

ANALIZA EKONOMICZNA

ALIROKUMAB (PRALUENT®) W LECZENIU HETEROZYGOTYCZNEJ POSTACI HIPERCHOLESTEROLEMII RODZINNEJ

Wersja 2.0



Analiza stanowi adaptację analizy ekonomicznej *Markov Model for Cost-Effectiveness Analysis of Alirocumab* opracowanej na zlecenie firmy Sanofi / Regeneron.

Dostosowanie modelu do warunków polskich zostało opracowane przez:

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 02.06.2017

W dniu 12 grudnia 2017 roku analizę uzupełniono o kwestie wskazane w ramach procesu oceny spełnienia minimalnych wymagań dla analiz HTA. Dokument otrzymał wtedy numer wersji 2.0.

Zgodnie z prośbą AOTMiT, wyniki analizy zostały zaprezentowane przy uwzględnieniu prognozy opłacalności w wysokości 134 514 zł, który obowiązuje od 31.10.2017 roku.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Sanofi-Aventis sp. z o. o.

ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE.....	8
1. WPROWADZENIE	12
1.1. Cel.....	12
1.2. Problem zdrowotny	13
1.3. Interwencja oceniana	15
1.4. Komparatory.....	15
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	16
1.5.1. Podsumowanie wyników analizy klinicznej	16
1.5.2. Sposób kalkulacji urzędowej ceny zbytu leku	16
2. METODYKA	17
2.1. Technika analityczna.....	17
2.2. Struktura modelu.....	18
2.3. Populacja docelowa	20
2.4. Porównywane interwencje	21
2.5. Perspektywa analizy	23
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	23
2.7. Efekty zdrowotne.....	23
2.8. Koszty.....	25
2.9. ██████████	25
2.10. Dyskontowanie.....	25
2.11. Korekta połowy cyklu	26
2.12. Próg opłacalności	26
2.13. Analiza wrażliwości	26
3. DANE ŹRÓDŁOWE	29
3.1. Charakterystyka początkowa populacji.....	29
3.2. Efektywność interwencji.....	30
3.3. Dyskontynuacja leczenia.....	35
3.4. Prawdopodobieństwa zdarzeń sercowo-naczyniowych.....	36
3.4.1. Bazowe prawdopodobieństwa roczne CVE dla populacji uwzględnionych w analizie	36
3.4.2. Bazowe roczne prawdopodobieństwa CVE dla stanów zdrowia po CVE	38

3.4.3.	Zależność pomiędzy redukcją poziomu LDL-C a redukcją zdarzeń sercowo-naczyniowych.....	40
3.4.4.	Zmiana ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych związana z wiekiem.....	42
3.5.	Śmiertelność	43
3.5.1.	Śmiertelność związana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.....	43
3.5.2.	Śmiertelność niezwiązana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.....	43
3.6.	Użyteczności stanów zdrowia	45
3.6.1.	Wprowadzenie	45
3.6.2.	Użyteczności skorygowane o wiek.....	47
3.6.3.	Bazowe wartości użyteczności.....	48
3.6.4.	Spadek użyteczności związany z wystąpieniem CVE.....	49
3.7.	Koszty.....	51
3.7.1.	Wprowadzenie	51
3.7.2.	Koszty interwencji	52
3.7.3.	Monitorowanie leczenia chorych na hipercholesterolemię	55
3.7.4.	Choroby układu krążenia (zawał serca, niestabilna dusznica bolesna wymagająca hospitalizacji)	57
3.7.5.	Udar mózgu	70
3.7.6.	Rewaskularyzacja	77
3.7.7.	Podsumowanie kosztów dla stanów uwzględnionych w modelu	77
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU	79
4.1.	Założenia.....	79
4.2.	Zasada działania	80
4.3.	Opcje modelu	81
5.	WYNIKI.....	84
5.1.	Wyniki kliniczne.....	84
5.1.1.	Wyniki dla populacji z prewencją pierwotną HeFH.....	84
5.1.2.	Wyniki dla populacji z prewencją wtórną HeFH	85
5.2.	Wyniki ekonomiczne	86
5.2.1.	Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	86
5.2.2.	Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	91
5.3.	Analiza probabilistyczna.....	96
5.3.1.	Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	96
5.3.2.	Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	111
6.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	128
6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	128

6.2. Wyniki.....	128
6.2.1. Z uwzględnieniem RSS.....	128
6.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	134
6.3. Analiza progowa dla redukcji liczby zabiegów aferezy LDL	139
7. WALIDACJA.....	143
7.1. Walidacja wewnętrzna	143
7.2. Walidacja konwergencji.....	143
7.3. Walidacja zewnętrzna	145
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	147
9. OGRANICZENIA.....	150
10. DYSKUSJA	152
11. BIBLIOGRAFIA	155
12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	165
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	170
ANEKS A.	173
A.1. Strategie wyszukiwania.....	173
A.1.1. Analizy ekonomiczne	173
A.1.2. Użyteczności	175
A.2. Parametry modelu.....	182
A.3. Koszty jednostkowe leków	183
A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne	197

INDEKS SKRÓTÓW

ACS	Ostry zespół wieńcowy (<i>Acute Coronary Syndrome</i>)
ALI	Alirokumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CVE	Zdarzenie sercowo-naczyniowe (<i>Cardiovascular Event</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
EZE	Ezetymib
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HeFH	Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (<i>Heterozygous Familial Hypercholesterolemia</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IS	Niedokrwienny udar mózgu (<i>Ischemic Stroke</i>)
LDD	Limitowa dawka dobową (<i>Limited daily dose</i>)
LLT	Terapia hipolipemizująca (<i>Lipid-Lowering Therapy</i>)
LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

- PL** Program Lekowy
- QALY** Lata życia skorygowane jakością
(*Quality-Adjusted Life Years*)
- RCT** Randomizowane badanie kliniczne
(*Randomized Controlled Trial*)
- RR** Ryzyko względne
(*Relative Risk*)



STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności alirokumabu (Praluent®) stosowanego w ramach programu lekowego w podaniu podskórnym w dawce 150 mg co dwa tygodnie (Q2W), [REDACTED]

■ Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki w dożywnym horyzoncie czasowym. Opłacalność interwencji określono w oparciu o dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny model *Markov Model for Cost-Effectiveness Analysis of Alirocumab*, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w wybranym horyzoncie czasowym. Populację docelową analizy [REDACTED]

Komparatorem alirokumabu (ALI) uwzględnionym w analizie są dotychczasowe sposoby postępowania w terapii HeFH (dalej nazywane terapią podstawową). W analizie przeprowadzono dwa różne porównania dla alirokumabu stosowanego wśród osób spełniających kryteria populacji docelowej, w zależności od tego, czy pacjenci stosują zabiegi LDL-aferezy. W przypadku gdy pacjenci stosują LDL-aferezę, terapią podstawową jest optymalna terapia LLT (składająca się ze statyn w maksymalnych tolerowanych dawkach stosowanych w skojarzeniu z EZE) w skojarzeniu z okresowymi zabiegami LDL-aferezy. W sytuacji, gdy chorzy nie stosują zabiegów LDL-aferezy, terapię podstawową stanowi wyłącznie optymalna terapia LLT. [REDACTED]

[REDACTED] Efektywność uwzględnionych interwencji oparto na badaniach włączonych do analizy klinicznej [REDACTED]. W przypadku pacjentów stosujących LDL-aferezę efektywność porównywanych interwencji oszacowano na podstawie badania klinicznego ODDYSEY-ESCAPE [1], natomiast dla pacjentów niestosujących LDL-aferezy na podstawie badań ODDYSEY HIGH, LONG TERM, FH I i FH II. Skuteczność alirokumabu określono w oparciu o redukcję stężenia LDL-C. Dodatkowo w przypadku porównania z terapią podstawową uwzględniającą zabiegi LDL-aferezy uwzględniono również redukcję liczby zabiegów LDL-aferezy. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnione w analizie zależy od poziomu LDL-C (bazowego oraz zmiany

spowodowanej leczeniem). Dane dotyczące ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od poziomu LDL-C określono w oparciu o wyniki metaanalizy CTT 2015, uwzględniającej badania kliniczne oceniające efektywność statyn w populacji pacjentów z hipercholesterolemią.

W modelu uwzględniono użyteczności stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny. Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz dane wykorzystane w modelu oryginalnym. W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty monitorowania leczenia, koszty terapii podstawowej, koszty leczenia niedokrwiennej udaru mózgu, koszty leczenia ostrych zespołów wieńcowych, koszty rewaskularyzacji oraz koszty zgonów spowodowanych zdarzeniem sercowym.

W analizie oszacowano uzyskane efekty zdrowotne (w postaci lat życia skorygowanych jakością – QALY) dla interwencji i komparatorów, a także wyznaczono wyniki inkrementalne. Wnioskowanie analizy oparto o otrzymane inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), na podstawie których wyznaczono również cenę progową dla alirokumabu.

W celu oceny niepewności wyników otrzymanych w ramach przeprowadzonej analizy deterministycznej wykonano jednokierunkowe analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, na podstawie której oszacowano przedziały ufności dla wyników analizy wraz z prawdopodobieństwem opłacalności interwencji.

■ Wyniki

[Redacted content]

Podsumowanie oceny ekonomicznej przy uwzględnieniu RSS

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie oceny ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

■ Wnioski końcowe

[Redacted text]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności alirokumabu (Praluent®) stosowanego w ramach programu lekowego w podaniu podskórnym w dawce 150 mg co dwa tygodnie (Q2W), [REDACTED]

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

Definicja populacji docelowej obejmuje łączne spełnienie następujących warunków:

- wiek 18 lat i powyżej,

W dalszych etapach niniejszej analizy, populacja osób spełniająca kryteria kwalifikacji do programu lekowego [3] [REDACTED]

Interwencja

Alirokumab (ALI) w dawce 150 mg co dwa tygodnie podawany w ramach programu lekowego.

Komparatory

Terapia podstawowa rozumiana jako interwencja dodana do terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem:

- statyn w połączeniu z ezetymibem, lub
- LDL-aferezy w skojarzeniu z farmakoterapią.

Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia rodzinna (kod ICD10 E78.01) jest dziedziczną postacią dyslipidemii. Cechuje się podwyższonym stężeniem lipoprotein niskiej gęstości (LDL-C) w surowicy, co prowadzi do odkładania się płytek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, w konsekwencji zwiększając ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (CVD, *cardiovascular disease*). Według europejskich towarzystw ESC/EAS 2016 u zdrowego pacjenta za nieprawidłowe uznaje się stężenie LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l (≥ 115 mg/dl) i/lub stężenie cholesterolu całkowitego (TC) $\geq 5,0$ mmol/l (≥ 190 mg/dl). [4]

Hipercholesterolemia rodzinna (*ang. familial hypercholesterolemia*, FH) [kod ICD10: E78.01] jest jedną z najczęściej występujących chorób monogenowych. Najczęstsze mutacje prowadzące do rozwoju choroby to mutacje autosomalne dominujące wiążące się z nieprawidłowościami w obrębie jednego z następujących genów:

- LDLR – gen receptora LDL,
- APOB – gen apolipoproteiny B,

- PCSK9 – gen konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typ 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin 9*).

Mutacja w obrębie genu LDLR zaburza budowę i/lub funkcję receptorów LDL, co prowadzi do obniżenia ich aktywności. Mutacja w obrębie genu APOB prowadzi do słabszego przyłączenia się apolipoproteiny B do receptora LDL. Powoduje to zmniejszenie powinowactwa cząsteczek LDL-C do tego receptora, a w konsekwencji wzrost stężenia tej frakcji cholesterolu w osoczu. Z kolei mutacja w obrębie PCSK9 powoduje zwiększenie aktywności kodowanego przez nie białka, które prowadzi do rozpadu receptorów LDL-C w wątrobie i tym samym zwiększenia stężenia LDL-C w osoczu. Szacuje się, iż w około 40% przypadków rodzinnej hipercholesterolemia nie można powiązać z mutacją któregośkolwiek z 3 wymienionych wyżej genów, dlatego też negatywny wynik testu genetycznego nie może być podstawą wykluczenia choroby. [5] Osoby z rodzinnymi zaburzeniami lipidowymi należą do grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular*). [4]

W ramach FH rozpoznaje się:

- **postać homozygotyczną** (ang. *homozygous familial hypercholesterolemia*, hoFH) - dziedziczenie zmutowanego genu następuje po obojgu rodzicach. W przypadku mutacji genów LDLR u pacjenta występuje praktyczny zanik funkcji receptora LDL w wątrobie i bardzo wysokie stężenia LDL-C i TC, co prowadzi do powstawania blaszek miażdżycowych już we wczesnym dzieciństwie. Objawy choroby niedokrwiennej serca (inaczej wieńcowej, ang. *coronary heart disease*, CHD) pojawiają się średnio już w 3 dekadzie życia; [6]
- **postać heterozygotyczną** (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*, HeFH) - dziedziczenie zmutowanego genu następuje tylko po jednym z rodziców. Stężenie LDL-C jest niższe niż w przypadku hoFH i waha się przeważnie w zakresie między 200 a 400 mg/dl. CHD; rozwija się w 4. lub 5. dekadzie życia u mężczyzn, a u kobiet średnio 10 lat później. W niektórych przypadkach obserwuje się również zwiększenie stężenia trójglicerydów (TG). [5, 6]

Pacjenci z HeFH na początkowym etapie rozwoju choroby nie doświadczają dyskomfortu związanego z podwyższonym stężeniem LDL-C. Zbyt późno zdiagnozowana lub nieleczona FH prowadzi natomiast do odkładania się LDL-C w tkankach, co powoduje wystąpienie charakterystycznych objawów zewnętrznych tj. rąbka starczego rogówki oraz żółtaków (płaskich powiek, ścięgna Achillesa, guzkowatych lub wyniosłych skórnych, zwykle występujących na wyprostnych powierzchniach stawów kolanowych i łokciowych). [5, 7–9] Wysokie stężenie aterogennych frakcji lipidowych w osoczu, w tym LDL-C, jest głównym czynnikiem inicjującym uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju zmian miażdżycowych [10], a w dalszej kolejności do przedwczesnej choroby wieńcowej [11], chorób tętnic obwodowych [12] i chorób zastawek (szczególnie stenozy aortalnej) [13].

