS) można wyróżnić:

- Klasa I – zwyczajna aktywność fizyczna (taka jak chodzenie po płaskim terenie, wchodzenie po schodach) nie wywołuje dławicy. Dławica występuje przy większym, gwałtowniejszym lub dłużej trwającym wysiłku fizycznym, związanym z pracą lub rekreacją.
- Klasa II – niewielkie ograniczenie zwyczajnej aktywności fizycznej. Dławica występuje:
  - o przy szybkim chodzeniu po płaskim terenie lub szybkim wchodzeniu po schodach;
  - o przy wchodzeniu pod górę;

- przy chodzeniu po płaskim terenie lub wchodzeniu po schodach, po posiłkach, gdy jest zimno, wieje wiatr, pod wpływem stresu emocjonalnego lub tylko w ciągu kilku godzin po przebudzeniu;
- po przejściu >200 m po terenie płaskim i przy wchodzeniu po schodach na więcej niż jedno piętro w normalnym tempie i w zwykłych warunkach.
- Klasa III – znaczne ograniczenie zwykłej aktywności fizycznej. Dławica występuje po przejściu 100–200 m po terenie płaskim lub przy wchodzeniu po schodach na jedno piętro w normalnym tempie i w zwykłych warunkach.
- Klasa IV – jakakolwiek aktywność fizyczna wywołuje dławicę. Może ona występować w spoczynku.

U 80% chorych z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) bez uniesienia odcinka ST stwierdza się w wywiadzie chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz czynniki ryzyka miażdżycy. Objawy podmiotowe: występuje ból w klatce piersiowej, którego charakterystyka odpowiada dławicy piersiowej lub jej równoważnikom. W odróżnieniu od stabilnej choroby wieńcowej, ból nie ustępuje w ciągu 5 min po ustaniu działania wywołujących go czynników lub przyjęciu azotanu s.l. (podjęzykowo), lecz trwa dłużej i może się pojawić również w spoczynku. U chorych z cukrzycą, z niewydolnością nerek, w podeszłym wieku oraz częściej u kobiet mogą wystąpić objawy nietypowe lub słabo wyróżnione. Objawy przedmiotowe: u części chorych nie stwierdza się żadnych nieprawidłowości, a u innych mogą wystąpić objawy związane z niewydolnością serca lub zaburzeniami rytmu, towarzyszącymi niedokrwieniu mięśnia sercowego.

### Diagnostyka

Rozpoznanie stabilnej dławicy piersiowej (SDP) opiera się na ocenie bólu w klatce piersiowej oraz uwarunkowań demograficznych. Główne kryteria rozpoznania to lokalizacja zamostkowa z charakterystycznym promieniowaniem, wysiłek fizyczny jako przyczyna powstania bólu, ustępowanie bólu w spoczynku lub po przyjęciu azotanu s.l. Typowa SDP spełnia wszystkie 3 kryteria. Pod uwagę brana jest także płeć i wiek chorego. Czynniki ryzyka, które dodatkowo zwiększają prawdopodobieństwo SDP to hiperlipidemia, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, przedwczesna choroba wieńcowa w rodzinie, obecność miażdżycy tętnic mózgowych lub obwodowych.

Rozpoznanie NSTEMI ustala się na podstawie objawów podmiotowych (zwykle bólu w klatce piersiowej), EKG spoczynkowego i oznaczenia troponiny sercowej we krwi. Stosuje się też RTG klatki piersiowej, echokardiografię spoczynkową i koronarografię.

### Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia chorych z SDP jest:

- zapobieganie incydentom sercowo-naczyniowym – wydłużenie przeżycia poprzez hamowanie postępu choroby;
- zmniejszenie objawów poprzez zniesienie niedokrwienia mięśnia sercowego oraz zapobieganie jego nawrotom.

Leczenie obejmuje redukcję czynników ryzyka (takich jak: palenie tytoniu, otyłość, dyslipidemia, upośledzenie tolerancji glukozy, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze), leczenie chorób nasilających SDP (np. niedokrwistość, nadczynność tarczycy, zaburzenia rytmu serca przebiegające z szybką czynnością komór), leczenie przeciwplatekcyjne (zapobieganie incydentom zakrzepowym), leczenie przeciwniedokrwienne.

Do leczenia poprawiającego rokowanie u chorych można zaliczyć:

- leki przeciwplatekcyjne - wszyscy pacjenci powinni przyjmować do końca życia kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce 75 mg dziennie, a w przypadku nietolerancji ASA - kłopidogrel 75 mg dziennie;
- statyny - każdy chorych powinien przyjmować leki z tej grupy przewlekłe;
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) – szczególnie ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, niewydolnością serca lub dysfunkcją lewej komory;
- $\beta$ -blokery – poprawa rokowania po zawale serca lub z niewydolnością serca.

Leki zmniejszające nasilenie objawów i/lub niedokrwienie to:

- $\beta$ -blokery – leki pierwszego wyboru u chorych na SDP (np. atenolol, betaksolol, propranolol, metoprolol);

- blokery kanału wapniowego – zwiększają przepływ wieńcowy oraz zapotrzebowanie serca na tlen (np. amlodypina, nifedypina, diltiazem, werapamil);
- azotany – powodują zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego oraz mniejsze zużycie tlenu przez mięsień sercowy; powodują przerwanie bólu wieńcowego oraz zapobiegają jego powstawaniu (np. nitrogliceryna, diazotan izosorbidu, monoazotan izosorbidu);
- inne leki: iwabradyna w leczeniu objawów dławicowych u chorych z przeciwwskazaniem do  $\beta$ -blokerów lub nietolerujących ich; molsydolina – donor NO rozszerzającego naczynia; nikorandil rozszerza naczynia, zalecany u chorych z nietolerancją  $\beta$ -blokerów lub blokerów kanałów wapniowych lub gdy leczenie to jest nieskuteczne; leki hamujące  $\beta$ -ksydację kwasów tłuszczowych np. ranolazyna, trimetazydyna, L-karnityna – wytyczne ACC i AHA dopuszczają ich stosowanie gdy nieskuteczne jest leczenie konwencjonalne.

W szczególnych przypadkach stosuje się także leczenie inwazyjne – rewaskularyzację za pomocą PCI (przezskórna interwencja wieńcowa) lub CABG (pomostowanie aortalno-wieńcowe).

### Przebieg naturalny i rokowanie

U większości chorych choroba ma stabilny przebieg, po okresie nasilenia może występować wieloletnia remisja. Po wprowadzeniu do powszechnego leczenia dławicy piersiowej ASA,  $\beta$ -blokerów oraz modyfikacji czynników ryzyka, częstość zawału serca niezakończonych zgonem w ciągu 2 lat wyniosła dla mężczyzn i kobiet odpowiednio 14,3% i 6,2%, a częstość zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych odpowiednio 5,5% i 3,8%.

Źródło: Szczeklik 2013, Raport AOTM-OT-4350-10/2014

## 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	Ranexa, 60 tabletek 375 mg o przedłużonym uwalnianiu, EAN 5909990725854 Ranexa, 60 tabletek 500 mg o przedłużonym uwalnianiu, EAN 5909990725892 Ranexa, 60 tabletek 750 mg o przedłużonym uwalnianiu, EAN 5909990725953
<b>Substancja czynna</b>	ranolazyna
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania</b>	Mechanizm działania ranolazyny jest w dużej mierze nieznan. Ranolazyna może wywierać pewne działanie przeciwdławicowe za pomocą hamowania późnego prądu sodowego w komórkach mięśnia sercowego. Obniża to wewnątrzkomórkową kumulację sodu i w rezultacie zmniejsza wewnątrzkomórkowe przeładowanie wapniem.

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	centralna
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b> <b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	9 lipca 2008 r.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	<b>Zaktualizowane</b> wnioskowane wskazanie leku, określone w piśmie wnioskodawcy w sprawie uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych: Produkt leczniczy Ranexa jest wskazany jako lek dodatkowy, w leczeniu objawowym dorosłych pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, którzy spełniają jednocześnie dwa warunki: 1. u których wystąpił w ciągu ostatniego roku przed rozpoczęciem stosowania ranolazyny ostry zespół wieńcowy typu NSTEMI lub UA, 2. u których objawy nie ustępują pomimo stosowania lub występuje nietolerancja leków przeciwdławicowych, takich jak leki beta-adrenolityczne, antagoniści kanałów wapniowych lub długodziałające azotany.
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Zalecana dawka początkowa produktu Ranexa wynosi 375 mg dwa razy na dobę. Po 2-4 tygodniach leczenia dawkę należy indywidualnie dobierać do dawki 500 mg dwa razy na dobę i, zależnie od odpowiedzi pacjenta, ponownie aż do zalecanej



	<p>maksymalnej dawki 750 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Jeśli u pacjenta występują działania niepożądane związane z leczeniem (np. zawroty głowy, nudności lub wymioty), może być wymagane zmniejszenie dawki produktu Ranexa do 500 mg lub 375 mg dwa razy na dobę. Jeśli po zmniejszeniu dawki objawy nie ustępują, lek należy odstawić.</p>
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	<p>Produkt Ranexa jest wskazany u osób dorosłych 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 antagoniści kanałów wapniowych).</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny &lt;30 ml/min). Umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby. Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, worykonazol, posakonazol, inhibitory proteazy HIV, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon). Jednoczesne podawanie leków przeciwwątrobowych klasy Ia (np. chinidyna) lub klasy III (np. dofetylid, sotalol) innych niż amiodaron.</p>
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

Ranexa została zarejestrowana przez FDA 27 stycznia 2006 r.

Źródło: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (data dostępu 8.07.2014 r.)

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	<p>Ranexa, 60 tabletek 375 mg – ██████████</p> <p>Ranexa, 60 tabletek 500 mg – ██████████</p> <p>Ranexa, 60 tabletek 750 mg – ██████████</p>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Poziom odpłatności</b>	ryczałt
<b>Grupa limitowa</b>	nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	<p>██</p> <p>██</p> <p>██</p>

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych przeprowadzonego przez wnioskodawcę i zweryfikowanego przez Agencję odnaleziono 5 aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego wśród dorosłych pacjentów ze stabilną dławicą piersiową:

- Wytyczne europejskie:
  - ESC 2013.
  - ESC 2006.
- Wytyczne amerykańskie
  - ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS 2012
- Wytyczne brytyjskie
  - NICE 2011.
- Wytyczne szkockie
  - SIGN 2007

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie objawowe dorosłych pacjentów ze stabilną dławicą piersiową

Kraj/region	Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego wskazania
Europa	<p><b>ESC 2013</b></p> <p>Źródło finansowania: European Society of Cardiology</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu dostępnych dowodów naukowych przez ekspertów</p>	<p><b>Rekomendacja dotyczy leczenia stabilnej choroby wieńcowej.</b> Zalecenia dotyczące farmakoterapii u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową; zwalczanie dławicy piersiowej: <u>Klasy rekomendacji i poziom wiarygodności dowodów*</u> <u>Klasa I:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaleca się krótko działające azotany (poziom wiarygodności B),</li> <li>• w ramach terapii pierwszego rzutu zaleca się beta-adrenolityki lub blokery kanału wapniowego w celu kontroli częstotliwości rytmu serca i objawów klinicznych (poziom wiarygodności A),</li> <li>• w zależności od chorób współistniejących/tolerancji u wybranych pacjentów wskazane jest stosowanie wymienionych leków w ramach terapii pierwszego rzutu (poziom wiarygodności C):             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ długodziałające azotany,</li> <li>○ iwabradyna,</li> <li>○ nikorandil,</li> <li>○ <b>ranolazyna</b>,</li> <li>○ trimetazydyna</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Klasa IIa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w ramach terapii drugiego rzutu zaleca się dołączanie: długodziałających azotanów lub iwabradyny lub nikorandilu lub <b>ranolazyny</b> w zależności od częstotliwości rytmu serca, ciśnienia tętniczego i tolerancji (poziom wiarygodności B),</li> <li>• u bezobjawowych pacjentów z dużym obszarem niedokrwienia (&gt;10%) należy rozważyć beta-adrenolityki (poziom wiarygodności C),</li> <li>• u pacjentów z dławicą naczynioskurczową należy rozważyć blokery kanału wapniowego i azotany, natomiast unkać stosowania beta-adrenolityków (poziom wiarygodności B).</li> </ul> <p><u>Klasa IIb:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w ramach terapii drugiego rzutu można rozważyć trimetazydynę (poziom wiarygodności B).</li> </ul>
	<p><b>ESC 2006</b></p> <p>Źródło finansowania: European Society of Cardiology</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie wszystkich aktualnych dowodów naukowych</p>	<p><b>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego, którego celem jest ustąpienie objawów lub zmniejszenie niedokrwienia u chorych ze stabilną dławicą piersiową.</b> <u>Klasa I:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapewnienie dostępu do krótkodziałającej nitrogliceryny stosowanej w celu zwalczania ostrych dolegliwości oraz poinstruowanie chorych o zasadach leczenia (poziom wiarygodności B),</li> <li>• sprawdzenie skuteczności działania <math>\beta</math>-adrenolityków i stopniowe zwiększanie dawek do osiągnięcia pełnej dawki; rozważyć potrzebę 24-godz. ochrony przed niedokrwieniem (poziom wiarygodności C),</li> <li>• w razie nietolerancji beta-adrenolityków lub słabej skuteczności leczenia podjąć próbę monoterapii z zastosowaniem blockerów kanału wapniowego (poziom wiarygodności C) lub nikorandilu (poziom wiarygodności C),</li> <li>• jeśli monoterapia beta-adrenolitykiem jest niewystarczająca, należy dodać blokery kanału wapniowego z grupy pochodnych dihydropirydyny (poziom wiarygodności B).</li> </ul> <p><u>Klasa IIa:</u></p>

Kraj/region	Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego wskazania
			<ul style="list-style-type: none"> <li>w razie nietolerancji beta-adrenolityków należy podjąć próbę leczenia z zastosowaniem inhibitorów wężła zatokowego (poziom wiarygodności B),</li> <li>jeśli monoterapia blokerami kanału wapniowego lub leczenie skojarzone (z beta-adrenolitykiem) jest nieskuteczne, należy zastąpić bloker kanału wapniowego długodziałającym azotanem lub nikorandilem. Wskazana jest ostrożność, by uniknąć rozwoju tolerancji azotanów (poziom wiarygodności C).</li> </ul> <p><u>Klasa IIb:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leki metaboliczne, o ile są dostępne, mogą być dołączone do dotychczasowej terapii lub użyte jako zamiennik, gdy dotychczas stosowane leczenie jest źle tolerowane (poziom wiarygodności B). Zastosowanie leczenia metabolicznego chroni przed chorobą niedokrwienną serca poprzez zwiększenie metabolizmu glukozy w stosunku do metabolizmu kwasów tłuszczowych. Zarówno trimetazydyna jak i <b>ranolazyna</b> są stosowane w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej, w leczeniu skojarzonym z lekami o działaniu hemodynamicznym, których celem jest zmniejszenie częstości rytmu serca i obniżenie ciśnienia krwi.</li> </ul>
USA	<p>ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS 2012</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie badań przeglądów oraz istotnych dowodów naukowych</p>	<p><b>Rekomendacja dotyczy leczenia pacjentów ranolazyną w stabilnej dławicy piersiowej.</b> Leczenie farmakologiczne mające na celu złagodzenie objawów dławicy piersiowej u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca:</p> <p><u>Klasa I:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>beta-blokery powinny być przepisywane jako terapia początkowa w leczeniu objawów u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca (poziom wiarygodności B),</li> <li>blokery kanału wapniowego lub długodziałające azotany powinny być stosowane w przypadku przeciwwskazania do stosowania beta-blokerów lub gdy terapia nimi powoduje nieakceptowalne efekty uboczne (poziom wiarygodności B),</li> <li>blokery kanału wapniowego lub azotany długo działające, w terapii skojarzonej z beta-blokerami, powinny być stosowane jeśli początkowa terapia beta-blokerami jest nieskuteczna (poziom wiarygodności B),</li> <li>nitrogliceryna podjęzykowa lub nitrogliceryna w sprayu zalecana jest w celu uzyskania natychmiastowej ulgi w dławicy piersiowej (poziom wiarygodności B),</li> </ul> <p><u>Klasa IIa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>możliwe jest stosowanie długo działających blokerów kanału wapniowego (werapamil lub diltiazem) jako terapii początkowej zamiast terapii beta-blokerami (poziom wiarygodności B),</li> <li>jeżeli terapia początkowa beta-blokerami prowadzi do niedopuszczalnych skutków ubocznych lub jest nieskuteczna lub jeśli występuje przeciwwskazanie do leczenia beta-blokerami zalecane jest rozważenie terapii <b>ranolazyną</b> (poziom wiarygodności B),</li> <li><b>ranolazyna</b> w skojarzeniu z beta-blokerami może być stosowana, jeżeli terapia początkowa beta-blokerami jest nieskuteczna (poziom wiarygodności A).</li> </ul>
Anglia i Walia	<p>NICE 2011</p> <p>Źródło finansowania: National Institute for Health and Clinical Excellence</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie przeglądów systematycznych dowodów naukowych</p>	<p><b>Rekomendacja dotyczy leczenia pacjentów ze stabilną dławicą piersiową</b> (aktualizacja rekomendacji: z listopada 2003 r.) W trakcie leczenia stosuje się jeden lub dwa leki przeciwdusznicy oraz leki stosowane w wtórnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych (w celu uniknięcia zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału serca czy udaru mózgu).</p> <p><u>Leki stosowane w stabilnej dławicy piersiowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W terapii I-go rzutu: lek beta-adrenolityczny lub bloker kanału wapniowego (wybór leku zależy od współistniejących chorób, przeciwwskazań oraz preferencji pacjenta).</li> <li>W przypadku nietolerancji leku beta-adrenolitycznego lub blokera kanału wapniowego zalecana jest zmiana dawki na drugi lek (odpowiednio na: bloker kanału wapniowego lub na beta-adrenolityk)</li> <li>W przypadku braku odpowiedniej kontroli objawów choroby przy zastosowaniu jednego z powyższych leków, należy zastąpić leczenie drugim lekiem, lub rozważyć stosowanie ich w skojarzeniu.</li> </ul>

Kraj/region	Organizacja, rok	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego wskazania
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zaleca się stosowania innych leków niż beta-adrenolityki lub blokery kanału wapniowego w I linii leczenia u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową.</li> </ul> <p><u>Brak tolerancji na leczenie beta-adrenolitykami i/lub blokerami kanału wapniowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku braku tolerancji na leczenie beta-adrenolitykami i/lub blokerami kanału wapniowego, należy rozważyć monoterapię jednym z poniższych leków (wybór leku zależy od współistniejących chorób, przeciwwskazań oraz preferencji pacjenta oraz kosztu leku):             <ul style="list-style-type: none"> <li>długodziałające azotany,</li> <li>iwabradyna,</li> <li>n korandil,</li> <li><b>ranolazyna.</b></li> </ul> </li> <li>U osób stosujących monoterapię: beta-adrenolitykiem lub blokerem kanału wapniowego, u których objawy nie są odpowiednio kontrolowane, a druga opcja (beta-adrenolityk lub bloker kanału wapniowego) jest przeciwwskazana lub nietolerowana, zalecane jest rozważenie dodania jednego z następujących leków: długodziałające azotany, iwabradyna, nikorandil, <b>ranolazyna.</b></li> </ul> <p>Wybór leku zależy od współistniejących chorób, przeciwwskazań oraz preferencji pacjenta a także kosztu leku.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zaleca się przepisywać trzeciego leku przeciwdławicowego pacjentom, u których stabilna dławica piersiowa jest kontrolowana za pomocą dwóch leków.</li> </ul> <p><u>Dodanie trzeciego leku przeciwdławicowego</u></p> <p>Należy rozważyć gdy u pacjenta objawy nie są odpowiednio kontrolowane dwoma lekami przeciwdławicowymi i chory czeka na zabieg rewaskularyzacji lub rewaskularyzacja nie jest uważana za właściwą lub akceptowalną metodę leczenia. Wybór leku zależy od współistniejących chorób, przeciwwskazań oraz preferencji pacjenta, a także kosztu leku.</p>
Szkocja	SIGN 2007 Źródło finansowania: brak danych	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądów systematycznych dowodów naukowych	<p><b>Rekomendacja dotyczy leczenia pacjentów ze stabilną dławicą piersiową</b></p> <p><u>Monoterapia stosowana w celu złagodzenia i uniknięcia objawów dławicy piersiowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Beta-blokery powinny być stosowane w I linii leczenia w łagodzeniu objawów stabilnej dławicy piersiowej (poziom rekomendacji A)</li> <li>Pacjenci z dławicą Prinzmetla powinni być leczeni blokerami kanału wapniowego z grupy pochodnych dihydropirydyny (poziom rekomendacji B)</li> <li>Triazotan gliceryny (w tabletkach lub sprayu) powinien być stosowany w celu natychmiastowego złagodzenia dławicy oraz przed rozpoczęciem aktywności fizycznej, jeśli istnieje ryzyko, że może powodować dławicę piersiową (poziom rekomendacji A)</li> <li>U pacjentów, u których leczenie beta-blokerami nie jest tolerowane, należy zastosować leczenie: blokerami kanału wapniowego, długodziałającymi azotanami lub nikorandilem (poziom rekomendacji A)</li> </ul> <p><u>Terapia skojarzona stosowana w celu złagodzenia i uniknięcia objawów dławicy piersiowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów leczonych beta-blokerami, u których nie osiągnięto odpowiedniego poziomu kontroli objawów dławicy piersiowej, należy dodać blokery kanału wapniowego (poziom rekomendacji A)</li> <li>Wszyscy pacjenci ze stabilną dławicą piersiową związaną z miażdżycą naczyń powinni otrzymać długoterminową terapię aspiryną i statyną (poziom rekomendacji A)</li> <li>U wszystkich pacjentów ze stabilną dławicą piersiową należy rozważyć stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, ACE-I (poziom rekomendacji A)</li> </ul>

Klasy rekomendacji: Klasa I – badania wskazują, że stosowana terapia jest skuteczna i korzystna; Klasa IIa – „waga dowodów” wskazuje na skuteczność i efektywność terapii, zalecenia powinny zostać uznane; Klasa IIb – użyteczność i skuteczność terapii jest w znacznie mniejszy sposób podparta dowodami naukowymi, zalecenia mogą być uznane.

Poziom dowodów (źródła danych): A - wielośrodkowe badania RCT lub meta-analizy, B - pojedyncze randomizowane lub duże nierandomizowane badania kliniczne, C - Konsensus opinii ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry.

W poniższej tabeli przedstawiono przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu opisany w opiniach ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTM.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie stabilnej dławicy piersiowej w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	W przypadku stabilnej choroby wieńcowej przy nasilonych dolegliwościach wysiłkowych leczenie inwazyjne; w farmakoterapii jako leki pierwszego rzutu należy stosować leki beta-adrenolityczne lub blokery kanału wapniowego. Obie grupy leków są bardzo dobrze tolerowane.	Ranolazyna jako lek uzupełniający nie zastąpi dotychczas stosowanych beta-adrenolityków lub blokerów kanału wapniowego, nitratów, czy też rewaskularyzacji.	Obecnie jako leki drugiego rzutu w stabilnej chorobie wieńcowej stosuje się nitraty o udokumentowanej skuteczności i znanym mechanizmie działania. W przypadku wystąpienia oporności dołącza się ACE.	Wśród leków drugiego rzutu w stabilnej chorobie wieńcowej należy uznać nitraty. Przy braku skuteczności farmakoterapii w stabilnej CHD należy wdrożyć leczenie inwazyjne zgodnie z wytycznymi z roku 2013 dotyczącymi postępowania w stabilnej CHD.	W wytycznych z roku 2013 dotyczących postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej wymienione są: nitraty, iwabradyna, nicorandil, ranolazyna. Zgodnie z wytycznymi także leczenie inwazyjne przy braku skuteczności farmakoterapii (przyp. Agencji: wytyczne ESC 2013)
[REDAKTOWANE]	W każdym przypadku niestabilności wieńcowej należy rozważyć strategię postępowania inwazyjnego: koronarografię i ewentualną rewaskularyzację wieńcową, a nie ograniczać się do leczenia farmakologicznego. Alternatywnie zalecane są: długo działających azotany lub iwabradyna lub nikorandil. W praktyce, przede wszystkim długo działające azotany.	Lek będzie dodatkową opcją terapeutyczną.	W terapii drugiego rzutu – długo działające azotany	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi

W poniższej tabeli przedstawiono wykaz finansowanych ze środków publicznych technologii lekowych uwzględnionych w analizie klinicznej (nierefundowanych we wnioskowanym wskazaniu): iwabradyny i monoazotanu izosorbidu.

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędo wa cena zbytu PLN	Cena detaliczna PLN	Limit finansowania PLN	Wskazania objęte refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta PLN
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej:</b> Leki refundowane dostępne w aptece na receptę										
Ivabradinum*	Procoralan, tabl. powł., 5 mg	56 tabl.	5909990340439	184,25	210,80	210,8	Przewlekła niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z potwierdzonym w badaniu EKG rytmem zatokowym i częstością akcji serca $\geq 75$ uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta- adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane	brak	ryczałt	3,20
	Procoralan, tabl. powł., 7,5 mg	56 tabl.	5909990340477	276,7	310,29	310,29				3,20
Isosorbidi mononitras	Effox 10, tabl., 10 mg	60 tabl.	5909990368334	3,46	5,07	4,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	brak	ryczałt	3,54
	Effox 20, tabl., 20 mg	50 tabl.	5909990368426	5,72	8,30	7,88				3,62
	Effox long 50, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	30 tabl.	5909990368624	9,29	12,95	11,81				5,14
	Effox long 75, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 tabl.	5909990452118	12,88	17,72	17,72				6,00
	Mono Mack Depot, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	14 tabl.	5909990669011	10,21	13,74	11,03				6,44
	Mono Mack Depot, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	28 tabl.	5909990669028	19,17	25,00	22,05				10,42

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędo wa cena zbytu PLN	Cena detaliczna PLN	Limit finansowania PLN	Wskazania objęte refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta PLN
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej:</b> Leki refundowane dostępne w aptece na receptę										
	Mononit 10, tabl. powł., 10 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990010516	4,00	5,64	4,73				4,11
	Mononit 100 retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991011727	16,42	22,35	22,35				8,00
	Mononit 20, tabl. powł., 20 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990010622	7,33	10,36	9,45				4,11
	Mononit 40, tabl. powł., 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990010714	6,77	9,77	9,45				3,52
	Mononit 60 retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991011529	11,44	15,67	14,18				6,29
Gliceryli trinitras**	Nitromint <sup>^</sup> , aerozol podjęzykowy, 0,4 mg/dawkę	11 g (200 daw.)	5909990156825	12,82	17,65	17,65	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	brak	ryczałt	3,41
	Sustonit <sup>^^</sup> , tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 6,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990183036	3,24	4,76	4,76				4,16

\* Zgodnie z ChPL substancja czynna wskazana jest także w leczeniu objawowym przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u dorosłych z chorobą niedokrwienną serca, z prawidłowym rytmem zatokowym

\*\* Substancja czynna może zostać uznana jako komparator dla technologii wnioskowanej, jednakże wg danych przedstawionych przez Wnioskodawcę, średni udział sprzedaży nitrogliceryny (tabletki) jest niewielki (1,8%) w porównaniu do sprzedaży monoazotanu izosorbidu, w związku z czym nitrogliceryna nie stanowi komparatora dla ranolazyny (oszacowania na podstawie danych sprzedażowych NFZ z okresu od stycznia do listopada 2013 r. (komun katy DGL) oraz na podstawie aktualnie obowiązującej (na dzień złożenia wniosku) listy leków refundowanych.

<sup>^</sup> Zgodnie z ChPL produkt leczniczy wskazany w odmiennym wskazaniu niż technologia wnioskowana: leczenie ostrych napadów dławicy piersiowej, zapobieganie napadom dławicy piersiowej poprzez podawanie leku przed wysiłkiem fizycznym, leczenie wspomagające w nagłych przypadkach niewydolności lewokomorowej (astma sercowa)

<sup>^^</sup> Zgodnie z ChPL produkt leczniczy wskazany jest w zapobieganiu bólom wieńcowym w stabilnej dławicy piersiowej



### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca, jako komparator wynikający z definicji wnioskowanej populacji wskazuje wyłącznie brak leczenia (placebo).

Dodatkowo, w analizie klinicznej wnioskodawca uznał, iż zasadne jest przedstawienie porównania z iwabradyną, azotanem długodziałającym oraz trimetazydyną. Leki te stanowią komparatory kliniczne dla wnioskowanej technologii.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Placebo (standardowa opieka/kontynuowanie leczenia)	<p>Wnioskodawca, jako komparatory wykluczył wszystkie technologie opcjonalne wymieniane w odnalezionych wytycznych klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>„beta-blokery i antagoniści kanałów wapniowych – z uwagi na wymóg ChPL i wniosku refundacyjnego wcześniejszej nieskuteczności tych leków,</li> <li>azotany długodziałające – wymóg wniosku refundacyjnego wcześniejszej nieskuteczności tych leków,</li> <li>iwabradyna – nierefundowana w tym wskazaniu,</li> <li>trimetazydyna – nierefundowana w tym wskazaniu,</li> <li>nikorandil – niedostępny w Polsce”</li> </ul>	Uwagi Agencji opisanopod tabelą
<b>Dodatkowe komparatory w analizie klinicznej</b>		
Iwabradyna	„iwabradyna pozostaje klinicznie zasadnym komparatorem w ramach wskazań zgodnych z ChPL choć nieobjętych refundacją. Tym samym, co do zasady lekarz może pacjentom spełniającym kryteria zgodne z wnioskiem refundacyjnym przepisać iwabradynę nierefundowaną. Tak więc iwabradyna jest właściwym klinicznie, lecz nie ekonomicznie, komparatorem.”	Uwagi Agencji opisanopod tabelą
Azotan długodziałający	”porównanie z monoazotanem izosorbidu uzasadnia zapisy przedstawione we wniosku (...). Pozostawienie porównania z azotanami długodziałającymi w przeglądzie systematycznym ma zatem pokazać szerszy kontekst skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ranolazyny, a także przybliżyć odbiorcom koncepcję całego raportu.”	
Trimetazydyna	może być stosowana w analizowanym wskazaniu, ale nie jest w nim refundowana	

#### Komentarz Agencji

W opiniach otrzymanych przez Agencję w toku prac nad analizą eksperci kliniczni w Polsce stwierdzili, iż ranolazyna jako lek dodatkowy nie będzie zastępowała żadnej z technologii stosowanej obecnie w standardowym leczeniu. Biorąc pod uwagę dodatkowe wyjaśnienia złożone przez wnioskodawcę oraz ujednoliconą koncepcję analizy pod względem wyboru komparatorów w części klinicznej, ekonomicznej jak również wpływu na budżet, a także uwzględniając opinie ekspertów klinicznych w Polsce, Agencja ostatecznie uznała standardowe leczenie jako właściwy komparator dla porównania z ranolazyną. Agencja stwierdziła, że zasadnym jest również przedstawienie w analizie klinicznej porównania z iwabradyną, monoazotanem izosorbidu oraz trimetazydyną jako klinicznymi technologiami opcjonalnymi dla wnioskowanej technologii medycznej.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę (w bazach Medline, EMBASE, Cochrane oraz na stronach internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA) odnaleziono 5 publikacji wtórnych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania ranolazyny w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej: Banon 2014, Danchin 2011, Marrs 2010, Nash 2008 i Siddiqui 2006. Agencja nie odnalazła innych niż wskazane przez wnioskodawcę opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia.

W poniższej tabeli przedstawiono opisy odnalezionych opracowań wtórnych. Ze względu na to, iż autorzy publikacji Marrs 2010, Nash 2008 i Siddiqui 2006 opisują wyniki tych samych badań (MARISA 2004, CARISA 2004, ERICA 2006, MERLIN-TIMI 36), wyniki i wnioski publikacji przedstawiono łącznie.