Celem leczenia HeFH jest obniżenie stężenia LDL-C do poziomu, który w konsekwencji pozwoliłby obniżyć ryzyko CV. U chorych z bardzo dużym ryzykiem CV (m.in. pacjenci z HeFH, u których rozpoznano CVD) docelowe stężenie LDL-C wynosi <70 mg/dl. Alternatywnie w przypadku trudności

z osiągnięciem wyznaczonego celu terapeutycznego należy dążyć do $\geq 50\%$ redukcji LDL-C w stosunku do wartości początkowych. U pacjentów z dużym ryzykiem CV (m.in. pozostali chorzy z HeFH) stężenie LDL-C powinno utrzymywać się na poziomie nie przekraczającym 100 mg/dl. [4, 14]

1.3. Interwencja oceniana

Praluent® jest lekiem stosowanym w leczeniu dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną) lub dyslipidemią mieszaną.

Lek ten należy stosować jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi, u pacjentów, u których nie osiąga się celu terapeutycznego, pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn; lub
- w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami LLT u pacjentów nietolerujących statyn, lub u których ich stosowanie jest niewskazane. [15]

Początkowa dawka alirokumabu uzależniona jest od oczekiwanej wielkości redukcji stężenia LDL-C i wynosi 75 mg lub 150 mg podawanego przeskórnie co 2 tygodnie. Jednocześnie, po ustabilizowaniu się stałego stężenia LDL-C, pacjentów należy leczyć najmniejszą dawką niezbędną do uzyskania oczekiwanego poziomu cholesterolu. Leczenie alirokumabem prowadzi się przez całe życie pacjenta.

Alirokumab (produkt leczniczy Praluent®) otrzymał w dniu 23 września 2015 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [15].

Aktualnie produkt leczniczy Praluent® nie jest finansowany ze środków publicznych w żadnym z możliwych wskazań.

Firma Sanofi ubiega się o finansowanie produktu Praluent® w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów chorych na heterozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną [REDACTED]

1.4. Komparatory

Aktualnie w Polsce brak jest alternatywnego sposobu postępowania finansowanego ze środków publicznych pozwalającego na obniżenie poziomu LDL-C w przypadku niezadawalającego efektu terapeutycznego terapii LLT i/lub zabiegów LDL-aferezy. W związku z tym komparatorem w analizie jest terapia podstawowa, rozumiana jako optymalna terapia LLT lub optymalna terapia LLT połączona z zabiegami LDL-aferezy. Aktualnie w Polsce leki hipolipemizujące finansowane ze środków publicznych obejmują statyny oraz ezetymib.

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

1.5.1. Podsumowanie wyników analizy klinicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej [16], w której przeprowadzono systematyczny przegląd randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Wyniki AK wskazują, że stosowanie ALI dodanego do terapii podstawowej w porównaniu z terapią podstawową wiąże się ze zwiększoną redukcją poziomu LDL-C. Zmniejszenie poziomu LDL-C u pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną powoduje, że spada ryzyko wystąpienia groźnych dla zdrowia i życia chorych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca czy niedokrwienny udar mózgu [16]. Jednocześnie zmniejszenie liczby wykonywanych kosztownych zabiegów LDL-aferezy wiąże się z redukcją wydatków płatnika publicznego na leczenie chorych z hipercholesterolemią, jak również przekłada się na komfort życia chorych.

Ze względu na wykazane istotne statystycznie różnice w efektywności analizowanych interwencji, w celu zobrazowania wpływu tych różnic na wyniki końcowe zdecydowano o wykonaniu analizy kosztów-użyteczności. Powyższe podejście umożliwia skumulowanie danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa analizowanych technologii we wskaźniki – lata życia oraz lata życia skorygowane jakością, których oszacowanie pozwalają na ocenę opłacalności wnioskowanej interwencji. Wnioskowanie w niniejszej analizie oparto na inkrementalnym współczynniku kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*).

1.5.2. Sposób kalkulacji urzędowej ceny zbytu leku

Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki przedstawione w formie inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (gdzie efektywność mierzono za pomocą zyskanych lat życia oraz zyskanych lat życia skorygowanych o jakość). W analizie nie wyznaczono współczynników kosztów-efektywności dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalne, gdyż w analizie klinicznej odnaleziono randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące technologię ocenianą z technologiami alternatywnymi wskazujące na wyższość alirokumabu nad terapią podstawową. [16]

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż zgon.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [17], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

2.2. Struktura modelu

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model otrzymany od Podmiotu Odpowiedzialnego (*Markov Model for Cost-Effectiveness Analysis of Alirocumab*). Model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności dla różnych pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych subpopulacji pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w zależności od dotychczasowej historii choroby, dla porównania alirokumabu z terapią podstawową. [REDACTED]

Adaptacja modelu polegała na wprowadzeniu do modelu danych wejściowych odpowiadających warunkom polskim dotyczących charakterystyki populacji wejściowej, dawkowania interwencji uwzględnionych w analizie, śmiertelności i kosztów. Ponadto obliczenia w modelu dostosowano do zapisów proponowanego projektu programu lekowego dla alirokumabu stosowanego w hipercholesterolemii rodzinnej. Tam, gdzie było to niezbędne, przeprowadzono modyfikację sposobu obliczeń tak, aby umożliwiły one poprawne modelowanie ścieżki leczenia pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy. Dodatkowo, zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie powinny spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego [17], przeprowadzono aktualizację wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników przeprowadzonego przeglądu systematycznego (szczegółowy opis przeszukania przedstawiono w aneksie, rozdz. A.1.2). Dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa interwencji uwzględnionych w analizie pochodzą z badań włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej odpowiadającej warunkom polskim. Ponadto dodano kalkulator ceny progowej (zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie powinny spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego). Poza powyższymi uzupełnieniami nie ingerowano w strukturę modelu, tj. kod programu oraz formuły zastosowane w obliczeniach.

Skonstruowany model to model Markowa z pamięcią, w którym prawdopodobieństwa przejść określone są na podstawie poziomu LDL-C, wieku pacjentów, śmiertelności bazowej wyznaczonej przy wykorzystaniu tablic trwania życia oraz ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. W modelu wyszczególniono 5 głównych stanów:

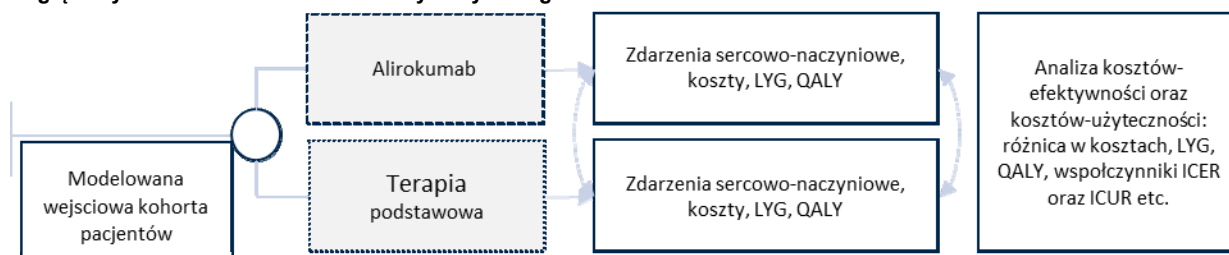
- początkowy,
- ostre zespoły wieńcowe – w tym zawał mięśnia sercowego oraz niestabilna dusznicza bolesna wymagająca hospitalizacji,
- niedokrwienny udar mózgu,
- rewaskularyzacja,

- zgon z powodów sercowych,
- zgon z powodów inne niż choroby układu krążeniowego.

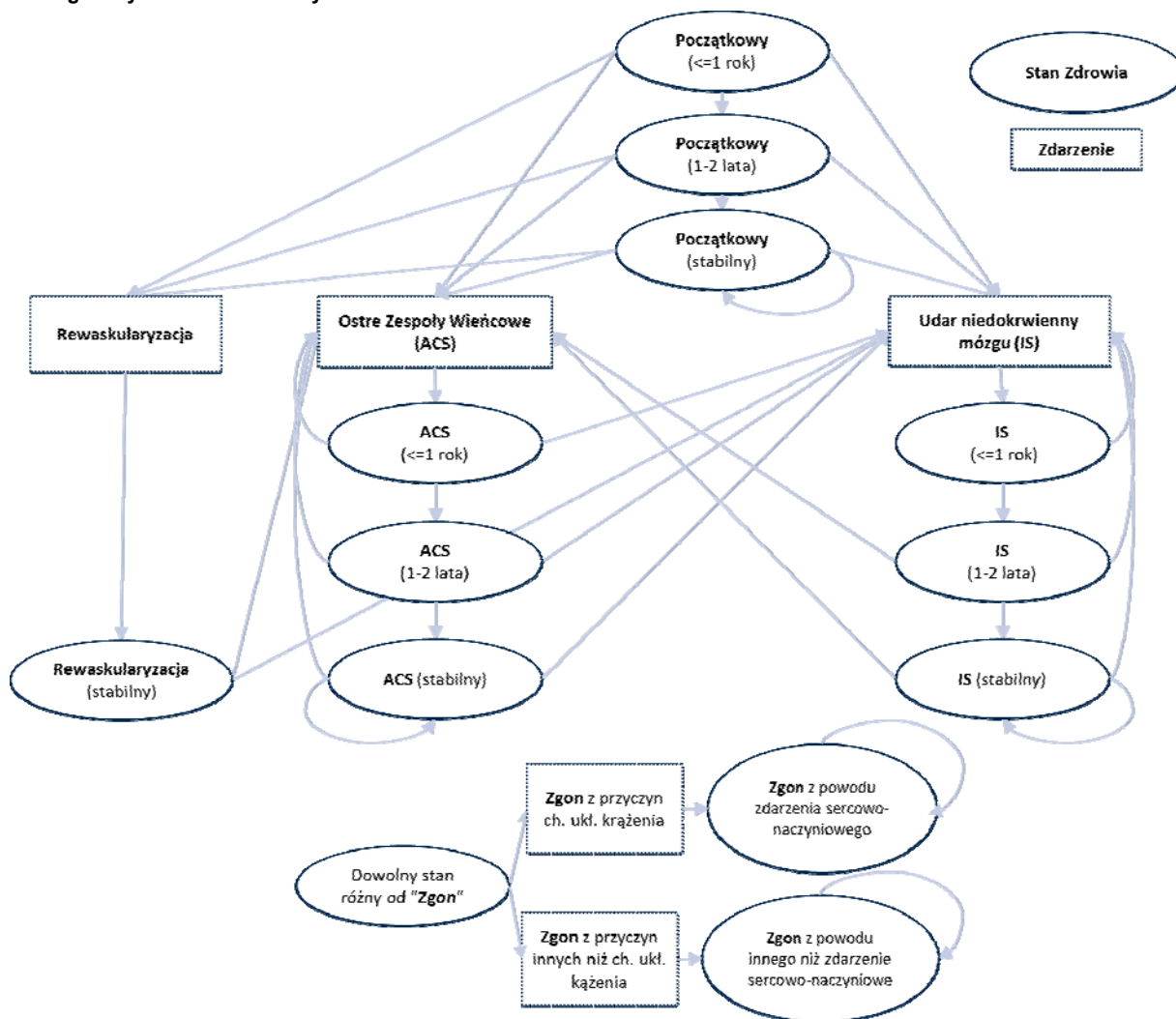
W modelu uwzględniono dożywotni horyzont czasowy. Przejścia modelowane są w cyklach rocznych. Obliczenia przeprowadzane są równoległe dla dwóch identycznych kohort pacjentów, z których w jednej zakładane jest stosowanie ALI w skojarzeniu z terapią podstawową, zaś w drugiej stosowana jest jedynie terapia podstawowa. Omawiane grupy różnią się zmianą poziomu LDL-C, która zależy od stosowanej interwencji, poziom LDL-C wpływa zaś na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. W obu grupach uwzględniona jest terapia bazowa (różna w zależności od porównania).

W czasie trwania modelowania naliczane zostają uzyskane efekty zdrowotne oraz koszty wygenerowane przez każdą z grup. Poglądowy oraz szczegółowy schemat działania modelu wykorzystany w niniejszej analizie przedstawiono poniżej (Rysunek 1, Rysunek 2).

Rysunek 1.
Poglądowy schemat działania modelu wykorzystanego w analizie



Rysunek 2.
Szczegółowy schemat struktury modelu



Szczegółową charakterystykę modelu opisano w rozdziale 4.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej [redacted]

Definicja populacji docelowej niniejszej analizy jest zgodna z Wytycznymi PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016 [18], [redacted]

Szczegółowe kryteria definiujące populację docelową ustalono w oparciu o zapisy projektu programu lekowego dla alirokumabu. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego obejmują:

- wiek 18 lat i powyżej,

[REDACTED]

- [REDACTED]

Kryteria wymienione powyżej muszą być spełnione łącznie.

[REDACTED] W modelu w sposób pośredni włączono pacjentów stosujących ezetymib i jednocześnie niestosujących maksymalnych dawek statyn, obliczając koszt farmakoterapii na podstawie limitowej dawki dobowej (LDD, ang. limited daily dose). W przypadku statyn wielkość dawki LDD jest niższa od maksymalnej dawki określonej w kryteriach włączenia pacjentów do programu lekowego dla alirokumabu. W związku z tym w analizie uwzględniono zarówno pacjentów stosujących oraz niestosujących maksymalnych dawek statyn. Nieuwzględnienie w sposób bezpośredni omawianej grupy pacjentów (stanowiącej podgrupę pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do stosowania statyn) nie powinno wpływać w istotny sposób na wyniki analizy.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie przeprowadzono dwa porównania:

- alirokumab vs terapia podstawowa, rozumiana jako wysokie dawki statyn + ezetymib - porównanie przeprowadzone w populacji pacjentów kwalifikujących się do LDL-aferezy,
- alirokumab vs terapia podstawowa, rozumiana jako LDL-afereza w połączeniu z LLT (wysokie dawki statyn + ezetymib) - porównanie przeprowadzone w populacji pacjentów stosujących bazowo LDL-aferezę.

Zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego, dawkowanie ALI może zostać dostosowane w indywidualny sposób w zależności od profilu pacjenta, jednakże najczęściej stosowanymi schematami leczenia są odpowiednio 75 mg i 150 mg podawane podskórnie co dwa tygodnie. W niniejszej analizie uwzględniono dawkowanie alirokumabu w wysokości 150 mg co dwa tygodnie zgodnie z zapisami projektu programu lekowego.

Tabela 1.
Schemat dawkowania ALI przyjęty w niniejszej analizie

Lek	Dawka	Częstotliwość podawania
Alirokumab	150 mg	1 raz co 2 tyg.

Dodatkowo, z racji, że HeFH jest chorobą przewlekłą, w niniejszej analizie założono, że ALI podawany będzie przez cały horyzont czasowy analizy. Dyskontynuacja leczenia modelowana jest z uwzględnieniem odpowiednich zapisów programu lekowego (patrz rozdz. 3.3).

LDL-afereza polega na odbieraniu z krwiobiegu pacjenta niewielkich porcji krwi, rozdzielaniu jej w separatorze na osocze i poszczególne elementy morfotyczne. Następnie osocze przechodzi przez odpowiednie filtry oddzielające LDL-C. Pozostałe elementy morfotyczne wraz z osoczem wracają do krwioobiegu pacjenta. W niektórych zabiegach lipoproteiny odbierane są z krwi pełnej bez konieczności oddzielania osocza. [19]

Jednorazowo filtruje się pacjentowi od 1,5 do 3 litrów krwi, a zabieg trwa od 2 do 4 godzin. [14, 19] Procedura ta może natychmiastowo obniżyć stężenie LDL-C nawet o 70–80%, jednak wraca ono stopniowo do poziomu sprzed zabiegu w okresie od 4 dni do 2 tygodni. [19]

Pacjenci biorący udział w badaniu klinicznym ODDYSEY-ESCAPE [1, 20–22], na podstawie którego przyjęto efektywność ALI i terapii podstawowej w przypadku, gdy terapią podstawową są zabiegi LDL-aferezy (połączone z LLT), przypisani byli do wykonywania aferezy LDL co 1 lub 2 tygodnie, w zależności od spełnianych kryteriów na początku badania. Z powodu nieodnalezienia jednoznacznych wytycznych wskazujących częstotliwość przeprowadzania zabiegów LDL-aferezy oraz faktu, że w badaniu ODDYSEY ESCAPE wykazano istotnie statystyczną różnicę w redukcji liczby planowanych zabiegów LDL-aferezy wśród pacjentów stosujących ALI w porównaniu do ramienia kontrolnego, w niniejszej analizie przyjęto konserwatywne założenie, że zabiegi LDL-aferezy odbywają się co 2 tygodnie w całym horyzoncie czasowym analizy (Tabela 2).

Tabela 2.
Częstotliwość wykonywania zabiegów LDL-aferezy przyjęta w niniejszej analizie

Procedura	Częstotliwość wykonywania	Liczba zabiegów aferezy na 1 cykl modelu (rok) ^a
Afereza LDL	1 raz co 2 tyg.	26,09

a) przy założeniu, że 1 rok ma 365,25 dni

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na zakładany sposób finansowania analizowanej interwencji – program lekowy – w przypadku alirokumabu koszty leku z obu uwzględnionych perspektyw są tożsame. W przypadku pozostałych leków uwzględnionych w analizie (statyny, ezetymib, leki dodatkowe stosowane w zdefiniowanych stanach zdrowia) dochodzi do współpłacenia za leki przez płatnika publicznego i pacjentów. Koszty ponoszone przez pacjentów są relatywnie niewielkie w porównaniu do całkowitych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenia stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W konsekwencji uwzględnienie kosztów z łącznej perspektywy płatnika publicznego przy uwzględnieniu współpłacenia za leki powoduje niewielką zmianę ilościową i nie powoduje zmiany jakościowej wyników analizy (zmiana wartości współczynnika ICUR pomiędzy perspektywami wynosi mniej niż 1%). W związku z tym w niniejszym raporcie omówiono szczegółowo wyniki z perspektywy płatnika publicznego, zaś wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przedstawiono w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (scenariusz K-1). Szczegółowe wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki dostępne są z poziomu pliku obliczeniowego analizy.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Początkowy wiek kohorty pacjentów ustalono na podstawie charakterystyki początkowej pacjentów z badania ██████████, który wynosił w zależności od subpopulacji 53 lub 55 lat – stąd w obliczeniach przyjęto odpowiednio 47 lub 45 letnią możliwość dalszego życia pacjentów. Założony horyzont czasowy podzielono na cykle długości 1 roku. Przyjęta w ten sposób długość cyklu jest spójna z charakterystyką analizowanej jednostkowi chorobowej – HeFH jest chorobą przewlekłą, która nie ma tendencji do nagłych zmian stopnia nasilenia choroby. W związku z powyższym, założone długości horyzontu czasowego i długości cyklu umożliwiają ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania porównywalnych technologii. Powyższe podejście jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [24]. Najdłuższy okres obserwacji z badań klinicznych ODDYSEY włączonych do przeprowadzonej równolegle analizy klinicznej [16] wynosił 78 tygodni. Przyjęta w modelu roczna długość cyklu, uniemożliwia przyjęcie horyzontu czasowego równego 78 tygodni, w związku z tym, w analizie wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym horyzont czasowy wynosi 2 lata (scenariusz H-1)

2.7. Efekty zdrowotne

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględnione następujące kategorie danych:

- efektywność ocenianych interwencji,
- śmiertelność,
- użyteczność stanów zdrowia,
- prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W niniejszej analizie efektywność porównywanych interwencji wyznaczona została na podstawie badań klinicznych ODDYSEY włączonych do analizy klinicznej [16]:

- ODYSSEY FHI [25–29],
- ODYSSEY FHII [25–28, 30],
- ODYSSEY HIGH FH [26, 27, 31–34],
- ODYSSEY LONG TERM [27, 35, 28, 36],
- ODYSSEY ESCAPE [1, 21, 22, 37].

Śmiertelność ogólna oraz z powodów inne niż choroby układu-kръżeniowego zaczerpnięta została z najbardziej aktualnych danych raportowanych przez GUS [38, 39], natomiast śmiertelność z powodów wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych przyjęto za autorami oryginalnego modelu na podstawie informacji z rejestrów pacjentów oraz badań klinicznych.

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie wyników przeglądu systematycznego baz informacji medycznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego (opis przeszukania przedstawiono w aneksie, rozdz. A.1.2) oraz danych wykorzystanych przez autorów oryginalnego modelu.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych przyjęto za autorami oryginalnego modelu na podstawie badań klinicznych oraz informacji z odpowiednich rejestrów pacjentów (szczegóły w rozdziale 3.3).

Źródła danych dotyczących efektów zdrowotnych uwzględnionych w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych

Kategoria	Źródło danych
Efektywność ocenianych interwencji	Dane na podstawie analizy klinicznej [16] (szczegóły w rozdziale 3.2)
Śmiertelność	Tablice trwania życia publikowane przez GUS (rok 2015) [39], Rocznik Demograficzny 2016 [38], badania kliniczne i rejestry uwzględnione przez autorów oryginalnego modelu (szczegóły w rozdziale 3.5).
Użyteczność stanów zdrowia	Wyniki przeglądu systematycznego (szczegóły w rozdziale 3.6).
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych	Dane wykorzystane przez autorów oryginalnego modelu (szczegóły w rozdziale 3.3).

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty terapii podstawowej,
- koszty leczenia niedokrwiennego udaru mózgu (ang. *ischemic stroke*, IS),
- koszty leczenia ostrych zespołów wieńcowych (ang. *acute coronary syndrome*, ACS),
- koszty rewaskularyzacji,
- koszty zgonów spowodowanych zdarzeniem sercowo-naczyniowym.

Źródła danych kosztowych uwzględnionych w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych

Kategoria	Źródło danych
Koszty leków	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [40], dane NFZ z portalu IKARpro [41], Dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny, Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ [42]
Koszty monitorowania leczenia	Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ [43], proponowany program lekowy [3]
Koszty terapii podstawowej	Dane NFZ z portalu IKARpro [12]
Koszty leczenia IS	Dane NFZ – statystyki JGP [15], dane NFZ z portalu IKARpro [41], Obwieszczenie Ministra Zdrowia [44]
Koszty leczenia ACS	Dane NFZ – statystyki JGP [15], dane NFZ z portalu IKARpro [41], Obwieszczenie Ministra Zdrowia [44]
Koszty rewaskularyzacji	Dane NFZ – statystyki JGP [45]
Koszty zgonów spowodowane zdarzeniem sercowym	Dane NFZ – statystyki JGP [45]

2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [24] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [17]. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano brak uwzględnienia dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 rok, a zatem jest względnie długa, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu. Podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [24].

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 134 514 zł. [46]

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w efektach) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (134 514 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję oraz błąd standardowy o ile było to możliwe wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań, w pozostałych przypadkach, (jeśli nie zaznaczono inaczej), błąd standardowy oszacowywano zgodnie z metodyką autorów oryginalnego modelu):

- dla parametrów ryzyka względnego redukcji stężenia LDL-C przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków cukrzyków, mężczyzn, średniego wieku, parametrów określających efektywność (redukcję stężenia LDL-C), bazowego poziomu LDL-C, liczbę zabiegów aferezy LDL-C przyjęto rozkład normalny jako dla zmiennych o wartościach skupionych wokół średniej;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład lognormalny, który ma zbliżone własności do rozkładu gamma;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności oraz odsetków redukcji liczby zabiegów aferezy LDL-C przyjęto rozkład beta; na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności

dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- charakterystyki początkowej pacjentów,
- czasu leczenia,
- efektywności interwencji,
- bazowych prawdopodobieństw rocznych zdarzeń sercowo-naczyniowych,
- ryzyk względnych redukcji stężenia LDL-C,
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztów uwzględnionych w analizie.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka początkowa populacji

W oryginalnym modelu parametry opisujące charakterystykę początkową pacjentów uwzględniają:

- średni wiek pacjentów wraz z odsetkiem mężczyzn oraz odsetkiem cukrzyków – dane zaczerpnięte z bazy [REDACTED]
- średni poziom LDL-C – [REDACTED],
- ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od populacji, bazowego poziomu stężenia LDL-C, wieku oraz stanu zdrowia.

W niniejszej analizie średni wiek pacjentów wraz z odsetkiem mężczyzn, odsetkiem cukrzyków oraz bazowym poziomem LDL-C zaczerpnięto z badania [REDACTED] dotyczącego populacji polskiej.

W badaniu [REDACTED] prezentowano m.in. dane dla populacji:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 5.
Dostępne dane w badaniu [REDACTED]

Populacja	Średni wiek	Odsetek mężczyzn	Odsetek cukrzyków	Bazowy poziom LDL-C [mg/dL]	Liczebność surowa próby
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

bd- brak danych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym parametry opisujące charakterystykę początkową populacji określono na podstawie danych z bazy [REDACTED]. Dane raportowane w bazie [REDACTED] dotyczyły pacjentów z co najmniej prawdopodobnym rozpoznaniem heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (6+ punktów) oraz bazowym poziomem LDL-C ≥ 160 mg/dl.

Poniżej (Tabela 6) przedstawiono parametry opisujące charakterystykę początkową pacjentów uwzględnione w analizie.

Tabela 6.
Charakterystyka początkowa populacji – analiza podstawowa

Scenariusz	Populacja	Średni wiek	Odsetek mężczyzn	Odsetek cukrzyków	Bazowy poziom LDL-C [mg/dL]
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza wrażliwości (scen. C-1)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od populacji, bazowego poziomu stężenia LDL-C, wieku oraz stanu zdrowia przyjęto takie same jak w modelu oryginalnym (patrz rozdz. 3.3), ponieważ w wyniku niesystematycznego przeszukania nie odnaleziono danych dla populacji polskiej. Dodatkowo przyjęte w modelu oryginalnym dane są najlepszym dostępnym źródłem danych charakteryzującym populację docelową.

3.2. Efektywność interwencji

Dane dotyczące efektywności alirokumabu i terapii podstawowej zostały zaczerpnięte z randomizowanych badań klinicznych ODYSSEY włączonych do analizy klinicznej. W badaniach ODYSSEY efektywność interwencji oszacowano ze względu na redukcję stężenia poziomu LDL-C we krwi. Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających wpływ stosowania interwencji na częstość występowania CVE i w związku z tym analizę przeprowadzono w oparciu o punkt końcowy stanowiący surogat. Modelowanie w analizie opiera się na prawdopodobieństwach występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, które uzależniono od poziomu LDL-C u pacjenta. Relację dotyczącą poziomu

LDL-C i występowania powikłań sercowo-naczyniowych opisano w kolejnych rozdziałach analizy (rozd. 3.4).