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną ranolazyny wśród pacjentów ze stabilną dławicą piersiową

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Banon 2014</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów. Brak informacji o źródle finansowania.</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej stosowania ranolazyny wśród pacjentów z dławicą piersiową.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> do lipca 2013 roku</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z dławicą piersiową z powodu choroby tętnic wieńcowych, &gt; 18 roku życia. Czas trwania leczenia ≥ 7 dni.</p> <p><b>Interwencja:</b> Ranolazyna (od 30 mg 3 razy w ciągu dnia do 1500 mg dwa razy na dzień)</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo lub inny lek stosowany w terapii przeciwdławicowej</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> test wysiłkowy (ocena wysiłku fizycznego, czas do wystąpienia bólu dławicowego, czas do wystąpienia obniżenia odcinka ST) liczba epizodów bólu dławicowego na tydzień, liczba przyjętych dawek krótkodziałających azotanów na tydzień, jakość życia</p> <p><b>Metodyka:</b> badania RCT, podwójnie zaślepienie, badania naprzemiennie</p> <p><b>Inne:</b> publikacje w języku angielskim lub francuskim. Zastosowano filtr „humans”</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 7 badań RCT (N = 3317). Mediana czasu leczenia wyniosła od 7 do 84 dni, maksymalny czas obserwacji 730 dni.</p> <p>Ranolazyna vs placebo, w grupie pacjentów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>którzy nie przyjmowali leków przeciwdławicowych (Chaitman 2004 (badania MARISA); Thadani 1994),</li> <li>którzy przyjmowali leki przeciwdławicowe (beta-blokery i blokery kanału wapniowego (Kos borod 2013 badanie TERISA, Chaitman BR and Pepine CJ 2004, badanie CARISA) i długodziałające azotany (Pepine and Wolff 1999),</li> <li>którzy przyjmowali blokery kanału wapniowego i długodziałające azotany (amlodypina w max dawce: Stone 2006, badanie ERICA),</li> </ol> <p><u>Ranolazyna vs placebo oraz ranolazyna vs atenolol</u> w grupie pacjentów, którzy przyjmowali blokery kanału wapniowego i długodziałające azotany Rousseau 2005 (badanie RAN080).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p>W 3 badaniach z 5 raportujących tolerancję wysiłku fizycznego, odnotowano poprawę w całkowitym czasie wysiłku fizycznego w grupie ranolazyny w porównaniu do grup przyjmujących placebo. Zaobserwowano także dłuższy czas do wystąpienia bólu dławicowego w grupie przyjmującej ranolazynę w porównaniu do grupy z placebo (MARISA, CARISA), oraz w porównaniu do grupy przyjmującej atenolol (RAN080).</p> <p>W 3 badaniach wykazano, że w grupie pacjentów przyjmujących ranolazynę liczba epizodów wystąpienia bólu dławicowego była mniejsza oraz liczba przyjętej nitrogliceryny była mniejsza w porównaniu do grupy pacjentów przyjmującej placebo (CARISA, ERICA, TERISA), ale tylko w jednym badaniu wynik ten był istotny statystycznie (TERISA). W badaniu Thadani 1994, nie wykazano różnicy pomiędzy grupą przyjmującą ranolazynę a placebo, w czasie trwania wysiłku jak i w maksymalnej wydolności wysiłkowej.</p> <p>Wyniki przeprowadzonego przeglądu badań, nie wykazały aby stosowanie ranolazyny wpływało na występowanie działań niepożądanych. Zauważono, że częstość zdarzeń zależała od przyjmowanej dawki leku. Im wyższa dawka leku, tym częściej pojawiały się zdarzenia niepożądane (MARISA)</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Ranolazyna skutecznie poprawia wyniki testu wysiłkowego i zmniejsza częstość ataków bólu dławicowego i zużycie nitrogliceryny u pacjentów z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową z powodu choroby wieńcowej. Ranolazyna jest skuteczna w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym. Na podstawie badań MARISA i CARISA uznano, że ranolazyna nie wpływa na przeżycie pacjentów.</p>
<p><b>Danchin 2011</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Informacje podane jedynie do 1 opisanego badania VASCO: <i>Institut de Recherche SERVIER</i></p>	<p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności leku trimetazydyny w porównaniu do innych leków, które nie mają wpływu na tętno</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa – metaanaliza sieciowa</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> do maja 2010 roku</p>	<p><b>Populacja:</b> Osoby dorosłe ze stabilną dławicą piersiową lub stabilną chorobą niedokrwienną serca.</p> <p><b>Interwencja:</b> Trimetazydyna (60 – 140 mg/dzień)</p> <p><b>Komparatory:</b> nie zastosowano ograniczeń (placebo lub inny lek stosowany w terapii przeciwdławicowej w monoterapii lub w terapii skojarzonej, w tym</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Analizą objęto badania trwające &gt; 1 tydz., w których oceniano skuteczność leków przeciwdławicowych niewpływających na częstotliwość rytmu serca stosowanych w monoterapii lub łącznie z innymi lekami u dorosłych ze stabilną dławicą piersiową.</p> <p>Do analizy włączono 218 badań (N=19 028), w tym 25 badań oceniających stosowanie trimetazydyny (w tym jedno nieopublikowane badanie). Mediana czasu leczenia wyniosła 4 tygodnie.</p> <p>Leki przeciwdławicowe przyjmowane przez pacjentów: dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (amlodypina, felodypina, isradypina, n kardypina, nifedypina, nisodypina), długodziałające azotany (monoazotan izosorbidu, dwuazotan izosorbidu, nitroglicerynę o przedłużonym działaniu lub plastry nitroglicerynowe), nikorandyl, ranolazyna.</p> <p><b>W publikacji, w ramach analizy sieciowej przedstawił również wyniki dla porównania RAN vs placebo. Wyniki te zostały opisane poniżej.</b></p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p><b>ranolazyna)</b></p> <p><b>Punkty końcowe:</b> ocena tolerancji wysiłku fizycznego (liczona jako całkowity czas wysiłku, czas wystąpienia obniżenia odcinka ST o 1 mm, czas do wystąpienia bólu dławicowego), liczba epizodów bólu dławicowego na tydzień, liczba przyjętych dawek krótkodziałających azotanów na tydzień.</p> <p><b>Metodyka:</b> badania randomizowane kontrolowane, pojedynczo – lub podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi lub badanie naprzemienne. Badania uwzględniające porównania leków bezpośrednie i pośrednie.</p> <p><b>Inne:</b> przeglądy publikowane w języku angielskim, francuskim i hiszpańskim. Dla przeglądów dotyczących leku trimetazydyna, nie zastosowano ograniczeń językowych.</p>	<p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p><u>Łączny efekt dla monoterapii i terapii skojarzonej (w porównaniu do placebo), stosowanie ranolazyny wiąże się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z <b>IS dłuższym czasem ćwiczeń</b> osiąganym w trakcie testu wysiłkowego, oszacowana wielkość efektu wynosi [effet size, ES] ES=0,29, 95% CI (0,09;0,50), co odpowiada różnicy 5 sekund, 95% CI=(11;60)</li> <li>• z <b>IS dłuższym czasem do wystąpienia bólu dławicowego</b> ocenianym w trakcie testu wysiłkowego, ES=0,31, 95% CI=(0,09; 0,53, co odpowiada różnicy 37 sekund, 95% CI= (11;64)</li> <li>• z <b>IS mniejszą tygodniową liczbą ataków bólu dławicowego</b> ES=-0,83, 95% CI=(-1,34; -0,31)</li> </ul> <p><u>Wyniki dla monoterapii (w porównaniu do placebo) stosowanie ranolazyny wiąże się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z <b>IS dłuższym czasem ćwiczeń osiąganym w trakcie testu wysiłkowego</b>, ES=0,40, 95%CI = (0,24; 0,55), co odpowiada różnicy 48 sekund, 95% CI=(29,66)</li> <li>• z <b>IS dłuższym czasem do obniżenia odcinka ST o 1 mm ocenianym w trakcie testu wysiłkowego</b>, ES=0,52, 95% CI=(0,36; 0,67), co odpowiada różnicy 62 sekund, 95% CI=(42,80)</li> </ul> <p>W grupach trimetazydyny, w porównaniu z grupami otrzymującymi inne leki przeciwdławicowe, nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy którejkolwiek z ocenianych punktów końcowych.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Przyjmowanie przez pacjentów trimetazydyny, w porównaniu do placebo zwiększa tolerancję wysiłku i zmniejsza liczbę bólu dławicowego i liczbę przyjętych dawek krótkodziałających azotanów tygodniowo.</p> <p>Efekt terapeutyczny trimetazydyny w porównaniu do efektów innych leków przeciwdławicowych jest niewielki i nieistotny statystycznie.</p> <p>Autorzy uznali, że wyniki badań były niejednorodne, a za ich heterogeniczność odpowiadało uwzględnienie w analizie jednego nieopublikowanego badania. Autorzy przeglądu podali, że charakterystyka chorych w tym badaniu nie odzwierciedla charakterystyki chorych w codziennej praktyce klinicznej, co prawdopodobnie wpłynęło na niejednorodność otrzymanych wyników końcowych.</p>
<p><b>Marrs 2010</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Autorzy zgłosili konflikt interesów. Brak informacji o źródle finansowania badania. Autorzy przeglądu podają, że wytwórca ranolazyny, był sponsorem 4 badań, włączonych do analizy.</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ranolazyny u pacjentów z stabilną dławicą piersiową w I linii leczenia <math>\geq</math> 18 roku życia</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> do sierpnia 2009 roku</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci ze stabilną dławicą piersiową lub z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, <math>&gt;18</math> r.ż.</p> <p><b>Interwencja:</b> Ranolazyna o przedłużonym działaniu</p> <p><b>Komparatory:</b> brak danych</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> brak danych</p> <p><b>Metodyka:</b> Badania RCT</p> <p><b>Inne:</b> przeglądy publikowane tylko w języku angielskim. Zastosowano filtr „humans”</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 4 badania RCT podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną przyjmującą placebo. W 3 badaniach oceniano efektywność kliniczną oraz bezpieczeństwo ranolazyny w populacji ze stabilną dławicą piersiową (Chaitman 2004 (badanie MARISA), Chaitman 2004 (2) (badanie CARISA), Stone 2006 (badanie ERICA)), w jednym badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ranolazyny wśród osób z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (Morrow 2007 (badanie MERLIN-TIMI 36)).</p> <p>Monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Badanie (Chaitman 2004 (MARISA))</u> 500, 1000 lub 1500 mg ranolazyny (dwa razy dziennie) vs placebo</li> </ul> <p>Leczenie skojarzone:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Badanie Chaitman 2004 (2) (CARISA)</u> 750 mg lub 1000 mg ranolazyny (dwa razy dziennie) vs placebo.</li> </ul> <p>Pacjenci przyjmowali ponadto standardową terapię (beta blokery: atenolol, blokery kanału wapniowego: amlodypina lub diltiazem)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Badanie Stone 2006 (ERICA)</u> 1000 mg ranolazyny (dwa razy dziennie) vs placebo (Pacjenci leczeni blokerami kanału wapniowego: amlodypina)</li> </ul>
<p><b>Nash 2008</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak danych o źródle</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ranolazyny w leczeniu stabilnej dławicy</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci ze stabilną dławicą piersiową</p> <p><b>Interwencja:</b> Ranolazyna o przedłużonym działaniu</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Badanie Stone 2006 (ERICA)</u> 1000 mg ranolazyny (dwa razy dziennie) vs placebo (Pacjenci leczeni blokerami kanału wapniowego: amlodypina)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
finansowania. Jeden z autorów zgłosił brak konfliktu interesów.	<p>piersiowej</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> do czerwca 2008 roku</p>	<p><b>Komparatory:</b> brak danych</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> brak danych</p> <p><b>Metodyka:</b> Badania RCT</p> <p><b>Inne:</b> przeglądy publikowane tylko w języku angielskim.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Badanie Morrow 2007 (MERLIN-TIMI 36)</u> 1000 mg ranolazyny (dwa razy dziennie) vs placebo</li> </ul> <p><b>Kluczowe wyniki, pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <p><u>Badanie Chaitman 2004 (MARISA)</u> Wydłużenie czasu trwania wysiłku fizycznego w porównaniu do placebo: 500 mg: 24 s (p&lt;0,003), 750 mg: 34 s, (p&lt;0,001), 1000 mg: 46 s (p&lt;0,001).</p>
<p><b>Siddiqui 2006</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak danych o źródle finansowania.</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ranolazyny u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową w I linii leczenia <math>\geq</math> 18 roku życia</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> do kwietnia 2006 roku</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci ze stabilną dławicą piersiową</p> <p><b>Interwencja:</b> Ranolazyna o przedłużonym działaniu</p> <p><b>Komparatory:</b> brak danych</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> brak danych</p> <p><b>Metodyka:</b> Badania RCT</p> <p><b>Inne:</b> brak danych</p>	<p><u>Badanie Chaitman 2004 (2) (CARISA)</u> Wydłużenie czasu trwania wysiłku fizycznego dla obu dawek o 24 s vs PLC (p=0,03)</p> <p><u>Badanie Stone 2006 (ERICA)</u> Ranolazyna redukuje częstość występowania bólów dławicowych w porównaniu do placebo: 2,9 vs 3,3, p=0,028</p> <p><u>Badanie Morrow 2007 (MERLIN-TIMI 36)</u> Łączny punkt końcowy: występowanie zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych, zawał serca mięśniowego, czy występowanie choroby niedokrwiennej serca. Nie wykazano różnicy pomiędzy grupą pacjentów przyjmującą ranolazynę a placebo (22% vs 24%, HR = 0,92, 95% CI 0,83-1,02)</p> <p>Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ranolazyny należały: zawroty głowy, zaparcia, nudności i możliwość wydłużenia odstępu odcinka QTc (<i>corrected QT interval</i>).</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Dodanie ranolazyny do wcześniejszego, standardowego leczenia przeciwdławicowego wskazuje na korzystny efekt kliniczny. Skuteczność ranolazyny, jako leku stosowanego w I linii leczenia pozostaje według autorów opracowania wątpliwa. Podanie ranolazyny powinno poprzedzać wykonanie rewaskularyzacji wśród pacjentów, u których występują objawy pomimo standardowego leczenia przeciwdławicowego.</p>

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Analiza kliniczna (AKL) wnioskodawcy zgodnie ze złożonym wnioskiem obejmuje dowody naukowe dotyczące zastosowania ranolazyny w populacji pacjentów ze stabilną dławicą piersiową.

W analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziło przeszukanie następujących baz danych:

- EMBASE,
- MEDLINE (przez PubMed),
- *the Cochrane Library*.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w rejestrze badań klinicznych (*clinicaltrials.gov*) pod kątem badań z dostępnymi i opublikowanymi wynikami.

Data przeprowadzenia ostatniego wyszukiwania – 12 lutego 2014 r.

Selekcja badań była dokonywana niezależnie przez dwóch badaczy w oparciu o wcześniej zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia. W przypadku braku zgodności była prowadzona dyskusja pomiędzy badaczami do czasu osiągnięcia konsensusu.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie badań (data wyszukiwania 1 lipca 2014 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo ranolazyny we wnioskowanej populacji w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Nie odnaleziono innych niż wskazała wnioskodawca badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Zawał mięśnia sercowego</b>		
<b>Populacja</b>	chorzy ze stabilną dławicą piersiową	-
<b>Interwencja</b>	ranolazyna, w dawce nie mniejszej niż 375 mg b.i.d.	Ranolazyna w dawce poniżej 375 mg b.i.d. oraz niezgodna ze schematem ChPL
<b>Komparatory</b>	W kryteriach włączenia do opracowania nie ograniczono komparatorów, tylko sprawdzano czy odnalezione badania pierwotne obejmują wszystkie komparatory wskazane w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego	-
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>- średnia tygodniowa liczba ataków bólu dławicowego,</li> <li>- średnie tygodniowe zużycie nitrogliceryny krótko działającej,</li> <li>- wyniki testu wysiłkowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>- średni całkowity czas na bieżni,</li> <li>- czas do wystąpienia bólu dławicowego,</li> <li>- czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (def. jako obniżenie odcinka ST o <math>\geq 1</math> mm),</li> </ul> </li> <li>- punkty końcowe związane z układem sercowo-naczyniowym: <ul style="list-style-type: none"> <li>- zawał mięśnia sercowego,</li> <li>- nawracające niedokrwienie,</li> <li>- hospitalizacje z powodu zawału mięśnia sercowego,</li> <li>- zgony.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane,</li> <li>- ciężkie zdarzenia niepożądane,</li> <li>- przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych.</li> </ul> </li> <li>• jakość życia.</li> </ul>	doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	opublikowane, randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania pierwotne przeprowadzone metodą grup równoległych lub na-przemiennej (w przypadku grup skrzyżowanych, jeżeli była taka możliwość, analizowano dane z pierwszego okresu badania, tj. do momentu skrzyżowania),	-
Inne kryteria	brak	protokoły z badań klinicznych, badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych, badania wtórne

Wnioskodawca zaznaczył, iż „przegląd systematyczny przeprowadzono dla pacjentów ze stabilną dławicą piersiową. Dodatkowe warunki we wniosku mają na celu ograniczenie populacji z uwagi na ryzyko płątніка, ale nie zmieniają stanu klinicznego pacjentów, dla którego należy odszukać badania RCT”.

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono następujące badania:

- 1 badanie porównujące ranolazynę vs iwabradynę – Villano 2013,
- 7 badań porównujących ranolazynę vs placebo – CARISA, ERICA, MARISA, Mehta 2011, MERLIN-TIMI36, Pepine 1999 oraz TERISA,

Dodatkowo w analizie bezpieczeństwa opisano wyniki badania Rich 2007, dotyczące bezpieczeństwa ranolazyny na podstawie niepublikowanych wyników badań CARISA i ERICA oraz wyniki badania ROLE będącego kontynuacją badań CARISA oraz TERISA.

W wyniku dodatkowego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby porównania pośredniego dla wskazanych komparatorów do analizy włączono następujące badania:

- 1 badanie porównujące iwabradynę z ranolazyną i placebo: Villano 2013,
- 2 badania porównujące iwabradynę z placebo: ASSOCIATE, BEAUTIFUL,
- 1 badanie porównujące monoazotan izosorbidu z placebo: Chrysant 1993,
- 7 badań porównujących trimetazydynę z placebo: Levy 1995, Manchanda 1997, Manchanda 2003, Sellier 2003, TRIMPOL II, VASCO, Vitale 2004.

Opis badań włączonych do analizy znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania dla RAN</b>				
<p><b>Villano 2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>jednoośrodkowe (Włochy) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</p> <p>hipoteza <i>superiority</i>, typ IIA</p> <p>N=46</p> <p>Okres po randomizacji 4 tyg.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5 pkt</p>	<p><u>Interwencja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ranolazyna 375 mg b.i.d., N=15</li> </ul> <p><u>Komparator</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>iwabradyna 5 mg b.i.d., N=16</li> <li>placebo, N=15</li> </ul> <p><u>Leki towarzyszące:</u> antagoniści kanału wapniowego, ARB, antyagreganty, beta-blokery, diuretyki, inhibitory ACE, azotany, statyny.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> diagnoza stabilnej, pierwotnej dławicy mikronaczyniowej w oparciu o: (i) historię wysiłkowej dławicy piersiowej, (ii) obniżenie odcinka ST o <math>\geq 1</math> mm spowodowane wysiłkiem, (iii) prawidłowa koronarografia, (iv) brak jakiegokolwiek choroby serca, w tym dławica naczynioskurczowa, (v) prawidłowe badanie echokardiograficzne z brakiem przerostu lewej komory serca, (vi) rezerwa przepływu wieńcowego <math>&lt; 2,5</math> w lewej przedniej zstępującej tętnicy wieńcowej oceniona za pomocą odpowiedzi wieńcowego przepływu krwi (CBF) na podstawie odpowiedzi na adenozyne w badaniu przezklatkowej echokardiografii dopplerowskiej; suboptymalna kontrola objawów przy konwencjonalnej terapii antyniedokrwiennej, na co wskazuje występowanie 1 epizodu/tydz.; brak wcześniejszego zażywania leków objętych badaniem; brak wyraźnych przeciwwskazań do przyjmowania iwabradyny lub ranolazyny</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyniki kwestionariusza SAQ,</li> <li>QoL oceniane za pomocą skali VAS.</li> </ul> <p>W badaniu oceniano również: wyniki testu wysiłkowego.</p>
<p><b>CARISA</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> CV Therapeutics, Inc.</p>	<p>wieloośrodkowe (118 ośrodków ambulatoryjnych w 18 krajach)</p> <p>typ IIA, hipoteza <i>superiority</i></p> <p>badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</p> <p>okres przed randomizacją 2 tyg., okres po randomizacji 7 tyg. (w tym 1 tydz. fazy początkowej)</p> <p>Ocena w skali Jadad:</p>	<p><u>Interwencja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ranolazyna 750 mg b.i.d., N=279,</li> <li>ranolazyna 1000 mg b.i.d., N=275,</li> </ul> <p><u>Komparator</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>placebo, N=269</li> </ul> <p><u>Leki towarzyszące</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>atenolol 50 mg q.d.;</li> <li>amlodypina 5 mg q.d.,</li> <li>diltiazem 180 mg q.d.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z chorobą wieńcową (potwierdzona angiograficznie, udokumentowany wcześniejszy zawał mięśnia sercowego lub dodatni wynik nieinwazyjnego testu obciążeniowego); trwający <math>\geq 3</math> mc-e wywiad wysiłkowej dławicy piersiowej; odstawienie leków przeciwdławicowych (innych niż terapia w tle) co najmniej 5 dni przed pierwszym testem wysiłkowym; powtarzalne epizody dławicy piersiowej; niedokrwienne obniżenie odcinka ST o <math>\geq 1</math> mm; ograniczona wydolność wysiłkowa na bieżni (3-9 min., zmodyfikowany protokół Bruce'a) podczas stosowania wymaganego leczenia przeciwdławicowego w tle – najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej leków i dawek (atenolol 50 mg q.d., amlodypina 5 mg q.d. lub diltiazem 180 mg q.d.)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> czynniki uniemożliwiające zadowalającą interpretację EKG (np. obniżenie odcinka ST o <math>\geq 1</math> mm (w którymkolwiek odprowadzeniu) w spoczynku, blok lewej odnogi pęczka Hisa, terapia digoksyną); niewydolność serca (klasa III lub IV), ostry zespół wieńcowy lub rewaskularyzacja wieńcowa w ciągu ostatnich 2 m-cy.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średni czas na bieżni (pomiar wykonany w 12 godzinie po podaniu dawki leku, „trough”).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średni czas na bieżni (pomiar wykonany w 4 godzinie po podaniu dawki leku, „peak”),</li> <li>czas do wystąpienia bólu dławicowego (pomiar „trough” i „peak”),</li> <li>czas do wystąpienia obniżenia odcinka ST o 1 mm (pomiar „trough” i „peak”),</li> <li>liczba ataków bólu dławicowego,</li> <li>zużycie nitrogliceryny</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	4/5 pkt			podjęzykowej. <u>W badaniu oceniano również:</u> •monitorowanie czynności życiowych •tolerancja i bezpieczeństwo leku.
<b>ERICA</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	wieloośrodkowe (48 ośrodków, Europa wsch., Kanada, USA), badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby  Ocena w skali Jadad: 3/5 pkt  typ IIA, brak danych o rodzaju hipotezy  okres obserwacji: - okres przed randomizacją: 2 tyg., - okres po randomizacji: 7 tyg. (w tym 1 tydz. fazy początkowej)	<u>Interwencja:</u> ranolazyna 1000 mg b.i.d., N=281  <u>Komparator:</u> placebo, N=284  <u>Leki towarzyszące</u> •amlodypina 10 mg q.d., •LAN.	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek $\geq 18$ lat; udokumentowana CAD w wywiadzie ( $\geq 60\%$ zwężenie co najmniej 1 głównej tętnicy wieńcowej potwierdzone za pomocą angiografii, wcześniejszy zawał mięśnia sercowego lub odwracalny, indukowany stresem defekt perfuzji zidentyfikowany za pomocą obrazowania radioizotopowego lub echokardiograficznego); przewlekła, stabilna dławica piersiowa trwająca $\geq 3$ mc-e; $\geq 3$ epizody dławicy piersiowej/tydz. w ciągu 2-tyg. okresu kwalifikacyjnego (pomimo terapii amlodypiną w dawce 10 mg q.d.); rozpoczęcie terapii amlodypiną (10 mg q.d.) $\geq 2$ tyg. przed rozpoczęciem okresu kwalifikacyjnego; zaprzestanie stosowania innych leków przeciwdławicowych (z wyjątkiem długodziałających azotanów i nitrogliceryny podjęzykowej, jeśli były wymagane); długodziałające azotany były dozwolone jeżeli były przyjmowane w stałej dawce przez $\geq 2$ tyg. przed rozpoczęciem badania  <u>Kryteria wykluczenia:</u> niewydolność serca, klasa IV skali NYHA; zawału mięśnia sercowego w wywiadzie lub niestabilna dławica piersiowa w ciągu ostatnich 2 m-cy; aktywne, ostre zapalenie mięśnia sercowego; zapalenie osierdzia; kardiomiopatia przerostowa; niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; TdP w wywiadzie; przyjmowanie leków o znanym wpływie na wydłużenie odstępu QTc; odstęp QTc $> 500$ ms na początku badania; stosowanie inhibitorów cytochromu P450-3A4; klinicznie istotna choroba wątroby; klirens kreatyniny $< 30$ ml/min; choroba przewlekła, która może wpływać na przestrzeganie protokołu; stosowanie dowolnego preparatu naparstnicy, perheksyliny, trimetazydyny, beta-blokerów, antagonistów kanału wapniowego (innych niż amlodypina) – pacjenci leczeni ww. lekami musieli zaprzestać ich stosowania na $\geq 4$ tyg. przed rozpoczęciem badania; uczestnictwo w innym badaniu klinicznych w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> •średnia tygodniowa liczba epizodów dławicy piersiowej zgłaszanych samodzielnie w czasie 6 tyg. fazy przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> •średnie tygodniowe zużycie nitrogliceryny w czasie 6 tyg. fazy przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, •zmiana wyniku kwestionariusza SAQ (od wartości początkowej) dla każdego z pięciu ocenianych elementów (częstość występowania dolegliwości dławicowych, ograniczenia fizyczne, stabilność dławicy, odbiór choroby przez badanego, satysfakcja ze sposobu leczenia). <u>W badaniu oceniano również:</u> •bezpieczeństwo.



ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>MARISA</b> <u>Źródło finansowania:</u> CV Therapeutics, Inc</p>	<p>Wieloośrodkowe (52 ośrodki, Czechy, Kanada, Polska, USA) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5 pkt</p> <p>typ IIA, brak danych o rodzaju hipotezy</p> <p>okres obserwacji: - okres przed randomizacją: 1 tydz., - okres po randomizacji: 1 tydz., - follow-up: 1-6 tyg.</p>	<p><u>Interwencja</u></p> <p>- ranolazyna 500 mg b.i.d., N=191 - ranolazyna 1000 mg b.i.d., N=191 - ranolazyna 1500 mg b.i.d., N=191</p> <p><u>Komparator:</u> placebo N=191</p> <p><u>Leki towarzyszące:</u> brak</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek <math>\geq 21</math> lat; udokumentowana CAD; trwająca <math>\geq 3</math> mc-e historia wysiłkowej dławicy piersiowej z odpowiedzią na leczenie beta-blokerami, antagonistami kanału wapniowego lub długodziałającymi azotanami; przerwanie terapii lekami przeciwdławicowymi z wyjątkiem nitrogliceryny podjęzykowej (jeśli konieczna)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> stan, który może wpływać na interpretację EKG lub ETT (np. terapia dioksyną, obniżenie odcinka ST o <math>\geq 1</math> mm podczas odpoczynku, blok lewej odnogi pęczka Hisa, rozrusznik serca); niewydolność serca, klasa III lub IV w skali NYHA; niestabilna dławica piersiowa; zawał mięśnia sercowego; dowolna procedura rewaskularyzacji wieńcowej w ciągu 2 m-cy przed włączeniem do badania; skorygowany odstęp QT (QTc) <math>&gt; 500</math> ms lub stosowanie dowolnego leku o znanym wpływie na wydłużanie odcinka QTc; zapotrzebowanie na leki lub żywność wpływającą na metabolizm cytochromu P450-3A4</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•całkowity czas na bieżni („trough” i „peak”).</li> </ul> <p><u>Inne oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•czas do wystąpienia bólu dławicowego („trough” i „peak”),</li> <li>•czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm („trough” i „peak”),</li> <li>•bezpieczeństwo.</li> </ul>
<p><b>Mehta 2011</b> <u>Źródło finansowania:</u> grant CV Therapeutics/Gilead; kontrakty z the National Heart, Lung and Blood Institute</p>	<p>badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5 pkt</p> <p>typ IIA, brak danych o rodzaju hipotezy</p> <p>okres obserwacji: okres po randomizacji 4 tyg.</p>	<p><u>Interwencja:</u> ranolazyna 500/1000 mg b.i.d., N=20</p> <p><u>Komparator:</u> placebo N=20</p> <p><u>Leki towarzyszące:</u> antagoniści kanału wapniowego, beta-blokerzy, ACE-I, ARB, azotany</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> kobiety z oznakami i objawami niedokrwienia mięśnia sercowego (ból w klatce piersiowej, nieprawidłowy wynik rutynowego testu wysiłkowego), brak obstrukcyjnej CAD (<math>&lt; 50\%</math> zwężenie naczyń wieńcowych w zakresie nasierdziowych tętnic) we wskazanej klinicznie koronarografii z nieprawidłowym wynikiem CMR (<math>\geq 10\%</math> niedokrwienie mięśnia sercowego) w ciągu ostatnich 12 m-cy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> przeciwwskazania do zaprzestania stosowania azotanów, antagonistów kanału wapniowego i alfa- lub beta-blokerów na 24 godz. przed badaniem; przeciwwskazania do CMR, w tym wszczepiony kardiowerter-defibrylator, rozrusznik serca i ostra klaustrofobia; niewydolność wątroby, wydłużenie odstępu QT, niewydolność nerek; stosowanie leków, które hamują CYP3A, tj. diltiazem, werapamil, ketokonazol, makrolidy i inhibitory proteazy HIV; kobiety <math>&lt; 18</math> rż (włączono 3 kobiety w wieku rozrodczym), ciąża lub okres karmienia; stosowanie leków wydłużających odstęp QT; oczekiwana długość życia <math>&lt; 6</math> m-cy</p>	<p><u>W badaniu oceniano:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•CMR,</li> <li>•wyniki kwestionariusza SAQ,</li> <li>•wynik kwestionariusza DASI.</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>MERLIN-TIMI36</b> <u>Źródło finansowania:</u> CV Therapeutics, Inc.	wieloośrodkowe (442 ośrodki, Austria, Belgia, Czechy, Francja, Gruzja, Hiszpania, Holandia, Izrael, Kanada, Niemcy, Polska Południowa, Afryka, Rosja, USA, Węgry, Wlk. Brytania, Włochy) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby  Ocena w skali Jadad: 4/5 pkt  typ IIA, hipoteza superiority  okres obserwacji: okres po randomizacji mediana 348 dni	<u>Interwencja:</u> ranolazyna 1000 mg b.i.d., N=3 279  <u>Komparator:</u> placebo, N=3 281  <u>Leki towarzyszące:</u> antagoniści kanału wapniowego, ARB, beta-blokery, lopidogrel lub tiklodypina, statyny.	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek $\geq 18$ lat; objawy zgodne z niedokrwieniem mięśnia sercowego w czasie odpoczynku, trwające co najmniej 10 min. i występujące w ciągu ostatnich 48 godz.; co najmniej jeden z następujących wskaźników umiarkowanego do wysokiego ryzyka zgonu lub nawracających incydentów niedokrwienych: podwyższony biomarker martwicy, obniżenie odcinka ST o $\geq 1$ mV, cukrzyca, umiarkowany lub wysoki ( $\geq 3$ ) wynik ryzyka TIMI dla niestabilnej dławicy piersiowej/NSTEMI  <u>Kryteria wykluczenia:</u> wstrząs kardiogeny; przetrwałe uniesienie odcinka ST; pomyślnie zakończona rewaskularyzacja istotnego zwężenia przed randomizacją; klinicznie istotna choroba wątroby; schyłkowa niewydolność nerek wymagająca dializy; terapia lekami o znanym wpływie na wydłużanie odstępu QT; nieprawidłowości w EKG, które zakłócają interpretację EKG rejestrowanym metodą Holtera; oczekiwana długość życia $< 12$ m-cy	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•pierwsze wystąpienie jednego z następujących elementów: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, nawracające niedokrwienie.</li> </ul> <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•pierwsze wystąpienie poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego określonego przez zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub nawracające niedokrwienie;</li> <li>•niepowodzenie leczenia,</li> <li>•jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza SAQ po 4 miesiącach obserwacji,</li> <li>•bezpieczeństwo.</li> </ul>
<b>Pepine 1999</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	wieloośrodkowe (49 ośrodków, Kanada, Meksyk, USA) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby  Ocena w skali Jadad: 2/5 pkt  typ IIA, brak danych o rodzaju hipotezy  okres obserwacji: - okres przed	<u>Interwencja:</u> - ranolazyna 267 mg t.i.d., N=312 - ranolazyna 400 mg b.i.d., N=312 - ranolazyna 400 mg t.i.d., N=312  <u>Komparator:</u> placebo, N=312  <u>Leki towarzyszące:</u> antagoniści kanału wapniowego, beta-blokery	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z przewlekłą (trwającą $\geq 3$ mc-e) stabilną dławicą piersiową, którzy uzyskali odpowiedź na konwencjonalne leczenie przeciwdławicowe; niedokrwienie indukowane wysiłkiem definiowane jako poziome lub skośne do dołu obniżenie odcinka ST o $\leq 1$ mm utrzymujące się w trzech kolejnych cyklach.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> przerost lewej komory serca; preeksytacja; zaburzenia przewodzenia; rozrusznik serca, niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 m-cy; niewydolność serca (klasa III lub IV w skali NYHA); nieskorygowana zastawkowa lub wrodzona wada serca; zapotrzebowanie na digoksynę lub długodziałające azotany; niestabilna cukrzyca; stany kliniczne, które mogłyby wpłynąć na obserwację w badaniu.	<u>W badaniu oceniano:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•średni czas na bieżni („trough” i „peak”),</li> <li>•czas do wystąpienia bólu dławicowego („trough” i „peak”),</li> <li>•czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm („trough” i „peak”),</li> <li>•bezpieczeństwo.</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	randomizacją – brak danych, - okres po randomizacji: 1 tydz.			
<b>TERISA</b> <u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences	wieloośrodkowe (104 ośrodki, Białoruś, Bułgaria, Czechy, Gruzja, Izrael, Kanada, Niemcy, Polska, Rosja, Serbia, Słowacja, Słowenia, Ukraina, USA) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby  Ocena w skali Jadad: 5/5 pkt  typ IIA, hipoteza <i>superiority</i>  okres obserwacji: - okres przed randomizacją: 4 tyg., - okres po randomizacji: 8 tyg.	<u>Interwencja:</u> ranolazyna 500/1000 mg b.i.d., N=473  <u>Komparator:</u> placebo, N=473  <u>Leki towarzyszące:</u> antagoniści kanału wapniowego, beta-blokery, LAN	<u>Kryteria włączenia:</u> udokumentowana historia cukrzycy typu 2 i CAD; trwająca $\geq 3$ mc-e przewlekła, stabilna dławica piersiowa; wcześniejsza terapia przeciwdławicowa jednym bądź dwoma lekami (beta-blokery, antagoniści kanału wapniowego, długodziałające azotany) w stabilnej dawce przez $\geq 2$ tyg. przed włączeniem do badania  <u>Kryteria wykluczenia:</u> objawy niewydolności serca, klasa III lub IV w skali NYHA; ostre zespoły wieńcowe w ciągu ostatnich 2 m-cy; planowana rewaskularyzacja wieńcowa w okresie trwania badania; udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienności w ciągu 6 m-cy poprzedzających badanie przesiewowe; niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby; wcześniejsza terapia ranolazyną; dializy	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> •średnia tygodniowa częstość występowania dławicy piersiowej w ciągu 6 tyg. leczenia (pomiędzy 2. i 8. tygodniem fazy randomizowanej).  <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> •średnie tygodniowe zużycie nitrogliceryny podjęzykowej w ciągu 6 tyg. leczenia, •liczba dni bez dławicy piersiowej w ciągu 6 tyg. leczenia, •odsetek pacjentów osiągających co najmniej 50% redukcję średniej tygodniowej częstości występowania dławicy piersiowej, •zmiana wyniku wymiaru mentalnego kwestionariusza SF-36 (względem wartości początkowej), •zmiana wyniku wymiaru fizycznego kwestionariusza SF-36 (względem wartości początkowej).  <u>W badaniu oceniano również:</u> •bezpieczeństwo.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania dla IWA</b>				
<b>ASSOCIATE</b> <u>Źródło finansowania:</u> Servier	wieloośrodkowe (219 ośrodków, 20 państw) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby  Okres przed randomizacją: 6-8 tyg., okres po randomizacji: 4 m-ce hipoteza <i>superiority</i> , typ IIA	<u>Interwencja:</u> iwabradyna 5-7,5 mg b.i.d., N=449  <u>Komparator:</u> placebo, N=440  <u>Leki towarzyszące:</u> atenolol 50 mg q.d.	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci ambulatoryjni w wieku 18-75 lat; historia przewlekłej wysiłkowej dławicy piersiowej przez <math>\geq 3</math> mc-e przed włączeniem do badania; CAD potwierdzona przez co najmniej jedno następujące kryterium: zawał mięśnia sercowego <math>\geq 3</math> mc-e przed włączeniem do badania, przeszskórna angioplastyka wieńcowa <math>\geq 6</math> m-cy lub operacja pomostowania tętnic wieńcowych <math>\geq 3</math> mc-e przed włączeniem do badania, koronarografia wykazująca <math>\geq 50\%</math> zwężenie średnicy jednej lub kilku głównych tętnic wieńcowych, dodatni wynik badania scyntygraficznego pokazujący odwracalne niedokrwienie mięśnia sercowego wywołane wysiłkiem, echokardiografia obciążeniowa wykazująca odcinkowe zaburzenia kurczliwości oraz niezdolność do prawidłowego wzrostu frakcji wyrzutowej lewej komory w czasie wysiłku; rytm zatokowy na wizycie wstępnej; aktualna terapia amlodypiną w dawce 50 mg q.d. lub innym beta-blokerem w równoważnych dawkach przez <math>\geq 3</math> mc-e; trzy pozytywne testy wysiłkowe (ETT) ze standardowym protokołem Bruce'a w trakcie okresu przed randomizacją; stabilność wyników ETT pomiędzy drugim i trzecim testem</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> tętno <math>&lt; 60</math> uderzeń/min w EKG w spoczynku; poważna choroba serca inna niż CAD; dławica piersiowa w spoczynku, niestabilna dławica piersiowa, dławica Prinzmetal'a lub dławica mikronaczyniowa; objawy ciężkiej niewydolności serca (klasa III lub IV w skali NYHA); objawy niedociśnienie tętnicze lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP <math>&gt; 180</math> mmHg lub DBP <math>&gt; 100</math> mmHg w spoczynku); przewlekłe lub napadowe migotanie przedsionków obecne podczas wizyty wstępnej; trzepotanie przedsionków; stymulator serca lub wszczepiony defibrylator; stan, który ma wpływ na zdolność do wykonania lub interpretację ETT (np. niezdolność fizyczna, zespół Wolffa-Parkinsona-White'a, całkowita blokada lewej odnogi pęczka Hisa, przerost lewej komory serca); przeciwwskazanie do stosowania lub nietolerancja atenololu; wcześniejsza terapia atenolem w dawce <math>&gt; 50</math> mg q.d. lub innym beta-blokerem w odpowiadającej dawce; niedawne leczenie amiodaronem (<math>&lt; 3</math> m-cy) lub beprydylem (<math>&lt; 7</math> dni); znana ciężka niewydolność nerek, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby lub znane zaburzenia elektrolitowe; anemia (hemoglobina we krwi <math>&lt; 110</math> g/l lub <math>6,8</math> mmol/l); zaburzenia funkcji tarczycy (z wyjątkiem niedoczynności leczonej suplementacją hormonalną przez <math>\geq 3</math> mc-e)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> zmiana całkowitego czasu wysiłku pomiędzy wartością początkową a końcem leczenia, mierzona podczas ETT („through”).</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiany w innych kryteriach ETT</li> <li>•tętno (oceniane jako zmiana pomiędzy początkiem badania a wizytą M2 lub M4),</li> <li>•ciśnienie w trakcie odpoczynku i w szczyście wysiłku (oceniane jako zmiana pomiędzy początkiem badania a wizytą M2 lub M4),</li> <li>•zmiany we wszystkich kryteriach ETT (oceniane pomiędzy początkiem badania a wizytą M2),</li> <li>•zmiana w częstotliwości ataków dławicowych,</li> <li>•zużycie azotanów krótko działających oceniane na podstawie zapisów w dzienniczkach pacjentów.</li> </ul>
<b>BEAUTIFUL</b> <u>Źródło finansowania:</u> Servier	wieloośrodkowe (781 ośrodków, 33 państwa) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	<u>Interwencja:</u> iwabradyna 5-7,5 mg b.i.d., N=5479 (N=734)  <u>Komparator:</u> placebo, N=4 438 (N=773)  <u>Leki towarzyszące:</u> aspiryna lub leki przeciwzakrzepowe, statyny, ACE-I, ARB lub oba,	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek <math>\geq 55</math> lat (<math>\geq 18</math> w przypadku osób z cukrzycą); CAD (udokumentowana wcześniejszą niewydolnością serca, przeszskórną lub chirurgiczną rewaskularyzacją wieńcową lub potwierdzone za pomocą angiografii zwężenie jednej lub kilku głównych tętnic wieńcowych o <math>\geq 50\%</math>); frakcja wyrzutowa lewej komory serca <math>&lt; 40\%</math>; końcowo-rozkucowy wymiar lewej komory w osi krótkiej powyżej 56 mm w ocenie echokardiograficznej; rytm zatokowy z tętnem spoczynkowym <math>\geq 60</math> uderzeń/min.; dowolna dławica lub objawy niewydolności serca stabilne przez <math>\geq 3</math> mc-e; terapia konwencjonalnymi lekami sercowo-naczyniowymi w</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego i przyjęcie do szpitala z powodu wystąpienia lub pogorszenia niewydolności</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	okres przed randomizacją: 6-8 tyg. okres po randomizacji: 4 mc-e hipoteza <i>superiority</i> , typ IIA	beta-blokery, azotany organiczne, diuretyki (bez antialdo-setronu), leki antyaldosteronowe	stabilnej dawce przez $\geq 1$ m-c  <u>Kryteria wykluczenia:</u> niewydolność serca lub rewaskularyzacja wieńcowa w ciągu ostatnich 6 m-cy; udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienności w ciągu ostatnich 3 m-cy; wszczepiony rozrusznik serca lub kardiowerter-defibrylator; choroba zastawek, która może wymagać operacji w ciągu 3 lat; zespół chorej zatoki; blok zatokowo-przedsionkowy; wrodzony zespół długiego QT; całkowity blok przedsionkowo-komorowy; ciężkie lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; objawy ciężkiej niewydolności serca (klasa IV NYHA); pacjenci leczeni silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4	serca. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> •zgon z dowolnej przyczyny, •zgon z przyczyn sercowych •zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych •złożony punkt końcowy: przyjęcie do szpitala z powodu zakońzonego lub niezakońzonego zgonem ostrego zawału mięśnia sercowego lub niestabilnej dławicy piersiowej, •rewaskularyzacja wieńcowa, •przyjęcie do szpitala z powodu niewydolności serca, •przyjęcie do szpitala z powodu zawału mięśnia sercowego.
<b>Badania dla monoazotanu izosorbidu (ISMN)</b>				
<b>Chrysant 1993</b> <u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough Research Institute	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby okres przed randomizacją: 1-3 tyg. okres po randomizacji: 6 tyg. brak danych dotyczących rodzaju hipotezy, typ IIA	<u>Interwencja:</u> ISMN-er (o przedłużonym uwalnianiu) 30 mg q.d., N=60 ISMN-er 60 mg q.d., N=65 ISMN-er 120 mg q.d. i.v., N=65 ISMN-er 240 mg q.d. i.v., N=65 <u>Komparator:</u> placebo, N=58 <u>Leki towarzyszące:</u> beta-blokery, diuretyki	<u>Kryteria włączenia:</u> kobiety i mężczyźni jakiegokolwiek rasy w wieku $\geq 21$ lat; pierwotna diagnoza przewlekłej, stabilnej, indukowanej wysiłkiem dławicy piersiowej trwającej $\geq 3$ mc-e przed włączeniem do badania; $\geq 3$ ataki/tydz. przy braku leczenia dławicy piersiowej; w przypadku kobiet: obiektywne dowody CAD jeśli konieczne (np. udokumentowany angiogram, wcześniejszy zawał mięśnia sercowego udokumentowany EKG, podwyższony poziom enzymów, dodatni wyniki badania scyntygraficznego z wykorzystaniem talu)  <u>Kryteria wykluczenia:</u> współistniejące stany/choroby, które mogą mieć wpływ na ocenę wyników testów na bieżni; zawał mięśnia sercowego; procedura rewaskularyzacji wieńcowej w ciągu 3 m-cy przed włączeniem do badania; rozrusznik k serca; niekontrolowane nadciśnienie lub niedociśnienie; istotne zaburzenia rytmu serca; istotna choroba wątroby, choroba hematologiczna lub nerek	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> •całkowity czas na bieżni, definiowany jako czas do rozwinięcia umiarkowanej dławicy. <u>W badaniu oceniano również:</u> •bezpieczeństwo.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania dla TRI</b>				
<b>Levy 1995</b> <u>Źródło finansowania:</u> grant Laboratoires Biopharmaceutiques de France	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby okres przed randomizacją: 15 dni okres po randomizacji: 6 m-cy brak danych dotyczących rodzaju hipotezy, typ IIA	<u>Interwencja:</u> trimetazydyna 20 mg t.i.d., N=32 <u>Komparator:</u> placebo N=35 <u>Leki towarzyszące:</u> diltiazem 60 mg t.i.d.	<u>Kryteria włączenia:</u> mężczyźni ze stabilną dławicą piersiową lub CAD (potwierdzona koronarografią, historią zawału mięśnia sercowego >3 mc-e przed rozpoczęciem badania, dodatni maksymalny test wysiłkowy, dodatni wynik obrazowania scyntygraficznego talem); przerwanie stosowania długodziałających azotanów, beta-blokerów, antagonistów wapnia oraz amiodaronu 3 mc-e przed włączeniem do badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych	<u>W badaniu oceniano:</u> •w czasie odpoczynku: tętno, SBP, RPP, •w czasie obniżenia odcinka ST o 1 mm: procent maksymalnego tętna, czas (s) / obciążenie (W), praca (kPM), RPP, wydatek energetyczny mięśnia sercowego definiowany jako stosunek RPP/obciążenie, •w maksymalnym wysiłku: czas do obniżenia odcinka ST i te same parametry jak powyżej
<b>Manchanda 1997</b> <u>Źródło finansowania:</u> grant Serdia Pharma-ceuticals (India) Pvt. Ltd	wieloośrodkowe (2 ośrodki, Indie) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby okres przed randomizacją: 15 dni okres po randomizacji: 4 tyg. brak danych dotyczących rodzaju hipotezy, typ IIA	<u>Interwencja:</u> trimetazydyna 20 mg t.i.d., N=32 <u>Komparator:</u> placebo N=32 <u>Leki towarzyszące:</u> diltiazem 60 mg t.i.d.	<u>Kryteria włączenia:</u> mężczyźni; pacjenci ambulatoryjni w wieku 50-75 lat; stabilna dławica wysiłkowa (klasa II lub III NYHA); wcześniejsza terapia diltiazemem (180 mg/dzień) i nitrogliceryną podjęzykową <u>Kryteria wykluczenia:</u> zaburzenia przewodzenia; przerost lewej komory serca; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 m-cy; po 15 dniach okresu przed randomizacją wykluczono pacjentów, u których wystąpiła niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub którzy wymagali stosowania azotanów długodziałających beta-blokerów, antagonistów wapnia, digoksyny lub leków rozszerzających naczynia	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm. <u>W badaniu oceniano również:</u> •tygodniową liczbę ataków bólu dławicowego, •tygodniowe zużycie nitrogliceryny, •tętno, •ciśnienie krwi, •czas do wystąpienia bólu dławicowego, •szczytowy wysiłek, •maksymalna praca i maksymalne obniżenie odcinka ST w trakcie ETT, pomiar „peak”, •całkowity cholesterol, HDL, całkowity poziom trójglicerydów, glukoza we krwi na czczo, stężenie kreatyniny w surowicy.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Manchanda 2003</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant Serdia Pharma-ceuticals (India) Pvt. Ltd</p>	<p>jednoośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</p> <p>okres przed randomizacją: 15 dni</p> <p>okres po randomizacji: 4 tyg.</p> <p>brak danych dotyczących rodzaju hipotezy, typ IIA</p>	<p><u>Interwencja:</u> trimetazydyna 20 mg t.i.d., N=25</p> <p><u>Komparator:</u> placebo, N=25</p> <p><u>Leki towarzyszące:</u> diltiazem 90 mg/dzień</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> mężczyźni w wieku 50-75 lat; stabilna dławica piersiowa (klasa II/III NYHA); brak leczenia przeciwdławicowego w momencie włączenia do badania; brak zaburzeń przewodzenia; nadciśnienie tętnicze, przebyty zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 m-cy; brak dowodów niewydolności serca (w EKG); brak niewydolności lewej komory serca;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> pacjenci, którzy po 15 dniach okresu przed randomizacją rozwinęli niestabilną dławicę piersiową, przebyli zawał mięśnia sercowego lub dodatkowe (inne niż diltiazem 90 mg/dzień i nitrogliceryna podjęzykowa) leczenie przeciwdławicowe: azotanami długodziałającymi, beta-blokerami, antagonistami kanału wapniowego</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> zmiana w czasie do obniżenia odcinka ST o 1 mm.</p> <p>W badaniu oceniano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•odsetek pacjentów uzyskujących &gt;50% poprawę (względem wartości początkowej) po 28 dniach leczenia w zakresie tygodniowej liczby ataków bólu dławicowego, zużycia nitrogliceryny oraz czasu ćwiczeń,</li> <li>•wyniki testu wysiłkowego,</li> <li>•średnia tygodniowa liczba ataków bólu dławicowego,</li> <li>•średnie tygodniowe zużycie nitrogliceryny w tabletkach,</li> <li>•wyniki testów biochemicznych krwi,</li> <li>•działania niepożądane.</li> </ul>
<p><b>Sellier 2003</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Groupe de Recherches Servier</p>	<p>wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</p> <p>okres przed randomizacją: 3 tyg.</p> <p>okres po randomizacji: 6 m-cy</p> <p>brak danych dotyczących rodzaju hipotezy, typ IIA</p>	<p><u>Interwencja:</u> trimetazydyna MR 35 mg b.i.d., N=117</p> <p><u>Komparator:</u> placebo, N=106</p> <p><u>Leki towarzyszące:</u> atenolol 50 mg q.d., azotany krótkodziałające</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> kobiety i mężczyźni w wieku 18-75 lat; trwająca <math>\geq 3</math> mc-e historia stabilnej dławicy piersiowej (klasa II/III CSS); prawidłowe i stabilne wyn ki dwóch testów wysiłkowych w momencie randomizacji i 2 tyg. wcześniej; udokumentowana choroba wieńcowa (tj. udokumentowany przebyty pełnościenny zawał mięśnia sercowego, <math>\geq 50\%</math> zwężenie jednej z głównych tętnic wieńcowych (z wyjątkiem lewej tętnicy wieńcowej) wykazane w koronarografii; w przypadku mężczyzn CAD potwierdzone przynajmniej jedną z powyższych metod lub scyntygrafia z użyciem tału ujawniającą odwracalny ubytek perfuzji podczas wysiłku lub echokardiografia z dobutaminą wykazujące odwracalne odcinkowe zaburzenia kurczliwości</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> przebyty zawał mięśnia sercowego lub CABG w ciągu 3 m-cy od selekcji; przebyte PTCA w ciągu 6 m-cy od selekcji; niestabilna dławica piersiowa; niezdolność do odbycia testu wysiłkowego z uwagi na niedyspozycję fizyczną lub przeciwwskazania; nieprawidłowości w EKG na początku badania, które mogą mieć wpływ na interpretację wyników ETT; przeciwwskazania do stosowania atenololu; brak możliwości przerwania obecnego leczenia przeciwdławicowego; terapia amiodaronem w ciągu 3 m-cy od selekcji; leczenie inhibitorem MAO; nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby; niewydolność nerek; zaburzenia elektrolitowe; anemia; znane choroby tarczycy; złe rokowanie krótkoterminowe; udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 1 mc-a; cięża lub</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•czas do wystąpienia bólu dławicowego,</li> <li>•całkowity czas ćwiczeń,</li> <li>•całkowite obciążenie,</li> <li>•maksymalne obniżenie odcinka ST,</li> <li>•powód do przerwania ćwiczeń w 8 tyg.,</li> <li>•natężenie dławicy piersiowej oceniane w skali Borga,</li> <li>•zmiennie hemodynamiczne (tętno, SBP, DBP, RPP w czasie spoczynku i maksymalnego wysiłku),</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			okres karmienia lub kobiety niestosujące skutecznej antykoncepcji	<ul style="list-style-type: none"> <li>•częstość występowania ataku bólu dławicowego,</li> <li>•zużycie azotanów krótko działających.</li> </ul>
<b>TRIMPOL II</b> <u>Źródło finansowania:</u> Servier	wieloośrodkowe (30 ośrodków, Polska) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby okres przed randomizacją: 1 tydz. okres po randomizacji: 12 tyg brak danych dotyczących rodzaju hipotezy, typ IIA	<u>Interwencja:</u> trimetazydyna 20 mg t.i.d., N=179 <u>Komparator:</u> placebo, N=168 <u>Leki towarzyszące:</u> metoprolol 50 mg b.i.d	<u>Kryteria włączenia:</u> kobiety i mężczyźni w wieku 18-70 lat; trwająca $\geq 3$ mc-e historia stabilnej, indukowanej wysiłkiem dławicy piersiowej i udokumentowana choroba wieńcowa (tj. $>70\%$ zwężenie co najmniej jednej tętnicy wieńcowej wykazane w koronarografii lub przebyty zawał mięśnia sercowego); prawidłowy wynik ETT na wizycie 1 tydz. przed rozpoczęciem badania oraz na początku badania, ze zmianą $\leq 20\%$ w czasie do obniżenia odcinka ST o 1 mm pomiędzy wynikami tych dwóch pomiarów <u>Kryteria wykluczenia:</u> przebyty zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa w ciągu ostatnich 3 m-cy; operacja kardiologiczna, PCI, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienności w ciągu ostatnich 6 m-cy; dławica Prinzmetal'a; nieprawidłowo kontrolowane nadciśnienie tętnicze ( $>150/95$ mmHg); umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III lub IV w skali NYHA); klinicznie istotne nieprawidłowości sercowe; niezdolność do wykonania testu wysiłkowego; współistniejąca terapia lub początkowe nieprawidłowości w EKG (np. zespół Wolff–Parkinson–White'a, blok odnogi pęczka Hisa), które mogą mieć wpływ na interpretację zmian odcinka ST w EKG; zaburzenia czynności wątroby lub niewydolność nerek; choroba współistniejąca, która może mieć wpływ na interpretację wyników; poważne zaburzenia psychiczne; nadużywanie alkoholu lub narkotyków; ciąża lub brak stosowania antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm w 12 tyg. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•czas trwania testu wysiłkowego,</li> <li>•całkowity nakład pracy w ekwiwalentach metabolicznych,</li> <li>•czas do wystąpienia bólu dławicowego,</li> <li>•maksymalne obniżenie odcinka ST,</li> <li>•stopień bólu dławicowego oceniany w trakcie testu wysiłkowego,</li> <li>•średnia tygodniowa liczba ataków bólu dławicowego,</li> <li>•średnie tygodniowe zużycie nitrogliceryny,</li> <li>•RPP (tętno * SDP) w momencie szczytowego wysiłku w 4. i 12. tyg.</li> </ul>
<b>VASCO</b> <u>Źródło finansowania:</u> Institut de Recherche, SERVIER	wieloośrodkowe (203 ośrodki, 13 państw) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby okres przed randomizacją: 2 tyg. okres po randomizacji: 12 tyg hipoteza <i>superiority</i> ,	<u>Interwencja:</u> trimetazydyna MR 35 mg b.i.d., N=654 (N=249) trimetazydyna MR 70 mg b.i.d., N=655 (N=260) <u>Komparator:</u> placebo, N=653 (N=136) <u>Leki towarzyszące:</u> atenolol 50 mg/dzień	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek 30-80 lat; udokumentowana choroba wieńcowa (tj. udokumentowany zawał mięśnia sercowego co najmniej 3 mc-e przed rozpoczęciem badania, rewaskularyzacja wieńcowa co najmniej 6 m-cy przed rozpoczęciem badania, istotne zwężenie głównej tętnicy innej niż lewa tętnica wieńcowa wykazane za pomocą koronarografii) lub nieudokumentowana CAD u mężczyzn w wieku 40-80 lat i kobiet w wieku 60-80 lat; trwająca $\geq 3$ mc-e historia przewlekłej, stabilnej, wysiłkowej dławicy piersiowej; dwa prawidłowe wyniki testu wysiłkowego w okresie przed randomizacją; kryterium stabilności: $\leq 20\%$ różnice w całkowitym czasie trwania ćwiczeń pomiędzy dwoma testami wysiłkowymi przeprowadzonymi w okresie przed randomizacją <u>Kryteria wykluczenia:</u> niezdolność do wykonania testu wysiłkowego; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 m-cy; rewaskularyzacja wieńcowa w ciągu ostatnich 6 m-cy lub planowana w trakcie okresu trwania badania; istotne zwężenie lewej	Pierwszorzędowy punkt końcowy: •zmiana całkowitego czasu ćwiczeń pomiędzy początkiem badania a 12. tyg. <u>W badaniu oceniano również:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•czas do wystąpienia bólu dławicowego,</li> <li>•czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm,</li> </ul>



ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	typ IIA		głównej tętnicy wieńcowej ( $\geq 50\%$ ); rozrusznik serca lub kardiowerter-defibrylator; nieprawidłowości w EKG lub stan, który może mieć wpływ na interpretację wyników testu wysiłkowego; klinicznie istotna choroba serca (inna niż CAD); udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatniego roku; złe rokowanie krótkoterminowe; nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby; niewydolność nerek	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tygodniowa liczba ataków bólu dławicowego,</li> <li>• tygodniowe zużycie azotanów krótko działających,</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
<b>Vitale 2004</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby okres przed randomizacją: 4 tyg. okres po randomizacji: 6 m-cy brak danych dotyczących rodzaju hipotezy, typ IIA	<u>Interwencja:</u> trimetazydyna 20 mg b.i.d., N=23 <u>Komparator:</u> placebo, N=24 <u>Leki towarzyszące:</u> aspiryna/tiklodypina, klopidogrel, leki przeciwzakrzepowe, naparstnica, diuretyki, azotany, beta-blokery, antagoniści kanału wapniowego, ACE-I, ARB, statyny, metformina, insulina.	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek $\geq 65$ lat; udokumentowana choroba wieńcowa (koronarografia, przebyty zawał mięśnia sercowego lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej), dobre okno akustyczne, funkcja lewej komory serca $< 50\%$ <u>Kryteria wykluczenia:</u> istotne klinicznie zmiany/nieprawidłowości w badaniu fizykalnym lub znana choroba, która może mieć wpływ na ocenę badania; niedawno przebyta ( $< 3$ mc-e) niestabilna dławica piersiowa lub ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, operacja kardiologiczna, PCI, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 6 m-cy; obecność zaburzeń przewodzenia, które mogłyby wpłynąć negatywnie na ocenę regionalnej funkcji lewej komory; niedostatecznie kontrolowane nadciśnienie tętnicze ( $> 160/95$ mmHg), niewyrównana hipokaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby (stężenie kreatyniny $> 3$ mg/dl, poziom AST, ALT i cGT nie wyższy niż trzykrotność wartości prawidłowej); pierwotna choroba zastawkowa, mięśnia sercowego, osierdzia lub wsierdzia: znana nietolerancja lub alergia na badany lek; pacjenci w stanie, który może powodować nieprzestrzeganie protokołu badania lub odmowę badania związanego z ocenianym punktem końcowym; pacjenci z planowaną procedurą rewaskularyzacji.	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• frakcja wyrzutowa lewej komory serca,</li> <li>• wskaźnik kurczliwości lewej komory,</li> </ul> <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia,</li> <li>• parametry funkcji rozkurczowej i objętości lewej komory.</li> </ul>

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Średnia ocena w skali Jadad badań dla porównania RAN vs PL wynosiła 3,5 pkt. Głównymi przyczynami obniżenia punktacji w skali Jadad były brak opisu metody randomizacji, metody zaślepienia oraz liczby osób wycofanych z badania. Średnia ocena badań dla komparatorów wynosiła odpowiednio: 4,3 pkt. dla iwabradyny; 2,0 pkt. dla ISMN oraz 3,1 pkt. dla trimetazydyny. Powodami obniżenia punktacji również był brak odpowiedniego opisu.

Ograniczenia dotyczące jakości badań włączonych do analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- spośród odnalezionych badań, jedynie MERLIN-TIMI36 przeprowadzone było w populacji wnioskowanej. Jednak z uwagi na to, że wniosek dotyczy populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową, analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. obejmującej chorych ze stabilną dławicą piersiową bez względu na to, czy są to pacjenci po OZW.
- dawka ranolazyny oceniana w badani MERLIN-TIMI36, tj. 1000 mg b.i.d. jest wyższa niż maksymalna zalecana w ChPL dawka dobową,
- w jedynym badaniu porównującym ranolazynę z aktywnym komparatorem Villano 2013 brak jest informacji o liczbie pacjentów, dla których raportowano wyniki. Uniemożliwia to ich analizę statystyczną – w analizie wnioskodawcy przyjęto założenie, iż wyniki raportowane w tym badaniu przedstawione zostały dla wszystkich randomizowanych pacjentów, jednakże jest to obarczone dużym błędem,
- często występujący w badaniach brak informacji o czasie, który upłynął po podaniu leku do czasu wykonania pomiaru – konieczne było przyjęcie założenia o wykonywaniu pomiarów po 12. godzinach od podania dawki leku,
- brak informacji o hipotezie zerowej w większości z włączonych badań.

Należy także zaznaczyć, iż badanie MARISA, spełniające kryteria włączenia do analizy określone przez wnioskodawcę, nie w pełni odpowiada wnioskowanemu wskazaniu ponieważ ocenia ranolazynę stosowaną w monoterapii, a nie jako terapia dodatkowa.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Dla porównania ranolazyny z placebo możliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników włączonych do przeglądu badań dla czterech punktów końcowych: zgon z dowolnej przyczyny, zawał mięśnia sercowego, liczba ataków bólu dławicowego oraz zużycie nitrogliceryny. Dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono wyniki pojedynczych badań.

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania odnaleziono jedno badanie - Villano 2013 – porównujące ranolazynę z iwabradyną, jednakże na jego podstawie nie można było przeprowadzić analizy statystycznej. Dla pozostałych komparatorów, tj. monoazotanu izosorbidu oraz trimetazydyny nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących z nimi ranolazynę. W związku z tym przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie dla wskazanych komparatorów. Dla każdego komparatora zidentyfikowano co najmniej jedno badanie umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności z ranolazyną.





W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników porównań pośrednich przeprowadzonych dla oceny bezpieczeństwa w porównaniu do komparatorów innych niż placebo. Pozwoli to zidentyfikować zdarzenia niepożądane wywołane przez wnioskowany lek. Wyniki dla bezpieczeństwa w porównaniu do aktywnych komparatorów zostałyby oparte na porównaniach pośrednich.





### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

#### Porównanie bezpośrednie – ranolazyna vs placebo

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego ranolazyny vs placebo pochodzące z 6 badań: CARISA, ERICA, MERLIN-TIMI36, Mehta 2011, TERISA oraz Villano 2013. Wnioskodawca przedstawił również wyniki metaanalizy danych dla tych punktów końcowych, dla których było możliwe jej przeprowadzenie.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności ranolazyna vs placebo (zmiennie dyskretne)

Badanie	Dawka	Okres obserw	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT/NNH (95% CI)	Metaanaliza		
			RAN	PLC				OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)
<b>Zgon z dowolnej przyczyny – metaanaliza wariant 1 -</b>										
wyniki badania MERLIN-TIMI36 raportowane w postaci liczby pacjentów, u których wystąpił zgon z dowolnej przyczyny w horyzoncie 348 dni (mediana)										
CARISA	750 mg b.i.d.	14 tyg.	2/279 (0,7%)	3/269 (1,1%)	0,64 (0,11; 3,86) 0,6267	-0,40 (-2,00; 1,20) 0,6252	-			-
	1000 mg b.i.d.	14 tyg.	1/275 (0,4%)	3/269 (1,1%)	0,32 (0,03; 3,13) 0,3299	-0,75 (-2,19; 0,69) 0,3072				
ERICA **	1000 mg b.i.d.	6 tyg.	1/281 (0,4%)	1/284 (0,4%)	1,01 (0,06; 16,24) 0,9940	0,00 (-0,98; 0,98) 0,9940				
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni	172/3268 (5,3%)	175/3273 (5,3%)	0,98 (0,79; 1,22) 0,8801	-0,08 (-1,17; 1,00) 0,8801				
TERISA ***	1000 mg b.i.d.	8 tyg.	3/470 (0,6%)	2/474 (0,4%)	1,52 (0,25; 9,11) 0,6493	0,22 (-0,71; 1,14) 0,6473				
<b>Zgon z dowolnej przyczyny – metaanaliza wariant 2 -</b>										
wyniki badania MERLIN-TIMI36 raportowane w postaci odsetka pacjentów, u których wystąpił zgon z dowolnej przyczyny w horyzoncie 18 m-cy										
CARISA	750 mg b.i.d.	14 tyg.	2/279 (0,7%)	3/269 (1,1%)	0,64 (0,11; 3,86) 0,6267	-0,40 (-2,00; 1,20) 0,6252	-			-
	1000 mg b.i.d.	14 tyg.	1/275 (0,4%)	3/269 (1,1%)	0,32 (0,03; 3,13) 0,3299	-0,75 (-2,19; 0,69) 0,3072				
ERICA **	1000 mg b.i.d.	6 tyg.	1/281 (0,4%)	1/284 (0,4%)	1,01 (0,06; 16,24) 0,9940	0,00 (-0,98; 0,98) 0,9940				
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d.	18 m-cy *	229/3268 (7,0%)	242/3273 (7,4%)	0,94 (0,78; 1,14) 0,5455	-0,39 (-1,64; 0,87) 0,9424				
TERISA ***	1000 mg b.i.d.	8 tyg.	3/470 (0,6%)	2/474 (0,4%)	1,52 (0,25; 9,11) 0,6493	0,22 (-0,71; 1,14) 0,6473				
<b>Zgon z dowolnej przyczyny – pozostałe wyniki badania MERLIN-TIMI36</b>										
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d	6 m-cy *	111/3268 (3,4%)	115/3273 (3,5%)	0,97 (0,74; 1,26) 0,7956	-0,12 (-1,00; 0,77) 0,7956	-	-	-	-
		6 m-cy	109/3268 (3,3%)	113/3273 (3,5%)	0,96 (0,74; 1,26) 0,7937	-0,12 (-0,99; 0,76) 0,7937	-	-	-	-
		12 m-cy *	173/3268 (5,3%)	167/3273 (5,1%)	1,04 (0,84; 1,29) 0,7273	0,19 (-0,88; 1,27) 0,7273	-	-	-	-
		12 m-cy	153/3268 (4,7%)	152/3273 (4,6%)	1,01 (0,80; 1,27) 0,9424	0,04 (-0,98; 1,06) 0,9424	-	-	-	-
		18 m-cy	169/3268 (5,2%)	173/3273 (5,3%)	0,98 (0,79; 1,21) 0,8355	-0,11 (-1,19; 0,96) 0,8355	-	-	-	-

Badanie	Dawka	Okres obserw	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT/NNH (95% CI)	Metaanaliza		
			RAN	PLC				OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)
<b>Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych</b>										
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni *	144/3268 (4,4%)	147/3273 (4,5%)	0,98 (0,77; 1,24) 0,8677	-0,08 (-1,08; 0,91) 0,8677	-	-	-	-
		mediana: 348 dni	147/3268 (4,5%)	148/3273 (4,5%)	0,99 (0,79; 1,26) 0,9632	-0,02 (-1,03; 0,98) 0,9632	-	-	-	-
<b>Zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych</b>										
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni *	1085/3268 (33,2%)	1093/3273 (33,4%)	0,99 (0,89; 1,10) 0,8680	-0,19 (-2,48; 2,09) 0,8680	-	-	-	-
		mediana: 348 dni	1046/3268 (32,0%)	1082/3273 (33,1%)	0,95 (0,86; 1,06) 0,3643	-1,05 (-3,32; 1,22) 0,3643	-	-	-	-
<b>Nagła śmierć sercowa – metaanaliza wariant 1 – wyniki badania MERLIN-TIMI36 oszacowane na podstawie odsetka raportowanego w badaniu (oszacowania Kaplan-Meiera)</b>										
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni *	56/3268 (1,7%)	59/3273 (1,8%)	0,95 (0,66; 1,37) 0,7841	-0,09 (-0,73; 0,55) 0,7841	-			-
TERISA	1000 mg b.i.d.	8 tyg.	1/470 (0,2%)	0/474 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,62) 0,4973	0,21 (-0,37; 0,80) 0,4771	-			
<b>Nagła śmierć sercowa – metaanaliza wariant 2 – wyniki badania MERLIN-TIMI36 raportowane w postaci liczby pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy</b>										
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni	56/3268 (1,7%)	65/3273 (2,0%)	0,86 (0,60; 1,23) 0,4141	-0,27 (-0,93; 0,38) 0,4137	-			-
TERISA	1000 mg b.i.d.	8 tyg.	1/470 (0,2%)	0/474 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,62) 0,4973	0,21 (-0,37; 0,80) 0,4771	-			
<b>Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub nawracające niedokrwienie</b>										
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni *	715/3279 (21,8%)	771/3281 (23,5%)	0,91 (0,81; 1,02) 0,1014	-1,69 (-3,72; 0,33) 0,1013	-	-	-	-
		mediana: 348 dni	696/3279 (21,2%)	753/3281 (23,0%)	0,90 (0,80; 1,02) 0,0924	-1,72 (-3,73; 0,28) 0,0922	-	-	-	-
<b>Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub ciężkie nawracające niedokrwienie</b>										
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni *	613/3279 (18,7%)	630/3281 (19,2%)	0,97 (0,86; 1,09) 0,6005	-0,51 (-2,40; 1,39) 0,6005	-	-	-	-
		mediana: 348 dni	602/3279 (18,4%)	625/3281 (19,0%)	0,96 (0,84; 1,08) 0,4738	-0,69 (-2,58; 1,20) 0,4737	-	-	-	-

Badanie	Dawka	Okres obserw	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT/NNH (95% CI)	Metaanaliza		
			RAN	PLC				OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)
<b>Zawał mięśnia sercowego – metaanaliza wariant 1 –</b>										
wyniki badania MERLIN-TIMI36 raportowane w postaci liczby pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy										
ERICA	1000 mg b.i.d.	6 tyg.	1/281 (0,4%)	2/284 (0,7%)	0,50 (0,05; 5,59) 0,5763	-0,35 (-1,54; 0,85) 0,5681	-			-
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni	235/3279 (7,2%)	242/3281 (7,4%)	0,97 (0,80; 1,17) 0,7445	-0,21 (-1,47; 1,05) 0,7445	-			
<b>Zawał mięśnia sercowego – metaanaliza wariant 2 –</b>										
wyniki badania MERLIN-TIMI36 raportowane w postaci odsetka oszacowanego za pomocą estymatora Kaplana-Meiera										
ERICA	1000 mg b.i.d.	6 tyg.	1/281 (0,4%)	2/284 (0,7%)	0,50 (0,05; 5,59) 0,5763	-0,35 (-1,54; 0,85) 0,5681	-			-
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni *	243/3279 (7,4%)	249/3281 (7,6%)	0,97 (0,81; 1,17) 0,7839	-0,18 (-1,45; 1,10) 0,7839	-			
<b>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca</b>										
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni *	148/3279 (4,5%)	138/3281 (4,2%)	1,08 (0,85; 1,36) 0,5420	0,31 (-0,68; 1,30) 0,5419	-	-	-	-
		mediana: 348 dni	141/3279 (4,3%)	135/3281 (4,1%)	1,05 (0,82; 1,33) 0,7083	0,19 (-0,79; 1,16) 0,7083	-	-	-	-
<b>Nawracające niedokrwienie ogółem</b>										
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni *	456/3279 (13,9%)	528/3281 (16,1%)	<b>0,84 (0,74; 0,96)</b> <b>0,0132</b>	<b>-2,19 (-3,91; -0,46)</b> <b>0,0131</b>	<b>45,75 NNH</b> <b>(25,55; 218,04)</b>	-	-	-
		mediana: 348 dni	430/3279 (13,1%)	494/3281 (15,1%)	<b>0,85 (0,74; 0,98)</b> <b>0,0238</b>	<b>-1,94 (-3,63; -0,26)</b> <b>0,0237</b>	<b>51,48 NNH</b> <b>(27,58; 385,11)</b>	-	-	-
<b>Nawracające niedokrwienie ze zmianami EKG</b>										
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni *	134/3279 (4,1%)	154/3281 (4,7%)	0,87 (0,68; 1,10) 0,2305	-0,61 (-1,60; 0,38) 0,2301	-	-	-	-
		mediana: 348 dni	126/3279 (3,8%)	143/3281 (4,4%)	0,88 (0,69; 1,12) 0,2925	-0,52 (-1,48; 0,44) 0,2921	-	-	-	-
<b>Nawracające niedokrwienie prowadzące do hospitalizacji</b>										
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni *	262/3279 (8,0%)	289/3281 (8,8%)	0,90 (0,75; 1,07) 0,2325	-0,82 (-2,16; 0,52) 0,2323	-	-	-	-
		mediana: 348 dni	247/3279 (7,5%)	279/3281 (8,5%)	0,88 (0,73; 1,05) 0,1480	-0,97 (-2,28; 0,34) 0,1477	-	-	-	-



Badanie	Dawka	Okres obserw	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT/NNH (95% CI)	Metaanaliza		
			RAN	PLC				OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)
<b>Nawracające niedokrwienie prowadzące do rewaskularyzacji</b>										
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni *	151/3279 (4,6%)	174/3281 (5,3%)	0,86 (0,69; 1,08) 0,1929	-0,70 (-1,75; 0,35) 0,1925	-	-	-	-
		mediana: 348 dni	142/3279 (4,3%)	168/3281 (5,1%)	0,84 (0,67; 1,05) 0,1321	-0,79 (-1,82; 0,24) 0,1316	-	-	-	-
<b>Nawracające niedokrwienie nasilające dławicę</b>										
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni *	138/3279 (4,2%)	194/3281 (5,9%)	<b>0,70 (0,56; 0,87)</b> <b>0,0017</b>	<b>-1,70 (-2,76; -0,64)</b> <b>0,0016</b>	<b>58,68 NNH</b> <b>(36,18; 155,23)</b>	-	-	-
		mediana: 348 dni	135/3279 (4,1%)	175/3281 (5,3%)	<b>0,76 (0,61; 0,96)</b> <b>0,0206</b>	<b>-1,22 (-2,24; -0,19)</b> <b>0,0202</b>	<b>82,19 NNH</b> <b>(44,58; 525,94)</b>	-	-	-
<b>Niepowodzenie terapii (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, nawracające niedokrwienie, hospitalizacja z powodu wystąpienia lub pogorszenia niewydolności serca, niedokrwienie z pozytywnym wynikiem EKG rejestrowanym metodą Holtera lub wczesny, prawidłowy wynik testu wysiłkowego)</b>										
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni *	1207/3279 (36,8%)	1257/3281 (38,3%)	0,94 (0,85; 1,04) 0,2093	-1,50 (-3,85; 0,84) 0,2092	-	-	-	-
		mediana: 348 dni	1173/3279 (35,8%)	1233/3281 (37,6%)	0,93 (0,84; 1,02) 0,1289	-1,81 (-4,14; 0,53) 0,1289	-	-	-	-

\* wartości oszacowane na podstawie odsetka raportowanego w badaniu (oszacowania Kaplana-Meiera);

\*\* zgon w grupie ranolazyny z powodu zapalenia płuc, zgon w grupie placebo z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego;

\*\*\* w grupie ranolazyny dwa zgony z powodu zawału mięśnia sercowego i jedna nagła śmierć sercowa, w grupie placebo jeden zgon z powodu ostrej niewydolności serca i jeden z powodu zatorowości płucnej;

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności ranolazyna vs placebo (zmiennie ciągłe)

Badanie	Grupa	RAN		PLC		MD (95% CI) p	Metaanaliza WMD (95% CI) p
		N	Średnia (SD*)	N	Średnia (SD*)		
<b>Liczba ataków bólu dławicowego</b>							
CARISA	dawka 750 mg b.i.d.	272	2,50 (3,30)	258	3,30 (4,82)	<b>-0,80 (-1,51; -0,09)</b> <b>0,0269</b>	-
	dawka 1000 mg b.i.d.	261	2,10 (3,23)	258	3,30 (4,82)	<b>-1,20 (-1,91; -0,49)</b> <b>0,0009</b>	-
	dawka 750-1000 mg b.i.d.	533	2,30 (3,27)	258	3,35 (4,82)	<b>-1,00 (-1,65; -0,35)</b> <b>0,0027</b>	-
ERICA	dawka 1000 mg b.i.d.	277	3,29 (4,33)	281	4,30 (10,73)	-1,01 (-2,36; 0,34) 0,1443	-
	dawka 1000 mg b.i.d. średnia ucięta		2,88 (3,16)		3,31 (3,69)	-0,43 (-1,00; 0,14) 0,1396	-
TERISA	dawka 500-1000 mg b.i.d. średnia arytmetyczna	462	4,5 (4,39)	465	5,2 (4,40)	<b>-0,70 (-1,27; -0,13)</b> <b>0,0155</b>	-
	dawka 500-1000 mg b.i.d. średnia MNK	462	3,8 (2,74)	465	4,3 (2,75)	<b>-0,50 (-0,85; -0,15)</b> <b>0,0057</b>	-
<b>Liczba ataków bólu dławicowego - metaanaliza</b>							
CARISA 12 tyg.	dawka 500-1000 mg b.i.d.	533	2,30 (3,27)	258	3,35 (4,82)	<b>-1,00 (-1,65; -0,35)</b> <b>0,0027</b>	
ERICA 6 tyg.		277	3,29 (4,33)	281	4,30 (10,73)	<b>-0,53 (-0,87; -0,19)</b> <b>0,002</b>	
TERISA pomiędzy 2. a 8. tyg.		462	3,8 (2,74)	465	4,3 (2,75)		
<b>Zużycie nitrogliceryny</b>							
CARISA	dawka 750 mg b.i.d.	272	2,11 (4,95)	258	3,19 (5,62)	<b>-1,08 (-1,98; -0,18)</b> <b>0,0195</b>	-
	dawka 1000 mg b.i.d.	261	1,81 (4,36)	258	3,19 (5,62)	<b>-1,38 (-2,25; -0,51)</b> <b>0,0019</b>	-
	dawka 750-1000 mg b.i.d.	533	1,96 (4,67)	258	3,19 (5,62)	<b>-1,23 (-2,02; -0,44)</b> <b>0,0024</b>	-
ERICA	dawka 1000 mg b.i.d.	277	2,72 (6,32)	281	3,57 (9,05)	-0,85 (-2,14; 0,44) 0,1985	-
	dawka 1000 mg b.i.d. średnia ucięta	277	2,03 (3,33)	281	2,68 (3,69)	<b>-0,65 (-1,23; -0,07)</b> <b>0,0292</b>	-
TERISA	dawka 500-1000 mg b.i.d. średnia arytmetyczna	462	2,9 (4,39)	465	3,6 (5,50)	<b>-0,70 (-1,34; -0,06)</b> <b>0,0324</b>	-
	dawka 500-1000 mg b.i.d. średnia MNK	462	1,7 (1,64)	465	2,1 (2,20)	<b>-0,40 (-0,65; -0,15)</b> <b>0,0017</b>	-
<b>Zużycie nitrogliceryny – metaanaliza</b>							
CARISA 12 tyg.	dawka 500-1000 mg b.i.d.	533	1,96 (4,67)	258	3,19 (5,62)	<b>-1,23 (-2,02; -0,44)</b> <b>0,0024</b>	
ERICA 6 tyg.		277	2,72 (6,32)	281	3,57 (9,05)	<b>-0,42 (-0,66; -0,17)</b> <b>0,0009</b>	
TERISA (pomiędzy 2. a 8. tyg.)		462	1,7 (1,64)	465	2,1 (2,20)		
<b>Całkowity czas na bieżni – pomiar wykonywany w 12 godzinie po podaniu dawki leku („through”) [sekundy]</b>							
CARISA	dawka 750 mg b.i.d.	272	115,40 (131,94)	258	91,70 (133,32)	<b>23,70 (1,11; 46,29)</b> <b>0,0403</b>	-
	dawka 1000 mg b.i.d.	261	115,80 (132,48)			<b>24,10 (1,23; 46,97)</b> <b>0,0394</b>	-
	dawka 750-1000 mg b.i.d.	535	115,60 (132,20)	258	91,70 (133,32)	<b>23,90 (4,14; 43,66)</b> <b>0,0180</b>	-
MERLIN-TIMI36	dawka 1000 mg b.i.d.	1190	514 (241,47)*	1173	482 (239,74)*	<b>32,00 (12,60; 51,40)</b> <b>0,0012</b>	-
<b>Całkowity czas na bieżni – pomiar wykonywany w 4 godzinie po podaniu dawki leku („peak”) [sekundy]</b>							
CARISA	dawka 750 mg b.i.d.	270	99,40 (128,17)	256	65,40 (129,60)	<b>34,00 (11,96; 56,04)</b> <b>0,0026</b>	-
	dawka 1000 mg b.i.d.	255	91,50 (129,35)			<b>26,10 (3,65; 48,55)</b> <b>0,0231</b>	-
	dawka 750-1000	525	95,56	256	65,40	<b>30,16 (10,84; 49,48)</b>	-