W ramach analizy klinicznej efektywność alirokumabu analizowano w dwóch subpopulacjach w zależności od formy dotychczasowej terapii hipolipemizującej: pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie oraz pacjentów korzystających z LDL-aferezy.

W toku przeszukania systematycznego zidentyfikowano łącznie 4 badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ALI względem placebo w populacji pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie:

- ODYSSEY FHI [25–29],
- ODYSSEY FHII [25–28, 30],
- ODYSSEY HIGH FH [26, 27, 31–34],
- ODYSSEY LONG TERM [27, 35, 28, 36].

Wszystkie badania stanowiły dwuramienne próby kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych, do których włączano łącznie od 107 do 2 341 pacjentów przydzielanych następnie w sposób losowy w stosunku 2:1, odpowiednio do grupy ALI oraz placebo. Łączna liczba pacjentów biorących udział w badaniach wynosiła 3 183, z czego w analizie skuteczności uwzględniono 450 pacjentów z HeFH i wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 160 mg/dl. [REDACTED]

We wszystkich włączonych badaniach pacjenci kontynuowali dotychczasową terapię LLT, po włączeniu technologii ocenianej. ALI w badaniach ODYSSEY: HIGH FH i LONG TERM podawany był w dawce 150 mg Q2W w postaci iniekcji podskórnych. W badaniach ODYSSEY: FHI i FHII podawanie leku rozpoczęto od dawki 75 mg Q2W, którą zwiększano po 12 tygodniach do 150 mg Q2W u pacjentów, u których po 8 tygodniach leczenia nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C określonego wcześniej na podstawie ich poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego. Okres interwencji we wszystkich badaniach wynosił 78 tyg., przy czym dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano do 86 tyg.

Odnaleziono również jedno badanie (ODYSSEY ESCAPE [1, 20–22]), w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ALI względem placebo w populacji pacjentów leczonych LDL-aferezą. Populację docelową stanowili wyłącznie pacjenci ze zdiagnozowaną HeFH aktualnie leczeni LDL-aferezą w skojarzeniu z farmakologiczną terapią hipolipemizującą. W badaniu analizowano dane zebrane dla 62 pacjentów. [REDACTED] Nie podano informacji na temat obciążenia populacji badanej chorobami serca rozwiniętymi na tle miażdżycowym. ALI podawany był w dawce 150 mg co 2 tyg. w postaci iniekcji podskórnych, a okres interwencji wynosił 18 tyg. Przez cały okres trwania badania pacjenci kontynuowali dotychczasową

terapię farmakologiczną [redacted] oraz w pierwszym okresie (tj. do 6 tyg.) wszyscy byli dodatkowo poddawani regularnym zabiegom LDL-aferezy (co tydzień lub Q2W).

Alirokumab jest terapią o udowodnionej, wysokiej skuteczności w kontroli hipercholesterolemii u pacjentów z HeFH, u których doszło do wyczerpania dostępnych opcji leczenia hipolipemizującego. Dołączenie ALI do dotychczasowego leczenia pozwala na szybką i znamioną redukcję stężenia LDL-C, a także zwiększa prawdopodobieństwo osiągnięcia celów terapeutycznych, zarówno u pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie, z wykorzystaniem statyn w połączeniu z innymi lekami hipolipemizującymi, jak i u osób poddawanych również zabiegom LDL-aferezy. Profil bezpieczeństwa ALI jest porównywalny z placebo i nie zwiększa on w sposób znamionny ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zdarzeń o szczególnej istotności klinicznej.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące skuteczności analizowanych interwencji uwzględnione w niniejszej analizie. Zgodnie z informacjami podanymi powyżej, skuteczność alirokumabu określono w oparciu o redukcję stężenia LDL-C. Dodatkowo, w przypadku porównania z terapią podstawową uwzględniającą zabiegi LDL-aferezy uwzględniono również redukcję zabiegów LDL-aferezy określoną na podstawie badania ODDYSEY ESCAPE.

W przypadku pacjentów stosujących jedynie terapię bazową założono brak redukcji stężenia LDL-C.

[redacted] Redukcję LDL-C w ramieniu alirokumabu określono jako średnią ważoną różnicę (WMD, ang. *weighted mean difference*) procentowej redukcji LDL-C w ramieniu ALI i ramieniu terapii podstawowej uzyskaną na podstawie przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej metaanalizy.

W analizie podstawowej uwzględniono redukcję LDL-C po 24 tygodniach terapii, zgodnie z podstawowym punktem końcowym analizowanym w badaniach klinicznych oceniających skuteczność alirokumabu. W analizie wrażliwości (scenariusz EFF-1) uwzględniono dane dotyczące redukcji LDL-C ocenione w maksymalnym dostępnym czasie obserwacji, to jest po 78 tygodniach obserwacji.

Tabela 7.
Redukcja stężenia LDL-C

Terapia podstawowa	Populacja	Redukcja stężenia LDL-C		
		ALI (scen. 0)	ALI (scen. EFF-1)	Terapia podstawowa ^a
Farmakoterapia ^b	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LDL-afereza ^c	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

- a) Założenie
 b) 100% pacjentów otrzymuje jednocześnie wysokie dawki statyn i ezetymib
 c) 100% pacjentów otrzymuje wysokie dawki statyn i ezetymib wraz z okresowymi zabiegami aferezy LDL

Tabela 8.
Redukcja zabiegów LDL-aferezy

Terapia podstawowa	Liczba zabiegów aferezy w ciągu roku	Interwencja	Redukcja liczby zabiegów po 18. tygodniu leczenia (SD)
LDL-afereza	26,09 (1 zabieg na 2 tygodnie)	Alirokumab	██████████
		Terapia podstawowa	██████████

W ramach analizy klinicznej w wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono badanie ODDYSEY OLE, którego celem jest ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ALI dodanego do terapii hipolipemizującej u pacjentów z HeFH. Badanie to stanowi fazę przedłużoną badań ODYSSEY: FH I, FH II, HIGH FH i LONG TERM i prowadzone było w schemacie otwartej próby. Zakończenie badania planowane było na czerwiec 2017 roku. [47]. Obecnie dostępne są jego częściowe wyniki opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego, w którym analizie poddano 909 pacjentów z prac ODYSSEY FHI (n=392), FHII (n=199), oraz LONG TERM (n=318), którzy zdecydowali się kontynuować badanie. W badaniu OLE dawkowanie ALI rozpoczęto od schematu 75 mg Q2W, niezależnie od interwencji przyjmowanej we wcześniejszym badaniu. Należy przy tym zwrócić uwagę, iż dla pacjentów z badania FHI i FHII zakończenie fazy randomizowanej było równoznaczne z rozpoczęciem badania OLE, podczas gdy pacjenci z ODYSSEY LONG TERM przez 8 tyg. po zakończeniu fazy właściwej badania nie przyjmowali ALI (dawkowanie w badaniu głównym: 150 mg Q2W). [48]

Średni czas leczenia ALI w badaniu ODYSSEY OLE wynosił 17 mies., z czego 96% pacjentów leczono przez >1 rok, zaś 31% przez >18 mies. Terapię przerwało 50 pacjentów (5,5%), głównie z powodu wystąpienia AE (20 pacjentów; 2,2%). W trakcie badania u niemal 41% pacjentów (n=372) zwiększono dawkę ALI z 75 mg Q2W do 150 mg Q2W, w większości z powodu suboptymalnego efektu terapii. Mediana czasu, po jakim następowała intensyfikacja leczenia wynosiła 12,6 tygodnia. Średnie stężenie LDL-C przed zmianą dawki wynosiło w tej grupie 128,7 mg/dl.

Częściowe wyniki badania ODYSSEY OLE wskazują, iż obserwowana w badaniach randomizowanych redukcja stężenia LDL-C po wdrożeniu ALI utrzymuje się w czasie, przy czym konieczna jest regularność w przyjmowaniu leku oraz odpowiednie dawkowanie. U pacjentów, u których wymagana jest znaczna redukcja stężenia LDL-C, największe korzyści może przynieść leczenie ALI w dawce 150 mg Q2W. Na podstawie powyższych danych w analizie przyjęto, że redukcja LDL-C w ramieniu alirokumabu oraz redukcja liczby zabiegów LDL-aferezy (związana bezpośrednio z redukcją poziomu LDL-C) są stałe w czasie.

Przyjęte założenie dotyczące utrzymywania się stałej w czasie redukcji stężenia LDL-C w ramieniu ALI przetestowano w ramach analizy wrażliwości (scenariusz EFF-2).

[Redacted content]

Tabela 9.
Schemat obliczeń dotyczący spadku efektywności (redukcji stężenia LDL-C) alirokumabu w czasie

Krok	Wartość
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

a) Przy założeniu, że rok składa się z 52,18 tygodni (365,25 dni)

Z powodu braku możliwości oszacowania analogicznego parametru w przypadku stosowania ALI w skojarzeniu z farmakoterapią i zabiegami LDL-aferezy, w niniejszej analizie zdecydowano się przyjąć taką samą wartość parametru, jak w przypadku leczenia ALI wyłącznie z farmakoterapią.

[Redacted content]

Tabela 10.
Spadek efektywności alirokumabu w redukcji stężenia LDL-C

Scenariusz	Terapia podstawowa	Populacja	Wartość
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 11.
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia

Terapia podstawowa	Interwencja	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz DL-1)
Farmakoterapia	ALI	■	■
	Terapia podstawowa	■	■
LDL-afereza	ALI	■	■
	Terapia podstawowa	■	■

3.4. Prawdopodobieństwa zdarzeń sercowo-naczyniowych

W modelu prawdopodobieństwa zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVE, ang. *cardiovascular events*) przedstawiono w zależności od charakterystyki populacji, bazowego poziomu stężenia LDL-C, wieku oraz stanu zdrowia.

3.4.1. Bazowe prawdopodobieństwa roczne CVE dla populacji uwzględnionych w analizie

Dla populacji z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w prewencji pierwotnej oraz wtórnej w modelu oryginalnym przyjęto bazowe roczne prawdopodobieństwa CVE na podstawie informacji zawartych w elektronicznej bazie danych medycznych ■■■■■ oraz kryteriów *Dutch Lipid Network*.

Dla populacji z HeFH z prewencją pierwotną w analizie dostosowanej do warunków polskich nie modyfikowano założeń dotyczących bazowego prawdopodobieństwa CVE. W ramach niesystematycznego przeglądu baz medycznych nie odnaleziono żadnych polskich badań naukowych, w których raportowano prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVE) dla subpopulacji wykorzystanych w oryginalnym modelu. Aplikacja obliczeniowa zaprojektowana do analizowanej populacji wymaga bardzo szczegółowych danych wejściowych, dzięki którym możliwe jest precyzyjne oszacowanie wyników w ustalonym horyzoncie czasowym. Modelowanie przy wykorzystaniu różnych źródeł danych dla jednego zestawu parametrów jakim są prawdopodobieństwa wystąpienia CVE charakteryzowałoby się dużą niepewnością spowodowaną różnicami wynikającym z innych kryteriów włączenia i wykluczenia z badania czy charakterystyki populacji badanej etc.

W związku z powyższym, w niniejszej analizie modelowanie przeprowadzono za autorami modelu oryginalnego, bazując na danych pochodzących z ■■■■■. Baza zawiera szeroki pakiet informacji dotyczących praktyki klinicznej w ■■■■■. Zmodyfikowano natomiast założenia dotyczące populacji z HeFH z prewencją wtórną, przyjmując bazowe prawdopodobieństwa CVE na podstawie danych raportowanych w publikacji Mohrschladt 2003 [49]. Takie samo podejście przyjęli autorzy modelu ocenianego przez NICE [50] ze względu na fakt, że według autorów modelu złożonego do NICE charakterystyka pacjentów z HeFH z chorobą wieńcową w bazie ■■■■■ nie jest w pełni adekwatna dla ocenianej populacji pacjentów, ponieważ

charakterystyki pacjentów z bazy [REDACTED] różnią się od znanych częstości występowania CVE. Populację badania Mohrschladt 2003 stanowiło 345 pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną. Głównym celem badania było określenie ryzyka CVE oraz śmiertelności u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, leczonych statynami. W ewaluacji modelu złożonego do NICE [50] zaakceptowano przyjęte założenia odnoszące się do bazowych rocznych prawdopodobieństw występowania CVE zarówno dla populacji heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną z prewencją pierwotną, jak i wtórną. Komisja oceniająca model uznała, że nie jest w stanie zweryfikować, czy dane z badania Mohrschladt 2003 są bardziej odpowiednie niż te z bazy [REDACTED], ale zgodziła się ze spostrzeżeniem, że populacja z HeFH z chorobą wieńcową z bazy [REDACTED], ponieważ charakterystyki pacjentów z bazy [REDACTED] różnią się od znanych częstości występowania CVE oraz uznała wykorzystanie danych z badania Mohrschladt 2003 w przypadku populacji heFH z prewencją wtórną za właściwe podejście.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo w analizie wrażliwości (scenariusz E-1) zastosowano dane raportowane w [REDACTED] dla populacji z prewencją wtórną, natomiast w przypadku populacji z prewencją pierwotną bazowe prawdopodobieństwa zdarzeń sercowo-naczyniowych zaczerpnięto z publikacji Mohrschladt 2003.

Poniżej (Tabela 12) przedstawiono bazowe roczne prawdopodobieństwa CVE dla populacji uwzględnionych w analizie.