Badanie	Grupa	RAN		PLC		MD (95% CI) p	Metaanaliza WMD (95% CI) p
		N	Średnia (SD*)	N	Średnia (SD*)		
	mg b.i.d.		(128,81)		(129,60)	<b>0,0023</b>	
<b>Czas do wystąpienia bólu dławicowego – pomiar wykonywany w 12 godzinie po podaniu dawki leku („through”) [sekundy]</b>							
CARISA	dawka 750 mg b.i.d.	272	144,00 (146,78)	258	114,30 (147,77)	<b>29,70 (46,61; 54,79)</b> <b>0,0207</b>	-
	dawka 1000 mg b.i.d.	261	140,30 (147,01)	258	114,30 (147,77)	<b>26,00 (0,64; 51,36)</b> <b>0,0450</b>	-
	dawka 750-1000 mg b.i.d.	533	142,19 (169,90)	258	114,30 (147,77)	<b>27,89 (5,97; 49,81)</b> <b>0,0129</b>	-
MERLIN-TIMI36	dawka 1000 mg b.i.d.	1190	508 (241,47)*	1173	477 (239,74)*	<b>31,00 (11,60; 50,40)</b> <b>0,0018</b>	-
<b>Czas do wystąpienia bólu dławicowego – pomiar wykonywany w 4 godzinie po podaniu dawki leku („peak”) [sekundy]</b>							
CARISA	dawka 750 mg b.i.d.	270	126,90 (149,53)	256	88,90 (150,40)	<b>28,00 (12,36; 63,64)</b> <b>0,0038</b>	-
	dawka 1000 mg b.i.d.	255	126,80 (150,11)	256	88,90 (150,40)	<b>37,90 (11,85; 63,95)</b> <b>0,0045</b>	-
	dawka 750-1000 mg b.i.d.	525	126,85 (149,81)	256	88,90 (150,40)	<b>37,95 (15,51; 60,39)</b> <b>0,0010</b>	-
<b>Czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG – pomiar wykonywany w 12 godzinie po podaniu dawki leku („through”) [sekundy]</b>							
CARISA	dawka 750 mg b.i.d.	272	145,10 (148,43)	258	125,10 (147,77)	20,00 (-5,22; 45,22) 0,1208	-
	dawka 1000 mg b.i.d.	261	146,20 (150,25)	258	125,10 (147,77)	21,10 (-4,54; 46,74) 0,1074	-
	dawka 750-1000 mg b.i.d.	533	145,64 (149,33)	258	125,10 (147,77)	20,54 (-1,50; 42,58) 0,0682	-
MERLIN-TIMI36	dawka 1000 mg b.i.d.	1190	509 (241,47)*	1173	479 (239,74)*	<b>30,00 (10,60; 49,40)</b> <b>0,0025</b>	-
Villano 2013	dawka 375 mg b.i.d.	15	407 (149)	15	285 (135)	<b>122,00 (20,25; 223,75)</b> <b>0,0261</b>	-
<b>Czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG – pomiar wykonywany w 4 godzinie po podaniu dawki leku („peak”) [sekundy]</b>							
CARISA	dawka 750 mg b.i.d.	270	100,00 (142,96)	256	59,20 (144,00)	<b>40,80 (16,27; 65,33)</b> <b>0,0012</b>	-
	dawka 1000 mg b.i.d.	255	93,80 (142,12)	256	59,20 (144,00)	<b>34,60 (9,79; 59,41)</b> <b>0,0065</b>	-
	dawka 750-1000 mg b.i.d.	525	96,99 (142,59)	256	59,20 (144,00)	<b>37,79 (16,34; 59,24)</b> <b>0,0006</b>	-
<b>Jakość życia – kwestionariusz SAQ</b>							
ERICA	dawka 1000 mg b.i.d.	277	22,50 (19,00)	281	18,50 (18,80)	<b>4,00 (0,086; 7,14)</b> <b>0,0127</b>	-
MERLIN-TIMI36	dawka 1000 mg b.i.d.	2179	84,30 (22,20)	3281	82,20 (23,20)	<b>2,10 (1,00; 3,20)</b> <b>0,0002</b>	-
Villano 2013 – ograniczenia fizyczne	Początek badania	#	69,8 (16)	#	68,2 (20)	nie analizowano	-
	Follow-up	#	84,1 (12)	#	67,1 (21)	<b>17,00 (4,76; 29,24)</b> <b>0,0110</b>	-
Villano 2013 – stabilność dławicy	Początek badania	#	40,0 (25)	#	56,7 (26)	nie analizowano	-
	Follow-up	#	90,0 (18)	#	55,0 (25)	<b>35,00 (19,41; 50,59)</b> <b>0,0001</b>	-
Villano 2013 – częstość występowania dolegliwości dławicowych	Początek badania	#	61,3 (12)	#	72,7 (17)	nie analizowano	-
	Follow-up	#	81,3 (17)	#	71,3 (18)	10,00 (-2,53; 22,53) 0,1290	-
Villano 2013 – satysfakcja ze sposobu leczenia	Początek badania	#	68,8 (16)	#	75,8 (15)	nie analizowano	-
	Follow-up	#	90,8 (9)	#	74,2 (14)	<b>16,60 (8,18; 25,02)</b> <b>0,0006</b>	-
Villano 2013 – odbiór choroby przez badanego	Początek badania	#	45,0 (17)	#	60,0 (22)	nie analizowano	-
	Follow-up	#	79,4 (14)	#	57,2 (23)	<b>22,20 (8,57; 35,83)</b> <b>0,0035</b>	-
<b>Jakość życia – kwestionariusz EuroQoL VAS</b>							
Villano 2013	Początek badania	#	61,3 (17)	#	65,7 (17)	nie analizowano	-
	Follow-up	#	79,3 (13)	#	64,3 (19)	<b>15,00 (3,35; 26,65)</b> <b>0,0176</b>	-
<b>Jakość życia – kwestionariusz SF-36</b>							
TERISA –	dawka 500-1000	462	1,00	465	1,10	-0,10 (-1,23; 1,03)	-



Badanie	Grupa	RAN		PLC		MD (95% CI) p	Metaanaliza WMD (95% CI) p
		N	Średnia (SD*)	N	Średnia (SD*)		
wymiar mentalny	mg b.i.d.		(8,77)*		(8,80)*	0,8625	
TERISA – wymiar fizyczny	dawka 500-1000 mg b.i.d.	462	2,90 (6,58)*	465	1,90 (6,60)*	<b>1,00 (0,15; 1,85) 0,0211</b>	-
<b>Jakość życia – skala PGIC</b>							
TERISA	dawka 1000 mg b.i.d.	462	4,00 (2,19)*	465	3,90 (2,20)*	0,10 (-0,18; 0,38) 0,4881	-

\*wartości SD wyznaczono w oparciu o raportowane wartości SE

# w badaniu Villano 2013 nie podano informacji o liczebności pacjentów



### Wyniki pojedynczych badań

Wykazano **istotną statystycznie** różnicę na korzyść ranolazyny w porównaniu do placebo w wynikach pojedynczych badań odnośnie:

- nawracającego niedokrwienia ogółem (na podstawie odsetka raportowanego w badaniu),
- nawracającego niedokrwienia ogółem,
- nawracającego niedokrwienia nasilającego dławicę (na podstawie odsetka raportowanego w badaniu);,
- nawracającego niedokrwienia nasilającego dławicę, całkowitego czasu na bieżni – pomiar wykonywany w 12 godzinie po podaniu leku („through”) w badaniu CARISA oraz MERLIN-TIMI36,
- całkowitego czasu na bieżni – pomiar wykonywany w 4 godzinie po podaniu dawki leku („peak”):
- czasu do wystąpienia bólu dławicowego – pomiar wykonywany w 12 godzinie po podaniu dawki leku („through”) w badaniu CARISA oraz MERLIN-TIMI36,
- czasu do wystąpienia bólu dławicowego – pomiar wykonywany w 4 godzinie po podaniu dawki leku („peak”);
- czasu do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG – pomiar wykonywany w 12 godzinie po podaniu dawki leku („through”): badanie MERLIN-TIMI36,
- czasu do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG – pomiar wykonywany w 4 godzinie po podaniu dawki leku („peak”) - badanie CARISA:
- jakości życia – kwestionariusz SAQ: badania ERICA, badanie MERLIN-TIMI36, badanie Villano 2013 – ograniczenia fizyczne, badanie Villano 2013 – stabilność dławicy, badanie Villano 2013 – satysfakcja ze sposobu leczenia, badanie Villano 2013 – odbiór choroby przez badanego
- jakości życia – kwestionariusz EuroQol VAS – badanie Villano 2013,
- jakości życia – kwestionariusz SF-36 – badanie TERISA – wymiar fizyczny.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania ranolazyny z placebo w wynikach pojedynczych badań odnośnie następujących punktów końcowych:

- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- złożonego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub nawracające niedokrwienie,
- złożonego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub ciężkie nawracające niedokrwienie,
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca,
- nawracającego niedokrwienia ze zmianami EKG,
- nawracającego niedokrwienia prowadzącego do hospitalizacji,
- nawracającego niedokrwienia prowadzącego do rewaskularyzacji,
- niepowodzenia terapii,
- czasu do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG – pomiar wykonywany w 12 godzinie po podaniu leku dla badania CARISA, Villano 2013,
- jakości życia – kwestionariusz SAQ – częstość występowania dolegliwości dławicowych w follow-up,
- jakości życia – kwestionariusz SF-36 – wymiar mentalny,
- jakości życia – skala PGIC.

Dodatkowo, w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia z badania Mehta 2011 (w badaniu tym wyniki raportowano w postaci mediany, w związku z czym przeprowadzenie analizy statystycznej dla tych wyników było niemożliwe).

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności ranolazyna vs placebo – wyniki badania Mehta 2011 dotyczące jakości życia.

Element SAQ	Dawka/ horyzont	Ranolazyna		Placebo		p
		mediana	min - max	mediana	min - max	
ograniczenia fizyczne	500-1000 mg b.i.d./ 4 tyg.	91,7	79,2 - 97,9	83,3	66,6 - 97,2	0,046
stabilność dławicy		75,0	50,0 - 100,0	50,0	25,0 - 75,0	0,008
częstość występowania dolegliwości dławicowych		80,0	50,0 - 100,0	75,0	60,0 - 87,5	0,197
satysfakcja ze sposobu leczenia		87,5	75,0 - 100,0	93,8	75,0 - 100,0	0,058
odbiór choroby przez badanego		75,0	60,4 - 83,3	66,7	58,3 - 75,0	0,021

W badaniu Mehta 2011 raportowano istotną statystycznie przewagę ranolazyny nad placebo odnośnie wyników jakości życia dla ograniczeń fizycznych, stabilności dławicy oraz odbioru choroby przez badanego. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla częstości występowania dolegliwości dławicowych oraz satysfakcji ze sposobu leczenia.

#### Porównanie bezpośrednie – ranolazyna vs iwabradyna

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla porównania bezpośredniego ranolazyny vs iwabradyny odnośnie jakości życia pochodzące z badania Villano 2013.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności ranolazyna vs iwabradyna – wyniki badania Villano 2013 dotyczące jakości życia.

Punkt końcowy	grupa	RAN N=15 Średnia (SD)	IVA N=16 Średnia (SD)	MD (95% CI)	p
<b>Kwestionariusz SAQ</b>					
ograniczenia fizyczne	początek badania	69,8 (16)	65,4 (15)	nie analizowano	
	follow-up	84,1 (12)	76,5 (16)	7,60 (-2,32; 17,52)	0,1439
stabilność dławicy	początek badania	40,0 (25)	43,8 (30)	nie analizowano	
	follow-up	<b>90,0 (18)</b>	<b>56,3 (33)</b>	<b>33,70 (15,14; 52,26)</b>	<b>0,0013</b>
częstość występowania dolegliwości dławicowych	początek badania	61,3 (12)	64,4 (14)	nie analizowano	
	follow-up	81,3 (17)	73,1 (18)	8,20 (-4,12; 20,52)	0,2023

Punkt końcowy	grupa	RAN N=15 Średnia (SD)	IVA N=16 Średnia (SD)	MD (95% CI)	p
satysfakcja ze sposobu leczenia	początek badania	68,8 (16)	75,8 (15)	nie analizowano	
	follow-up	90,8 (9)	85,4 (14)	6,40 (-1,83; 14,63)	0,1385
odbior choroby przez badanego	początek badania	45,0 (17)	49,5 (23)	nie analizowano	
	follow-up	<b>79,4 (14)</b>	<b>62,5 (26)</b>	<b>16,90 (2,32; 31,48)</b>	<b>0,0307</b>
<b>Kwestionariusz EuroQoL VAS</b>					
EuroQoL VAS	początek badania	31,3 (17)	66,6 (14)	nie analizowano	
	follow-up	79,3 (13)	72,5 (17)	6,80 (-3,81; 17,41)	0,2193

W badaniu Villano 2013 wykazano **istotną statystycznie** przewagę na korzyść ranolazyny w porównaniu z iwabradyną odnośnie jakości życia mierzonej kwestionariuszem SAQ dla:

- stabilności dławicy;
- odbioru choroby przez badanego.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ranolazyną a iwabradyną odnośnie jakości życia mierzonej kwestionariuszem SAQ dla ograniczeń fizycznych, częstości występowania dolegliwości dławicowych i satysfakcji ze sposobu leczenia oraz kwestionariusza EuroQoL VAS.

#### **Porównanie pośrednie – ranolazyna vs iwabradyna**

Porównanie pośrednie oparto na wynikach następujących badań dla:

- ranolazyny: CARISA, ERICA, MERLIN-TIMI36 i TERISA,
- iwabradyny: BEAUTIFUL, ASSOCIATE.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego – analizę przeprowadzono w dwóch wariantach dla odmiennych sposobów raportowania wyników badania MERLIN-TIMI36 (wariant 1: wyniki raportowane jako liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie oraz wariant 2: wyniki raportowane jako odsetek pacjentów oszacowany za pomocą estymatora Kaplan-Meiera).

Tabela 16. Wyniki porównania pośredniego ranolazyna vs iwabradyna (zmienne dyskretne).

Punkt końcowy/wariant	Porównanie bezpośrednie								Porównanie pośrednie	
	RAN vs PLC				IVA vs PLC				RAN vs IVA	
	dawka	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	dawka	horyzont	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Zgon z dowolnej przyczyny/ wariant 1	500-1000 mg b.i.d.	6 tyg. – 348 dni	0,98 (0,79; 1,21)	-0,00 (-0,01; 0,01)	5-7,5 mg b.i.d.	18 m-cy	0,86 (0,61; 1,22)	-1,24 (-4,18; 1,69)		
Zgon z dowolnej przyczyny/ wariant 2	500-1000 mg b.i.d.	6 tyg. – 18 m-cy	0,94 (0,78; 1,13)	-0,00 (-0,01; 0,01)	5-7,5 mg b.i.d.	18 m-cy	0,86 (0,61; 1,22)	-1,24 (-4,18; 1,69)		
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych/ wariant 1	1000 mg b.i.d.	348 dni (mediana)	0,99 (0,79; 1,26)	-0,02 (-1,03; 0,98)	5-7,5 mg b.i.d.	18 m-cy	0,88 (0,60; 1,28)	-0,92 (-3,63; 1,79)		
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych/ wariant 2	1000 mg b.i.d.	348 dni (mediana)	0,98 (0,77; 1,24)	-0,08 (-1,08; 0,91)	5-7,5 mg b.i.d.	18 m-cy	0,88 (0,60; 1,28)	-0,92 (-3,63; 1,79)		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca/ wariant 1	1000 mg b.i.d.	348 dni (mediana)	1,05 (0,82; 1,33)	0,19 (-0,79; 1,16)	5-7,5 mg b.i.d.	18 m-cy	0,84 (0,53; 1,34)	-0,81 (-2,99; 1,37)		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca/ wariant 2	1000 mg b.i.d.	348 dni (mediana)	1,08 (0,85; 1,36)	0,31 (-0,68; 1,30)	5-7,5 mg b.i.d.	18 m-cy	0,84 (0,53; 1,34)	-0,81 (-2,99; 1,37)		

Tabela 17. Wyniki porównania pośredniego ranolazyna vs iwabradyna (zmienne ciągłe).

Punkt końcowy/wariant	Porównanie bezpośrednie						Porównanie pośrednie
	RAN vs PLC			IVA vs PLC			RAN vs IVA
	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)
całkowity czas na bieżni (s), pomiar „trough” – różnica pomiędzy średnimi zmianami	750-1000 mg b.i.d.	12 tyg.	23,90 (4,14; 43,66)	5-7,5 mg b.i.d.	16 tyg.	16,60 (8,05; 25,15)	
całkowity czas na bieżni (s), pomiar „trough” – różnica pomiędzy wartościami końcowymi	1000 mg b.i.d.	348 dni (mediana)	32,00 (12,60; 51,40)	5-7,5 mg b.i.d.	16 tyg.	11,50 (-3,77; 26,77)	
czas do wystąpienia bólu dławicowego – różnica pomiędzy średnimi zmianami	750-1000 mg b.i.d.	12 tyg.	27,89 (5,97; 49,81)	5-7,5 mg b.i.d.	16 tyg.	26,40 (15,64; 37,16)	
czas do wystąpienia bólu dławicowego – różnica pomiędzy wartościami końcowymi	1000 mg b.i.d.	348 dni (mediana)	31,00 (11,60; 50,40)	5-7,5 mg b.i.d.	16 tyg.	21,70 (5,70; 37,70)	
czas do wstąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG – różnica pomiędzy średnimi zmianami	750-1000 mg b.i.d.	12 tyg.	20,54 (-1,50; 42,58)	5-7,5 mg b.i.d.	16 tyg.	30,30 (18,40; 42,20)	
czas do wstąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG – różnica pomiędzy wartościami końcowymi	1000 mg b.i.d.	348 dni (mediana)	30,00 (10,60; 49,40)	5-7,5 mg b.i.d.	16 tyg.	20,90 (4,62; 37,18)	

### Porównanie pośrednie – ranolazyna vs monoazotan izosorbidu (ISMN)

Porównanie pośrednie oparto na wynikach następujących badań dla:

- ranolazyny: CARISA,
- monoazotanu izosorbidu: Chrysant 1993.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego.

Tabela 18. Wyniki porównania pośredniego ranolazyna vs monoazotan izosorbidu (zmienne ciągłe)

Porównanie bezpośrednie						Porównanie pośrednie
RAN vs PLC			ISMN vs PLC			RAN vs ISMN
dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)
całkowity czas na bieżni (s), pomiar „trough”						
750-1000 mg b.i.d.	12 tyg.	23,90 (4,14; 43,66)	30 mg q.d.	6 tyg.	6,00 (-27,98; 39,98)	
			60 mg q.d.		-2,00 (-40,93; 36,93)	
			120 mg q.d.		34,00 (1,98; 66,02)	
			240 mg q.d.		34,00 (0,44; 67,56)	
całkowity czas na bieżni (s), pomiar „peak”						
750-1000 mg b.i.d.	12 tyg.	30,16 (10,84; 49,48)	30 mg q.d.	6 tyg.	18,00 (-13,14; 49,14)	
			60 mg q.d.		20,00 (-11,76; 51,76)	
			120 mg q.d.		63,00 (15,98; 110,02)	
			240 mg q.d.		48,00 (12,23; 83,77)	

### Porównanie pośrednie – ranolazyna vs trimetazydyna

Porównanie pośrednie oparto na wynikach następujących badań dla:

- ranolazyny: CARISA, ERICA, TERISA,
- trimetazydyny: Manchanda 1997, Manchanda 2003, Sellier 2003 oraz TRIMPOL II.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego.

Tabela 19. Wyniki porównania pośredniego ranolazyna vs trimetazydyna (zmienne ciągłe).

Porównanie bezpośrednie						Porównanie pośrednie
RAN vs PLC			TRIM vs PLC			RAN vs TRIM
dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)
Liczba ataków bólu dławicowego – różnica pomiędzy średnimi zmianami						
500-1000 mg b.i.d.	6-12 tyg.	-0,63 (-0,94; -0,33)	60-70 mg/dzień	3-6 msc.	-0,82 (-1,34; -0,29)	
Zużycie nitrogliceryny – różnica pomiędzy średnimi zmianami						
500-1000 mg b.i.d.	6-12 tyg.	-0,73 (-1,29; -0,12)	20 mg t.i.d.	4-12 tyg.	-2,14 (-4,17; -0,12)	
Całkowity czas na bieżni – różnica pomiędzy średnimi zmianami						
750-1000 mg b.i.d.	12 tyg.	23,90 (4,14; 43,66)	60-140 mg /dzień	8 tyg. – 6 msc.	15,12 (-5,96; 36,21)	
Całkowity czas na bieżni – różnica pomiędzy wartościami końcowymi						
1000 mg b.i.d.	348 dni (mediana)	32,00 (12,60; 51,40)	20 mg t.i.d.	12 tyg.	27,00 (0,06; 53,94)	
Czas do wystąpienia bólu dławicowego – różnica pomiędzy średnimi zmianami						
750-1000	12 tyg.	27,89	20 mg t.i.d.	4-12 tyg.	76,37 (18,95;	

Porównanie bezpośrednie						Porównanie pośrednie
RAN vs PLC			TRIM vs PLC			RAN vs TRIM
dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)
mg b.i.d.		(5,97; 49,81)			133,79)	
<b>Czas do wystąpienia bólu dławicowego – różnica pomiędzy wartościami końcowymi</b>						
1000 mg b.i.d.	348 dni (mediana)	31,00 (11,60; 50,40)	20 mg t.i.d.	4-12 tyg.	48,60 (21,28; 75,91)	
<b>Czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG – różnica pomiędzy średnimi zmianami</b>						
750-1000 mg b.i.d.	12 tyg.	20,54 (-1,50; 42,58)	60-140 mg /dzień	4 tyg. – 6 msc	59,03 (18,04; 100,01)	
<b>Czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG – różnica pomiędzy wartościami końcowymi</b>						
1000 mg b.i.d.	348 dni (mediana)	30,00 (10,60; 49,40)	20 mg t.i.d.	4 tyg. – 6 msc	20,91 (6,74; 35,07)	
<b>Jakość życia (EuroQoL VAS)</b>						
375 mg b.i.d.	4 tyg.	15,00 (3,35; 26,65)	20 mg b.i.d.	6 msc	2,20 (1,71; 2,69)	

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ranolazyny z placebo na podstawie sześciu badań włączonych do analizy: CARISA, ERICA, MARISA, MERLIN-TIMI36, Pepine 1999 oraz TERISA. Wnioskodawca zaznaczył, iż analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji szerszej niż wnioskowana, tj. dla populacji odpowiadającej wskazaniom rejestracyjnym.

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono w poniższych tabelach. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ranolazyny z placebo we wskazaniu rejestracyjnym

Punkt końcowy	Badanie	RAN n/N (%)	PLC n/N (%)	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNH / NNT (95% CI)	Metaanaliza	
							OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>								
Ogółem	TERISA	16/470 (3,4%)	20/474 (4,2%)	0,80 (0,41; 1,56) 0,5140	-0,82 (-3,26; 1,63) 0,5129	-	-	-
Zawał mięśnia sercowego	TERISA	1/470 (0,2%)	3/474 (0,6%)	0,33 (0,03; 3,23) 0,3440	-0,42 (-1,25; 0,41) 0,3191	-	-	-
Niestabilna dławica piersiowa lub rewaskularyzacja wieńcowa	TERISA	(1,3%)	7/474 (1,5%)	0,86 (0,29; 2,59) 0,7920	-0,20 (-1,69; 1,29) 0,7918	-	-	-
Udar mózgu/przemijające ataki niedokrwienne	TERISA	1/470 (0,2%)	4/474 (0,8%)	0,25 (0,03; 2,25) 0,2165	-0,63 (-1,55; 0,29) 0,1801	-	-	-
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>								
Zdarzenia niepożądane ogółem - metaanaliza	CARISA	87/279 (31,2%)	71/269 (26,4%)	1,26 (0,87; 1,83) 0,2164	4,79 (-2,78; 12,36) 0,2150	-		
	CARISA	90/275 (32,7%)	71/269 (26,4%)	1,36 (0,94; 1,96) 0,1062	6,33 (-1,32; 13,98) 0,1046	-		
	ERICA *	112/281 (39,9%)	100/284 (35,2%)	1,22 (0,87; 1,72) 0,2543	4,65 (-3,33; 12,62) 0,2536	-		
	TERISA	126/470 (26,8%)	105/474 (22,2%)	1,29 (0,96; 1,73) 0,0965	4,66 (-0,82; 10,14) 0,0957	-		
Zdarzenia niepożądane ogółem	MARISA 500 mg b.i.d.	31/191 (16,2%)	30/191 (15,7%)	1,04 (0,60; 1,80) 0,8889	0,52 (-6,82; 7,87) 0,8889	-	-	-
	MARISA 1000 mg b.i.d.	41/191 (21,5%)	30/191 (15,7%)	1,47 (0,87; 2,47) 0,1493	5,76 (-2,02; 13,54) 0,1468	-	-	-
	MARISA 1500 mg b.i.d.	65/191 (34,0%)	30/191 (15,7%)	<b>2,77</b> <b>(1,69; 4,53)</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>18,32</b> <b>(9,85; 26,80)</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>5,46 NNT</b> <b>(3,73; 10,15)</b>	-	-
<b>Wycofanie z badania ze względu na zdarzenia niepożądane</b>								
Wycofanie z badania ze względu na zdarzenia niepożądane	ERICA	3/281 (1,1%)	4/284 (1,4%)	0,76 (0,17; 3,41) 0,7151	-0,34 (-2,16; 1,48) 0,7140	-		
	MERLIN-TIMI36	286/3268 (8,8%)	154/3273 (4,7%)	<b>1,94</b> <b>(1,59; 2,38)</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>4,05</b> <b>(2,84; 5,26)</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>24,71 NNT</b> <b>(19,02; 35,26)</b>		
	TERISA	9/470 (1,9%)	11/474 (2,3%)	0,82 (0,34; 2,00) 0,6656	-0,41 (-2,24; 1,43) 0,6649	-		
<b>Ból głowy</b>								
Ból głowy	MARISA 500 mg b.i.d.	2/191 (1,0%)	4/191 (2,1%)	0,49 (0,09; 2,73) 0,4197	-1,05 (-3,54; 1,44) 0,4101	-	-	-
	MARISA 1000 mg b.i.d.	2/191 (1,0%)	4/191 (2,1%)	0,49 (0,09; 2,73) 0,4197	-1,05 (-3,54; 1,44) 0,4101	-	-	-
	MARISA 1500 mg b.i.d.	5/191 (2,6%)	4/191 (2,1%)	1,26 (0,33; 4,75) 0,7364	0,52 (-2,52; 3,57) 0,7358	-	-	-
Ból głowy -	ERICA	8/281	7/284	1,16	0,38	-		

Punkt końcowy	Badanie	RAN n/N (%)	PLC n/N (%)	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNH / NNT (95% CI)	Metaanaliza	
							OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
metaanaliza		(2,8%)	(2,5%)	(0,41; 3,24) 0,7777	(-2,27; 3,03) 0,7776			
	TERISA	7/470 (1,5%)	9/474 (1,9%)	0,78 (0,29; 2,12) 0,6269	-0,41 (-2,06; 1,24) 0,6259	-		
<b>Zawroty głowy</b>								
Zawroty głowy	MARISA 500 mg b.i.d.	2/191 (1,0%)	2/191 (1,0%)	1,00 (0,14; 7,17) 1,0000	0,00 (-2,04; 2,04) 1,0000	-	-	-
	MARISA 1000 mg b.i.d.	10/191 (5,2%)	2/191 (1,0%)	5,22 (1,13; 24,16) 0,0345	4,19 (0,72; 7,66) 0,0181	23,88 NNT (13,05; 139,80)	-	-
	MARISA 1500 mg b.i.d.	23/191 (12,0%)	2/191 (1,0%)	12,94 (3,01; 55,70) 0,0006	10,99 (6,16; 15,83) <0,0001	9,10 NNT (6,32; 16,24)	-	-
Zawroty głowy - metaanaliza	ERICA	11/281 (3,9%)	7/284 (2,5%)	1,61 (0,62; 4,22) 0,3307	1,45 (-1,45; 4,35) 0,3267	-		
	TERISA	17/470 (3,6%)	6/474 (1,3%)	2,93 (1,14; 7,49) 0,0251	2,35 (0,39; 4,32) 0,0190	42,53 NNT (23,17; 259,13)		
	MERLIN- TIMI36 *	425/3268 (13,0%)	229/3273 (7,0%)	1,99 (1,68; 2,35) <0,0001	6,01 (4,56; 7,46) <0,0001	16,64 NNT (13,41; 21,92)		
<b>Nudności</b>								
Nudności	MARISA 500 mg b.i.d.	2/191 (1,0%)	0/191 (0,0%)	5,05 (0,24; 105,95) 0,2968	1,05 (-0,71; 2,81) 0,2431	-	-	-
	MARISA 1000 mg b.i.d.	2/191 (1,0%)	0/191 (0,0%)	5,05 (0,24; 105,95) 0,2968	1,05 (-0,71; 2,81) 0,2431	-	-	-
	MARISA 1500 mg b.i.d.	16/191 (8,4%)	0/191 (0,0%)	36,01 (2,14; 604,71) 0,0128	8,38 (4,35; 12,41) <0,0001	11,94 NNT (8,06; 23,00)	-	-
Nudności - metaanaliza	ERICA	8/281 (2,8%)	2/284 (0,7%)	4,13 (0,87; 19,63) 0,0744	2,14 (-0,03; 4,32) 0,0534	-		
	TERISA	17/470 (3,6%)	2/474 (0,4%)	8,86 (2,03; 38,55) 0,0037	3,20 (1,41; 4,98) 0,0005	31,30 NNT (20,08; 70,97)		
	MERLIN- TIMI36 *	294/3268 (9,0%)	196/3273 (6,0%)	1,55 (1,29; 1,87) <0,0001	3,01 (1,73; 4,28) <0,0001	33,25 NNT (23,35; 57,67)		
<b>Omdlenia</b>								
Omdlenia - metaanaliza	CARISA* * 750 mg b.i.d.	0/279 (0,0%)	0/269 (0,0%)	-	0,00 (-0,71; 0,71) 1,0000	N.A. NNH (140,36 NNH; 140,36 NNT)		
	CARISA* * 1000 mg b.i.d.	5/275 (1,8%)	0/269 (0,0%)	10,96 (0,60; 199,18) 0,1056	1,82 (0,09; 3,54) 0,0390	55,00 NNT (28,21; 1092,81)		
	MERLIN- TIMI36	109/3268 (3,3%)	75/3273 (2,3%)	1,47 (1,09; 1,98) 0,0111	1,04 (0,24; 1,85) 0,0107	95,79 NNT (54,20; 411,90)		
<b>Zaparcia</b>								
Zaparcia	MARISA 500 mg b.i.d.	0/191 (0,0%)	0/191 (0,0%)	-	0,00 (-1,02; 1,02) 1,0000	-	-	-
	MARISA 1000 mg b.i.d.	3/191 (1,6%)	0/191 (0,0%)	7,11 (0,36; 138,62) 0,1955	1,57 (-0,45; 3,60) 0,1284	-	-	-
	MARISA 1500 mg b.i.d.	8/191 (4,2%)	0/191 (0,0%)	17,74 (1,02; 309,60) 0,0487	4,19 (1,19; 7,19) 0,0062	23,88 NNT (13,92; 83,97)	-	-
Zaparcia - metaanaliza	MERLIN- TIMI36 *	294/3268 (9,0%)	98/3273 (3,0%)	3,20 (2,53; 4,05) <0,0001	6,00 (4,86; 7,14) <0,0001	16,66 NNT (14,00; 20,57)		
	TERISA	8/470 (1,7%)	2/474 (0,4%)	4,09 (0,86; 19,35)	1,28 (-0,03; 2,59)	-		



Punkt końcowy	Badanie	RAN n/n (%)	PLC n/n (%)	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNH / NNT (95% CI)	Metaanaliza	
							OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
				0,0760	0,0549			
<b>Inne zdarzenia niepożądane, dla których nie przeprowadzono metaanalizy wyników badań</b>								
Astenia	MARISA* 500 mg b.i.d.	0/191 (0,0%)	4/191 (2,1%)	0,11 (0,01; 2,03) 0,1377	-2,09 (-4,35; 0,16) 0,0691	-	-	-
	MARISA* 1000 mg b.i.d.	3/191 (1,6%)	4/191 (2,1%)	0,75 (0,16; 3,38) 0,7038	-0,52 (-3,21; 2,17) 0,7028	-	-	-
	MARISA* 1500 mg b.i.d.	12/191 (6,3%)	4/191 (2,1%)	<b>3,13</b> <b>(0,99; 9,90)</b> <b>0,0515</b>	<b>4,19</b> <b>(0,19; 8,18)</b> <b>0,0399</b>	<b>23,88 NNT</b> <b>(12,22;</b> <b>519,03)</b>	-	-
Blok AV I. stopnia	ERICA	0/281 (0,0%)	3/284 (1,1%)	0,14 (0,01; 2,78) 0,1988	-1,06 (-2,43; 0,31) 0,1306	-	-	-
Bradykardia zatokowa	ERICA	2/281 (0,7%)	3/284 (1,1%)	0,67 (0,11; 4,05) 0,6639	-0,34 (-1,89; 1,20) 0,6615	-	-	-
Dławica piersiowa	MARISA* 500 mg b.i.d.	10/191 (5,2%)	10/191 (5,2%)	1,00 (0,41; 2,46) 1,0000	0,00 (-4,47; 4,47) 1,0000	-	-	-
	MARISA* 1000 mg b.i.d.	3/191 (1,6%)	10/191 (5,2%)	<b>0,29</b> <b>(0,08; 1,07)</b> <b>0,0624</b>	<b>-3,66</b> <b>(-7,28; -0,05)</b> <b>0,0471</b>	<b>27,29 NNH</b> <b>(13,73; 2122,8</b> <b>6)</b>	-	-
	MARISA* 1500 mg b.i.d.	6/191 (3,1%)	10/191 (5,2%)	0,59 (0,21; 1,65) 0,3120	-2,09 (-6,11; 1,92) 0,3063	-	-	-
Dodatkowe skurcze komorowe	ERICA	3/281 (1,1%)	3/284 (1,1%)	1,01 (0,20; 5,05) 0,9896	0,01 (-1,68; 1,70) 0,9896	-	-	-
Drobne dolegliwości ze strony przew. pok.	Pepine 1999 ***	33/312 (10,6%)	10/312 (3,2%)	3,57 (1,73; 7,38) 0,0006	7,37 (3,44; 11,30) 0,0002	-	-	-
Hipoglikemia	TERISA	3/470 (0,6%)	0/474 (0,0%)	7,10 (0,37; 137,93) 0,1951	0,64 (-0,19; 1,47) 0,1311	-	-	-
Kardiologiczne zdarzenia niepożądane	ERICA*	16/281 (5,7%)	22/284 (7,7%)	0,72 (0,37; 1,40) 0,3319	-2,05 (-6,18; 2,07) 0,3293	-	-	-
Klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca oceniane w EKG metodą Holtera	MERLIN- TIMI36 *	2409/326 8 (73,7%)	2720/327 3 (83,1%)	<b>0,57</b> <b>(0,51; 0,64)</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>-9,39</b> <b>(-11,37;-</b> <b>7,41)</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>10,65 NNH</b> <b>(8,79; 13,50)</b>	-	-
	MERLIN- TIMI36	2330/326 8 (71,3%)	2650/327 3 (81,0%)	<b>0,58</b> <b>(0,52; 0,66)</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>-9,67</b> <b>(-11,72;-</b> <b>7,62)</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>10,34 NNH</b> <b>(8,53; 13,13)</b>	-	-
Częstoskurcz komorowy składający się z ≥8 uderzeń	MERLIN- TIMI36 *	173/3268 (5,3%)	272/3273 (8,3%)	<b>0,62</b> <b>(0,51; 0,75)</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>-3,02</b> <b>(-4,23;-1,80)</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>33,15 NNH</b> <b>(23,61;</b> <b>55,60)</b>	-	-
Częstoskurcz nadkomorowy	MERLIN- TIMI36 *	1461/326 8 (44,7%)	1800/327 3 (55,0%)	<b>0,66</b> <b>(0,60; 0,73)</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>-10,29</b> <b>(-12,70;-</b> <b>7,88)</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>9,72 NNH</b> <b>(7,87; 12,69)</b>	-	-
Nowopowstałe migotanie przedsionków	MERLIN- TIMI36 *	56/3268 (1,7%)	79/3273 (2,4%)	<b>0,70</b> <b>(0,50; 1,00)</b> <b>0,0475</b>	<b>-0,70</b> <b>(-1,39;-0,01)</b> <b>0,0464</b>	<b>142,84 NNH</b> <b>(72,00;</b> <b>8848,84)</b>	-	-
Pauzy trwające ≥3s	MERLIN- TIMI36 *	101/3268 (3,1%)	141/3273 (4,3%)	<b>0,71</b> <b>(0,55; 0,92)</b> <b>0,0094</b>	<b>-1,22</b> <b>(-2,13;-0,30)</b> <b>0,0091</b>	<b>82,14 NNH</b> <b>(46,91;</b> <b>329,92)</b>	-	-
Niestabilna dławica piersiowa	ERICA	0/281 (0,0%)	0/284 (0,0%)	-	0,00 (-0,69; 0,69) 1,0000	-	-	-
Niewydolność serca	ERICA	1/281 (0,4%)	2/284 (0,7%)	0,50 (0,05; 5,59) 0,5763	-0,35 (-1,54; 0,85) 0,5681	-	-	-
Objawowe udokumentowane zaburzenia rytmu serca	MERLIN- TIMI36	99/3268 (3,0%)	102/3273 (3,1%)	0,97 (0,73; 1,29) 0,8384	-0,09 (-0,92; 0,75) 0,8384	-	-	-

Punkt końcowy	Badanie	RAN n/N (%)	PLC n/N (%)	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNH / NNT (95% CI)	Metaanaliza	
							OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
Obrzęki obwodowe	ERICA	16/281 (5,7%)	8/284 (2,8%)	2,08 (0,88; 4,95) 0,0965	2,88 (-0,45; 6,20) 0,0897	-	-	-
Pocenie się	MARISA* 500 mg b.i.d.	0/191 (0,0%)	0/191 (0,0%)	-	0,00 (-1,02; 1,02) 1,0000	-	-	-
	MARISA* 1000 mg b.i.d.	0/191 (0,0%)	0/191 (0,0%)	-	0,00 (-1,02; 1,02) 1,0000	-	-	-
	MARISA* 1500 mg b.i.d.	5/191 (2,6%)	0/191 (0,0%)	<b>11,29</b> <b>(0,62;</b> <b>205,71)</b> <b>0,1016</b>	<b>2,62</b> <b>(0,15; 5,08)</b> <b>0,0376</b>	<b>38,20 NNT</b> <b>(19,67;</b> <b>663,99)</b>	-	-
Tachykardia	ERICA	3/281 (1,1%)	1/284 (0,4%)	3,05 (0,32; 29,54) 0,3349	0,72 (-0,67; 2,10) 0,3113	-	-	-
Tachykardia zatokowa	ERICA	0/281 (0,0%)	4/284 (1,4%)	0,11 (0,01; 2,07) 0,1405	-1,41 (-2,94; 0,12) 0,0709	-	-	-
<i>Torsade de pointes</i> (wielokształtny częstoskurcz komorowy)	MERLIN- TIMI36	1/3268 (0,0%)	1/3273 (0,0%)	1,00 (0,06; 16,02) 0,9991	0,00 (-0,08; 0,08) 0,9991	-	-	-
Udar mózgu	ERICA	0/281 (0,0%)	0/284 (0,0%)	-	0,00 (-0,69; 0,69) 1,0000	-	-	-
<b>Wycofanie z badania ze względu na zdarzenia niepożądane, preferencje pacjenta lub z innych powodów</b>	MERLIN- TIMI36	915/3268 (28,0%)	736/3273 (22,5%)	<b>1,34</b> <b>(1,20; 1,50)</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>5,51</b> <b>(3,41; 7,61)</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>18,14 NNT</b> <b>(13,14;</b> <b>29,32)</b>	-	-

\*liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie wyznaczona została wtórnie w oparciu o podany w publikacji odsetek

\*\*w publikacji podano wyłącznie informację o 5 przypadkach omdleń w grupie ranolazyny w dawce 1000 mg b.i.d., wnioskodawca przyjął, że częstość w pozostałych grupach wynosiła 0,

\*\*\*wnioskodawca zaznaczył, iż w publikacji podano zakres od 6,6% do 10,7% dla wszystkich dawek ranolazyny, konserwatywnie przyjęto wartość najwyższą,

W analizie wyników pojedynczych badań wykazano istotne statystycznie zwiększenie w grupie RAN vs PLC częstości występowania następujących punktów końcowych:

- zdarzeń niepożądanych ogółem, badanie MARISA 1500 mg b.i.d.,
- zawrotów głowy w badaniu MARISA 1000 i 1500 mg b.i.d.,
- nudności, badanie MARISA 1500 mg b.i.d.,
- zaparć, badanie MARISA 1500 mg b.i.d.,
- astenii, badanie MARISA 1500 mg b.i.d;
- dławicy piersiowej, MARISA 1000 mg b.i.d.,
- klinicznie istotnych zaburzeń rytmu serca ocenianych w EKG metodą Holtera w badaniu MERLIN-TIMI36,

- częstoskurczu komorowego składającego się z  $\geq 8$  uderzeń, badanie MERLIN-TIMI36 (w oparciu o odsetki),
- częstoskurczu nadkomorowego, badanie MERLIN-TIMI36 (w oparciu o odsetki);
- nowopowstałego migotania przedsionków, badanie MERLIN-TIMI36 (w oparciu o odsetki);
- pauzy trwającej  $\geq 3s$ , badanie MERLIN-TIMI36 (w oparciu o odsetki);
- pocenia się, badanie MARISA 1500 mg b.i.d.;
- wycofania z badania ze względu na zdarzenia niepożądane, preferencje pacjenta lub z innych powodów, badanie MERLIN-TIMI36.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ranolazyną i placebo odnośnie częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej lub rewaskularyzacji wieńcowej, udaru mózgu/przemijającego ataku niedokrwiennego, zdarzeń niepożądanych ogółem dla badania MARISA 500 mg b.i.d. oraz 1000 mg b.i.d., bólu głowy, zawrotów głowy dla badania MARISA 500 mg b.i.d., nudności dla badania MARISA 500 mg b.i.d. oraz 1000 mg b.i.d., zaparcie dla badania MARISA 500 mg b.i.d. oraz 1000 mg b.i.d., astenii dla badania MARISA 500 mg b.i.d. oraz 1000 mg b.i.d., blok AV I. stopnia, bradykardii zatokowej, dławicy piersiowej dla badania MARISA 500 mg b.i.d. oraz 1500 mg b.i.d., dodatkowych skurczów komorowych, drobnych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, hipoglikemii, kardiologicznych zdarzeń niepożądanych, niestabilnej dławicy piersiowej, niewydolności serca, objawowych udokumentowanych zaburzeń rytmu serca, obrzęków obwodowych, pocenia się dla badania MARISA 500 mg b.i.d. oraz 1000 mg b.i.d., tachykardii, tachykardii zatokowej, wielokształtnego częstoskurczu komorowego, udarów mózgu.

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### ChPL Ranexa

W ChPL leku Ranexa nie wymieniono bardzo często występujących działań niepożądanych. Do częstych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działań niepożądanych występujących podczas stosowania produktu leczniczego Ranexa należą: zawroty głowy, bóle głowy, zaparcia, wymioty, nudności oraz astenia.

Źródło: ChPL Ranexa

#### URPL

Na stronie URPL nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania ranolazyny.

#### FDA

- Grudzień 2013 r. – podczas stosowania produktu Ranexa zgłaszano przypadki występowania ostrej niewydolności nerek u pacjentów cierpiących na przewlekłą niewydolność nerek. W przypadku wystąpienia ostrej niewydolności nerek należy przerwać stosowanie leku Ranexa oraz rozpocząć odpowiednie leczenie
- Lipiec 2011 oraz wrzesień 2010 – komunikaty dotyczyły zmiany zapisów dotyczących bezpieczeństwa w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm229433.htm> (data dostępu 13.08.2014 r.)

#### EMA

Komunikaty zawarte na stronie EMA odnośnie ranolazyny dotyczyły wprowadzenia zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Źródło: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000805/WC500045943.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000805/WC500045943.pdf) (data dostępu 18.08.2014 r.)

Wnioskodawca wskazał dodatkowo, iż zgodnie z danymi EudraVigilance do marca 2014 roku odnotowano ogółem 333 doniesienia o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Ranexa. Większość zdarzeń dotyczyła zaburzeń serca, układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Źródło: <http://www.adrreports.eu/PL/search.html#> (data dostępu 18.08.2014 r.)

## DrugLib

Dodatkowo, wnioskodawca przedstawił informacje z bazy DrugLib, gdzie odnotowano następujące raporty dotyczące zdarzeń niepożądanych dotyczących preparatu Ranexa zawierającego ranolazynę:

- ze względu na wynik zdarzeń (ang. *Reports by Event Outcome*): wszystkie przypadki zdarzeń niepożądanych (62), zgon (9), zdarzenie zagrażające życiu (3),
- ze względu na typ reakcji (ang. *Reports by Reaction Type*): rabdomioliza (7), interakcje z innymi lekami (6), ból w klatce piersiowej (6), ostra niewydolność nerek (6), omdlenia (6), stan splątania (5), zgon (5), nudności (5), astenia (5), zwiększona aktywność aminotransferaz (4), zawroty głowy (4), wymioty (4).

Źródło: DrugLib, Ranexa, <http://www.druglib.com/reported-side-effects/ranexa> (data dostępu 18.08.2014 r.)

W analizie wnioskodawcy przedstawiono także dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań ROLE i Rich 2007.

**ROLE** – badanie oceniające długoterminowe bezpieczeństwo ranolazyny w populacji pacjentów, którzy ukończyli badania CARISA lub MARISA. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu należały: dławica piersiowa (111; 14,9%), zawroty głowy (88; 11,8%), zaparcia (81; 10,9%), obrzęki obwodowe (62; 8,3%), niestabilna dławica piersiowa (53; 7,1%), zmęczenie (52; 7,0%).

**Rich 2007** – badanie oceniające bezpieczeństwo i skuteczność ranolazyny o przedłużonym uwalnianiu wśród pacjentów  $\geq 70$  roku życia w porównaniu do pacjentów młodszych ( $< 75$  roku życia), którzy byli włączeni do badań CARISA i ERICA. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane wystąpiły u 194 pacjentów (32,1%)  $< 75$  r.ż. oraz u 102 pacjentów (44,2%) u pacjentów  $\geq 75$  r.ż. W grupie pacjentów  $< 75$  r.ż. najczęściej występowały zaparcia (5,5%), nudności (3,5%), zawroty głowy (4,3%) oraz wczesne przerwanie leczenia (4,5%). W grupie  $\geq 75$  r.ż. najczęściej występowały zaparcia (13,0%), nudności (12,0%), zawroty głowy (6,5%) oraz wczesne przerwanie badania (10,0%).

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Do analizy wnioskodawcy w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego włączono następujące badania:

- 1 badanie porównujące ranolazynę vs iwabradynę – Villano 2013,
- 7 badań porównujących ranolazynę vs placebo – CARISA, ERICA, MARISA, Mehta 2011, MERLIN-TIMI36, Pepine 1999 oraz TERISA – przeprowadzono metaanalizę badań.

Przeprowadzono także porównania pośrednie ranolazyny z iwabradyną, trimetazydyną oraz monoazotanem izosorbidu.

#### Porównanie bezpośrednie – ranolazyna vs placebo

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ranolazyny w porównaniu do placebo w wynikach pojedynczych badań odnośnie: nawracającego niedokrwienia ogółem (również na podstawie odsetka raportowanego w badaniu), nawracającego niedokrwienia nasilającego dławicę (również na podstawie odsetka raportowanego w badaniu), całkowitego czasu na bieżni – pomiar wykonywany w 12 godzinie po podaniu leku („through”), całkowitego czasu na bieżni – pomiar wykonywany w 4 godzinie po podaniu dawki leku („peak”), czasu do wystąpienia bólu dławicowego – pomiar wykonywany w 12 godzinie po podaniu dawki leku („through”), czasu do wystąpienia bólu dławicowego – pomiar wykonywany w 4 godzinie po podaniu dawki leku („peak”), czasu do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG – pomiar wykonywany w 12 godzinie po podaniu dawki leku („through”), czasu do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG – pomiar wykonywany w 4 godzinie po podaniu dawki leku („peak”), jakości życia – kwestionariusz SAQ (badania ERICA, badanie MERLIN-TIMI36, badanie Villano 2013 – ograniczenia

fizyczne, badanie Villano 2013 – stabilność dławicy, badanie Villano 2013 – satysfakcja ze sposobu leczenia, badanie Villano 2013 – odbiór choroby przez badanego, jakość życia – kwestionariusz EuroQol VAS – badanie Villano 2013, follow-up, jakość życia – kwestionariusz Sf-36 – badanie TERISA – wymiar fizyczny. Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Dodatkowo, w badaniu Mehta 2011 raportowano istotną statystycznie przewagę ranolazyny nad placebo odnośnie wyników jakości życia dla ograniczeń fizycznych, stabilności dławicy oraz odbioru choroby przez badanego. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla częstości występowania dolegliwości dławicowych oraz satysfakcji ze sposobu leczenia.

#### **Porównanie bezpośrednie – ranolazyna vs iwabradyna**

W badaniu Villano 2013 wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść ranolazyny w porównaniu z iwabradyną odnośnie jakości życia mierzonej kwestionariuszem SAQ dla stabilności dławicy oraz odbioru choroby przez badanego. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ranolazyną, a iwabradyną odnośnie jakości życia mierzonej kwestionariuszem SAQ dla ograniczeń fizycznych, częstości występowania dolegliwości dławicowych i satysfakcji ze sposobu leczenia oraz kwestionariusza EuroQoL VAS.

#### **Porównania pośrednie – ranolazyna vs iwabradyna**

[Redacted text]

#### **Porównania pośrednie – ranolazyna vs monoazotan izosorbidu (ISMN)**

[Redacted text]

#### **Porównania pośrednie – ranolazyna vs trimetazydyna**

[Redacted text]

#### **Bezpieczeństwo**

##### **ChPL Ranexa**

W ChPL leku Ranexa nie wymieniono bardzo często występujących działań niepożądanych. Do częstych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działań niepożądanych występujących podczas stosowania produktu leczniczego Ranexa należą: zawroty głowy, bóle głowy, zaparcia, wymioty, nudności oraz astenia.

#### **Porównanie bezpośrednie – ranolazyna vs placebo**

[Redacted text]

Dla pozostałych punktów końcowych niemożliwe było przeprowadzenie metaanalizy badań. W analizie wyników pojedynczych badań wykazano istotne statystycznie zwiększenie częstości występowania następujących punktów końcowych:

- zdarzeń niepożądanych ogółem, badanie MARISA 1500 mg b.i.d,
- zawrotów głowy,
- nudności, badanie MARISA 1500 mg b.i.d,
- zaparcia, badanie MARISA 1500 mg b.i.d,
- astenia, badanie MARISA 1500 mg b.i.d,
- dławica piersiowa MARISA 1000 mg b.i.d,
- klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca oceniane w EKG metodą Holtera MERLIN-TIMI36 (również w oparciu o odsetki),
- częstoskurcz komorowy składający się z  $\geq 8$  uderzeń, badanie MERLIN-TIMI36 ,
- częstoskurcz nadkomorowy, badanie MERLIN-TIMI36 (w oparciu o odsetki,
- nowopowstałe migotanie przedsionków, badanie MERLIN-TIMI36 (w oparciu o odsetki,
- pauzy trwające  $\geq 3s$ , badanie MERLIN-TIMI36 (w oparciu o odsetki,
- pocenie się, badanie MARISA 1500 mg b.i.d,
- wycofanie z badania ze względu na zdarzenia niepożądane, preferencje pacjenta lub z innych powodów, badanie MERLIN-TIMI36.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ranolazyną vs placebo odnośnie częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej lub rewaskularyzacji wieńcowej, udaru mózgu/przemijającego ataku niedokrwiennego, zdarzeń niepożądanych ogółem dla badania MARISA 500 mg b.i.d. oraz 1000 mg b.i.d., bólu głowy, zawrotów głowy dla badania MARISA 500 mg b.i.d., nudności dla badania MARISA 500 mg b.i.d. oraz 1000 mg b.i.d., zaparcie dla badania MARISA 500 mg b.i.d. oraz 1000 mg b.i.d., astenii dla badania MARISA 500 mg b.i.d. oraz 1000 mg b.i.d., blok AV I. stopnia, bradykardii zatokowej, dławicy piersiowej dla badania MARISA 500 mg b.i.d. oraz 1500 mg b.i.d., dodatkowych skurczów komorowych, drobnych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, hipoglikemii, kardiologicznych zdarzeń niepożądanych, niestabilnej dławicy piersiowej, niewydolności serca, objawowych udokumentowanych zaburzeń rytmu serca, obrzęków obwodowych, pocenia się dla badania MARISA 500 mg b.i.d. oraz 1000 mg b.i.d., tachykardii, tachykardii zatokowej, wielokształtnego częstoskurczu komorowego, udarów mózgu.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku wyszukiwania analiz ekonomicznych przeprowadzonego przez wnioskodawcę odnaleziono 2 opublikowane analizy ekonomiczne: Kohn 2014 oraz Hildago-Vega 2013. Szczegółowy opis odnalezionych publikacji znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 21. Opublikowane analizy ekonomiczne dotyczące wnioskowanej technologii

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p><b>Kohn 2014</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Grant z Gilead Sciences, Foster City, Kalifornia</p>	USA	Ranolazyna + leki przeciwdławicowe vs leki przeciwdławicowe (amlodypina + długodziałające azotany (45% populacji) lub amlodypina i inhibitor konwertazy angiotensyny (52% populacji)	<p>Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową, u których ataki bólu dławicowego pojawiały się <math>\geq 3</math> razy na tydzień.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza kosztów-użyteczności</li> <li>• Horyzont czasowy: 1 rok</li> <li>• Perspektywa społeczna</li> <li>• Źródło danych o skuteczności: Stone 2006 (badanie ERICA)</li> <li>• Dane kosztowe: z ekonomicznej części badania MERLIN-TIMI36</li> <li>• Model Markova, cykl: 1 miesiąc</li> </ul>	<p><u>Koszty:</u> RAN: 15 661 \$ Grupa kontrolna 14 321 \$.</p> <p><u>Efekty</u> RAN: 0,700 QALY Grupa kontrolna 0,659 QALY <u>ICUR</u>=32 685 \$/QALY</p> <p><u>Wniosek autorów:</u> Ranolazyna jest droższa i skuteczniejsza w porównaniu do standardowej terapii. Zastosowanie ranolazyny jest efektywne kosztowo. Analiza wrażliwości wykazała, że wzrost współczynnika użyteczności kosztów dla ranolazyny ponad wartość prognozy opłacalności (50 000\$/ QALY) nastąpi gdy miesięczny koszt terapii z ranolazyną będzie wyższy niż &gt;523\$.</p>
<p><b>Hildago-Vega 2013</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Grupo Menarini Spain</p>	Hiszpania	Ranolazyna + leki przeciwdławicowe vs leki przeciwdławicowe (placebo)	<p>Dane dotyczące skuteczności, pochodzą z dwóch odnalezionych badań klinicznych:</p> <p>a) Stone 2006 (badanie ERICA) – populacja ze stabilną dławicą piersiową,</p> <p>b) Morrow 2007 (badanie MERLIN) – populacja z ostrym zespołem wieńcowym</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Model: drzewo decyzyjne</li> <li>• Analiza kosztów-użyteczności</li> <li>• Horyzont czasowy: 1 rok</li> <li>• Perspektywa płatnika publicznego</li> </ul>	<p><u>Koszty:</u> RAN: 5 598 Euro Standardowa terapia: 4 916 Euro.</p> <p><u>Efekty:</u> RAN= 0,63 QALY oraz standardowa terapia=0,55 QALY <u>ICUR</u>=8 449 Euro/QALY</p> <p><u>Wniosek autorów:</u> Ranolazyna jest droższa i skuteczniejsza w porównaniu do standardowej terapii. Zastosowanie ranolazyny jest efektywne kosztowo.</p>

Autorzy obu analiz ekonomicznych uznali, że terapia ranolazyną stosowaną jako lek dodatkowy do leczenia podstawowego u pacjentów z dławicą piersiową, u których objawy nie ustępują pomimo stosowania leków w I linii leczenia, jest droższa ale i skuteczniejsza w porównaniu do standardowej terapii. Na podstawie wyznaczonych współczynników ICUR stwierdzono opłacalność terapii ranolazyną vs standardowa terapia w USA i Hiszpanii.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena opłacalności stosowania ranolazyny (Ranexa) jako leku dodatkowego w leczeniu chorych ze stabilną dławicą piersiową spełniających warunki określone we wniosku.

#### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności, analiza wrażliwości, analiza progowa

#### Porównywane interwencje

ranolazyna w dawce 375 mg, 500 mg lub 750 mg b.i.d. vs standardowa opieka, tj. kontynuowanie dotychczasowego leczenia

## Perspektywa

perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta)

## Horyzont czasowy

1 rok

## Dyskontowanie

Brak, z uwagi na roczny horyzont analizy.

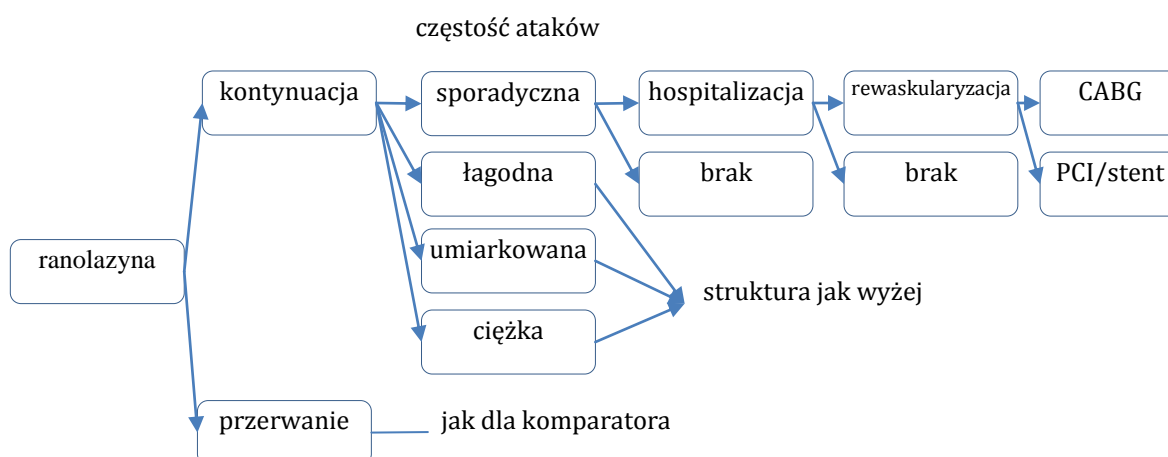
## Koszty

W analizie uwzględniono koszty ranolazyny oraz koszty procedur medycznych. Koszt dotychczas stosowanych leków nie jest kosztem różniącym, ponieważ ranolazyna jest stosowana jako lek dodatkowy do obecnie stosowanej standardowej terapii.

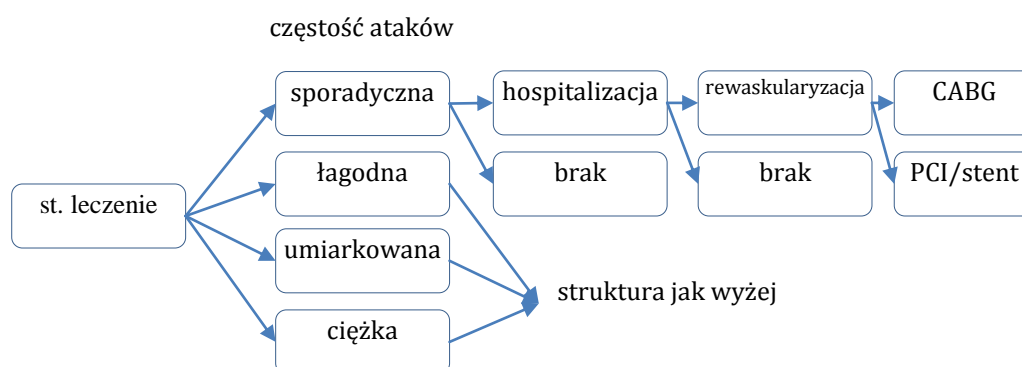
## Model

Model przedstawiony przez wnioskodawcę ma postać drzewa decyzyjnego i został opracowany w programie MS Excel. W drzewie decyzyjnym nie ma węzłów decyzyjnych (poza decyzją na początku o stosowaniu ranolazyny lub nie). Model wnioskodawcy jest adaptacją opublikowanego w publikacji Lucioni 2009, włoskiego modelu analizy ekonomicznej, który został wykorzystany również w publikacji Hidalgo-Vega 2013. Poniżej przedstawiono ryciny drzew decyzyjnych dla ranolazyny i komparatora.

Ryc. 1. Drzewo decyzyjne dla ranolazyny.



Ryc. 2. Drzewo decyzyjne dla standardowej opieki.



Założenia modelu:

- pacjent leczony RAN może w wyniku działań niepożądanych zrezygnować z leczenia – w takim przypadku dalsza część drzewa decyzyjnego jest spójna z częścią dla komparatora;



- ryzyko konieczności zaniechania terapii ranolazyną określono bezpośrednio na podstawie wyników badania MERLIN-TIMI36 na poziomie 28%;
- częstość ataków dławicy określono zgodnie z 4 kategoriami opartymi na kwestionariuszu SAQ (ang. *Seattle Angina Questionnaire*): sporadyczna (*minimal*), łagodna (*mild*), umiarkowana (*moderate*), ciężka (*severe*);
- w modelu wnioskodawcy częstość ataków dławicy jest określana raz w całym horyzoncie czasowym analizy;
- dla każdej z kategorii częstości ataków dławicy może wystąpić konieczność hospitalizacji pacjenta, a u hospitalizowanych pacjentów może wystąpić konieczność przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji;
- w modelu przyjęto wyjściowe użyteczności dla każdego ze stopni ciężkości dławicy oraz spadek użyteczności związany z hospitalizacją oraz koniecznością przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji,
- użyteczności zostały przyjęte za publikacją Lucioni 2009, oraz na podstawie przeglądu systematycznego badań z parametrami użyteczności w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej,
- średni koszt stosowania ranolazyny w miesiącu i w roku wyznaczono z wykorzystaniem średniej ważonej kosztów poszczególnych wielkości opakowań i ich szacowanymi udziałami w rynku. Do wyznaczenia udziału w rynku poszczególnych opakowań wykorzystano dane sprzedażowe z innych krajów, ograniczając się do wskazanych przez AOTM krajów o zbliżonym PKB per capita do Polski (Chorwacji, Estonii, Grecji, Litwy, Łotwy i Słowenii),
- wnioskodawca wnioskuję o utworzenie odrębnej grupy limitowej, jako podstawę limitu w analizie wnioskodawcy przyjęto opakowanie 60 tabl. a 375 mg. Wnioskodawca zaznaczył, iż przyjęcie tego opakowania jako podstawy limitu jest założeniem konserwatywnym, gdyż prowadzi do największych oszacowanych kosztów z perspektywy NFZ, jest bez znaczenia dla kosztu z perspektywy wspólnej i utrzymuje dopłaty pacjenta na jednakowym poziomie 3,20 PLN dla wszystkich opakowań,
- w analizie został uwzględniony proponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka,
- koszty hospitalizacji oraz procedur CABG i PCI/stent wyznaczono poprzez przypisanie jednorodnych grup pacjentów (JGP) do poszczególnych interwencji i określając ich średni koszt na podstawie danych NFZ. W analizie wnioskodawcy oszacowano także ogólną liczbę procedur wykonanych w Polsce w 2012 roku, wybrano te, które nie dotyczyły niestabilnej dusznicy lub ostrego zawału (wzgl. kodów ICD-10), a następnie obliczono względne udziały procedur w ramach procedur JGP w stabilnej dławicy piersiowej,
- w analizie wnioskodawcy przyjęto konserwatywne założenie o nieuwzględnieniu kosztu stosowania trójazotanu glicerolu (w leczeniu ostrych napadów dławicy piersiowej, zapobieganiu napadom dławicy piersiowej oraz w leczeniu wspomagającym w nagłych przypadkach niewydolności lewokomorowej). Założenie jest konserwatywne, ponieważ w analizie klinicznej wykazano istotne statystycznie obniżenie częstości ataków bólu dławicowego oraz niższe tygodniowe zużycie nitrogliceryny u pacjentów stosujących ranolazynę.

Tabela 22. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość	Źródło
<b>Ciężkość dławicy (częstość ataków)</b>			
Sporadyczna	RAN	4%	ERICA
	Standardowa terapia	0%	
Łagodna	RAN	60,5%	
	Standardowa terapia	7%	
Umiarkowana	RAN	21,8%	
	Standardowa terapia	68,9%	
Ciężka	RAN	13,7%	
	Standardowa terapia	24,1%	
<b>Ryzyko hospitalizacji w zależności od ciężkości dławicy</b>			
Hospitalizacja/dławica sporadyczna		27%	MERLIN-TIMI36
Hospitalizacja/dławica łagodna		27%	
Hospitalizacja/dławica umiarkowana		34%	
Hospitalizacja/dławica ciężka		41%	
<b>Ryzyko rewaskularyzacji u hospitalizowanych pacjentów</b>			

Parametr	Wartość	Źródło	
Rewaskularyzacja/hopitalizacja	50%	Etemand 2005	
<b>Rodzaj rewaskularyzacji</b>			
CABG	28%	Etemand 2005	
PCI/Stent	72%		
<b>Ryzyko przerwania leczenia</b>			
Przerwanie leczenia RAN	28%	Morrow 2007	
<b>Użyteczności</b>			
Wyjściowa użyteczność dla ataków sporadycznych	0,81	Lucioni 2009, Longworth 2005	
Wyjściowa użyteczność dla ataków o częstości łagodnej	0,75		
Wyjściowa użyteczność dla ataków o częstości umiarkowanej	0,60		
Wyjściowa użyteczność dla ataków o częstości ciężkiej	0,39		
<b>Obniżenie użyteczności z powodu hospitalizacji</b>			
Hospitalizacja bez rewaskularyzacji	-0,01	Lucioni 2009	
Hospitalizacja z rewaskularyzacją	-0,06	Lucioni 2009, Griffin 2007	
<b>Koszty</b>			
Średni koszt 30 dni terapii ranolazyną	Perspektywa NFZ z RSS		dane wnioskodawcy, dane sprzedażowe z innych krajów
	Perspektywa NFZ bez RSS		
	Perspektywa wspólna z RSS		
	Perspektywa wspólna bez RSS		
Średni koszt miesięcznej terapii ranolazyną	Perspektywa NFZ z RSS		
	Perspektywa NFZ bez RSS		
	Perspektywa wspólna z RSS		
	Perspektywa wspólna bez RSS		
Średni koszt rocznej terapii ranolazyną	Perspektywa NFZ z RSS		
	Perspektywa NFZ bez RSS		
	Perspektywa wspólna z RSS		
	Perspektywa wspólna bez RSS		
Średni koszt procedur medycznych ważony udziałami procedur w stabilnej dławicy piersiowej	10 902,5	Statystyki JGP – dane NFZ	

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

- przyjęcie w modelu rozkładu częstości ataków dławicy na podstawie oryginalnej publikacji bez możliwości powtórzenia wszystkich obliczeń wykonanych przez autorów publikacji i modelu (wnioskodawca zaznaczył, iż ich publikacja miała miejsce w prestiżowym czasopiśmie),
- przyjęcie wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie założeń oryginalnego modelu.

#### Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.) - analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości leku nad technologią medyczną, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (tj. standardowa terapia bez ranolazyny).

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Wnioskodawca, wraz z uzupełnieniami do wymagań minimalnych skorygował

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		wnioskowane wskazanie i uwzględnił zmiany w przedstawionej analizie ekonomicznej
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag – komentarz pod tabelą.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Analiza kosztów-żyteczności dla porównania ze standardową terapią
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Perspektywa wspólna i NFZ
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Horyzont roczny
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	?	Dyskusję przyjętych założeń w zakresie uwzględnionych w modelu użyteczności przedstawiono w rozdziale 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	?	Uwagi do analizy wnioskodawcy przedstawiono poniżej w rozdziale 4.4 Ocena modelu wnioskodawcy

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

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

### Komentarz do wyboru komparatorów w analizie ekonomicznej

W odpowiedzi na pismo Agencji informujące o niespełnieniu wymagań minimalnych, wnioskodawca stwierdził, iż „*dokonał ponownej analizy założeń problemu decyzyjnego i chciałby podtrzymać opinię, że w analizie ekonomicznej (w odróżnieniu od analizy klinicznej) monoazotan izosorbidu oraz iwabradyna nie są właściwymi komparatorami dla wnioskowanej technologii*”.

Dla monoazotanu izosorbidu podtrzymano uzasadnienie odrzucenia jako komparatora w analizie ekonomicznej ze względu na wymóg wnioskowanego wskazania refundacyjnego o wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leków przeciwdławicowych takich jak leki beta-adrenolityczne, antagoniści kanałów wapniowych lub długodziałające azotany, tj. m.in. monoazotanu izosorbidu. Z kolei w analizie klinicznej wnioskodawca przedstawił porównanie ranolazyny z monoazotanem izosorbidu w celu uzasadnienia treści wnioskowanego wskazania. Zaznaczono, iż w odnalezionych wytycznych amerykańskich zalecane jest stosowanie ranolazyny po stwierdzeniu nieskuteczności terapii z wykorzystaniem azotanów długodziałających, w tym monoazotanu izosorbidu.

Dla iwabradyny wnioskodawca omówił możliwe sytuacje kliniczne w kontekście wskazań refundacyjnych dla ranolazyny i iwabradyny i stwierdził, iż „*możliwe jest, żeby pacjent spełniał kryteria obu wskazań (np. chory z pozawałowym uszkodzeniem mięśnia serca i dławicą piersiową), ale należy także zwrócić uwagę na inny cel podawania obu rozważanych leków w takim przypadku. Ranolazyna byłaby podawana w stabilnej dławicy piersiowej w celu zniesienia objawów tej dławicy, zaś iwabradyna w niewydolności serca (czyli*

zgodnie z refundacją) jest zalecana w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (wytyczne ESC leczenia niewydolności serca z 2012). Podsumowując – przepisanie przez lekarza pacjentowi iwabradyny na receptę refundowanej tylko na podstawie informacji, że pacjent choruje na stabilną dławicę piersiową, byłoby zakwestionowane przez NFZ. Tym samym iwabradyna nie jest alternatywną, refundowaną opcją terapeutyczną.”

Mając na uwadze brak refundowanych technologii medycznych we wnioskowanym wskazaniu dla ranolazyny jak również opinie ekspertów Agencji, wskazujące, że ranolazyna nie będzie zastępować żadnej z dotychczas refundowanych terapii, a będzie stosowana wyłącznie jako lek dodatkowy, Agencja uznała przeprowadzone w analizie ekonomicznej porównanie RAN ze standardową terapią za zasadne.

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca zaznaczył, iż przedstawiony przez niego model został również wykorzystany przy przygotowaniu publikacji Lucioni 2009, „*należy więc uznać, że został częściowo zwalidowany*”. Dodatkowo w analizie wnioskodawcy przeprowadzono walidację wewnętrzną, poprzez następujące testy: zrównano parametry skuteczności, użyteczności stanów zdrowia, wyzerowano parametry kosztowe oraz wszystkie koszty zrównano do zera. Przeprowadzone testy wykazały zgodność z oczekiwanymi rezultatami.

Agencja przeprowadziła walidację wewnętrzną modeli poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W wyniku przeprowadzenia oceny prawidłowości konstrukcji modelu nie zidentyfikowano błędów obliczeniowych. Agencja nie zidentyfikowała również błędów w opisie analizy wnioskodawcy.