Tabela 12.
Bazowe roczne prawdopodobieństwa CVE

Prawdopodob. CVE	HeFH (prewencja wtórna)		HeFH (prewencja pierwotna)		HeFH (prewencja wtórna)		HeFH (prewencja pierwotna)	
Scenariusz	Scenariusz E-1		Podstawowy		Podstawowy		Scenariusz E-1	
Status cukrzycy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Źródło danych	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
Łączne ryzyko CVE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zawał serca mięśniowego niezakończony zgonem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niestabilna choroba wieńcowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ostre zespoły wieńcowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rewaskularyzacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niedokrwienny udar mózgu niezakończony zgonem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zgon z powodu CVE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.4.2. Bazowe roczne prawdopodobieństwa CVE dla stanów zdrowia po CVE

W modelu prawdopodobieństwa CVE powiązано z każdym ze stanów zdrowia, aby w oparciu o początkową populację można było wyznaczyć ryzyka kolejnych CVE. Obrazując to na przykładzie, kohorta pacjentów z HeFH z prewencją wtórną na początku znajdować będzie się w stanie stabilnym z bazowym prawdopodobieństwem CVE, wiekiem oraz poziomem LDL-C. Opierając się na bazowym prawdopodobieństwie CVE, część pacjentów doświadczy ostrego zespołu wieńcowego (ang. *acute coronary syndrome*, ACS) i w związku z tym przejdą oni do stanów po wystąpieniu zdarzenia ostrego zespołu wieńcowego w przeciągu pierwszego roku niezwiązanego ze zgonem. Następnie ich prawdopodobieństwo CVE zostanie zastąpione prawdopodobieństwem po wystąpieniu zdarzenia ostrego zespołu wieńcowego w przeciągu pierwszego roku niezwiązanego ze zgonem.

Poniżej (Tabela 13) przedstawiono zaczerpnięte z bazy [REDACTED] bazowe prawdopodobieństwa CVE ze względu na stan zdrowia uwzględnione w analizie.

Tabela 13.
Bazowe roczne prawdopodobieństwa CVE ze względu na stan zdrowia

Kategorie prawd. CVE	Status cukrzycy	Prawdopodobieństwo CVE								
		Łączne prawd. CVE	Zawał niezakończony zgonem	Niestabilna choroba wieńcowa	ACS	Rewask.	Udar niezakończony zgonem	Zgon związany z CVE	Bazowe LDL-C (mmol/L)	Średni wiek
ACS (0-1 lat)	Z cukrzycą	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ACS (1–2 lata)	Z cukrzycą	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rewaskularyzacja (stabilny)	Z cukrzycą	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ACS (>2 lata po zdarzeniu)	Z cukrzycą	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Niedokrwienny udar mózgu	Z cukrzycą	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ACS (0-1 lat)	Bez cukrzycy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ACS (1–2 lata)	Bez cukrzycy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CHD w związku z rewaskularyzacją	Bez cukrzycy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ACS (>2 lata po zdarzeniu)	Bez cukrzycy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Niedokrwienny udar mózgu	Bez cukrzycy	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Poniżej (Tabela 14) dla populacji z HeFH z prewencją pierwotną oraz wtórną przedstawiono, jakie bazowe prawdopodobieństwa przypisano do stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.

Tabela 14.
Mapowanie populacji ze względu na stan zdrowia oraz początkową przynależność do danej populacji

Stan zdrowia w modelu	Początkowa populacja	
	HeFH (prewencja wtórna)	HeFH (prewencja pierwotna)
Początkowy (stabilny)	HeFH (prewencja wtórna)	HeFH (prewencja pierwotna)
Stabilny stan po rewaskularyzacji	Rewaskularyzacja (stabilny)	CHD w związku z rewaskularyzacją
Stan po ACS niezakończonym zgonem (≤1 rok)	ACS (0–1 lat)	ACS (0–1 lat)
Stan po ACS niezakończonym zgonem (1–2 lat)	ACS (1–2 lata)	ACS (1–2 lata)
Stabilna CHD	ACS (>2 lata po zdarzeniu)	ACS (>2 lata po zdarzeniu)
Stan po udarze niedokrwiennym mózgu (≤1 rok)	Niedokrwienny udar mózgu	Niedokrwienny udar mózgu
Stan po udarze niedokrwiennym mózgu (1–2 lat)	Niedokrwienny udar mózgu	Niedokrwienny udar mózgu
Stabilny po udarze niedokrwiennym mózgu	Niedokrwienny udar mózgu	Niedokrwienny udar mózgu

3.4.3. Zależność pomiędzy redukcją poziomu LDL-C a redukcją zdarzeń sercowo-naczyniowych

W modelu oryginalnym wpływ obniżenia stężenia LDL-C na prawdopodobieństwo zdarzeń sercowo-naczyniowych określono niezależnie od leczenia, w oparciu o metaanalizę badań klinicznych dla statyn (*Cholesterol Treatment Trialists 2012 – CTT 2012* [51]). W publikacji tej raportowano ryzyko względne redukcji stężenia LDL-C na jednostkę dla wielu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zmianę częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od stężenia LDL-C zaprezentowano przy pomocy zależności:

$$E_i = E_{ot} \alpha_i^{(L_0 - L)}$$

gdzie:

L_0, L – odpowiednio bazowe oraz zredukowane stężenie LDL-C [mmol/L]

E_{ot}, E_i – roczne prawdopodobieństwo wystąpienia i-tego zdarzenia sercowo-naczyniowego

odpowiednio przy bazowym LDL-C L_0 oraz zredukowanym stężeniu cholesterolu L ,

α_i – ryzyko względne redukcji stężenia LDL-C na jednostkę dla i-tego zdarzenia sercowo-naczyniowego.

W publikacji CTT 2012 [51] nie raportowano ryzyka względnego dla niestabilnej dusznicy piersiowej, dlatego też w modelu oryginalnym stanom zdrowia związanym z ostrym zespołem wieńcowym, przypisano ryzyko względne raportowane dla zawału mięśnia serca niezakończony zgonem. W analizie dostosowanej do warunków polskich nie modyfikowano powyższego założenia, ponieważ nie odnaleziono danych dla populacji polskiej, które można by było wykorzystać w analizie.

Ze względu na fakt, że metaanaliza CTT 2012 [51] obejmuje badania długoterminowe, z dużą liczbą pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią oraz dyslipidemią, gdzie punktem końcowym są zdarzenia sercowo-naczyniowe, w niniejszej analizie uznano ją za wiarygodne źródło danych odnośnie zmiany częstości występowania CVE. W konsekwencji modelowanie zmiany częstości występowania CVE w analizie dostosowanej do warunków polskich pozostawiono niezmienną względem modelu oryginalnego. W trakcie prac nad analizą odnaleziono publikację z 2015 roku opisującą metaanalizę CTT [52]. W publikacji z 2015 roku nie odnaleziono dodatkowych informacji wpływających na wartości zastosowane w analizie – w opracowaniu z 2015 roku nie przeprowadzono aktualizacji przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a jedynie przedstawiono wyniki dla dodatkowo analizowanych punktów końcowych. Niemniej jednak wartości RR dla niedokrwiennego udaru mózgu różniły się nieznacznie pomiędzy publikacją z 2012 i 2015 roku. Ze względu na to, że wartość z 2015 roku uzyskano na podstawie nieznacznie większej próby pacjentów, w obliczeniach zastosowano wartość z CTT 2015.

W celu walidacji przyjętych założeń, przeszukano inne strony agencji HTA pod kątem ocenianych analiz ekonomicznych dla alirokumabu. Odnaleziono dokument NICE TA393 [50], oceniający analizę ekonomiczną alirokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Komisja oceniająca model uznała badanie CTT za najbardziej odpowiednie źródło danych dotyczące relacji pomiędzy zdarzeniem sercowo-naczyniowym a poziomem LDL-C.

W celu dodatkowej walidacji przyjętych założeń przejrano również opublikowane analizy ekonomiczne pod kątem populacji chorych na hipercholesterolemię rodzinną. Odnaleziono publikacje Gandra 2016 [53] odnoszącą się do analizy ekonomicznej ewolokumabu oraz Kazi 2016 [54] oceniającą kosztową efektywność grupy inhibitorów PCSK9 (alirokumab oraz ewolokumab). W obu analizach przy szacowaniu zależności pomiędzy redukcją poziomu LDL-C a redukcją zdarzeń sercowo-naczyniowych korzystano również z danych zawartych w metaanalizie CTT.

Poniżej (Tabela 15) przedstawiono dane dotyczące ryzyka względnego redukcji stężenia cholesterolu na jednostkę zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnionych w analizie.

Tabela 15.
Ryzyko względne redukcji stężenia LDL-C na CVE – analiza podstawowa (na podstawie CTT)

Zdarzenie sercowo-naczyniowe	Średnia [95% CI]
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	██████████
Rewaskularyzacja	██████████
Udar niedokrwienny mózgu	██████████
Zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych	██████████

W modelu oryginalnym w analizie wrażliwości uwzględniono ryzyka względne raportowane w publikacji Navarese 2015, w której przedstawiono metaanalizę randomizowanych badań kontrolnych oceniających terapię inhibitorami PCSK9 w porównaniu z terapią bez inhibitorów w populacji dorosłych z hipercholesterolemią. Podejście takie zostało również przyjęte w analizie ocenionej przez NICE [50], finalnie jednak w opinii NICE najbardziej odpowiednim źródłem danych do oceny relacji zmiany prawdopodobieństwa CVE w zależności od zmiany poziomu LDL-C jest metaanaliza CTT, obejmująca więcej pacjentów oraz dłuższy czas obserwacji w porównaniu do metaanalizy Navarese 2015. W związku z tym wyniki metaanalizy Navarese 2015 uwzględniono w obliczeniach w ramach analizy wrażliwości. Poniżej przedstawiono wartości alternatywne ryzyka względnego redukcji stężenia cholesterolu na jednostkę zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnionych w analizie.

Tabela 16.
Ryzyko względne redukcji stężenia LDL-C na CVE – analiza wrażliwości, scenariusz R-1 (na podstawie Navarese 2015)

Zdarzenie sercowo-naczyniowe	Średnia (95% przedział ufności)
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	██████████
Rewaskularyzacja	██████████
Udar niedokrwienny mózgu	██████████
Zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych	██████████

3.4.4. Zmiana ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych związana z wiekiem

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych zmienia się w zależności od wieku pacjenta. W badaniu Wilson 2012 [55] (*Framingham Heart Study*) raportowano hazard względy (ang. *hazard ratio*, HR) dla zdarzeń sercowo-naczyniowych w przypadku, gdy czynnikiem ryzyka był wiek (Tabela 17). Biorąc pod uwagę prezentowane ryzyka względne, w modelu oryginalnym prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń przypisane do bazowego wieku korygowane jest corocznie o HR równy 1,03 w przypadku zdarzeń sercowo-naczyniowych niezwiązanych ze zgonem oraz o HR równy 1,05 w przypadku zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Tabela 17.
Hazard względny zdarzeń sercowo-naczyniowych ze względu na wiek

Czynnik ryzyka	Zgon związany ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym HR [95% CI]	Następne zdarzenie sercowo-naczyniowe HR [95% CI]
Wiek [lata]		

W analizie dostosowanej do warunków polskich nie modyfikowano założeń dotyczących zmiany ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych związanej z wiekiem. Modelowanie przeprowadzono za autorami modelu oryginalnego, bazując na wynikach długoterminowego, obejmującego dużą próbę pacjentów, badania *Framingham Heart Study*.

3.5. Śmiertelność

3.5.1. Śmiertelność związana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Bazując na danych raportowanych w publikacji Smolina 2012 [56], w modelu oryginalnym dla populacji z HeFH z prewencją wtórną przyjęto zwiększone prawdopodobieństwo zgonu z powodu CVE. W celu wyznaczenia śmiertelności pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego w porównaniu do śmiertelności populacji ogólnej, w badaniu obliczono standaryzowane ze względu na wiek współczynniki umieralności (ang. *age-standardized mortality ratio*) dla populacji po pierwszym oraz następnych zawałach mięśnia sercowego. Z badania wynika, że ryzyko zgonu pacjentów w siódmym roku po przebytych jednym zawałach mięśnia sercowego oraz kolejnych zawałach mięśnia sercowego jest odpowiednio dwa oraz trzy razy większe niż ryzyko zgonu w populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. W związku z tym, w celu uwzględnienia większej śmiertelności pacjentów po co najmniej dwóch zawałach mięśnia sercowego w porównaniu do pacjentów po jednym zawałach serca mięśniowego, w modelu dla populacji z HeFH z prewencją wtórną prawdopodobieństwa zgonu z powodu CVE oraz ostrego zespołu wieńcowego dla wszystkich stanów po ostrym zespole wieńcowym przemnożono przez 3/2.

W analizie dostosowanej do warunków polskich nie modyfikowano założeń dotyczących zwiększonej śmiertelności dla pacjentów z HeFH z prewencją wtórną, po co najmniej dwóch przebytych zawałach mięśnia sercowego.

3.5.2. Śmiertelność niezwiązana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

W celu określenia prawdopodobieństwa zgonu niezwiązanego ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w analizie wykorzystano wartości śmiertelności naturalnej populacji Polski z podziałem na płeć zaczerpnięte z publikacji Głównego Urzędu Statystycznego dla 2015 roku [39] (Tabela 19, Tabela 20). Następnie skorygowano je o proporcję zgonów niezwiązanych z chorobami układu krążenia. Odsetek zgonów niezwiązanych z chorobami układu krążenia oszacowano na podstawie danych dotyczących

odsetka zgonów z powodów chorób układu krążenia ze względu na wiek, prezentowanych w formie przedziałów 5-letnich w Roczniku Demograficznym 2016 (dane o przyczynach zgonów dotyczą umieralności, jaka miała miejsce w 2014 roku) [38].

Poniżej (Tabela 18) przedstawiono dane dotyczące odsetka zgonów związanych z chorobami układu krążenia, z podziałem na pięcioletnie grupy wiekowe.

Tabela 18.
Odsetek zgonów związanych z chorobami układu krążenia

Przedział wiekowy [lata]	Odsetek zgonów związanych z chorobami układu krążenia	
	Mężczyźni	Kobiety
18-19	5,46%	5,65%
20-24	4,81%	8,60%
25-29	9,07%	12,50%
30-34	13,25%	14,56%
35-39	17,97%	17,63%
40-44	21,74%	17,69%
45-49	26,99%	19,90%
50-54	30,38%	19,48%
55-59	32,76%	22,31%
60-64	35,03%	26,91%
65-69	37,34%	31,74%
70-74	40,61%	40,62%
75-79	44,42%	49,12%
80-84	49,87%	57,80%
85 i więcej	58,33%	65,94%

Tabela 19.
Śmiertelność naturalna mężczyzn

Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu
18	0,07%	35	0,16%	52	0,83%	69	3,21%	86	12,32%
19	0,08%	36	0,18%	53	0,92%	70	3,42%	87	13,30%
20	0,09%	37	0,19%	54	1,01%	71	3,66%	88	14,34%
21	0,10%	38	0,21%	55	1,10%	72	3,93%	89	15,44%
22	0,10%	39	0,23%	56	1,20%	73	4,22%	90	16,61%
23	0,09%	40	0,25%	57	1,32%	74	4,55%	91	17,88%
24	0,10%	41	0,28%	58	1,43%	75	4,92%	92	19,22%
25	0,10%	42	0,31%	59	1,56%	76	5,34%	93	20,64%
26	0,10%	43	0,34%	60	1,69%	77	5,81%	94	22,13%

Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu
27	0,11%	44	0,37%	61	1,84%	78	6,34%	95	23,69%
28	0,11%	45	0,42%	62	1,98%	79	6,91%	96	25,32%
29	0,11%	46	0,46%	63	2,14%	80	7,54%	97	27,03%
30	0,12%	47	0,51%	64	2,30%	81	8,22%	98	28,80%
31	0,12%	48	0,56%	65	2,46%	82	8,94%	99	30,65%
32	0,13%	49	0,62%	66	2,64%	83	9,71%	100	32,55%
33	0,14%	50	0,69%	67	2,82%	84	10,53%		
34	0,15%	51	0,76%	68	3,01%	85	11,40%		

Tabela 20.
Śmiertelność naturalna kobiet

Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu
18	0,02%	35	0,05%	52	0,32%	69	1,44%	86	9,23%
19	0,02%	36	0,05%	53	0,35%	70	1,56%	87	10,23%
20	0,02%	37	0,06%	54	0,39%	71	1,70%	88	11,32%
21	0,02%	38	0,07%	55	0,43%	72	1,85%	89	12,49%
22	0,02%	39	0,08%	56	0,48%	73	2,04%	90	13,73%
23	0,02%	40	0,08%	57	0,53%	74	2,25%	91	15,09%
24	0,02%	41	0,09%	58	0,58%	75	2,51%	92	16,53%
25	0,02%	42	0,11%	59	0,64%	76	2,82%	93	18,07%
26	0,02%	43	0,12%	60	0,70%	77	3,18%	94	19,70%
27	0,02%	44	0,13%	61	0,77%	78	3,59%	95	21,42%
28	0,03%	45	0,15%	62	0,83%	79	4,07%	96	23,24%
29	0,03%	46	0,17%	63	0,91%	80	4,61%	97	25,14%
30	0,03%	47	0,19%	64	0,98%	81	5,22%	98	27,13%
31	0,03%	48	0,21%	65	1,06%	82	5,89%	99	29,20%
32	0,04%	49	0,23%	66	1,15%	83	6,62%	100	31,35%
33	0,04%	50	0,26%	67	1,24%	84	7,43%		
34	0,04%	51	0,29%	68	1,34%	85	8,29%		

3.6. Użyteczności stanów zdrowia

3.6.1. Wprowadzenie

W oryginalnym modelu otrzymanym od Podmiotu Odpowiedzialnego użyteczność stanów zdrowia wyznaczono ze względu na zdarzenia zdefiniowane w modelu, czas od wystąpienia zdarzenia oraz

charakterystykę początkową pacjenta. Bazową użyteczność określono ze względu na przynależność do początkowej populacji. Dodatkowo wystąpienie zdarzenia związane jest ze spadkiem użyteczności, dla którego wyróżniono wartości dla stanów ostrych oraz przewlekłych. W sposób multiplikatywny zastosowano mnożniki użyteczności dla stanów ostrych przypisane do pierwszego stanu zdrowia po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (tzn. w trakcie pierwszego roku po wystąpieniu zdarzenia sercowo-naczyniowego) oraz mnożniki dla stanów przewlekłych przypisane do stanów zdrowia, gdzie zdarzenie sercowo-naczyniowe wystąpiło co najmniej rok wcześniej.

W modelu oryginalnym w scenariuszu podstawowym analizy użyteczności oszacowano na podstawie wytycznych klinicznych zaproponowanych przez NICE, dotyczących oceny ryzyka sercowo-naczyniowego oraz zmiany stężenia lipidów we krwi w pierwotnej i wtórnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych (*NICE clinical guideline CG181* [57]). W analizie wrażliwości wartości użyteczności wyznaczono na podstawie danych raportowanych w publikacji Ara 2010 [58] oraz badań klinicznych ODYSSEY.

W modelu dostosowywanym wybór wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wyróżnionych w modelu poprzedzono przeglądem systematycznym badań pierwotnych i wtórnych. W wyniku przeszukania systematycznego nie odnaleziono jednak dodatkowych danych możliwych do implementacji w modelu.

W publikacji CG181 [57] spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzenia sercowo-naczyniowego zaczerpnięto z raportu oceny technologii Ward 2005 [59], gdzie wybór użyteczności poprzedzony był przeglądem systematycznym. W publikacji CG181 [57] raportowano dane na podstawie różnych źródeł oraz różnych metod pomiaru; mnożniki użyteczności dla stanów zdrowia związanych z udarem mózgu wyznaczono na podstawie skali TTO, natomiast w przypadku stanów dotyczących zdarzeń sercowo naczyniowych (zawał mięśnia sercowego oraz niestabilna dusznica bolesna) mnożniki użyteczności określono w oparciu o skalę EQ-5D. Ze względu na niespójność danych, w modelu dostosowywanym użyteczności prezentowane w CG181 przetestowano w analizie wrażliwości.

W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy spadek użyteczności oszacowano natomiast na podstawie publikacji Ara 2010 [58], ponieważ raportowane użyteczności pochodzą z jednego źródła, w związku z czym są bardziej wiarygodne niż dane prezentowane w CG181. Autorzy modelu ocenianego przez NICE [50] również w scenariuszu podstawowym użyli danych z publikacji Ara 2010 – brytyjska Agencja HTA zaakceptowała założenia dotyczące użyteczności. Dodatkowo w analizie wrażliwości wartości użyteczności wyznaczono na podstawie danych raportowanych badaniach klinicznych ODYSSEY (patrz rozdz. 3.6.3, 3.6.4).

3.6.2. Użyteczności skorygowane o wiek

W celu uwzględnienia spadku jakości życia związanego z wiekiem, w modelu oryginalnym w analizie wrażliwości oszacowano użyteczności na podstawie danych raportowanych w publikacji Ara 2010 [58]. W modelu dostosowywanym do warunków polskich dane przedstawione w tej publikacji uwzględniono w scenariuszu podstawowym.

W publikacji Ara 2010 skorzystano z danych raportowanych na podstawie ankiety przeprowadzonej od 2003 do 2006 roku w Wielkiej Brytanii. Ankieta zawierała pytania dotyczące historii zdarzeń sercowo-naczyniowych, użyteczności stanów zdrowia oceniano na podstawie kwestionariusza EQ-5D. Użyteczności stanów zdrowia oszacowano w oparciu o taryfy brytyjskie, wyznaczone przy użyciu TTO (ang. *time trade off*).

W modelu oryginalnym w celu wyznaczenia użyteczności dla populacji chorych na HeFH z prewencją pierwotną zastosowano poniższe równanie regresji na podstawie odpowiedzi pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie sercowo-naczyniowe.

$$EQ - 5D = 0,9454933 + 0,0256466 \cdot m - 0,0002213 \cdot w - 0,0000294 \cdot w^2$$

m – odsetek mężczyzn, w – wiek.

W populacji chorych na HeFH z prewencją wtórną uwzględniono natomiast spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzenia sercowo-naczyniowego. Mnożnik ten oszacowano, normalizując w oparciu o wiek średnią użyteczność zdarzeń sercowo-naczyniowych i podstawiając ją do powyższej formuły.

Obrazując to na przykładzie, średnia użyteczność pacjentów w wieku 68,8 lat, u których wystąpiła dusznicza w przeciągu roku, tylko z historią duszniczą, wynosi 0,615. Podstawiając do równania wiek 68,8 lat oraz zakładając, że 50% populacji stanowią mężczyźni, otrzymujemy wartość użyteczności pacjentów, u których nie wystąpiło CVE wynoszącą 0,804. Zakładając, że pacjent w wieku 68,8 lat, u którego nie wystąpiło zdarzenie sercowo-naczyniowe, ma użyteczność równą 0,804, mnożnik

użyteczności w przypadku duszniczy wynosi $\frac{0,615}{0,804} = 0,765$.

Dla populacji chorych na HeFH z prewencją wtórną bazową użyteczność skorygowaną o wiek oszacowano jako średnią ważoną mnożników użyteczności dla stanów zdrowia *brak zdarzeń (<1 rok)*, *historia tylko zawału mięśnia sercowego* oraz *brak zdarzeń (<1 rok)*, *historia tylko duszniczy*, przy założeniu, że zawały serca i niestabilna dusznicza bolesna stanowią odpowiednio ██████████ udziałów w ACS.

Ze względu na brak danych dla populacji, u której nie wystąpiło zdarzenie sercowo-naczyniowe, w analizie dostosowanej do warunków polskich nie modyfikowano powyższych założeń.

Poniżej (Tabela 21) przedstawiono wartości użyteczności związane ze spadkiem użyteczności po wystąpieniu zdarzenia sercowo-naczyniowego.

Tabela 21.
Wartości użyteczności na podstawie Ara 2010

Stany zdrowia	Liczebność próby	Użyteczności z badania	SE	Średni wiek	Mnożnik	
					Prewencja pierwotna	Prewencja wtórna
Dusznicza (< 1 rok), historia tylko duszniczy	271	0,615	■	■	■	■
Brak zdarzeń (< 1 rok), historia tylko duszniczy	246	0,775	■	■	■	■
Zawał mięśnia sercowego (< 1 rok), historia tylko zawału mięśnia sercowego ^a	31	0,615	■	■	■	■
Brak zdarzeń (< 1 rok), historia tylko zawału mięśnia sercowego	206	0,742	■	■	■	■
Udar mózgu (< 1 rok), historia tylko udaru mózgu	76	0,626	■	■	■	■
Brak zdarzeń (< 1 rok), historia tylko udaru mózgu	291	0,668	■	■	■	■
Brak zdarzeń (< 1 rok), historia zawału mięśnia sercowego oraz innego zdarzenia sercowo-naczyniowego	184	0,685	■	■	■	■

a) Wielkość próby dla ostrego zawału mięśnia sercowego niezakończonym zgonem była mała (n=31). W związku z tym, użyteczność stanu zdrowia pacjentów, u których wystąpiło to zdarzenie sercowo-naczyniowe, przyjęto taką samą jak dla pacjentów z ostrą niestabilną dusznicą bolesną, niezakończoną zgonem.

3.6.3. Bazowe wartości użyteczności

W modelu oryginalnym w scenariuszu podstawowym bazowe użyteczności zdrowia dla populacji z HeFH z prewencją wtórną oszacowano na podstawie CG181 [57]. Ze względu na brak raportowanych użyteczności dla pacjentów z HeFH z prewencją wtórną przyjęto taką samą wartość jak dla stanu ACS (1–2 lat), prezentowaną w dokumencie CG181 [57]. Natomiast dla populacji chorych na HeFH z prewencją pierwotną, przypisano wartość użyteczności na podstawie badań ODYSSEY (z uwagi na brak danych w dokumencie CG181).

W badaniach klinicznych ODYSSEY raportowano bazowe wartości użyteczności dla każdej populacji, lecz nie raportowano użyteczności w momencie wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego, a liczba zdarzeń była niewielka. W związku z tym w modelu oryginalnym bazowe użyteczności z badania ODYSSEY w połączeniu ze spadkiem użyteczności związanym z wystąpieniem zdarzenia sercowo-naczyniowego raportowanym w dokumencie CG181 [57] zastosowano w analizie wrażliwości. Dodatkowo w analizie wrażliwości bazowe użyteczności oszacowano na podstawie publikacji Ara 2010 [58].

W analizie dostosowanej do warunków polskich dla obu subpopulacji w scenariuszu podstawowym uwzględniono użyteczności oszacowane na podstawie publikacji Ara 2010, natomiast w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości bazowe użyteczności zdrowia dla pacjentów z HeFH z prewencją wtórną oszacowano na podstawie wytycznych CG181 oraz dla populacji chorych na HeFH z prewencją pierwotną na podstawie badań ODYSSEY. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono bazowe użyteczności z badania ODYSSEY dla obu populacji w połączeniu ze spadkiem użyteczności związanym z wystąpieniem zdarzenia sercowo-naczyniowego raportowanym w dokumencie CG181.