Należy jednak zaznaczyć, iż załączony do analizy ekonomicznej model nie pozwalał na dokładne prześledzenie wszystkich obliczeń wykonanych przez autorów analizy. Dodatkowo w wielu przypadkach aby w modelu otrzymać wyniki opisane w analizie ekonomicznej wnioskodawcy potrzebna była zmiana wartości lub formuł w poszczególnych komórkach modelu. Wnioskodawca powinien przedstawić taki model, który zawiera w sobie wszystkie obliczenia i wszystkie wyniki zawarte w opisie analizy. Nie jest rolą Agencji dostosowywanie modelu tak, aby otrzymać opisane wyniki.

#### Wyznaczenie podstawy limitu oraz prognozowane udziały w rynku

Średni koszt stosowania ranolazyny w miesiącu i w roku wyznaczono z wykorzystaniem średniej kosztów poszczególnych wielkości opakowań ważonej całkowitą sprzedażą tych leków w poszczególnych krajach. Do wyznaczenia udziału w rynku poszczególnych opakowań wykorzystano dane sprzedażowe z krajów, wskazanych przez AOTM o zbliżonym PKB per capita do Polski (Chorwacji, Estonii, Grecji, Litwy, Łotwy i Słowenii). Wyżej opisana struktura sprzedaży została również wykorzystana do wyznaczenia podstawy limitu w proponowanej nowoutworzonej grupie limitowej. Należy jednak zauważyć, iż zgodnie z art. 15 pkt 4 Ustawy o refundacji „*podstawę limitu w danej grupie limitowej leków stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD*”, a nie jak w analizie wnioskodawcy według liczby sprzedanych opakowań. Agencja przeprowadziła obliczenia własne udziałów w sprzedaży poszczególnych opakowań według DDD. Wyniki obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Struktura sprzedaży ranolazyny w krajach o zbliżonym PKB per capita do Polski (Chorwacji, Estonii, Grecji, Litwy, Łotwy i Słowenii) oszacowana na podstawie liczby sprzedanych opakowań oraz liczby sprzedanych DDD

Opakowanie	Srednia liczby sprzedanych opakowań ważona całkowitą sprzedażą opakowań w poszczególnych krajach – obliczenia wnioskodawcy	Srednia liczby sprzedanych DDD ważona całkowitą sprzedażą DDD w poszczególnych krajach – obliczenia Agencji
Ranexa 60 tabl. a 375 mg	59,0%	49,30%
Ranexa 60 tabl. a 500 mg	31,8%	35,37%
Ranexa 60 tabl. a 750 mg	9,2%	15,33%

Wyniki obliczeń Agencji wykazały, że zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji, uwzględniając prognozowaną sprzedaż leku liczoną względem DDD, podstawę limitu w danej grupie limitowej stanowić będzie mogła cena

hurtowa za DDD któregośkolwiek z opakowań leku, zakładając że cena ta będzie liniowa względem wielkości dawki w opakowaniu.

Wnioskodawca wnioskuje o utworzenie odrębnej grupy limitowej, gdzie podstawę limitu wyznaczać będzie opakowanie ranolazyny 60 tabl. a 375 mg. Wnioskodawca zaznaczył, iż przyjęcie tego opakowania jako podstawy limitu jest założeniem konserwatywnym, gdyż prowadzi do największych oszacowanych kosztów z perspektywy NFZ, a jest bez znaczenia dla kosztu z perspektywy wspólnej, ponieważ nie zmienia się cena detaliczna i utrzymuje dopłaty pacjenta na jednakowym poziomie 3,20 PLN dla wszystkich opakowań.

Jako jeden z argumentów przemawiających za uznaniem opakowania 60 tabl. a 375 mg za podstawę limitu wnioskodawca wskazał, że „przy uwzględnieniu ceny hurtowej przypadającej na jedno DDD z dokładnością do dziesiątych części grosza, najtańszym opakowaniem jest opakowanie 60 tabl. a 375 mg” (patrz tabela poniżej). Jednakże, przy zaokrągleniu tej ceny do jednego grosza, cena hurtowa za jedno DDD jest taka sama dla każdego z opakowań. W wyniku obliczeń Agencji ceny hurtowej za DDD różnią się od podanych w analizie przez wnioskodawcę, a co za tym idzie, mogłyby prowadzić do wyboru innego opakowania wnioskowanego leku jako podstawy limitu. Jednakże, należy zauważyć, wybór opakowania 60 tabl. a 375 mg jako podstawy limitu jest podejściem konserwatywnym, zawyżającym koszty refundacji wnioskowanego leku. Mając na uwadze powyższe oraz brak możliwości jednoznacznego rozstrzygnięcia w zakresie stosowania zapisów Ustawy o refundacji, dotyczący dokładności zaokrągleń wyników przyjmowanych do wyznaczania ceny hurtowej za DDD leku, Agencja uznała obliczenia wnioskodawcy za prawidłowe.

Tabela 25. Ceny hurtowe za DDD wg wnioskodawcy oraz w wyniku obliczeń własnych Agencji

Opakowanie	Cena hurtowa za DDD wg wnioskodawcy [PLN]	Cena hurtowa za DDD – obliczenia Agencji
Ranexa 60 tabl. a 375 mg		
Ranexa 60 tabl. a 500 mg		
Ranexa 60 tabl. a 750 mg		

### Kategoria odpłatności

W związku z opublikowaniem nowego Rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. (<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20140001220>, data dostępu 03.11.2014 r.) i zmianą wysokości wynagrodzenia minimalnego za pracę, obowiązującego od 1 stycznia 2015 r. (na kwotę 1750 PLN), Agencja przeprowadziła obliczenia własne i zweryfikowała kategorie odpłatności dla wnioskowanego leku z uwzględnieniem nowego wynagrodzenia minimalnego. Dla każdego z opakowań oddzielnie przy przyjęciu odpłatności 30%, kwota miesięcznych kosztów pacjenta przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia, które będzie obowiązywało od 1 stycznia 2015 r. Tym samym należy uznać, iż ranolazyna spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej także w przypadku uwzględnienia nowej płacy minimalnej.

### Częstość ataków dławicy

Agencja zidentyfikowała niezgodność w przyjętych częstościach ataków dławicy pomiędzy wartościami w analizie wnioskodawcy a wartościami w publikacji Lucioni 2009 dla następujących parametrów:

- częstość ataków dławicy - łagodna standardowa terapia): w analizie wnioskodawcy uwzględniono 7%, natomiast w publikacji Lucioni 2009 7,1%;
- częstość ataków dławicy - umiarkowana (ranolazyna): w analizie wnioskodawcy uwzględniono 21,8%, natomiast w publikacji Lucioni 2009 20,8%.

Korekta parametrów nie prowadzi do zmiany wnioskowania odnośnie opłacalności ranolazyny vs standardowe leczenie. Kalkulacje własne prowadzą do zmiany wartości ICUR o -372,76 - 3 213,60 PLN/QALYG. Szczegółowe wyniki analizy w zakresie nowych wartości ICUR oraz cen progowych z uwzględnieniem korekty obliczeń oraz nowej wartości progu opłacalności wynoszącego 119 577 PLN<sup>1</sup> przedstawiono w rozdziale 4.4.4 Obliczenia własne Agencji.

<sup>1</sup> W związku z opublikowaniem dnia 5 listopada 2014 r. nowego Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012

## Użyteczności

W scenariuszu B analizy wrażliwości wnioskodawca jako alternatywne użyteczności stanów zdrowia zależnych od częstości ataków dławicy uwzględnił w modelu przyjętą użyteczności z publikacji Kohn 2014. Publikacja ta została opisana w rozdziale 4.1. *Opublikowane analizy ekonomiczne*. Wnioskodawca w scenariuszu B dla kolejnych stanów zdrowia zależnych od częstości ataków dławicy: „sporadyczna”, „łagodna”, „umiarkowana” oraz „ciężka” przyjął następujące użyteczności: 0,84 (wartość skorygowana); 0,76; 0,65 oraz 0,54. Natomiast w publikacji Kohn 2014, dla kolejnych stanów zdrowia zależnych od częstości ataków dławicy: „no”, „monthly”, „weekly” oraz „daily” przyjęto następujące użyteczności: 0,87; 0,76; 0,65 oraz 0,54.

Należy zaznaczyć, iż wykorzystane przez wnioskodawcę stany zdrowia zależne od częstości ataków dławicy „sporadyczna”, „łagodna”, „umiarkowana” oraz „ciężka” zostały zdefiniowane w publikacji Lucioni 2009 (na podstawie badania pierwotnego Spertus 2002) jako stany zdrowia, dla których w kwestionariuszu SAQ uzyskano następujące wyniki liczbowe (w skali 0-100): „sporadyczna”= 75-100, „łagodna”= 50-74, „umiarkowana”= 25-49 oraz „ciężka”= 0-24. Natomiast stany zdrowia przyjęte w publikacji Kohn 2014, zostały na jej potrzebę zdefiniowane jako stany zdrowia, dla których w kwestionariuszu SAQ uzyskano następujące wyniki liczbowe (w skali 0-100): „no”= 100, „monthly”= 61-99, „weekly” = 31-60 oraz „daily” 0-30. Na podstawie powyższych zakresów można zauważyć, iż definicje poszczególnych stanów zdrowia nie są spójne pomiędzy publikacjami Lucioni 2009 oraz Kohn 2014, uwzględnionymi odpowiednio w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości (szczególnie dla stanów zdrowia o najwyższej użyteczności tj. „sporadycznie” oraz „no”). W związku z powyższym, wnioskodawca uwzględnił różnice w definicjach stanów zdrowia - dla „sporadycznej” częstości ataków przyjęto wartość dolnej granicy przedziału wartości użyteczności dla stanu „no” z pracy Kohn 2014 (0,84). Przyjęte w analizie wnioskodawcy założenia dotyczące alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia zostały zatem odpowiednio uzasadnione.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono również spadek użyteczności z powodu hospitalizacji pacjenta (z lub bez rewaskularyzacji). W analizie wrażliwości wnioskodawca zaznaczył, iż w pracach odnalezionych w przeglądzie wykazano:

- w publikacji Brorsson 2002 wyższą użyteczność po 4 latach od zabiegu rewaskularyzacji niż przed zabiegiem;
- w publikacji Lopenen 2009 zbliżone wyniki jakości życia oceniane za pomocą skali 15D dla pacjentów przed operacją (CABG lub PCI) oraz po 36 miesiącach od operacji;
- w publikacji Lenzen 2006 wyższą medianę użyteczności u pacjentów po roku od wypisu ze szpitala po rewaskularyzacji w porównaniu do oceny przed wypisem ze szpitala, w przypadku pacjentów bez wskazania do rewaskularyzacji mediany użyteczności nie zmieniły się,
- w publikacji Wong 1990 wykazano natomiast mniejszą redukcję użyteczności z powodu rewaskularyzacji niż w analizie wnioskodawcy, tj. 0,083 w wyniku CABG oraz 0,008 po PCI.

Mając na uwadze powyższe należy zaznaczyć, iż przyjęte przez wnioskodawcę obniżenie użyteczności z powodu hospitalizacji z rewaskularyzacją może być obarczone ograniczeniami. W powyżej opisanych publikacjach, wartość użyteczności bezpośrednio po rewaskularyzacji jak i w rocznym horyzoncie jest wyższa od bazowej przyjętej w analizie wnioskodawcy lub jej równa. Tym samym, obniżenie użyteczności z powodu przebytej rewaskularyzacji uwzględnione w analizie ekonomicznej może spowodować przeszacowanie wyników zdrowotnych dla ranolazyny vs standardowej terapii. W związku z powyższym, wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której testowano wpływ przyjętego założenia.

W scenariuszu B wnioskodawca zaznacza, iż „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 niż wartości przyjęte w wariantcie podstawowym, w analizie wrażliwości pominięto te dekrementy całkowicie”. Jednocześnie, w scenariuszu B analizy wrażliwości wnioskodawca uwzględnił alternatywne wartości użyteczności dla częstości ataków na podstawie publikacji Kohn 2014 oraz zerową zmianę użyteczności z powodu hospitalizacji z lub bez rewaskularyzacji. Wyniki analizy wrażliwości przedstawione przez wnioskodawcę pokazują zatem łączny wpływ obu alternatywnych parametrów dotyczących użyteczności na wyniki analizy ekonomicznej. W celu zweryfikowania wpływu wyłącznie zmiany w zakresie użyteczności z powodu hospitalizacji z lub bez rewaskularyzacji, Agencja przeprowadziła obliczenia własne. Szczegółowe wyniki obliczeń własnych (ICURy oraz ceny progowe) przedstawiono w rozdziale 4.4.4. *Obliczenia własne Agencji*.

W wyniku uwzględnienia braku zmiany użyteczności z powodu hospitalizacji zarówno z rewaskularyzacją, jak i bez rewaskularyzacji wyniki analizy ekonomicznej, tj. wartości ICUR uległy podwyższeniu o ok. 500 PLN. Zmiana wyników nie ma wpływu na zmianę wnioskowania o opłacalności kosztowej RAN vs

standardowe leczenie. Ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Ranexa dla poszczególnych opakowań nadal będą wyższe od cen wnioskowanych.

Należy także zaznaczyć, iż potencjalnym ograniczeniem analizy wnioskodawcy może być fakt, iż użyteczności przyjęte w podstawowej analizie przez wnioskodawcę zostały wyznaczone za pomocą algorytmu wykorzystującego dane z populacji amerykańskiej. Jednakże, z powodu braku danych dla populacji polskiej przyjęte założenie wydaje się opierać na najlepszych dostępnych danych.

#### 4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

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

Tabela 26. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania ranolazyny vs standardowe leczenie w rocznym horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	RAN	Standardowe leczenie
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	0,6283	0,5476

Tabela 27. Zestawienie kosztów dla porównania ranolazyny z dotychczasowym leczeniem w rocznym horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	RAN		Standardowe leczenie
	Z RSS	Bez RSS	
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
Koszty łączne (PLN)			2 719,36
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>			
Koszty łączne (PLN)			2 719,36

Tabela 28. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania ranolazyny z dotychczasowym leczeniem w rocznym horyzoncie czasowym

Parametr	RAN vs PL	
	Z RSS	Bez RSS
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG: 0,0808	
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
Różnica kosztów [PLN]		
ICUR [zł/QALYG]		
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>		
Różnica kosztów [PLN]		
ICUR [zł/QALYG]		

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykazano, iż ranolazyna stosowana jako leczenie dodatkowe do dotychczasowego leczenia w porównaniu do standardowej terapii powoduje wzrost kosztów lecz jest bardziej skuteczna. Oszacowane wskaźniki ICUR wynoszą odpowiednio:

- w perspektywie NFZ: [ ] PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz [ ] PLN/QALY bez uwzględnienia RSS, oraz
- w perspektywie wspólnej: [ ] PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz [ ] PLN/QALYG bez uwzględnienia RSS,

i są niższe od progu opłacalności kosztowej wynoszącego na dzień złożenia wniosku 111 381 PLN/QALYG. Ranolazyna dodana do dotychczasowego leczenia jest technologią opłacalną kosztowo w porównaniu standardowego leczenia.

#### 4.4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progę opłacalności wynoszącym na dzień złożenia wniosku 111 381 zł, ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Ranexa dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych. Szczegółowe ceny dla poszczególnych opakowań zamieszczono w tabeli poniżej. W związku ze zmianą wartości progę opłacalności od listopada 2014 r. Agencja przeprowadziła obliczenia własne przedstawione w rozdziale 4.4.4. *Obliczenia własne Agencji.*

Tabela 29. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy – ceny progowe

Opakowanie	Cena wnioskowana [PLN]	Cena progowa [PLN] Perspektywa NFZ		Cena progowa [PLN] Perspektywa wspólna	
		Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
Ranexa 60 tabl. a 375 mg	████████	████████	████████	████████	████████
Ranexa 60 tabl. a 500 mg	████████	████████	████████	████████	████████
Ranexa 60 tabl. a 750 mg	████████	████████	████████	████████	████████

#### 4.4.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy rozważano dwa scenariusze oraz przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości.

W scenariuszu A konserwatywnie przyjęto, iż będzie stosowane jedynie największe i najdroższe opakowanie ranolazyny 60 tabl. 750 mg. W scenariuszu B natomiast wykorzystano alternatywne wyjściowe wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji Kohn 2014 oraz pominięto obniżenie użyteczności z powodu hospitalizacji.

Z powodu braku dostępu do informacji pozwalających na dopasowanie odpowiednich rozkładów i ich parametrów do probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawca wykorzystał parametry opisane w publikacji Hidalgo-Vega 2013 wykorzystującej identyczne podejście analityczne i źródła. Wnioskodawca zaznaczył, iż z uwagi na naturę probabilistycznej analizy wrażliwości nie wykonywano w tym wariancie analizy progowej.

W wyniku przeprowadzenia analizy wrażliwości w scenariuszach A i B nie następuje zmiana wnioskowania odnośnie opłacalności ranolazyny w porównaniu do standardowego leczenia w żadnym z analizowanych wariantów, zarówno z jak i bez uwzględnienia RSS. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w scenariuszach A i B

Perspektywa/wariant RSS	ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana wartości ICUR [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]		
			Ranexa 60 tabl. a 375 mg	Ranexa 60 tabl. a 500 mg	Ranexa 60 tabl. a 750 mg
<b>Scenariusz A – tylko największe opakowanie</b>					
Perspektywa NFZ z RSS	████████	63	████████	████████	████████
Perspektywa NFZ bez RSS	████████	71	████████	████████	████████
Perspektywa wspólna z RSS	████████	62	████████	████████	████████
Perspektywa wspólna bez RSS	████████	71	████████	████████	████████
<b>Scenariusz B – alternatywny zestaw wartości użyteczności</b>					
Perspektywa NFZ z RSS	████████	44	████████	████████	████████
Perspektywa NFZ bez RSS	████████	44	████████	████████	████████
Perspektywa wspólna z RSS	████████	44	████████	████████	████████



Perspektywa/wariant RSS	ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana wartości ICUR [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]		
			Ranexa 60 tabl. a 375 mg	Ranexa 60 tabl. a 500 mg	Ranexa 60 tabl. a 750 mg
Perspektywa wspólna bez RSS		44			

W wyniku przeprowadzonej przez wnioskodawcę probabilistycznej analizy wrażliwości (metoda Monte Carlo, 2000 powtórzeń) uzyskano następujące wyniki:

- dla wariantu bez uwzględnienia RSS: 95% przedziały ufności dla ICUR wyniosły w perspektywie NFZ [ ] oraz w perspektywie wspólnej [ ];
- dla wariantu z uwzględnieniem RSS: 95% przedziały ufności dla ICUR wyniosły w perspektywie NFZ [ ] oraz w perspektywie wspólnej [ ] .

#### 4.4.4. Obliczenia własne Agencji

##### Uwzględnienie nowego progu opłacalności

W związku ze zmianą wartości progu opłacalności z dniem 5 listopada 2014 r. Agencja przeprowadziła obliczenia własne w analizie progowej z uwzględnieniem progu opłacalności równego 119 577 PLN.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy i progu opłacalności wynoszącym na dzień zakończenia prac nad analizą 119 577 zł, ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Ranexa dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych. Szczegółowe ceny dla poszczególnych opakowań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Opakowanie	Cena wnioskowana [PLN]	Cena progowa [PLN] Perspektywa NFZ		Cena progowa [PLN] Perspektywa wspólna	
		Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
Ranexa 60 tabl. a 375 mg					
Ranexa 60 tabl. a 500 mg					
Ranexa 60 tabl. a 750 mg					

##### Uwzględnienie wartości z publikacji Lucioni 2009

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki ICUR z uwzględnieniem wartości z modelu wnioskodawcy oraz wartości z publikacji Lucioni 2009.

Tabela 32. Wpływ na wyniki ICUR uwzględnienia częstości ataków dławicy z modelu wnioskodawcy oraz wartości z publikacji Lucioni 2009.

	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
ICUR [PLN/QALYG] – uwzględnienie wartości z Lucioni 2009				
ICUR [PLN/QALYG] – analiza wnioskodawcy				
Zmiana [PLN/QALYG]	1 447,44	3 213,60	-372,76	1 394,21

Korekta parametrów nie prowadzi do zmiany wnioskowania odnośnie opłacalności ranolazyny vs standardowe leczenie. Kalkulacje własne prowadzą do zmiany wartości ICUR o -372,76 – 3 213,60 PLN/QALYG.

W poniższej tabeli przedstawiono obliczone ceny progowe z uwzględnieniem korekty błędnie przyjętych wartości oraz z uwzględnieniem obowiązującego od listopada 2014 r. nowego progu opłacalności wynoszącego 119 577 PLN<sup>2</sup>. Ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Ranexa dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych. Szczegółowe ceny dla poszczególnych opakowań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki obliczeń Agencji w związku z uwzględnieniem progu opłacalności

Opakowanie	Cena wnioskowana [PLN]	Cena progowa [PLN] Perspektywa NFZ		Cena progowa [PLN] Perspektywa wspólna	
		Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
Ranexa 60 tabl. a 375 mg	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Ranexa 60 tabl. a 500 mg	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Ranexa 60 tabl. a 750 mg	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

### Obniżenie użyteczności z powodu hospitalizacji

W związku z ograniczeniami analizy związanymi z przyjętym przez wnioskodawcę obniżeniem użyteczności z powodu hospitalizacji z lub bez rewaskularyzacji, Agencja przeprowadziła obliczenia własne w celu zweryfikowania wpływu wyłącznie zerowej zmiany użyteczności z powodu hospitalizacji (jako wariantu alternatywnego). W związku ze zmianą progu opłacalności Agencja przeprowadziła obliczenia własne w analizie progowej z uwzględnieniem progu opłacalności aktualnym na dzień zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem, tj. 119 577 PLN.

Tabela 34. Wyniki obliczeń własnych Agencji – wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem braku zmiany użyteczności z powodu hospitalizacji (z lub bez rewaskularyzacji)

Parametr	RAN vs PL	
	Z RSS	Bez RSS
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
ICUR [zł/QALYG] Ceny progowe [PLN]	ICUR w analizie wnioskodawcy: ██████████ ICUR w obliczeniach Agencji: ██████████ Ranexa 60 tabl. a 375 mg: ██████████ Ranexa 60 tabl. a 500 mg: ██████████ Ranexa 60 tabl. a 750 mg: ██████████	ICUR w analizie wnioskodawcy: ██████████ ICUR w obliczeniach Agencji: ██████████ Ranexa 60 tabl. a 375 mg: ██████████ Ranexa 60 tabl. a 500 mg: ██████████ Ranexa 60 tabl. a 750 mg: ██████████
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>		
ICUR [zł/QALYG] Ceny progowe [PLN]	ICUR w analizie wnioskodawcy: ██████████ ICUR w obliczeniach Agencji: ██████████ Ranexa 60 tabl. a 375 mg: ██████████ Ranexa 60 tabl. a 500 mg: ██████████ Ranexa 60 tabl. a 750 mg: ██████████	ICUR w analizie wnioskodawcy: ██████████ ICUR w obliczeniach Agencji: ██████████ Ranexa 60 tabl. a 375 mg: ██████████ Ranexa 60 tabl. a 500 mg: ██████████ Ranexa 60 tabl. a 750 mg: ██████████

W wyniku przeprowadzonych obliczeń własnych Agencji wykazano, iż ranolazyna stosowana jako leczenie dodatkowe do dotychczasowego leczenia w porównaniu do standardowej terapii powoduje wzrost kosztów lecz jest bardziej skuteczna. Oszacowane wskaźniki ICUR wynoszą odpowiednio:

- w perspektywie NFZ: ██████████ PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz : ██████████ PLN/QALY bez uwzględnienia RSS, oraz
- w perspektywie wspólnej: ██████████ PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz ██████████ PLN/QALYG bez uwzględnienia RSS,

<sup>2</sup> W związku z opublikowaniem dnia 5 listopada 2014 r. nowego Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012

i są niższe od progu opłacalności kosztowej wynoszącego aktualnie 119 577 PLN/QALYG.

#### 4.5. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania ranolazyny (Ranexa) jako leku dodatkowego w leczeniu chorych ze stabilną dławicą piersiową spełniających warunki określone we wniosku w porównaniu do standardowej terapii.

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono w perspektywie NFZ i wspólnej w horyzoncie 1 roku. W analizie uwzględniono koszty ranolazyny oraz koszty procedur medycznych. Koszt dotychczas stosowanych leków nie jest kosztem różniącym, ponieważ ranolazyna jest stosowana jako lek dodatkowy do obecnie stosowanej standardowej terapii. Model przedstawiony przez wnioskodawcę ma postać drzewa decyzyjnego i jest adaptacją modelu opublikowanego w publikacji Lucioni 2009

W modelu przyjęto wyjściowe użyteczności dla każdego ze stopni ciężkości dławicy oraz spadek użyteczności związanych z hospitalizacją oraz koniecznością przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykazano, iż ranolazyna stosowana jako leczenie dodatkowe do dotychczasowego leczenia w porównaniu do standardowej terapii powoduje wzrost kosztów lecz jest bardziej skuteczna. Oszacowane wskaźniki ICUR wynoszą odpowiednio:

- w perspektywie NFZ: ██████████ PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz ██████████ PLN/QALYG bez uwzględnienia RSS, oraz
- w perspektywie wspólnej: ██████████ PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz ██████████ PLN/QALYG bez uwzględnienia RSS,

i są niższe od progu opłacalności kosztowej wynoszącego na dzień złożenia wniosku 111 381 PLN/QALYG. Ranolazyna dodana do dotychczasowego leczenia jest technologią opłacalną kosztowo w porównaniu standardowego leczenia.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym na dzień złożenia wniosku 111 381 zł oraz przy wartości ICUR wynoszącym na dzień zakończenia prac nad analizą 119 577 PLN (obliczenia własne Agencji), ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Ranexa dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych.

W ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy rozważano dwa scenariusze oraz przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości.

W wyniku przeprowadzenia analizy wrażliwości w scenariuszach A i B nie następuje zmiana wnioskowania odnośnie opłacalności ranolazyny w porównaniu do standardowego leczenia w żadnym z analizowanych wariantów, zarówno z jak i bez uwzględnienia RSS.

W wyniku przeprowadzonej przez wnioskodawcę probabilistycznej analizy wrażliwości (metoda Monte Carlo, 2000 powtórzeń) uzyskano następujące wyniki:

- dla wariantu bez uwzględnienia RSS: 95% przedziały ufności dla ICUR wyniosły w perspektywie NFZ ██████████ oraz w perspektywie wspólnej ██████████;
- dla wariantu z uwzględnieniem RSS – 95% przedziały ufności dla ICUR wyniosły w perspektywie NFZ ██████████ oraz w perspektywie wspólnej ██████████.

#### Ograniczenia analizy

W wyniku przeprowadzenia oceny prawidłowości konstrukcji modelu nie zidentyfikowano błędów obliczeniowych. Agencja nie zidentyfikowała również błędów w opisie analizy wnioskodawcy. Należy jednak zaznaczyć, iż załączony do analizy ekonomicznej model nie pozwalał na dokładne prześledzenie wszystkich obliczeń wykonanych przez autorów analizy.

W wyniku obliczeń Agencji ceny hurtowej za DDD różnią się od podanych w analizie przez wnioskodawcę, a co za tym idzie, mogłyby prowadzić do wyboru innego opakowania wnioskowanego leku jako podstawy limitu. Jednakże, należy zauważyć, wybór opakowania 60 tabl. a 375 mg jako podstawy limitu jest podejściem konserwatywnym, zawyżającym koszty refundacji wnioskowanego leku. Mając na uwadze powyższe oraz brak możliwości jednoznacznego rozstrzygnięcia w zakresie stosowania zapisów Ustawy o refundacji, dotyczących dokładności zaokrągleń wyników przyjmowanych do wyznaczania ceny hurtowej za DDD leku, Agencja uznała obliczenia wnioskodawcy za prawidłowe.

Agencja zidentyfikowała niezgodność w przyjętych częstościach ataków dławicy pomiędzy wartościami w analizie wnioskodawcy a odpowiadającymi im wartościami w publikacji Lucioni 2009. Agencja

---

przeprowadziła obliczenia własne polegające na korekcie przyjętych parametrów. Korekta parametrów nie prowadziła do zmiany wnioskowania odnośnie opłacalności ranolazyny vs standardowe leczenie. Ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Ranexa z uwzględnieniem aktualnego na dzień zakończenia prac nad analizą progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych.

## Ocena analizy wpływu na budżet

### 4.6. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy było wskazanie wpływu na budżet płatnika publicznego wprowadzenia refundacji ranolazyny stosowanej we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym u chorych z dławicą piersiową.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Oszacowanie wydatków oparto na danych dotyczących wielkości populacji docelowej, którą określono na podstawie ogólnopolskiego rejestru OZW w zakresie liczby NSTEMI i UA oraz stosowanej farmakoterapii. Odsetek chorych z nieskutecznie leczoną dławicą piersiową przyjęto za badaniem RECENT.

Na podstawie danych epidemiologicznych (wskazujących, że chorobowość stabilnej dławicy piersiowej wynosi 20-40 tys. na milion mieszkańców) wnioskodawca określił, że liczba pacjentów ze stabilną dławicą piersiową w Polsce wynosi ok. 1,15 mln osób. Oszacował także, że wśród pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w Polsce ok. 42% leczonych osób ma nieskutecznie kontrolowane objawy stabilnej dławicy piersiowej, co odpowiada ok. 483,5 tys. chorym w Polsce. Zakładając konserwatywnie, że wszyscy pacjenci ze stabilną dławicą piersiową leczeni są co najmniej 1 lekiem, otrzymano populację, w której można zastosować ranolazynę równą ok. 727,1 tys. osób w Polsce.

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie refundacyjne leku, w celu wyznaczenia populacji docelowej uwzględniono dane z Ogólnopolskiego rejestru OZW dotyczące liczby hospitalizacji z powodu OZW, tj. 60 tys. dla UA oraz 30 tys. dla NSTEMI. Przyjęto również, że w tej grupie chorych śmiertelność 30-dniowa wynosi ok. 7% w NSTEMI i ok. 1% w UA. Uwzględniono także, że RAN otrzymywać będą pacjenci stosujący antagonistów kanałów wapniowych (13,4%),  $\beta$ -blokery (79%) i azotany długodziałające (24%) oraz pacjenci z nieprawidłowo kontrolowanymi objawami choroby, stanowiący 70,4%. Powyższe założenia pozwoliły oszacować, że wielkość populacji docelowej zgodna z wnioskiem dla RAN wyniesie 8 236 chorych rocznie.

Dodatkowo, na podstawie danych dotyczących dotychczasowej sprzedaży ranolazyny oszacowano także, że liczba pacjentów obecnie leczonych RAN wynosi ok 27 chorych.

#### Perspektywa

NFZ

#### Horyzont czasowy

Dwa lata

#### Kluczowe założenia

Porównywano dwa scenariusze – istniejący, zakładający brak refundacji RAN oraz nowy zakładający objęcie refundacją leku Ranexa we wnioskowanym wskazaniu. W analizie założono, że ranolazyna stosowana będzie w populacji docelowej wyłącznie jako terapia dodatkowa. Przyjęto, że w scenariuszu nowym w I roku RAN przyjmować będzie połowa populacji docelowej, a wszyscy chorzy w II roku analizy.

Przedmiotem analizy są trzy opakowania leku Ranexa: 375 mg 60 tabl., 500 mg 60 tabl., 750 mg 60 tabl. Wnioskodawca wnosi o utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej dla wymienionych produktów leczniczych. Cena zbytu netto wszystkich opakowań RAN jest taka sama za 1 mg substancji czynnej, niemniej jednak biorąc pod uwagę degresywną marżę detaliczną, cena detaliczna leku za mg substancji będzie się nieznacznie różniła między poszczególnymi prezentacjami leku. Ważne jest także, które opakowanie leku wyznaczać będzie podstawę limitu w nowej grupie limitowej dla RAN. Wnioskodawca przyjął konserwatywnie, że będzie to najmniejsze opakowanie RAN, tj. 375 mg 60 tabl. Lek wydawany będzie w związku z tym za odpłatnością ryczałtową równą 3,20 niezależnie od prezentacji produktu leczniczego.

Strukturę sprzedaży poszczególnych opakowań leku Ranexa określono na podstawie dostępnych danych z innych krajów europejskich o podobnym od Polski PKB *per capita*. Dane te posłużyły także do określenia dodatkowych wariantów analizy: maksymalnego oraz minimalnego.

Minimalny:

- odsetek pacjentów leczonych RAN w I roku 40% a w II roku 80%
- udział opakowania 375 mg 60 tabl. wynosi 70,1%, op. 500 mg 60 tabl. 28,9%, a op. 750 mg 60 tabl. 1%

Maksymalny:

- odsetek pacjentów leczonych RAN w I i II roku 100%
- wartość dotycząca odsetka pacjentów stosujących azotany długodziałające 24% wyznacza rozmiar populacji docelowej dla RAN tj. 14 750 chorych
- udział opakowania 375 mg 60 tabl. wynosi 53,3%, op. 500 mg 60 tabl. 29,4%, a op. 750 mg 60 tabl. 17,3%

**Koszty**

W analizie wnioskodawcy jako koszty różniące uwzględniono wyłącznie koszty ranolazyny z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS. Koszty innych substancji czynnych, tj.: antagonistów kanałów wapniowych,  $\beta$ -blokerów, długodziałających azotanów nie są kosztami różniącymi (ranolazyna jest stosowana jako lek dodatkowy do standardowego leczenia). Również inne kategorie kosztów uwzględnione zostały jako koszty nieróżniące, w tym koszt hospitalizacji pacjentów oraz koszt stosowania nitrogliceryny – wg wnioskodawcy założenie konserwatywne. Przedstawione w wynikach analizy wymienione powyżej kategorie kosztów dotyczące hospitalizacji oraz stosowania dotychczasowej farmakoterapii, są jednakowe w scenariuszu istniejącym oraz nowym.

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

Wśród ograniczeń analizy wnioskodawca wymienił:

- metodyka oszacowania wielkości populacji docelowej w zakresie oszacowania odsetka pacjentów, którzy wyczerpali opcje terapeutyczne w postaci leczenia lekami z grup antagonistów kanałów wapniowych, długodziałających azotanów oraz  $\beta$ -blokerów:
  - struktura stosowanych leków może się zmieniać dość szybko – brak danych o dynamice tej struktury;
  - brak danych o częstości stosowania kombinacji poszczególnych leków;
  - nieoczywista interpretacja odsetka osób z niekontrolowanymi objawami choroby pomimo stosowania leczenia 1 lub 2 lekami;
- zrównanie kosztów hospitalizacji u pacjentów stosujących ranolazynę i jej niestosujących – wg wnioskodawcy zastosowano założenie konserwatywne;
- wyznaczenie opakowania stanowiącego podstawę limitu – wg wnioskodawcy zastosowano założenie konserwatywne.

**4.7. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Przyjęcie odsetka 13,4% dla wszystkich pacjentów leczonych w Polsce antagonistami kanałów wapniowych otrzymujących także $\beta$ -blokery i azotany długodziałające może zaniżyć populację docelową – komentarz pod tabelą.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Struktura sprzedaży RAN wyznaczona przez wnioskodawcę w oparciu o dane sprzedażowe liczby opakowań w krajach o zbliżonym do Polski PKB <i>per capita</i> jest odpowiednia w przypadku ka kulacji kosztów stosowania ranolazyny w analizie wpływu na budżet, natomiast nie jest odpowiednia w przypadku wyznaczania opakowania będącego podstawą nowoutworzonej grupy limitowej dla ranolazyny – komentarz

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		pod tabelą.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Brak uwag
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Odpłatność zgodna z ustawą – ryczałt
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Wg wnioskodawcy „Z uwagi na inny mechanizm działania ranolazyny (selektywny inhibitor późnego prądu sodowego o właściwościach przeciwniedokrwiennych zmniejszający dławicę i zwiększający tolerancję wysiłku fizycznego bez zmiany częstości rytmu serca oraz ciśnienia tętniczego) w porównaniu z lekami przeciwdławicowymi pierwszego rzutu oraz innymi lekami drugiego rzutu (wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących leczenia stabilnej choroby wieńcowej, 2013) zasadne jest stworzenie odrębnej grupy limitowej dla wnioskowanego leku.”  W analizie klinicznej odnaleziono również badania kliniczne dowodzące wyższości RAN względem porównywanych technologii, tj. PLC i IVA.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto. Jako różniący uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Pominięto koszty hospitalizacji oraz zużycia nitrogliceryny przez chorych, co uznano za założenie konserwatywne.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	nd	Nie rozpatrywano możliwości przekroczenia całkowitego budżetu na refundację – wnioskodawca zaproponował RSS.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	?	Uwagi do analizy przedstawiono poniżej tabeli.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

### Uwagi do analizy wnioskodawcy

Poniżej opisano dodatkowe uwagi Agencji dotyczące wiarygodności przedstawionych oszacowań w analizie wnioskodawcy, stwierdzone w czasie weryfikacji złożonych dokumentów.

### Liczebność populacji docelowej

W analizie wnioskodawca określił liczebność populacji docelowej na podstawie liczby hospitalizacji z powodu OZW, tj. UA i NSTEMI. Populację tą ograniczono następnie o 30-dniową śmiertelność tych chorych. Przyjęto także, że RAN stosowana będzie u pacjentów, którzy otrzymują leki ze wszystkich grup terapeutycznych, tj. antagonistów kanałów wapniowych (CCA),  $\beta$ -blokery, azotany długodziałające. Tym samym, zakładając, że wszyscy pacjenci leczeni w Polsce antagonistami kanałów wapniowych otrzymują także  $\beta$ -blokery i azotany długodziałające, obniżono liczebność chorych do poziomu populacji stosującej CCA, tj. ok. 13,4%.

Opisane powyżej postępowanie nie znajduje poparcia we wskazaniach dotyczących stosowania wnioskowanego leku, zgodnie z którymi RAN powinna być stosowana u chorych, u których objawy nie ustępują pomimo stosowania lub występuje nietolerancja leków przeciwdławicowych, takich jak leki beta-adrenolityczne, antagoniści kanałów wapniowych lub długodziałające azotany. Tym samym nie jest

sprecyzowane aby RAN mogła być stosowana wyłącznie po leczeniu wszystkimi z wymienionych leków. Uwzględnienie najniższego odsetka leczonych pacjentów powoduje znaczne ograniczenie populacji docelowej. Dodatkowo w scenariuszu maksymalnym nie został przyjęty największy z rozważanych odsetków, tj. 79% dla pacjentów stosujących beta-blokery, a odsetek pośredni wynoszący 24% dla pacjentów stosujących długodziałające azotany. Jednakże należy zaznaczyć, iż ranolazyna zgodnie z wnioskowanym wskazaniem ma być lekiem dodatkowym do obecnego standardowego leczenia i nie będzie zastępowała żadnej z technologii. Z uwagi na powyższe, trudno jest jednoznacznie określić, w jakiej populacji wnioskowany lek zostanie stosowany jako dodatkowy do standardowego leczenia. Dodatkowo, w opiniach 2 ekspertów otrzymanych przez Agencję w toku prac nad niniejszą oceną wskazano znacznie rozbieżne szacowane wartości liczby pacjentów w populacji docelowej. W opinii [REDACTED] „populacja chorych potencjalnie kwalifikujących się do terapii z zastosowaniem ranolazyny jest aktualnie trudna do oszacowania. Rozwój i coraz szersze zastosowanie rewaskularyzacji w minionej dekadzie znacznie zredukował liczbę chorych objawowych. Szacunkowo populacja ta może wynosić około 1000 do 2000 chorych rocznie”. Natomiast [REDACTED] w opinii podaje „liczbę chorych ze stabilną chorobą wieńcową szacuje się na ok. 1 milion. Ok. 160 tys. przebyło w ostatnim roku ostry zespół wieńcowy NSTEMI lub UA. Drugi warunek dotyczący nieskuteczności leczenia pomimo stosowania lub występująca nietolerancja leków przeciwdławicowych takich jak leki beta-adrenolityczne, antagoniści kanałów wapniowych lub długodziałające azotany spełni ok. 25% tej populacji, czyli ok. 40 000 chorych.” Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy populację całkowitą w wariancie podstawowym stanowić będzie 8 236 pacjentów, a w wariancie maksymalnym 14 750 pacjentów. Jakkolwiek, szacunki [REDACTED] wydają się być przeszacowane, Agencja przeprowadziła obliczenia własne z ich uwzględnieniem dla scenariusza podstawowego. Uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.3.2. *Obliczenia własne Agencji.*

### Udziały w rynku

Do wyznaczenia udziałów w rynku poszczególnych opakowań wykorzystano dane sprzedażowe z innych krajów, ograniczając się do wskazanych przez AOTM krajów o zbliżonym PKB *per capita* do Polski (Chorwacji, Estonii, Grecji, Litwy, Łotwy i Słowenii). Wyżej opisana struktura sprzedaży została wykorzystana także do wyznaczenia podstawy limitu w proponowanej nowoutworzonej grupie limitowej oraz do kalkulacji kosztów stosowania ranolazyny w analizie wpływu na budżet.

Należy zauważyć, iż zgodnie z art. 15 pkt 4 Ustawy o refundacji „podstawę limitu w danej grupie limitowej leków stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD”, a nie jak w analizie wnioskodawcy według liczby sprzedanych opakowań.

Jednakże, należy zaznaczyć, iż powyżej opisana struktura rynku oszacowana względem ilości sprzedanych opakowań została wykorzystana do wyznaczenia kosztów stosowania ranolazyny. Zakładając, że w analizie wpływu na budżet, analogicznie jak w analizie ekonomicznej, koszty stosowania ranolazyny zostały oszacowane w oparciu o założenie, iż pacjent przyjmuje 2 tabletki dziennie niezależnie od mocy danego opakowania, to oparcie szacunku kosztów ranolazyny na udziałach wyznaczonych względem ilości sprzedanych opakowań jest podejściem właściwym.

W celu weryfikacji założeń i wpływu na wyniki analizy, Agencja przeprowadziła obliczenia własne udziałów w sprzedaży poszczególnych opakowań liczonych według DDD, które różnią się od struktury sprzedaży przyjętej przez wnioskodawcę. Zgodnie z obliczeniami Agencji przeprowadzonymi w oparciu o DDD, średnie koszty stosowania ranolazyny w roku były zbliżone do kosztów oszacowanych w scenariuszu maksymalnym analizy wnioskodawcy (obliczenia Agencji [REDACTED] PLN i [REDACTED] PLN vs [REDACTED] PLN i [REDACTED] PLN w scenariuszu maksymalnym), w związku z tym odstąpiono od przedstawienia wyników obliczeń własnych, gdyż są one zbliżone do wyników w scenariuszu maksymalnym.

### Kategoria odpłatności, grupa limitowa i wyznaczenie podstawy limitu

W związku z opublikowaniem nowego Rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. (<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20140001220>, data dostępu 03.11.2014 r.) i zmianą wysokości wynagrodzenia minimalnego obowiązującego od 1 stycznia 2015 r., Agencja przeprowadziła obliczenia własne i zweryfikowała kategorie odpłatności dla wnioskowanego leku z uwzględnieniem nowego wynagrodzenia minimalnego. Dla każdego z opakowań oddzielnie przy przyjęciu odpłatności 30%, kwota miesięcznych kosztów dla pacjenta przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia, które będzie obowiązywało od 1 stycznia 2015 r. W związku z tym należy uznać, iż ranolazyna spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej także w przypadku uwzględnienia nowej płacy minimalnej.

Uwagi Agencji dotyczące wskazania podstawy limitu zostały szczegółowo omówione w rozdziale 4.4 *Ocena modelu wnioskodawcy.* Mając na uwadze, iż podejście wnioskodawcy odnośnie wyboru opakowania 60 tabl.



a 375 mg jako podstawy limitu jest podejściem konserwatywnym oraz z uwagi na brak możliwości jednoznacznego rozstrzygnięcia w zakresie stosowania zapisów Ustawy o refundacji, dotyczący dokładności zaokrągleń wyników przyjmowanych do wyznaczania ceny hurtowej za DDD leku, Agencja uznała obliczenia wnioskodawcy za prawidłowe.

#### Jakość modelu obliczeniowego oraz opisu analizy

Dołączony do analizy wpływu na budżet arkusz kalkulacyjny nie zawiera pełnego zakresu przeprowadzonych obliczeń wyników BIA. Przedstawiono w nim jedynie ostatecznie oszacowane dane takie jak: roczny koszt farmakoterapii (nie podano żadnych bardziej szczegółowych danych w tym zakresie), roczny koszt hospitalizacji (nie podano żadnych bardziej szczegółowych danych w tym zakresie), roczny koszt leczenia pacjentów za pomocą RAN, bez podania m.in. ceny wnioskowanych produktów, sposobu uwzględnienia mechanizmu RSS, przyjętych założeń dotyczących udziałów poszczególnych opakowań w rynku oraz możliwych powiązań pomiędzy wymienionymi parametrami. W uzupełnieniu do wymagań minimalnych wnioskodawca uzupełnił dokument elektroniczny o kalkulacje przeprowadzone w celu oszacowania populacji docelowej oraz wskazał jedynie, iż pozostałe obliczenia znajdują się w dokumencie elektronicznym załączonym do analizy ekonomicznej. Niemożliwe jest zatem powtórzenie oraz weryfikacja przedstawionych założeń analizy wnioskodawcy. Agencja zidentyfikowała także błędy w opisach analizy, np. w tytule tabeli na str. 19 BIA oraz powołanie się na nieaktualne wskazanie wnioskowane na str. 11.

### 4.8. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 4.8.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

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

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	727,1 tys.
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	8 236
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	27
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 4 118 (min:3 294 - max:14 750) Rok 2: 8 236 (min:6 589 - max:29 500)

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący, perspektywa NFZ [PLN]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Farmakoterapia	2 674 970,4	5 349 940,9
Hospitalizacja	22 396 649,0	44 793 297,9
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>25 071 619,4</b>	<b>50 143 238,8</b>

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy, perspektywa NFZ [PLN]

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2
Farmakoterapia (bez ranolazyny)		2 674 970,4	5 349 940,9
Hospitalizacja		22 396 649,0	44 793 297,9
Ranolazyna	Z RSS		
	Bez RSS		
ŁĄCZNIE	Z RSS		
	Bez RSS		

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – perspektywa NFZ [PLN]

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	
WARIANT PODSTAWOWY	Farmakoterapia	0	0	
	Hospitalizacja	0	0	
	Ranolazyna	Z RSS		
		Bez RSS		
WARIANT MINIMALNY	Farmakoterapia	0	0	
	Hospitalizacja	0	0	
	Ranolazyna	Z RSS		
		Bez RSS		
WARIANT MAKSYMALNY	Farmakoterapia	0	0	
	Hospitalizacja	0	0	
	Ranolazyna	Z RSS		
		Bez RSS		

Zgodnie z przedstawioną analizą objęcie refundacją leku Ranexa będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ na poziomie ok. [ ] PLN w pierwszym roku i ok. [ ] PLN w drugim roku w wariantcie z uwzględnieniem propozycji RSS dla leku Ranexa oraz odpowiednio bez uwzględnienia RSS ok. [ ] PLN w pierwszym roku i ok. [ ] PLN w drugim roku.

#### 4.8.2. Obliczenia własne Agencji

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń własnych Agencji z uwzględnieniem maksymalnej liczebności populacji wskazanej w opinii [ ], tj. 40 000 chorych rocznie kwalifikujących się do leczenia wnioskowanym lekiem.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – perspektywa NFZ [PLN]

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	
WARIANT PODSTAWOWY	Farmakoterapia	0	0	
	Hospitalizacja	0	0	
	Ranolazyna	Z RSS		
		Bez RSS		

Zgodnie z przedstawionymi obliczeniami, objęcie refundacją leku Ranexa, przy uwzględnieniu maksymalnej populacji wskazanej przez eksperta liczącej 40 000 chorych, będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ na poziomie ok. [ ] PLN w pierwszym roku i ok. [ ] PLN w drugim roku w wariantcie z uwzględnieniem propozycji RSS dla leku Ranexa oraz odpowiednio bez uwzględnienia RSS ok. [ ] PLN w pierwszym roku i ok. [ ] PLN w drugim roku.

#### 4.9. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wnioskodawcy było wskazanie wpływu na budżet płatnika publicznego wprowadzenia refundacji ranolazyny stosowanej we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym u chorych z dławicą piersiową.

Oszacowanie wydatków oparto na danych dotyczących wielkości populacji docelowej, którą określono na podstawie ogólnopolskiego rejestru OZW w zakresie liczby NSTEMI i UA oraz stosowanej farmakoterapii.

<sup>3</sup> W nawiasach kwadratowych podano wyniki scenariuszy skrajnych.

Wnioskodawca oszacował, iż wielkość populacji docelowej zgodna z wnioskiem dla RAN wyniesie 8 236 chorych rocznie.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym. Porównywano dwa scenariusze – istniejący, zakładający brak refundacji RAN oraz nowy zakładający objęcie refundacją leku Ranexa we wnioskowanym wskazaniu. Strukturę sprzedaży poszczególnych opakowań leku Ranexa określono na podstawie dostępnych danych z innych krajów europejskich o podobnym od Polski PKB per capita. Dane te posłużyły także do określenia dodatkowych wariantów analizy: maksymalnego oraz minimalnego.

W analizie wnioskodawcy jako koszty różniące uwzględniono wyłącznie koszty ranolazyny z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS. Koszty innych substancji czynnych, tj.: antagonistów kanałów wapniowych,  $\beta$ -blokerów, długodziałających azotanów nie są kosztami różniącymi (ranolazyna jest stosowana jako lek dodatkowy do standardowego leczenia). Również inne kategorie kosztów uwzględnione zostały jako koszty nieróżniące, w tym koszt hospitalizacji pacjentów oraz koszt stosowania nitrogliceryny – wg wnioskodawcy założenie konserwatywne.

Zgodnie z przedstawioną analizą objęcie refundacją leku Ranexa będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ na poziomie ok. [redacted] PLN w pierwszym roku i ok. [redacted] PLN w drugim roku w wariantcie z uwzględnieniem propozycji RSS dla leku Ranexa oraz odpowiednio bez uwzględnienia RSS ok. [redacted] PLN w pierwszym roku i ok. [redacted] PLN w drugim roku.

### **Obliczenia własne Agencji**

Zgodnie z przedstawionymi obliczeniami, objęcie refundacją leku Ranexa, przy uwzględnieniu maksymalnej populacji wskazanej przez eksperta liczącej 40 000 chorych, będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ na poziomie ok. [redacted] PLN w pierwszym roku i ok. [redacted] PLN w drugim roku w wariantcie z uwzględnieniem propozycji RSS dla leku Ranexa oraz odpowiednio bez uwzględnienia RSS ok. [redacted] PLN w pierwszym roku i ok. [redacted] PLN w drugim roku.

---

<sup>4</sup> W nawiasach kwadratowych podano wyniki scenariuszy skrajnych.

## 5. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

We wniosku refundacyjnym zaznaczono, iż proponuje się instrument dzielenia ryzyka dla ranolazyny, jednak wnioskodawca nie dołączył do wniosku stosownych dokumentów. Wszystkie informacje dotyczące RSS dla wnioskowanego leku pochodzą z załączonych analiz HTA: analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet.



Agencja nie ma uwag do zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.

## 6. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca zaproponował objęcie refundacją pierwszego odpowiednika leków: etanerceptu, trastuzumabu oraz rytuksymabu w związku ze zbliżającym się terminem wygaśnięcia ochrony patentowej wymienionych substancji (obecnie są stosowane w ramach programów lekowych). Analizę oparto na założeniu, że zgodnie z zapisami ustawy o refundacji, cena leku generycznego może być co najwyżej równa 75% ceny leku oryginalnego.

Redukcja rocznych kosztów refundacji trastuzumabu przewyższa prognozowany wzrost kosztów NFZ związany z wprowadzeniem do refundacji leku Ranexa.

Wyniki wprowadzenia rozwiązania proponowanego przez wnioskodawcę przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązanie proponowane przez wnioskodawcę (PLN)

Rozwiązanie	Wielkość wzrostu wydatków rocznie [mln PLN]
Wprowadzenie refundacji leku Ranexa (w horyzoncie 2 – letnim, bez uwzględnienia RSS)	
Redukcja rocznych kosztów refundacji trastuzumabu, rytuksymabu oraz etanerceptu po wprowadzeniu pierwszych odpowiedników	120,1

Oszczędności związane z wprowadzeniem leku generycznego wynikają z ustawy o refundacji. Dlatego też zaproponowane rozwiązanie (którego celem jest uwolnienie środków finansowych płatnika w wysokości odpowiadającej co najmniej dodatkowym kosztom wykazanym w analizie wpływu na budżet), nie stanowi propozycji dodatkowych działań ze strony Ministerstwa Zdrowia.

## 8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 8.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczącego leczenia dorosłych pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, odnaleziono 5 rekomendacji, spośród których 3 wymieniały ranolazynę wskazaną w leczeniu objawowym dorosłych pacjentów ze stabilną dławicą piersiową. Rekomendacje kliniczne omówiono szczegółowo w rozdziale 3.1.1 *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*.

## 8.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę i zweryfikowanych przez Agencję (w dniu 19 i 20 sierpnia 2014 r.) odnaleziono 7 rekomendacji na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia oraz agencji HTA, w tym:

- 4 rekomendacje pozytywne, które dotyczyły wnioskowanego wskazania (PTAC 2014 – z ograniczeniami, NHS 2013, HAS 2011, AWMSG 2010 – z ograniczeniami): Ranexa w leczeniu objawowym dorosłych pacjentów ze stabilną dławicą piersiową,
- 3 rekomendacje negatywne (SMC 2012, CVZ 2010, DHMA 2009)

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych użyto następujących słów kluczowych: *ranolazine*, *Ranexa*, *RS 43285*.

Odnalezione rekomendacje zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<p><b>PTAC 2014</b>, Nowa Zelandia</p> <p>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem</b></p> <p>Ranolazyna jest rekomendowana w ograniczonym zakresie – jako lek dodatkowy do leczenia dławicy piersiowej, gdy leczenie z zastosowaniem leków perheksylina lub nicorandil było nieskuteczne. Wskazanie to dotyczy również chorych z cukrzycą.</p>
<p><b>NHS 2013</b>, Wielka Brytania</p> <p>East Lancashire MMB</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Ranexa jest wskazana jako lek dodatkowy, w leczeniu objawowym stabilnej dławicy piersiowej, w przypadku braku odpowiedniej kontroli objawów choroby lub braku odpowiedzi na leczenie w I linii po zastosowaniu leków przeciwdławicowych (np. beta-blokerów i/lub brokerów kanału wapniowego), azotanów i/lub nikorandilu oraz iwabradyny (w III linii leczenia) i gdy nie ma możliwości wykonania rewaskularyzacji u pacjenta.</p> <p>Leczenie powinno zostać zainicjowane i nadzorowane przez wykwalifikowanego lekarza specjalistę.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Uznano, że dodanie leku Ranexa do podstawowego leczenia istotnie statystycznie wydłuża czas trwania wysiłku oraz częstotliwość występowania dławicy w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Jednak wykazana różnica była niewielka, a dane kliniczne dotyczące podania maksymalnej dawki leku do leczenia w I linii są wciąż ograniczone.</p>
<p><b>SMC 2012</b>, Szkocja</p> <p>Scottish Medical Consortium</p>	<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p>Produkt leczniczy nie jest rekomendowany we wskazaniu: leczenie objawowe stabilnej dławicy piersiowej, w przypadku braku tolerancji lub przy braku odpowiedniej kontroli objawów choroby po zastosowaniu np. beta-blokerów i/lub brokerów kanału wapniowego</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Uznano, że brak jest wystarczających dowodów na potwierdzenie efektywności klinicznej i kosztowej leku Ranexa. Ranolazyna (Ranexa) nie jest zalecana do stosowania w NHS Szkocja jako uzupełnienie objawowego leczenia stabilnej dławicy piersiowej u pacjentów z chorobą niedokrwioną serca, w przypadku nieskuteczności, przeciwwskazań do stosowania lub nietolerancji leków przeciwdławicowych pierwszego rzutu (tj. beta-adrenolityków i antagonistów kanałów wapniowych). Dodanie ranolazyny do standardowych dawek leków przeciwdławicowych powodowało wydłużenie wysiłku przy minimalnym stężeniu leku w porównaniu do placebo po 12 tygodniach leczenia. Mimo istotności statystycznej, efekt działania był niewielki. Producent nie dostarczył analizy ekonomicznej wystarczającej do uzyskania akceptacji SMC.</p>
<p><b>HAS 2011</b>, Francja</p> <p>Haute Autorité de Santé</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna w populacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem</b></p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Ranexa jest wskazana jako lek dodatkowy, w leczeniu objawowym stabilnej dławicy piersiowej, w przypadku braku tolerancji lub przy braku odpowiedniej kontroli objawów choroby po zastosowaniu np. beta-blokerów i/lub brokerów kanału wapniowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Komisja uważa, że wskaźnik skuteczności oraz profil bezpieczeństwa po zastosowaniu leku Ranexa jest wysoki. Lek jest skuteczny w leczeniu objawów i zapobiega nawrotom epizodów dławicowych. Komisja wydała pozytywną opinię dotyczącą umieszczenia leku na liście leków refundowanych przez National Insurance i na liście leków m.in. dopuszczonych do leczenia szpitalnego</p>

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<p><b>AWMSG 2010</b>, Walia</p> <p>All Wales Medicines Strategy Group</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem</b></p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Ranolazyna jest wskazana w ograniczonym zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• jako lek dodatkowy, w leczeniu objawowym pacjentów ze stabilną dławicą piersiową. Leczenie powinno zostać zainicjowane i nadzorowane przez wykwalifikowanego lekarza specjalistę.</li><li>• wśród pacjentów, u których występują objawy pomimo stosowanej terapii antydławicowej lekami wszystkich grup oraz w przypadku wykonania rewaskularyzacji lub gdy jej wykonanie jest nieuzasadnione (uważana za nieodpowiednią).</li></ul> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Współczynnik efektywności kosztów wyniósł ICER: 12 887 funtów/QALY dla porównania ranolazyna vs standardowa terapia. Uznano, że brak jest wystarczających dowodów na potwierdzenie efektywności klinicznej i kosztowej leku Ranexa. Brak jest badań z porównaniami bezpośrednimi ranolazyny z komparatorami. Leczenie ranolazyną powinno zostać zainicjowane przez lekarza kardiologa.</p>
<p><b>CVZ 2010</b>, Holandia</p> <p>College voor Zorgverzekeringen</p>	<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Uznano, że brak jest wystarczających dowodów aby Ranexa mogła być stosowana jako lek dodatkowy, w leczeniu dorosłych pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, u których objawy nie ustępują pomimo zastosowania I linii leczenia.</p> <p>Ranolazyna ma także wąski margines bezpieczeństwa terapeutycznego, przez co może wchodzić w interakcję z innymi lekami</p>
<p><b>DHMA 2009</b>, Dania</p> <p>Danish Health and Medicines Authority</p>	<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Brak jest wystarczających dowodów, że leczenie z ranolazyną jest skuteczne wśród pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, a koszt terapii tym lekiem jest zbyt wysoki.</p> <p>Ranolazyna nie powinna być stosowana w leczeniu skojarzonym, w leczeniu objawowym stabilnej dławicy piersiowej, w przypadku braku odpowiedniej kontroli objawów choroby lub braku odpowiedzi na leczenie I linii po zastosowaniu leków przeciwdławicowych (np. beta-blokerów i/lub blokerów kanału wapniowego).</p>

### 8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia pacjentów we wskazaniu: leczenie objawowe dorosłych pacjentów ze stabilną dławicą piersiową. 2 rekomendacje (SIGN 2007 i ESC 2006) zostały wydane przed zarejestrowaniem wnioskowanego leku w Unii Europejskiej (2008 r.).

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych: 4 rekomendacje pozytywne, w tym 2 z ograniczeniami oraz 3 negatywne.

**Tabela 43. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne we wskazaniu: leczenie objawowe dorosłych pacjentów ze stabilną dławicą piersiową.**

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje kliniczne	Europa	ESC 2013	+			Ranolazyna może być stosowana także w terapii I rzutu w zależności od chorób współistniejących i tolerancji pacjentów
	USA	ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS 2012	+			-
	Wielka Brytania	NICE 2011	+			-
	Szkocja	SIGN 2007				Rekomendacja wydana przed zarejestrowaniem leku w Unii Europejskiej
	Europa	ESC 2006				Rekomendacja wydana przed zarejestrowaniem leku w Unii Europejskiej
Rekomendacje refundacyjne	Nowa Zelandia	PTAC 2014		+		Ograniczenie jako lek dodatkowy do leczenia dławicy piersiowej, gdy zastosowanie leków perheksylina lub nicorandil było nieskuteczne. Wskazanie to dotyczy również chorych z cukrzycą.
	Wielka Brytania	NHS 2013	+			-
	Szkocja	SMC 2012			+	Mimo istotności statystycznej, efekt działania był niewielki. Producent nie dostarczył analizy ekonomicznej wystarczającej do uzyskania akceptacji SMC.
	Francja	HAS 2011	+			-
	Walia	AWMSG 2010		+		Ograniczenie do pacjentów, u których występują objawy pomimo stosowanej terapii antydławicowej oraz w przypadku wykonania rewaskularyzacji lub gdy jej wykonanie jest nieuzasadnione (uważana za nieodpowiednią)..
	Holandia	CVZ 2010			+	Ze względu na brak wystarczających danych z badań klinicznych, nie jest możliwa ocena czy ranolazyna poprawia wydolność wysiłkową u osób z dławicą piersiową. Ranolazyna ma także wąski margines bezpieczeństwa terapeutycznego, przez co może wchodzić w interakcję z innymi lekami.
	Dania	DHMA 2009			+	Brak jest wystarczających dowodów, potwierdzających, że leczenie ranolazyną jest skuteczne u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową; koszt terapii tym lekiem jest zbyt wysoki.

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	TAK	100,0%	Uzupełnienie objawowego leczenia stabilnej dławicy piersiowej u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, w przypadku: - nieskuteczności, przeciwwskazań do stosowania lub nietolerancji beta-adrenolityków (produktów leczniczych z grupy C07 wg klasyfikacji ATC), oraz - niewystarczającej skuteczności (jako uzupełniające leczenie objawowe), przeciwwskazań do stosowania lub nietolerancji antagonistów kanałów wapniowych (grupa C08 wg ATC) oznaczone jako „green box” [oznaczenie leku „green box” oznacza, że może być przepisany przez lekarza w każdym czasie i podlega pełnej refundacji].	NIE
Belgia	Produkt nie znajduje się w obrocie			
Bułgaria	Produkt nie znajduje się w obrocie			
<b>Chorwacja</b>	<b>TAK</b>	<b>6,2% (24,26 HRK)</b>	<b>Zalecenie kardiologa u pacjentów z koronograficznie potwierdzoną chorobą niedokrwinną serca (ChNS), gdy niemożliwe jest wykonanie procedury rewaskularyzacyjnej lub powtórnej procedury rewaskularyzacyjnej, u których nie uzyskano stabilizacji dławicy piersiowej stosując inne leczenie.</b>	
Cypr	NIE	-	-	-
Czechy	Produkt nie znajduje się w obrocie			
Dania	Produkt nie znajduje się w obrocie			
<b>Estonia</b>	<b>NIE</b>	-	-	-
Finlandia	Produkt nie znajduje się w obrocie			
Francja	Produkt nie znajduje się w obrocie			
<b>Grecja</b>	<b>TAK</b>	<b>66,0%</b>	<b>Zniżka ogólna (właściwa dla wszystkich refundowanych produktów, a zatem niezależna od produktu).</b>	<b>NIE</b>
Hiszpania	TAK	96,6%	Zniżka ogólna (właściwa dla wszystkich refundowanych produktów, a zatem niezależna od produktu).	NIE
Holandia	Produkt nie znajduje się w obrocie			



Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Irlandia	TAK	100,0%	Zniżka ogólna (właściwa dla wszystkich refundowanych produktów, a zatem niezależna od produktu).	NIE
Islandia	Produkt nie znajduje się w obrocie			
Liechtenstein	Produkt nie znajduje się w obrocie			
<b>Litwa</b>	<b>NIE</b>	-	-	-
Luksemburg	Produkt nie znajduje się w obrocie			
<b>Łotwa</b>	<b>NIE</b>	-	-	-
Malta	Produkt nie znajduje się w obrocie			
Niemcy	TAK	100,0%	Zniżka ogólna (właściwa dla wszystkich refundowanych produktów, a zatem niezależna od produktu).	NIE
Norwegia	Produkt nie znajduje się w obrocie			
<b>Portugalia</b>	<b>Produkt nie znajduje się w obrocie</b>			
Rumunia	Produkt nie znajduje się w obrocie			
<b>Słowacja</b>	<b>Produkt nie znajduje się w obrocie</b>			
Słowenia	TAK	10,0%	Tylko na zalecenie kardiologa u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, u których niemożliwe jest wykonanie procedur inwazyjnych a choroba nie jest dostatecznie kontrolowana podczas stosowania beta-adrenolityków, antagonistów kanału wapniowego oraz azotanów długodziałających lub leczenie to jest przeciwwskazane lub źle tolerowane.	NIE
Szwajcaria	TAK	90,0%	Jako uzupełnienie leczenia u pacjentów z przewlekłymi objawami dławicowymi, gdy inne leki przeciwdławicowe (np. beta-adrenolityki, antagoniści kanałów wapniowych, azotany) nie są wystarczająco skuteczne lub nie mogą być stosowane i gdy przezskórna interwencja wieńcowa nie jest wskazana.	NIE
Szwecja	Produkt nie znajduje się w obrocie			
<b>Węgry</b>	<b>Produkt nie znajduje się w obrocie</b>			
Wielka Brytania	TAK	100,0%	<u>Wytyczne NICE</u> W przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania beta-adrenolityków i antagonistów kanałów wapniowych należy rozważyć monoterapię jednym z następujących leków: azotan	NIE



Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
			<p>długodziałający, iwabradyna, nikorandil lub ranolazyna. Wybór leku należy dostosować do chorób współistniejących, przeciwwskazań, preferencji pacjenta i kosztów.</p> <p>U pacjentów leczonych beta-adrenolitykiem lub antagonistą kanału wapniowego w monoterapii, u których nie uzyskano dostatecznej kontroli objawów, a lek z drugiej grupy pierwszego rzutu (antagonista kanału wapniowego lub beta-adrenolityk) jest przeciwwskazany lub nietolerowany, należy rozważyć dodanie jednego z następujących leków: azotan długodziałający, iwabradyna, nikorandil lub ranolazyna. Wybór leku należy dostosować do chorób współistniejących, przeciwwskazań, preferencji pacjenta i kosztów.</p> <p><u>Szkocja</u> Ranolazyna (Ranexa) nie jest zalecana do stosowania w NHS Szkocja</p> <p><u>Walia</u> Ranolazyna (Ranexa) w leczeniu uzupełniającym jest zalecana jako opcja o ograniczonej dostępności w NHS Walia - do pacjentów, u których objawy dławicowe występują pomimo stosowania leków przeciwdławicowych wszystkich grup, i u których rozważano i wykonano rewaskularyzację lub nie jest ona zalecana.</p>	
Włochy	TAK	100,0%	<p>Recepta specjalistyczna sporządzona przez kardiologa dla każdej nowej recepty.</p> <p>Zniżka ogólna (właściwa dla wszystkich refundowanych produktów, a zatem niezależna od produktu).</p>	NIE

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Ranexa jest dostępny w 14 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano), a finansowany w 10. Najczęściej lek jest finansowany ze 100% refundacją (5 krajów). W pozostałych krajach poziom refundacji waha się od 6,2% do 96,6%. W 6 krajach refundacja ograniczona jest do określonych wskazań klinicznych lub wymagane jest przepisanie leku przez kardiologa. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Spośród krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>5</sup> (w tabeli oznaczone przez pogrubienie) rozpatrywany lek finansowany jest w Chorwacji oraz w Grecji, odpowiednio 6,2% oraz z 66% poziomem refundacji.

<sup>5</sup> W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2012 informujemy, że za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/- 15% PKB per capita Polski. W związku z powyższym w 2014 roku są to: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia.

## 10. Opinie ekspertów

Tabela 45. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Ranexy (ranolazyny) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Stosowanie ranolazyny jako leku drugiego rzutu u osób ze stabilną chorobą wieńcową w celu zmniejszenia dolegliwości dławicowych ma klasę zaleceń IIa (poziom wiarygodności B) w wytycznych ESC z roku 2013 dotyczących postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej. Mechanizm działania ranolazyny jako leku przeciwdławicowego wynika najpewniej z jej wpływu na późny prąd sodowy w komórkach mięśnia sercowego, jednak nie jest on w pełni poznany. W badaniu CARISA ranolazyna podawana przez 12 tygodni powodowała wydłużenie czasu do wystąpienia bólu podczas próby wysiłkowej o 24 sekundy w odniesieniu do placebo, przy czym nie było różnicy pomiędzy dawką 750 mg i 1000 mg stosowaną dwa razy dziennie. W porównaniu do placebo zmniejszyła liczbę napadów bólu dławicowego i potrzebę stosowania krótkodziałającej nitrogliceryny. Podobne obserwacje opisano w badaniu ERICA. W badaniu MARISA mającym na celu ustalenie optymalnej dawki ranolazyny wykazano, że ranolazyna we wszystkich trzech dawkach wydłużała czas do wystąpienia bólu dławicowego od 24 – 46 sekund, jednak przy dawce 1500 mg dwa razy na dobę istotnie wzrastała częstość zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>W badaniach dotyczących stosowania ranolazyny w stabilnej chorobie wieńcowej wprowadzie wykazano wysokie przeżycie w 1- i 2- letniej obserwacji w trakcie leczenia ranolazyną (odpowiednio 96,3% i 93,6%), jednak nie oceniono śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i konieczności pilnej rewaskularyzacji. Wyniki dotyczące wpływu na dolegliwości dławicowe uzyskano po obserwacji wynoszącej 6–12 tygodni. W badaniu MERLIN-TIMI 36 z ostrym zespołem wieńcowym nie stwierdzono różnic w śmiertelności całkowitej, częstości zgonów z powodu zawału serca, częstości objawowych arytmii pomiędzy pacjentami otrzymującymi ranolazynę lub placebo. Refundację ranolazyny jako leku drugiego rzutu w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej można rozważyć w wybranej grupie pacjentów.</p>	<p>Ranexa – ranolazyna w świetle wyników badań w stabilnej chorobie wieńcowej oraz u chorych z ostrym zespołem wieńcowym może znaleźć zastosowanie u chorych, u których bądź wykorzystano wszystkie opcje terapeutyczne, w tym rewaskularyzację, bądź u chorych, którzy nie kwalifikują się do pełnej rewaskularyzacji, a pomimo optymalnej farmakoterapii przy pomocy leków pierwszego rzutu nadal zgłaszają dolegliwości wieńcowe. Badania dotyczące ranolazyny w stabilnej chorobie wieńcowej pochodzą z roku 2004 (MARISA), 2006 (ERICA), jedynie badanie CARISA zostało opublikowane w roku 2012. Od roku 2004 do chwili obecnej znacznie wzrosły możliwości rewaskularyzacji. Obecnie tylko niewielka grupa chorych ze stabilną CHD wymaga leczenia wspomagającego, i dla tych chorych można rozważyć refundację preparatu Renexa.</p>
	<p>Ranolazyna jest pochodną piperazyny o nie w pełni poznanym mechanizmie działania. Działanie przeciwdławicowe może być związane z hamowaniem późnego prądu sodowego w komórkach mięśnia sercowego. Może to prowadzić do zmniejszenia stężenia jonów wapniowych wewnątrz komórek oraz zmniejszenia wewnątrzkomórkowego zaburzenia równowagi jonowej podczas niedokrwienia, a w następstwie poprawy relaksacji mięśnia sercowego i tym samym zmniejszenia sztywności rozkurczowej lewej komory. Uzyskała rejestrację EMA w 2009 w uzupełniającej terapii stabilnej dławicy piersiowej u pacjentów, u których leki pierwszego rzutu (beta-adrenolityki i/lub antagoniści wapnia) nie zapewniają odpowiedniej kontroli lub nie są tolerowane. W wytycznych ESC jest zalecana jako terapia drugiego rzutu w stabilnej chorobie wieńcowej. Zgodnie z wytycznymi, w ramach terapii zaleca się dołączenie długodziałających azotanów lub iwabradyny lub nikorandilu lub ranolazyny, w zależności od częstotliwości rytmu serca, ciśnienia tętniczego i tolerancji (klasa IIa poziom B). W badaniu Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes:Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36), u osób z wcześniejszą dławicą piersiową ranolazyna ograniczała nawroty niedokrwienia (hazard względny 0,78; p = 0,002) natomiast nie wykazano korzyści w całej populacji NSTEMI. Wśród pacjentów po ACS ranolazyna spowodowała redukcję częstości występowania nowego wzrostu stężenia HbA1c o 32%.</p>	<p>Brak odpowiedzi</p>	<p>Największe korzyści odnoszą chorzy ze stabilną chorobą wieńcową z cukrzycą. Jak wynika z badania MERLIN-TIMI 36 zmniejsza nawroty niedokrwienia, redukuje częstość wzrostu HbA1C. W badaniu Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects with Chronic StableAngina (TERISA) ranolazyna ograniczyła występowanie epizodów niedokrwienia w grupie 949 chorych na cukrzycę, którzy otrzymywali już 1 lub 2 leki przeciwdławicowe</p>

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wnioski o objęcie refundacją produktów leczniczych **Ranexa (ranolazyna)**, 60 tabletek 375 mg o przedłużonym uwalnianiu, **Ranexa (ranolazyna)**, 60 tabletek 500 mg o przedłużonym uwalnianiu oraz **Ranexa (ranolazyna)**, 60 tabletek 750 mg o przedłużonym uwalnianiu, w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, w **ostatecznie uzgodnionym wskazaniu określonym stanem klinicznym**, tj. jako lek dodatkowy, w leczeniu objawowym dorosłych pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, którzy spełniają jednocześnie dwa warunki: u których wystąpił w ciągu ostatniego roku przed rozpoczęciem stosowania ranolazyny ostry zespół wieńcowy typu NSTEMI lub UA oraz u których objawy nie ustępują pomimo stosowania lub występuje nietolerancja leków przeciwdławicowych takich jak leki beta-adrenolityczne, antagoniści kanałów wapniowych lub długodziałające azotany, zostały przekazane do AOTM dnia 23 czerwca 2014 r. pismem znak MZ-PLR-460-19924-7/MP/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Pismem z dnia 16 lipca 2014 r., znak AOTM-OT-4350-20(4)/[REDAKCYJNA] /2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Dnia 5 sierpnia 2014 r. wpłynęły do Agencji pisma Ministerstwa Zdrowia, znak MZ-PLR-460-21283-2/KB/14, MZ-PLR-460-21283-3/KB/14, MZ-PLR-460-21283-4/KB/14 z dnia 1 sierpnia 2014 r. przekazujące Agencji informację o zawieszeniu postępowania w sprawie wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych Ranexa (ranolazyna), 60 tabletek 375 mg o przedłużonym uwalnianiu, Ranexa (ranolazyna), 60 tabletek 500 mg o przedłużonym uwalnianiu oraz Ranexa (ranolazyna), 60 tabletek 750 mg o przedłużonym uwalnianiu.