Poniżej (Tabela 22) przedstawiono bazowe wartości użyteczności dla każdej populacji, uwzględnione w analizie.

Tabela 22.
Bazowe wartości użyteczności uwzględnione w analizie

Źródło danych	Scenariusz	Populacja	
		HeFH, prewencja pierwotna	HeFH, prewencja wtórna
Ara 2010	Analiza podstawowa	■	■
CG181	Analiza wrażliwości (scen. U-1a)	■	■
ODYSSEY	Analiza wrażliwości (scen. U-1b)	■	■

a) Założono taką samą wartość użyteczności, jak dla stanu ACS (1–2 lat)

3.6.4. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem CVE

W modelu oryginalnym uwzględniono spadek użyteczności w związku z wystąpieniem CVE. Dla spadku użyteczności wyróżniono wartości dla stanów ostrych oraz przewlekłych. Stanom zdrowia, w których CVE wystąpiło w przeciągu roku, przypisano wartości dla stanów ostrych, natomiast stanom zdrowia, gdzie CVE wystąpiło co najmniej rok wcześniej, przypisano wartości dla stanów przewlekłych. W modelu oryginalnym w analizie podstawowej mnożniki użyteczności związane z wystąpieniem CVE oszacowano na podstawie CG181 [57], natomiast w analizie wrażliwości zastosowano je w połączeniu z bazowymi użytecznościami z badania ODYSSEY. W analizie wrażliwości mnożniki użyteczności oszacowano na podstawie publikacji Ara 2010 [58]. W każdym scenariuszu przyjęto, że nie występuje spadek użyteczności w przypadku rewaskularyzacji.

W modelu dostosowywanym do warunków polskich w scenariuszu podstawowym analizy spadek użyteczności dla stanów zdrowia oszacowano na podstawie publikacji Ara 2010 (patrz rozdz. 3.6.2). W analizie wrażliwości mnożniki użyteczności związane z wystąpieniem CVE oszacowano natomiast na podstawie CG181. Dodatkowo w kolejnym scenariuszu analizy wrażliwości zastosowano je w połączeniu z bazowymi użytecznościami z badania ODYSSEY. Przyjęto również, że modelem oryginalnym, że nie występuje spadek użyteczności w przypadku rewaskularyzacji (co uzasadniono w kolejnym akapicie).

W niniejszej analizie w wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono publikacje Markou 2011 [60] oraz Denvir 2006 [61], w których raportowano wartość użyteczności pacjentów przed oraz po rewaskularyzacji. W powyższych publikacjach pomiaru użyteczności dokonano przy pomocy kwestionariusza EQ-5D. W obu źródłach danych, jakość życia pacjentów rok po rewaskularyzacji uległa znacznej poprawie w porównaniu do stanu zdrowia przed procedurą (nie występuje spadek użyteczności w przypadku rewaskularyzacji). W związku z tym w niniejszej analizie przyjęto takie samo założenie, jak w modelu oryginalnym, to jest przyjęto brak spadku użyteczności w przypadku rewaskularyzacji.

Tabela 23.
Użyteczności związana z rewaskularyzacją raportowane w publikacjach odnalezionych w ramach analizy

Źródło	Populacja	Liczebność	Metoda pomiaru	Średnia użyteczność
Markou 2011 [60]	Pacjenci przechodzący złożoną operację AVR + CBAG	215 (w tym pacjenci z chorobami naczyniowymi 17,2%, neurologicznymi 8,4%)	EQ-5D	██████████ ██████████
Denvir 2006 [61]	Pacjenci po rewaskularyzacji przy pomocy PCI	1 138	EQ-5D	██████████ ██████████

AVR – wymiana zastawki aortalnej, CBAG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, PCI – przeszskórna interwencja wieńcowa

Poniżej (Tabela 24) przedstawiono wartości użyteczności dla stanów przewlekłych oraz ostrych uwzględnione w analizie.

Tabela 24.
Wartości użyteczności dla stanów przewlekłych oraz ostrych uwzględnione w analizie

Źródło danych	Scenariusz	Zdarzenia sercowo-naczyniowe	Mnożniki użyteczności	
			Stan ostry	Stan przewlekły
Ara 2010	Analiza podstawowa – prewencja pierwotna	Stan po zawale mięśnia sercowego niezakończonym zgonem	████	████
		Stan po niestabilnej dusznicy bolesnej niezakończonym zgonem	████	████
		Stan po udarze niedokrwiennym mózgu niezakończonym zgonem	████	████
Ara 2010	Analiza podstawowa – prewencja wtórna	Stan po zawale mięśnia sercowego niezakończonym zgonem	████	████
		Stan po niestabilnej dusznicy bolesnej niezakończonym zgonem	████	████
		Stan po udarze niedokrwiennym mózgu niezakończonym zgonem	████	████
CG181	Analiza wrażliwości (scen. U-1a)	Stan po zawale mięśnia sercowego niezakończonym zgonem	████	████
		Stan po niestabilnej dusznicy bolesnej niezakończonym zgonem	████	████

Źródło danych	Scenariusz	Zdarzenia sercowo-naczyniowe	Mnożniki użyteczności	
			Stan ostry	Stan przewlekły
ODYSSEY	Analiza wrażliwości (scen. U-1b)	Stan po udarze niedokrwiennym mózgu niezakończonym zgonem	■	■
		Stan po zawale mięśnia sercowego niezakończonym zgonem	■	■
		Stan po niestabilnej dusznicy bolesnej niezakończonym zgonem	■	■
		Stan po udarze niedokrwiennym mózgu niezakończonym zgonem	■	■

3.7. Koszty

3.7.1. Wprowadzenie

W niniejszej analizie oszacowano koszty dla następujących kategorii:

- koszty interwencji,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty terapii podstawowej,
- koszty leczenia ostrych zespołów wieńcowych,
- koszty leczenia niedokrwiennego udaru mózgu,
- koszty rewaskularyzacji,
- koszty hospitalizacji zakończonej zgonem spowodowanym CVE.

W analizie założono, że koszty leczenia pacjentów, u których wystąpiły ostre zespoły wieńcowe (odpowiadających pacjentom znajdującym się w stanom: „ACS (≤1rok)”, „ACS (1–2 lata)” oraz „ACS (stabilny)”) równe są średniej ważonej kosztów leczenia zawału serca i niestabilnej dusznicy bolesnej wymagającej hospitalizacji. Proporcje pacjentów, u których wystąpiły powyższe powikłania kardiologiczne w ramach ostrych zespołów wieńcowych, wyznaczone zostały zgodnie z założeniami oryginalnego modelu na podstawie rocznych prawdopodobieństw wystąpienia zawału serca i niestabilnej dusznicy bolesnej w oparciu o dane z [redacted]. W poniższej tabeli (Tabela 25) przedstawiono udziały zawałów serca i niestabilnej dusznicy bolesnej w ramach ostrych zespołów wieńcowych.

Tabela 25.

Przyjęte w analizie proporcje pacjentów, u których wystąpił zawał serca i niestabilna dusznicza bolesna w ramach ostrego zespołu wieńcowego

Powikłanie kardiologiczne	Odsetek [%]
Zawał serca	64,29
Niestabilna dusznicza bolesna	35,71

Dodatkowo, ze względu na fakt, że konstrukcja modelu uniemożliwia przejście ze stanów odpowiadającym ostrym zespołom wieńcowym oraz niedokrwinnemu udarowi mózgu do stanu rewaskularyzacja, w analizie uwzględniono fakt, że zabieg taki może zostać przeprowadzony u pacjentów po powyższych powikłaniach kardiologicznych poprzez doliczenie dodatkowych kosztów bez faktycznej zmiany stanu w modelu. Odsetki osób, u których naliczone zostaną koszty wykonania niezbędnego zabiegu, zależą od wieku modelowanej kohorty, poziomu LDL-C, rodzaju CVE oraz czasu, jaki upłynął od jego wystąpienia. Szczegółowy sposób kalkulacji powyższego parametru można odnaleźć w pliku obliczeniowym na arkuszu *Introduction* w zakładce *CV Risk*.

3.7.2. Koszty interwencji

Alirokumab

[REDACTED]

Tabela 26.
Koszt ALI za opakowanie uwzględniony w analizie

Substancja	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa
Alirokumab	150 mg	2 wstrzykiwacze	5909991236618	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 27).

Tabela 27.
Roczny koszt terapii ALI przyjęty w niniejszej analizie

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

LDL-afereza

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne [42] zabieg LDL-aferezy może być rozliczany w ramach świadczeń:

- Hospitalizacja związana z LDL-aferezą (świadczenie z katalogu produktów odrębnych),
- LDL-afereza (z katalogu świadczeń do sumowania).

Tabela 28.
Świadczenia związane z LDL-aferezą

Kod zakresu świadczenia	Kategoria kosztowa	Średnia wycena [pkt]
5.52.01.0001466	Hospitalizacja związana z LDL-aferezą	108,00
5.53.01.0001466	LDL-afereza	104,00

Świadczenie *LDL-afereza* jest wyceniane, jeśli pacjent hospitalizowany jest z powodu schorzenia niezwiązanego z wykonaniem LDL-aferezy, ale przy okazji wykonywany jest ten zabieg; w takiej sytuacji sumuje się wartości punktowe za te dwie procedury. Świadczenie *Hospitalizacja związana z LDL-aferezą* rozliczane jest, jeśli pacjent jest hospitalizowany w trybie jednodniowym z powodu zabiegu LDL-aferezy. Nie sumuje się świadczenia *Hospitalizacja związana z LDL-aferezą* ze świadczeniem *LDL-afereza*.

W modelu średni jednostkowy koszt LDL-aferezy oszacowano, uwzględniając wycenę punktową świadczenia *Hospitalizacja związana z LDL-aferezą* (Tabela 29). Najprawdopodobniej większość zabiegów LDL-aferezy będzie wykonywana w ramach świadczenia z katalogu produktów odrębnych. W przypadku zabiegu rozliczonego jako świadczenie do sumowania zachodzi bowiem konieczność wykazania dodatkowych procedur wykonywanych u hospitalizowanego pacjenta, co ze względu na cykliczne wykonywanie LDL-aferezy wydaje się mało prawdopodobne.

Tabela 29.
Koszt jednostkowy hospitalizacji związanej z LDL-aferezą

Interwencja	Średnia wycena [pkt]	Cena punktu [zł]	Średni koszt świadczenia [zł]
LDL-afereza	108,00	52	5 616,00

Farmakoterapia

Roczny koszt statyn oraz ezetymibu oszacowano na podstawie danych NFZ raportowanych na portalu Ikar Pro [41]. ██████████ średni koszt farmakoterapii obliczony został, jako średnia cena za LDD ważona wielkością sprzedaży w okresie od lutego 2016 do stycznia 2017. W przypadku statyn wielkość dawki LDD jest niższa od maksymalnej dawki określonej w kryteriach włączenia pacjentów do programu lekowego dla alirokumabu. Biorąc pod uwagę relatywnie niski koszt statyn w porównaniu do pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie, podejście to nie powinno prowadzić do zmian jakościowych w wynikach analizy. Liczbę sprzedanych LDD, odpłatność świadczeniodawcy oraz NFZ, które posłużyły do wyznaczenia dziennego kosztu terapii wysokimi dawkami statyn oraz ezetymibu, zamieszczono w aneksie w rozdziale (A.3).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo, w ramach [REDACTED] w ramach perspektywy NFZ oszacowano realne koszty, jakie ponosi NFZ za LDD poszczególnych leków na podstawie całkowitych kwot refundacji oraz liczby sprzedanych LDD raportowanych w komunikatach DGL. Średnie koszty analizowanych leków zostały wyznaczone w oparciu o dane za okres 02.2016 – 01.2017 (szczegóły w rozdz. A.3) jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznej sprzedaży liczby LDD. W momencie kończenia prac nad analizą, w komunikatach DGL pojawiły się dane za luty 2017, jednak ze względu na złożoność wprowadzenia tych danych do modelu oraz ich znikomy wpływ na wynik, w analizie nie uwzględniono tych danych. W opcji [REDACTED] realne koszty farmakoterapii ponoszone przez NFZ są wyższe niż w opcji [REDACTED], co może wynikać z:

- błędów raportowania,
- zmiany limitu finansowania,
- prawa do darmowych leków (przysługującego m.in. kombatanom) [62],
- obecności statyn oraz ezetymibu na wykazie leków "75 +" od 1 września 2016 do 30 kwietnia 2017.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ostatnim obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [44] pojawił się lek Atozet® (występujący w dwóch opakowaniach) zawierający połączenie atorwastatyny oraz ezetymibu w jednej tabletkie. Postać ta będzie prawdopodobnie bardziej preferowana przez lekarzy oraz pacjentów ze względu na wygodę stosowania. Koszty leku Atozet® nie zostały uwzględnione w obliczeniach kosztów statyn oraz ezetymibu, ponieważ w komunikatach DGL [41] dane o liczbie zrefundowanych opakowań leku Atozet® w Polsce raportowane są jedynie dla stycznia oraz lutego 2017 roku. W związku z powyższym dodatkowo w analizie wrażliwości przetestowano scenariusz (scenariusz K-2), w którym koszty statyn oraz ezetymibu są oszacowane na podstawie produktu leczniczego Atozet®.

Poniżej przedstawiono roczne koszty farmakoterapii uwzględnione w analizie (Tabela 30).

- CK (kinaza kreatynowa).