Dnia 21 października 2014 r. wpłynęły do Agencji pisma Ministerstwa Zdrowia, znak MZ-PLR-4610-579(1)/KB/14, MZ-PLR-4610-579(2)/KB/14, MZ-PLR-4610-579(3)/KB/14 przekazujące Agencji informację o podjęciu zawieszono postępowania w sprawie wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych Ranexa (ranolazyna), 60 tabletek 375 mg o przedłużonym uwalnianiu, Ranexa (ranolazyna), 60 tabletek 500 mg o przedłużonym uwalnianiu oraz Ranexa (ranolazyna), 60 tabletek 750 mg o przedłużonym uwalnianiu.

Dnia 21 października 2014 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak MZ-PLR-4610-579/KB/14 przekazujące uzupełnienia analizy względem wymagań minimalnych firmy Menarini International Operations. Ponadto, wnioskodawca w powyższym piśmie zmodyfikował zapis wniosku.

### Problem zdrowotny

Dławica piersiowa stabilna zaliczana jest do chorób niedokrwiennych serca (ChNS), obejmujących wszystkie stany niedokrwienia mięśnia sercowego bez względu na patomechanizm. Choroba wieńcowa (ChW) z kolei wyróżnia się niedokrwieniem mięśnia sercowego, związanym ze zmianami w tętnicach wieńcowych.

Dławica piersiowa stabilna występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, najczęściej po 40. r.ż. u mężczyzn oraz 50. r.ż. u kobiet. Może wystąpić u chorych po przebytych wcześniej ostrym zespole wieńcowym lub zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej. Zapadalność wynosi 2-4/1 000 a chorobowość 20-40/1 000.

Leczenie obejmuje redukcję czynników ryzyka (takich jak: palenie tytoniu, otyłość, dyslipidemia, upośledzenie tolerancji glukozy, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze), leczenie chorób nasilających SDP (np. niedokrwistość, nadczynność tarczycy, zaburzenia rytmu serca przebiegające z szybką czynnością komór), leczenie przeciwplatek (zapobieganie incydentom zakrzepowym), leczenie przeciwniedokrwienne.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca, jako komparator wynikający z definicji wnioskowanej populacji wskazuje wyłącznie brak leczenia (standardową opiekę/placebo).

Dodatkowo, w analizie klinicznej wnioskodawca uznał, iż zasadne jest przedstawienie porównania z iwabradyną, azotanem długodziałającym oraz trimetazydyną. Leki te stanowią komparatory kliniczne dla wnioskowanej technologii.

## Skuteczność kliniczna

Do analizy wnioskodawcy w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego włączono następujące badania:

- 1 badanie porównujące ranolazynę vs iwabradynę – Villano 2013,
- 7 badań porównujących ranolazynę vs placebo – CARISA, ERICA, MARISA, Mehta 2011, MERLIN-TIMI36, Pepine 1999 oraz TERISA – przeprowadzono metaanalizę badań.

Przeprowadzono także porównania pośrednie ranolazyny z iwabradyną, trimetazydyną oraz monoazotanem izosorbidu.

### Porównanie bezpośrednie – ranolazyna vs placebo

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ranolazyny w porównaniu do placebo w wynikach pojedynczych badań odnośnie: nawracającego niedokrwienia ogółem (również na podstawie odsetka raportowanego w badaniu), nawracającego niedokrwienia nasilającego dławicę (również na podstawie odsetka raportowanego w badaniu), całkowitego czasu na bieżni – pomiar wykonywany w 12 godzinie po podaniu leku („through”), całkowitego czasu na bieżni – pomiar wykonywany w 4 godzinie po podaniu dawki leku („peak”), czasu do wystąpienia bólu dławicowego – pomiar wykonywany w 12 godzinie po podaniu dawki leku („through”), czasu do wystąpienia bólu dławicowego – pomiar wykonywany w 4 godzinie po podaniu dawki leku („peak”), czasu do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG – pomiar wykonywany w 12 godzinie po podaniu dawki leku („through”), czasu do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG – pomiar wykonywany w 4 godzinie po podaniu dawki leku („peak”), jakości życia – kwestionariusz SAQ (badania ERICA, badanie MERLIN-TIMI36, badanie Villano 2013 – ograniczenia fizyczne, badanie Villano 2013 – stabilność dławicy, badanie Villano 2013 – satysfakcja ze sposobu leczenia, badanie Villano 2013 – odbiór choroby przez badanego, jakość życia – kwestionariusz EuroQoL VAS – badanie Villano 2013, follow-up, jakość życia – kwestionariusz Sf-36 – badanie TERISA – wymiar fizyczny. Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Dodatkowo, w badaniu Mehta 2011 raportowano istotną statystycznie przewagę ranolazyny nad placebo odnośnie wyników jakości życia dla ograniczeń fizycznych, stabilności dławicy oraz odbioru choroby przez badanego. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla częstości występowania dolegliwości dławicowych oraz satysfakcji ze sposobu leczenia.

### Porównanie bezpośrednie – ranolazyna vs iwabradyna

W badaniu Villano 2013 wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść ranolazyny w porównaniu z iwabradyną odnośnie jakości życia mierzonej kwestionariuszem SAQ dla stabilności dławicy oraz odbioru choroby przez badanego. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ranolazyną, a iwabradyną odnośnie jakości życia mierzonej kwestionariuszem SAQ dla ograniczeń fizycznych, częstości występowania dolegliwości dławicowych i satysfakcji ze sposobu leczenia oraz kwestionariusza EuroQoL VAS.

### Porównania pośrednie – ranolazyna vs iwabradyna

### Porównania pośrednie – ranolazyna vs monoazotan izosorbidu (ISMN)

### Porównania pośrednie – ranolazyna vs trimetazydyna

### Bezpieczeństwo

#### ChPL Ranexa

W ChPL leku Ranexa nie wymieniono bardzo często występujących działań niepożądanych. Do częstych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działań niepożądanych występujących podczas stosowania produktu leczniczego Ranexa należą: zawroty głowy, bóle głowy, zaparcia, wymioty, nudności oraz astenia.

#### Porównanie bezpośrednie – ranolazyna vs placebo

Dla pozostałych punktów końcowych niemożliwe było przeprowadzenie metaanalizy badań. W analizie wyników pojedynczych badań wykazano istotne statystycznie zwiększenie częstości występowania następujących punktów końcowych:

- zdarzeń niepożądanych ogółem, badanie MARISA 1500 mg b.i.d,
- zawrotów głowy,
- nudności, badanie MARISA 1500 mg b.i.d,
- zaparcia, badanie MARISA 1500 mg b.i.d,
- astenia, badanie MARISA 1500 mg b.i.d,
- dławica piersiowa MARISA 1000 mg b.i.d,
- klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca oceniane w EKG metodą Holtera MERLIN-TIMI36 (również w oparciu o odsetki),
- częstoskurcz komorowy składający się z  $\geq 8$  uderzeń, badanie MERLIN-TIMI36 ,
- częstoskurcz nadkomorowy, badanie MERLIN-TIMI36 (w oparciu o odsetki,
- nowopowstałe migotanie przedsionków, badanie MERLIN-TIMI36 (w oparciu o odsetki,
- pauzy trwające  $\geq 3s$ , badanie MERLIN-TIMI36 (w oparciu o odsetki,
- pocenie się, badanie MARISA 1500 mg b.i.d,
- wycofanie z badania ze względu na zdarzenia niepożądane, preferencje pacjenta lub z innych powodów, badanie MERLIN-TIMI36.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ranolazyną vs placebo odnośnie częstości występowania następujących zdarzeń niepożądanych: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej lub rewaskularyzacji wieńcowej, udaru mózgu/przemijającego ataku niedokrwinnego, zdarzeń niepożądanych ogółem dla badania MARISA 500 mg b.i.d. oraz 1000 mg b.i.d., bólu głowy, zawrotów głowy dla badania MARISA 500 mg b.i.d., nudności dla

badania MARISA 500 mg b.i.d. oraz 1000 mg b.i.d., zapaść dla badania MARISA 500 mg b.i.d. oraz 1000 mg b.i.d., astenii dla badania MARISA 500 mg b.i.d. oraz 1000 mg b.i.d., blok AV I. stopnia, bradykardii zatokowej, dławicy piersiowej dla badania MARISA 500 mg b.i.d. oraz 1500 mg b.i.d., dodatkowych skurczów komorowych, drobnych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, hipoglikemii, kardiologicznych zdarzeń niepożądanych, niestabilnej dławicy piersiowej, niewydolności serca, objawowych udokumentowanych zaburzeń rytmu serca, obrzęków obwodowych, pocenia się dla badania MARISA 500 mg b.i.d. oraz 1000 mg b.i.d., tachykardii, tachykardii zatokowej, wielokształtnego częstoskurczu komorowego, udarów mózgu.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania ranolazyny (Ranexa) jako leku dodatkowego w leczeniu chorych ze stabilną dławicą piersiową spełniających warunki określone we wniosku w porównaniu do standardowej terapii.

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono w perspektywie NFZ i wspólnej w horyzoncie 1 roku. W analizie uwzględniono koszty ranolazyny oraz koszty procedur medycznych. Koszt dotychczas stosowanych leków nie jest kosztem różniącym, ponieważ ranolazyna jest stosowana jako lek dodatkowy do obecnie stosowanej standardowej terapii. Model przedstawiony przez wnioskodawcę ma postać drzewa decyzyjnego i jest adaptacją modelu opublikowanego w publikacji Lucioni 2009

W modelu przyjęto wyjściowe użyteczności dla każdego ze stopni ciężkości dławicy oraz spadek użyteczności związanych z hospitalizacją oraz koniecznością przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykazano, iż ranolazyna stosowana jako leczenie dodatkowe do dotychczasowego leczenia w porównaniu do standardowej terapii powoduje wzrost kosztów lecz jest bardziej skuteczna. Oszacowane wskaźniki ICUR wynoszą odpowiednio:

- w perspektywie NFZ: [redacted] PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz [redacted] PLN/QALY bez uwzględnienia RSS, oraz
- w perspektywie wspólnej: [redacted] PLN/QALYG z uwzględnieniem RSS oraz [redacted] PLN/QALYG bez uwzględnienia RSS,

ia są niższe od progu opłacalności kosztowej wynoszącego na dzień złożenia wniosku 111 381 PLN/QALYG. Ranolazyna dodana do dotychczasowego leczenia jest technologią opłacalną kosztowo w porównaniu standardowego leczenia.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym na dzień złożenia wniosku 111 381 zł oraz przy wartości ICUR wynoszącym na dzień zakończenia prac nad analizą 119 577 PLN (obliczenia własne Agencji), ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Ranexa dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych.

W ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy rozważano dwa scenariusze oraz przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości.

W wyniku przeprowadzenia analizy wrażliwości w scenariuszach A i B nie następuje zmiana wnioskowania odnośnie opłacalności ranolazyny w porównaniu do standardowego leczenia w żadnym z analizowanych wariantów, zarówno z jak i bez uwzględnienia RSS.

W wyniku przeprowadzonej przez wnioskodawcę probabilistycznej analizy wrażliwości (metoda Monte Carlo, 2000 powtórzeń) uzyskano następujące wyniki:

- dla wariantu bez uwzględnienia RSS: 95% przedziały ufności dla ICUR wyniosły w perspektywie NFZ [redacted] oraz w perspektywie wspólnej [redacted];
- dla wariantu z uwzględnieniem RSS – 95% przedziały ufności dla ICUR wyniosły w perspektywie NFZ [redacted] oraz w perspektywie wspólnej [redacted].

### Ograniczenia analizy i obliczenia własne Agencji

W wyniku przeprowadzenia oceny prawidłowości konstrukcji modelu nie zidentyfikowano błędów obliczeniowych. Agencja nie zidentyfikowała również błędów w opisie analizy wnioskodawcy. Należy jednak zaznaczyć, iż załączony do analizy ekonomicznej model nie pozwalał na dokładne prześledzenie wszystkich obliczeń wykonanych przez autorów analizy.

W wyniku obliczeń Agencji ceny hurtowej za DDD różnią się od podanych w analizie przez wnioskodawcę, a co za tym idzie, mogłyby prowadzić do wyboru innego opakowania wnioskowanego leku jako podstawy limitu. Jednakże, należy zauważyć, wybór opakowania 60 tabl. a 375 mg jako podstawy limitu jest

podejściem konserwatywnym, zawyżającym koszty refundacji wnioskowanego leku. Mając na uwadze powyższe oraz brak możliwości jednoznacznego rozstrzygnięcia w zakresie stosowania zapisów Ustawy o refundacji, dotyczących dokładności zaokrągleń wyników przyjmowanych do wyznaczania ceny hurtowej za DDD leku, Agencja uznała obliczenia wnioskodawcy za prawidłowe.

Agencja zidentyfikowała niezgodność w przyjętych częstościach ataków dławicy pomiędzy wartościami w analizie wnioskodawcy a odpowiadającymi im wartościami w publikacji Lucioni 2009. Agencja przeprowadziła obliczenia własne polegające na korekcie przyjętych parametrów. Korekta parametrów nie prowadziła do zmiany wnioskowania odnośnie opłacalności ranolazyny vs standardowe leczenie. Ceny progowe zbytu netto produktu leczniczego Ranexa z uwzględnieniem aktualnego na dzień zakończenia prac nad analizą progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN dla poszczególnych opakowań są wyższe od cen wnioskowanych.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.) - analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości leku nad technologią medyczną, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (tj. standardowa terapia bez ranolazyny).

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wnioskodawcy było wskazanie wpływu na budżet płatnika publicznego wprowadzenia refundacji ranolazyny stosowanej we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym u chorych z dławicą piersiową.

Oszacowanie wydatków oparto na danych dotyczących wielkości populacji docelowej, którą określono na podstawie ogólnopolskiego rejestru OZW w zakresie liczby NSTEMI i UA oraz stosowanej farmakoterapii. Wnioskodawca oszacował, iż wielkość populacji docelowej zgodna z wnioskiem dla RAN wyniesie 8 236 chorych rocznie.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym. Porównywano dwa scenariusze – istniejący, zakładający brak refundacji RAN oraz nowy zakładający objęcie refundacją leku Ranexa we wnioskowanym wskazaniu. Strukturę sprzedaży poszczególnych opakowań leku Ranexa określono na podstawie dostępnych danych z innych krajów europejskich o podobnym od Polski PKB per capita. Dane te posłużyły także do określenia dodatkowych wariantów analizy: maksymalnego oraz minimalnego.

W analizie wnioskodawcy jako koszty różniące uwzględniono wyłącznie koszty ranolazyny z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS. Koszty innych substancji czynnych, tj.: antagonistów kanałów wapniowych,  $\beta$ -blokerów, długodziałających azotanów nie są kosztami różniącymi (ranolazyna jest stosowana jako lek dodatkowy do standardowego leczenia). Również inne kategorie kosztów uwzględnione zostały jako koszty nieróżniące, w tym koszt hospitalizacji pacjentów oraz koszt stosowania nitrogliceryny – wg wnioskodawcy założenie konserwatywne.

Zgodnie z przedstawioną analizą objęcie refundacją leku Ranexa będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ na poziomie ok. ██████████ PLN w pierwszym roku i ok. ██████████ PLN w drugim roku w wariantcie z uwzględnieniem propozycji RSS dla leku Ranexa oraz odpowiednio bez uwzględnienia RSS ok. ██████████ PLN w pierwszym roku i ok. ██████████ PLN w drugim roku.

Obliczenia własne Agencji

Zgodnie z przedstawionymi obliczeniami, objęcie refundacją leku Ranexa, przy uwzględnieniu maksymalnej populacji wskazanej przez eksperta liczącej 40 000 chorych, będzie się wiązało ze wzrostem kosztów w perspektywie NFZ na poziomie ok. ██████████ PLN w pierwszym roku i ok. ██████████ PLN w drugim roku w wariantcie z uwzględnieniem propozycji RSS dla leku Ranexa oraz odpowiednio bez uwzględnienia RSS ok. ██████████ PLN w pierwszym roku i ok. ██████████ PLN w drugim roku.

<sup>6</sup> W nawiasach kwadratowych podano wyniki scenariuszy skrajnych.



---

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej oraz finansowanie w innych krajach**

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia pacjentów we wskazaniu: leczenie objawowe dorosłych pacjentów ze stabilną dławicą piersiową.

- 3 rekomendacje pozytywne: ESC 2013, ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS 2012, NICE 2011,
- 2 rekomendacje (SIGN 2007 i ESC 2006) zostały wydane przed zarejestrowaniem wnioskowanego leku w Unii Europejskiej (2008 r.).

Na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia oraz agencji HTA odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych, w tym:

- 4 rekomendacje pozytywne, które dotyczyły wnioskowanego wskazania (PTAC 2014 – z ograniczeniami, NHS 2013, HAS 2011, AWMSG 2010 – z ograniczeniami),
- 3 rekomendacje negatywne (SMC 2012, CVZ 2010, DHMA 2009).

## 12. Źródła

### 12.1. Piśmiennictwo

<b>ACCF/AHA/AC P/AATS/PCNA /SCAI/STS 2012</b>	Fihn S.D., Gardin J.M., et al. (2012). 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> (2012), 60(24):e44-164
<b>ASSOCIATE</b>	Tardif, J. C., P. Ponikowski, et al. (2009). Efficacy of the If Current Inhibitor Ivabradine in Patients with Chronic Stable Angina Receiving Beta-Blocker Therapy: A 4-Month, Randomized, Placebo-Controlled Trial. <i>European Heart Journal</i> 30(5): 540-548
	Tardif, J. C., P. Ponikowski, et al. (2013). Effects of Ivabradine in Patients with Stable Angina Receiving Beta-Blockers According to Baseline Heart Rate: An Analysis of the Associate Study. <i>International Journal of Cardiology</i> 168(2): 789-794.
	Riccioni G. (2013). The Benefits of Ivabradine Are Independent of Resting Heart Rate. <i>Future Cardiology</i> 9(3):313-315.
<b>AWMSG 2010</b>	All Wales Medicines Strategy Group, rekomendacja refundacyjna (2010), <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/723">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/723</a> ; ostatni dostęp: 2014.03.13
<b>Banon 2014</b>	Banon, D., K.B. Filion, et al. (2014). Usefulness of Ranolazine for the Treatment of Refractory Chronic Stable Angina Pectoris as Determined from Review of Randomized Controlled Trials. <i>American Journal of Cardiology</i> 113:1075-1082.
<b>BEAUTIFUL</b>	Ferrari, R. (2009). A Step Further with Ivabradine: Signify (Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease). <i>European Heart Journal, Supplement</i> 11(D):D19-D27.
	Fox, K., R. Ferrari, et al. (2008). The Beautiful Study: Randomized Trial of Ivabradine in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Left Ventricular Systolic Dysfunction - Baseline Characteristics of the Study Population. <i>Cardiology</i> 110(4):271-282.
	Fox, K., R. Ferrari, et al. (2006). Rationale and Design of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ivabradine in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Left Ventricular Systolic Dysfunction: The Morbidity-Mortality Evaluation of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Disease and Left Ventricular Dysfunction (Beautiful) Study. <i>American Heart Journal</i> 152(5):860-866.
	Fox, K., I. Ford, et al. (2009). Relationship between Ivabradine Treatment and Cardiovascular Outcomes in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Left Ventricular Systolic Dysfunction with Limiting Angina: A Subgroup Analysis of the Randomized, Controlled Beautiful Trial. <i>European Heart Journal</i> 30(19):2337-2345.
	Cortada, J. B. and A. Varela (2009). Role of Heart Rate in Cardiovascular Diseases: How the Results of the Beautiful Study Change Clinical Practice. <i>American Journal of Cardiovascular Drugs</i> 9(SUPPL 1):9-12.
	Danchin, N. (2009). Impact of a Pure Reduction in Heart Rate for the Treatment of Left Ventricular Dysfunction: Clinical Benefits of Ivabradine in the Beautiful Trial. <i>Therapie</i> 64(2):111-114.
	Steg, P. G. (2010). What Is the Role of Increased Heart Rate in Stable Coronary Artery Disease? <i>Dialogues in Cardiovascular Medicine</i> 15(3):193-202.
	Fox K., Ford I., et al. (2008). Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 372: 807-16.
	<b>Brorsson 2002</b>
<b>CARISA</b>	Chaitman, B.R., C.J. Pepine, et al. (2004). Effects of Ranolazine with Atenolol, Amlodipine, or Diltiazem on Exercise Tolerance and Angina Frequency in Patients with Severe Chronic Angina: A Randomized Controlled Trial. <i>Journal of the American Medical Association</i> , 291(3):309-316.
	Chaitman, B.R., C.J. Pepine, et al. (2004). Trial finds ranolazine increases exercise tolerance in people with severe angina receiving atenolol, amlodipine or diltiazem. <i>Evidence-based Cardiovascular Medicine</i> 8(2):131-134.
	Sendon, J.L., S. Lee, et al. (2012). Effects of ranolazine on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina receiving maximally-tolerated background therapy: Analysis from the Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina (CARISA) randomized trial. <i>European Journal of Preventive Cardiology</i> 19(5):952-959.
	Timmis, A.D., B.R. Chaitman, et al. (2006). Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA(1c) in patients with chronic angina and diabetes. <i>European Heart Journal</i> 27(1):42-48.
<b>Chrysant 1993</b>	Chrysant, S. G., S. P. Glasser, et al. (1993). Efficacy and Safety of Extended-Release Iso-sorbide Mononitrate for Stable Effort Angina Pectoris. <i>The American journal of cardiology</i> 72:1249-1256.
<b>CVZ 2010</b>	College voor Zorgverzekeringen, rekomendacja refundacyjna (2010), <a href="https://www.cvz.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2010/1006-ranolazine-ranexa/1006-ranolazine-ranexa/ranolazine+%28Ranexa%29.pdf">https://www.cvz.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2010/1006-ranolazine-ranexa/1006-ranolazine-ranexa/ranolazine+%28Ranexa%29.pdf</a> ; ostatni dostęp: 2014.03.13
<b>Danchin 2011</b>	Danchin, N., M. Marzilli, et al. (2011). Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: A network meta-analysis. <i>Cardiology</i> 120(2):59-72.
<b>DHMA 2009</b>	Danish Health and Medicines Authority, rekomendacja refundacyjna (2009), <a href="https://sundhedsstyrelsen.dk/da/medicin/regulering/godkendelse-af-medicin/laegemidler-med-risikostyringsprogrammer">https://sundhedsstyrelsen.dk/da/medicin/regulering/godkendelse-af-medicin/laegemidler-med-risikostyringsprogrammer</a> ; ostatni dostęp: 2014.03.13
<b>ESC 2013</b>	Montalescot G., Sechtem U., et al. (2013). 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease <i>The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology</i> . <i>European Heart Journal</i> 34:2949-3003

<b>ERICA</b>	Stone, P.H., N.A. Gratsiansky, et al. (2006). Antianginal Efficacy of Ranolazine When Added to Treatment With Amlodipine. The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) Trial. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 48(3):566-575.
<b>Etemad 2005</b>	Etemad L.R., McCollam „Total first-year costs of acute coronary syndrome in a managed care setting”, <i>J Manag Care Pharm</i> , 2005, 11, 300-306
<b>Griffin 2007</b>	Griffin SC, Barber JA, Manca A, Sculpher MJ, Thompson SG, Buxton MJ, Heming-way H. “Cost effectiveness of clinically appropriate decisions on alternative treatments for angina pectoris: prospective observational study”, <i>BMJ</i> , doi:10.1136/bmj.39129.442164.55
<b>HAS 2011</b>	Haute Autorité de Santé, rekomendacja refundacyjna (2009), <a href="http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_883290/fr/ranexa?xtmc=&amp;xtcr=3">http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_883290/fr/ranexa?xtmc=&amp;xtcr=3</a> ; ostatni dostęp: 2014.03.13
<b>Hildago-Vega 2013</b>	Hidalgo-Vega A., Ramos-Gofñi J.M., et al. “Cost-utility of ranolazine for the symptomatic treatment of patients with chronic angina pectoris in Spain.”, <i>The Euro-pean Journal of Health Economics</i> , 2013, DOI 10.1007/s10198-013-0534-8
<b>Kohn 2014</b>	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”, <i>Ameri-can Journal of Cardiology</i> , 2014, w druku
<b>Lenzen 2006</b>	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”, <i>European Journal of Cardiovascular Nursing</i> , 2006, 5(2):115-21
<b>Levy 1995</b>	Levy, S. (1995). Value of the Combination of Trimetazidine (Vastarel 20 Mg) and Diltiazem (Tildiem 60 Mg) in Stable Exertional Angina. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study. <i>Annales de Cardiologie et d'Angiologie</i> 44(4):203-212. Levy, S. (1995). Combination Therapy of Trimetazidine with Diltiazem in Patients with Coronary Artery Disease. <i>American Journal of Cardiology</i> 76(6):12B-16B.
<b>Longworth 2005</b>	Longworth L, Buxton MJ, Sculpher M, Smith DH. “Estimating utility data from clinical indicators for patients with stable angina”, <i>Eur J Health Econ</i> 6:347-353, 2005.
<b>Loponen 2009</b>	Loponen P., Luther M., et al. “HRQoL after coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention for stable angina.”, <i>Scandinavian Cardiovascular Journal</i> , 2009, 43(2):94-9.
<b>Lucioni 2009</b>	Lucioni C., Mazzi S., „Una valutazione economica di ranolazina add-on nel trattamento dell'angina stabile cronica”, <i>Pharmacoeconomics – Italian Research Articles</i> , 2009, 11 (3), 141-152 (w tłumaczeniu na angielski otrzymanym od Zamawiającego);
<b>Manchanda 1997</b>	Manchanda, S. C. and S. Krishnaswami (1997). Combination Treatment with Trimetazidine and Diltiazem in Stable Angina Pectoris. <i>Heart</i> 78(4):353-357.
<b>Manchanda 2003</b>	Manchanda, S. C. (2003). Treatment of Stable Angina with Low Dose Diltiazem in Combination with the Metabolic Agent Trimetazidine. <i>International Journal of Cardiology</i> 88(1):83-89.
<b>MARISA</b>	Chaitman, B.R., S.L. Skettino, et al. (2004). Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 43(8):1375-1382. Stone, P.H., B.R. Chaitman, et al. (2010). The anti-ischemic mechanism of action of ranolazine in stable ischemic heart disease. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 56(12):934-942.
<b>Marrs 2010</b>	Marrs, J.C. and W.T> Kramek (2010). Ranolazine's Role in the Treatment of Chronic Stable Angina. <i>Journal of Pharmacy Technology</i> 26:71-6.
<b>Mehta 2011</b>	Mehta, P.K., P. Goykhman, Thomson L.E.J., et al. (2011). Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. <i>JACC: Cardiovascular Imaging</i> 4(5):514-522.
<b>MERLIN-TIMI36</b>	Arnold, S.V., D.A. Morrow, et al. (2008). Effects of ranolazine on disease-specific health status and quality of life among patients with acute coronary syndromes: results from the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. <i>Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes</i> 1(2):107-15. Arnold, S.V., D.A. Morrow, et al. (2009). Economic impact of angina after an acute coronary syndrome: insights from the MERLIN-TIMI 36 trial. <i>Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes</i> 2(4):344-53. Bonaca, M., B. Scirica, et al. (2010). Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 55(19):2118-24. Bonaca, M.P., B.M. Scirica, et al. (2012). Prospective evaluation of pregnancy-associated plasma protein-a and outcomes in patients with acute coronary syndromes. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 60(4):332-8. Chisholm, J.W., A.B. Goldfine, et al. (2010). Effect of ranolazine on A1C and glucose levels in hyperglycemic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. <i>Diabetes Care</i> 33(6):1163-1168. Harkness, J.R., D.A. Morrow, et al. (2011). Myocardial ischemia and ventricular tachycardia on continuous electrocardiographic monitoring and risk of cardiovascular outcomes after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (from the MERLIN-TIMI 36 Trial). <i>American Journal of Cardiology</i> 108(10):1373-81. Kadokia, M.B., C.S. Fox, et al. (2011). Central obesity and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome: Observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. <i>Heart</i> 97(21):1782-1787. Kohli, P., M.P. Bonaca, et al. (2012). Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. <i>Clinical Chemistry</i> 58(1):257-66. Karwatowska-Prokopczuk, E., W. Wang, et al. (2013). The risk of sudden cardiac death in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome and prolonged QTc interval: effect of ranolazine. <i>Europace</i> 15(3):429-36. Mega, J.L., J.S. Hochman, et al. (2010). Clinical features and outcomes of women with unstable ischemic heart disease: Observations from metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndromes-thrombolysis in myocardial infarction 36 (MERLIN-TIMI 36). <i>Circulation</i> 121(16):1809-1817. Melloni, C. and L.K. Newby (2008). Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes (MERLIN-TIMI-36) study. <i>Expert Review of Cardiovascular Therapy</i> 6(1):9-16. Morrow, D.A. B.M. Scirica, et al. (2006). Evaluation of a novel anti-ischemic agent in acute coronary syndromes: Design and rationale for the Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndromes (MERLIN)-TIMI 36 Trial. <i>American Heart Journal</i> 152(2):400-408. Morrow, D.A., B.M. Scirica, et al. (2006). Evaluation of a novel anti-ischemic agent in acute coronary syndromes: Design and rationale for the Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute

	coronary syndromes (MERLIN)-TIMI 36 trial. American Heart Journal 151(6):1186.e1-1186.e9
	Morrow, D.A., B.M. Scirica, et al. (2007). Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: The MERLIN-TIMI 36 randomized trial. Journal of the American Medical Association 297(16):1775-1783.
	Morrow, D.A., B.M. Scirica, et al. (2009). Evaluation of the Glycometabolic Effects of Ranolazine in Patients With and Without Diabetes Mellitus in the MERLIN-TIMI 36 Ran-domized Controlled Trial. Circulation 119(15):2032-2039
	Morrow, D.A., B.M. Scirica, et al. (2010). B-Type Natriuretic Peptide and the Effect of Ranolazine in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. Ob-servations From the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Is-chemia in Non-ST Elevation Acute Coronary-Thrombolysis In Myocardial InfaRcTion 36) Trial. Journal of the American College of Cardiology 55(12):1189-1196.
	Rhee, J.W., S.D. Wiviott, et al. (2014). Clinical Features, Use of Evidence-Based Therapies, and Cardiovascular Outcomes Among Patients With Chronic Kidney Disease Following Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. Clinical Cardiology (in press).
	Scirica, B.M., D.A. Morrow, et al. (2007). Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Throm-bolysis in Myocardial InfaRcTion 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. Circu-lation 116(15):1647-52.
	Scirica, B.M. and C.R. Conti (2008). MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. ACC Cardiosource Review Journal 17(1):36.
	Scirica, B.M., D.A. Morrow, et al. (2009). Ischemia Detected on Continuous Electrocardiogr-aphy After Acute Coronary Syndrome. Observations From the MERLIN-TIMI 36 (Metabol-ic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syn-drome-Thrombolysis In Myocardial InfaRcTion 36) Trial. Journal of the American College of Cardiology 53(16):1411-1421.
	Scirica, B.M., E. Braunwald, et al. (2010). Relationship between nonsustained ventricular tachycardia after non-ST-elevation acute coronary syndrome and sudden cardiac death: observations from the metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infaRcTion 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. Circulation 122(5):455-62.
	Scirica, B.M., M.S. Sabatine, et al. (2011). Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. European Heart Journal 32(6):697-705.
	Syed, Z., C.M. Stultz, et al. (2011). Computationally generated cardiac biomarkers for risk stratification after acute coronary syndrome. Science Translational Medicine 3(102):102ra95.
	Wilson, S.R., B.M. Scirica, et al. (2009). Efficacy of Ranolazine in Patients With Chronic Angina. Observations From the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Eleva-tion Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. Journal of the American College of Cardiology 53(17):1510-1516.
<b>Morrow 2007</b>	Morrow D.A., Scirica B.M., Karwowska-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
<b>Nash 2008</b>	Nash, D.T. and S.D. Nash (2008). Ranolazine for chronic stable angina. The Lancet 372(9646):1335-1341.
<b>NHS 2013</b>	National Institute for Health and Care Excellence (2011). Stable Angina. <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13549/55657/55657.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13549/55657/55657.pdf</a> ; ostatni do-step: 2014.03.13
<b>NICE 2011</b>	National Institute for Health and Care Excellence (2011). Stable Angina. <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13549/55657/55657.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13549/55657/55657.pdf</a> ; ostatni do-step: 2014.03.13
<b>Pepine 1999</b>	Pepine, C.J., A.A. Wolff, et al. (1999). A controlled trial with a novel anti-Ischemic agent, ranolazine, in chronic stable angina pectoris that is responsive to conventional antianginal Agents. American Journal of Cardiology 84(1):46-50.
<b>Rich 2007</b>	Rich, M.W., M. Crager, et al. (2007). Safety and efficacy of extended-release ranolazine in patients aged 70 years or older with chronic stable angina pectoris. The American Journal of Geriatric Cardiology 16(4):216-21.
<b>ROLE</b>	Koren, M.J., M.R. Crager, et al. (2007). Long-term safety of a novel antianginal agent in patients with severe chronic stable angina: the Ranolazine Open Label Experience (ROLE). Journal of the American College of Cardiology 49(10):1027-34.
<b>Sellier 2003</b>	Sellier, P. and J. P. Broustet (2003). Assessment of Anti-Ischemic and Antianginal Effect at Trough Plasma Concentration and Safety to Trimetazidine Mr 35mg in Patients with Stable Angina Pectoris: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. American Journal of Cardiovascular Drugs 3(5):361-369.
<b>Siddiqui 2006</b>	Siddiqui, M.A.A. and S.J. Keam (2006). Ranolazine: A review of its use in chronic stable angina pectoris. Drugs 66(5):693-710.
<b>SIGN 2007</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2007). <i>Management of stable angina. A national clinical guideline.</i> <a href="http://www.sign.ac.uk/pdf/sign96.pdf">http://www.sign.ac.uk/pdf/sign96.pdf</a> ; ostatni dostep: 2014.03.13
<b>SMC 2007</b>	Scottish Medicines Consortium, rekomendacja refundacyjna (2012), <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/565_09_ranolazine_3">http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/565_09_ranolazine_3</a> Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej. Analiza problemu decyzyjnego. 56/56 75mg_500mg_and_750mg_tablets__Ranexa_/ranolazine_Ranexa_Independent_Review_Panel; ostatni dostep: 2014.03.13;
<b>Spertus 2002</b>	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 ar-tery disease”, <i>J Am Coll Cardiol</i> , 1995, 25, 333-341

<b>Szczeklik 2013</b>	Interna Szczeklik. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2013
<b>TERISA</b>	Kosiborod, M., S.V. Arnold, et al. (2013). Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: Results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects with Chronic Stable Angina). <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 61(20):2038-2045.
<b>TRIMPOL II</b>	Szwed, H., Z. Sadowski, et al. (2001). Combination Treatment in Stable Effort Angina Using Trimetazidine and Metoprolol: Results of a Randomized, Double-Blind, Multicentre Study (Trimpol II). <i>European Heart Journal</i> 22(24):2267-2274
	Ruzylo, W., H. Szwed, et al. (2004). Efficacy of Trimetazidine in Patients with Recurrent Angina: A Subgroup Analysis of the Trimpol II Study. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 20(9):1447-1454.
<b>VASCO</b>	Szwed, H. (2004). Clinical Benefits of Trimetazidine in Patients with Recurrent Angina. <i>Coronary Artery Disease</i> 15(SUPPL. 1):S17-S21.
	Vitale, C., I. Spoletini, et al. (2013). Efficacy of Trimetazidine on Functional Capacity in Symptomatic Patients with Stable Exertional Angina - the Vasco-Angina Study. <i>International Journal of Cardiology</i> 168(2):1078-1081.
<b>Villano 2013</b>	Danchin, N., M. Marzilli, et al. (2011). Efficacy Comparison of Trimetazidine with Therapeutic Alternatives in Stable Angina Pectoris: A Network Meta-Analysis. <i>Cardiology</i> 120:59-72.
<b>Villano 2013</b>	Villano, A., A. Di Franco, et al. (2013). Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. <i>American Journal of Cardiology</i> 112(1):8-13.
	Vitale, C., M. Wajngaten, et al. (2004). Trimetazidine Improves Left Ventricular Function and Quality of Life in Elderly Patients with Coronary Artery Disease. <i>European Heart Journal</i> 25(20):1814-1821.
<b>Vitale 2004</b>	Marazzi, G., O. Gebara, et al. (2009). Effect of Trimetazidine on Quality of Life in Elderly Patients with Ischemic Dilated Cardiomyopathy. <i>Advances in Therapy</i> 26(4):455-461.
<b>Wong 1990</b>	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", <i>Annals of Internal Medicine</i> , 1990, 113 (11), 852-71

### 13. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej, Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2014;
- Zal. 2. [REDACTED] Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej, Analiza skuteczności klinicznej, Warszawa 2014;
- Zal. 3. [REDACTED] Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej, Analiza ekonomiczna, Warszawa 2014;
- Zal. 4. [REDACTED] Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej, Analiza wpływu na budżet, Warszawa 2014;
- Zal. 5. [REDACTED] Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej, Analiza racjonalizacyjna, Warszawa 2014.