Według wytycznych przed rozpoczęciem leczenia powinno się przeprowadzić próbę wątrobową oraz badanie CK, natomiast w odstępie 1–12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia co najmniej dwa razy powinno się wykonać badanie stężenia lipidów (za wyjątkiem ACS, w którym zaleca się natychmiastową farmakoterapię). Następnie po 8 tygodniach (+/- 4 tygodnie) po rozpoczęciu leczenia należy ponownie wykonać badanie stężenia lipidów oraz po 8 tygodniach lub po każdym zwiększeniu dawki – próbę wątrobową. Od momentu osiągnięcia wartości docelowych poziomu stężenia cholesterolu oraz dodatkowo w przypadku próby wątrobowej, jeśli enzymy wątrobowe są mniejsze od 3 x ULN (górną granicę normy), badanie stężenia lipidów oraz próbę wątrobową trzeba przeprowadzić raz na rok. Jeśli nie występują bóle mięśniowe, rutynowe monitorowanie CK nie jest konieczne.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. W związku z powyższym w obliczeniach założono, że koszty powyższych procedur rozliczane są w ramach świadczenia specjalistycznego 2-go typu zgodnie z Zarządzeniem Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [43] (Tabela 31).

Tabela 31.
Koszt jednej wizyty związanej z monitorowaniem terapii

Kod zakresu świadczeń/grupa JGP	Kategoria kosztowa	Wycena średnia [pkt]	Cena punktu	Koszt jednej wizyty
5.30.00.0000012	Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	9,98 zł	69,83 zł

Średnia wartość punktu oszacowana została na podstawie umów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami na 2016 rok ważonych wielkością poszczególnych kontraktów.

Na podstawie zaleceń Krajowego Centrum Diagnostyki i Leczenia Hipercholesterolemii Rodzinnej [64] w przypadku LDL-aferezy zaleca się monitorowanie poziomu żelaza oraz jego suplementację. W niniejszej analizie pominięto koszt monitorowania poziomu żelaza, ponieważ nie odnaleziono danych raportujących dotyczących częstości wykonywania badania. Dodatkowo monitorowanie poziomu żelaza może być rozliczone w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS) lub Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ), co będzie mieć wpływ na koszty płatnika publicznego. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [43] badanie poziomu żelaza rozliczane jest w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu (Tabela 32).

Tabela 32.
Koszt jednego badania poziomu żelaza

Kod zakresu świadczeń/grupa JGP	Kategoria kosztowa	Wycena średnia [pkt]	Cena punktu	Koszt jednej wizyty
5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	9,06 zł	31,70 zł

Ze względu na zbyt dużą niepewność oszacowania, omawianego testu diagnostycznego nie uwzględniono w analizie. Z uwagi na niewielki koszt jednego badania, który w ramach AOS wynosi 31,70 zł, pominięcie kosztów związanych z monitorowaniem poziomu żelaza ma znikomy wpływ na wyniki przeprowadzonej analizy.

3.7.4. Choroby układu krążenia (zawał serca, niestabilna dusznicza bolesna wymagająca hospitalizacji)

3.7.4.1. Wprowadzenie

W ramach niniejszej analizy wyznaczono koszty związane z terapią chorób układu krążenia uwzględnionych w modelu tj. zawału serca, niestabilnej duszniczy bolesnej oraz rewaskularyzacji wieńcowej. W oszacowaniach uwzględnione zostały koszty hospitalizacji, leczenia ambulatoryjnego oraz farmakoterapii.

Koszty hospitalizacji kardiologicznych dla zdarzeń kardiologicznych włączonych do modelu określono na podstawie statystyki NFZ dotyczących liczby hospitalizacji w wybranych grupach JGP w roku 2015 [45]. W oszacowaniach uwzględniono wyłącznie grupy rozliczeniowe będące najbardziej reprezentatywne dla analizowanych powikłań tj. zawału serca oraz duszniczy bolesnej wymagającej hospitalizacji. W sytuacji, gdy było to możliwe, odsetki wystąpień wybranych wskazań wyznaczono przy wykorzystaniu danych na temat wskazań wyszczególnionych w statystykach JGP. W przypadku braku stosownych informacji o niezbędnych wskazaniach dla danej grupy JGP korzystano z następujących założeń:

- w przypadku angioplastyki, koronarografii i pomostowania naczyń wieńcowych przyjęto, że liczba wystąpień dla przypadków ostrego zespołu wieńcowego (zawał serca lub niestabilna dusznicza bolesna) definiowana jest przez odsetek przyjęć w trybie nagłym (wskazanie dla zabiegu: ostre zespoły wieńcowe – ACS). Podział wystąpień pomiędzy zawałami a niestabilną dusznicą bolesną ustalono w tych przypadkach proporcjonalnie do rozkładu wystąpień tych wskazań w grupach dedykowanych inwazyjnemu leczeniu ACS;
- w przypadku grup dla choroby niedokrwiennej serca ze względu na brak danych o wskazaniach szczegółowych przyjęto, że wszystkie raportowane hospitalizacje dotyczą przypadków innych niż zawał serca czy niestabilna dusznicza bolesna.

Tabela 33.
Statystyki JGP dotyczące zawałów i niestabilnej dusznicy bolesnej – wycena oraz liczba wystąpień

Kod JGP	Procedura	Średnia wycena JGP [pkt]	Wystąpienia ogółem	Wystąpienia ze wskazaniem		
				Zawał	Niestabilna dusznica bolesna	Pozostałe
E02	Inne zabiegi kardiochirurgiczne > 17 r.ż.	407,39	1 269	13	-	1 256
E04	Pomostowanie naczyń wieńcowych z plastyką	664,79	293	96	197	-
E05	Pomostowanie naczyń wieńcowych > 69 r.ż. lub z pw	406,55	8 489	2 032	1 135	5 322
E06	Pomostowanie naczyń wieńcowych < 70 r.ż. bez pw	385,23	3 364	663	371	2 330
E07	Pomostowanie naczyń wieńcowych > 75 r.ż. i > 16 dni	451,72	262	82	46	134
E11	ACS - leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni	320,01	3 184	2 599	585	-
E12	ACS - leczenie inwazyjne złożone	265,65	64 635	42 578	22 057	-
E13	ACS - leczenie inwazyjne > 3 dni	239,86	6 700	5 055	1 645	-
E14	ACS - leczenie inwazyjne < 4 dni	180	2 623	1 477	1 146	-
E16	ACS > 69 r.ż. lub z pw	50,47	9 860	3 325	6 535	-
E17	ACS < 70 r.ż.	32,01	5 161	1 001	4 160	-
E18	ACS bez uniesienia ST	28,15	8 604	8 604	-	-
E19	ACS - leczenie z zastosowaniem leku trombolitycznego 2./ 3. generacji	135	13	12	-	1
E20	Ang. wieńcowa z implantacją nie mniej niż 2 stentów DES	294,96	11 799	1 846	1 031	8 922
E23	Angioplastyka wieńcowa z implantacją DES	244,93	27 083	1 988	1 111	23 984
E24	Ang. z implantacją nie mniej niż 2 stentów lub wielonaczyniowa	149,98	295	46	26	223
E25	Ang. z zastosowaniem jednego stentu i inne zabiegi	123,97	902	105	59	738
E26	Angioplastyka wieńcowa balonowa	95,99	2 941	284	158	2 499
E27	Koronarografia i inne zabiegi inwazyjne	31,98	53 966	7 226	4 038	42 702
E34	Wszczepienie/ wymiana kardiowertera-defibrylatora jedno-/ dwujamowego	511,71	8 056	-	270	7 786
E36	Wszczepienie/wymiana CRT-D > 17 r.ż.	768,96	3 246	-	47	3 199
E56	Choroba niedokrwienna serca > 69 r.ż. lub z pw	38,13	39 189	-	-	39 189
E57	Choroba niedokrwienna serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	28,33	27 205	-	-	27 205
Razem		-	-	79 032	44 617	165 490

Średnia wycena punktowa hospitalizacji charakterystycznych dla analizowanych zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnionych w modelu oszacowana została jako średnia ważona liczba wystąpień hospitalizacji w ramach poszczególnych grup rozliczeniowych. Wyznaczone w ten sposób przeciętne

wyceny punktowe dla jednej hospitalizacji z powodu powikłań związanych z układem krążenia wyszczególnionych w ramach niniejszej analizy przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 34).

Tabela 34.
Wycena punktowa hospitalizacji uwzględniona w niniejszym modelu

Przyczyna hospitalizacji	Przeciętna wycena [pkt]	Cena punktu [zł]	Koszt hospitalizacji [zł]
Dusznicza bolesna	196,62	52	10 224,26
Zawał serca	209,56		10 897,12

Opieka ambulatoryjna dla powikłań kardiologicznych

Gama procedur diagnostycznych wykonywanych podczas indywidualnych wizyt w ramach AOS u pacjentów z powikłaniami kardiologicznymi jest bardzo zróżnicowana w zależności od specyficznych charakterystyk pacjenta, etapu leczenia, w jakim się on znajduje, jak również od stopnia nasilenia powikłań. Wyjątkowo trudno ustalić rzeczywistą częstość wykonywania poszczególnych badań odpowiednich dla diagnostyki, jak i leczenia niestabilnej dławicy piersiowej czy stanów po zawale mięśnia sercowego. Z tego względu w analizie wycenę punktową jednej wizyty ambulatoryjnej wyznaczono jako średnią z wycen dla wybranych grup z katalogu świadczeń ambulatoryjnych, umożliwiających rozliczenie typowych badań z zakresu diagnostyki i leczenia powikłań kardiologicznych.

Na podstawie danych z analizy kosztowej dotyczącej leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 przeprowadzonej w 2014 roku [65], w której między innymi oceniono koszty związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi występującymi u pacjentów z cukrzycą, w niniejszej analizie założono, że wszyscy pacjenci, u których wystąpi zawał lub epizod związany z niestabilną dusznicą bolesną, będą odbywać przeciętnie 4 planowane wizyty ambulatoryjne w ciągu roku. Taką częstotliwość wizyt kardiologicznych odbywała podgrupa pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w publikacji Wassel 2011 [66]. Ponadto w obliczeniach przyjęto, że wszystkie wizyty specjalistyczne finansowane są przez płatnika publicznego, co może powodować minimalne zawyżenie kosztów opieki ambulatoryjnej ze względu na fakt, iż część porad specjalistycznych może być konsultacjami prywatnymi. Warto jednak podkreślić, że koszty opieki ambulatoryjnej stanowią niewielką część całkowitych kosztów leczenia zawału serca, stąd zasadnym wydaje się stwierdzenie, że założenie to powinno mieć minimalny wpływ na finalne wyniki analizy. Podsumowanie uwzględnionych w analizie rodzajów specjalistycznych porad ambulatoryjnych wykonywanych w ramach konsultacji kardiologicznych i ostatecznie przyjęty w modelu koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 35, Tabela 36).

Tabela 35.
Specjalistyczne porady ambulatoryjne – powikłania kardiologiczne

Grupa JGP	Kod grupy	Nazwa grupy	Wycena [pkt]	Przykładowe badania / procedury możliwe do rozliczenia w ramach grupy
W11	5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	Wyłącznie wywiad, morfologia + stężenie BNP ^a + badanie fizykalne
W12	5.30.00.0000012	Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	RTG klatki, pełne badania laboratoryjne (badanie ogólne moczu, białko w moczu, lipidogram, klirens kreatyniny, kwas moczowy, aldosteron, hormon tyreotropowy, anhydraza węglanowa, hemoglobina glikowana)
W17	5.30.00.0000017	Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	10	Echokardiografia
W13	5.30.00.0000013	Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	Elektrokardiografia z 12 lub więcej podprowadzeniami (z opisem) + RTG klatki piersiowej, monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi za pomocą urządzeń analogowych lub cyfrowych (typu Holter) – Holter RR (ciśnieniowy)
Średnia			8,375	

a) BNP (ang. brain natriuretic peptide) - mózgowy peptyd natriuretyczny

Tabela 36.
Średni koszt konsultacji kardiologicznej w modelu

Kategoria kosztowa	Średnia wycena [pkt]	Cena punktu [zł]	Koszt jednostkowy [zł]
Specjalistyczna konsultacja kardiologiczna	8,375	9,066 ^a	76,73 zł

a) średnia cena punktu wyznaczona na podstawie danych z informatora o umowach NFZ odnośnie wykonanych kontraktów medycznych w ramach świadczeń z kardiologii

3.7.4.2. Zawał serca i stan po zawale

Koszty związane z wystąpieniem zawału serca oszacowano oddzielnie dla pierwszego roku od wystąpienia zawału (cykl w modelu, w którym zdarzenie miało miejsce) oraz dla kolejnych lat po zdarzeniu (o ile nie wystąpi ponowny ostry zespół wieńcowy, niedokrwienny udar mózgu lub zgon).

3.7.4.2.1. Hospitalizacja

Hospitalizacja związana z zawałem serca rozliczona może zostać w zależności od specyfiki ostrego epizodu choroby wieńcowej oraz zastosowanych procedur w ramach jednej z wielu różnych grup JGP. W obliczeniach wykorzystanych w niniejszej analizie włączono najbardziej reprezentatywne grupy rozliczeniowe dla kontraktowania świadczeń związane z leczeniem pacjentów z zawałem serca. Średni koszt hospitalizacji dla powyższego powikłania kardiologicznego oszacowano jako średni koszt poszczególnych procedur ważony liczbą wystąpień hospitalizacji w danej grupie we wskazaniu zawał mięśnia sercowego (ostry zwał serca podścielkowy lub ostry zawał serca nieokreślony, ostry zawał serca pełnościenny o nieokreślonym umiejscowieniu, ostry zawał serca pełnościenny ściany przedniej, dolnej, o innej lokalizacji). Dane, na podstawie których wyznaczono wycenę punktową przeciętnej hospitalizacji, zamieszczono w rozdziale wprowadzającym (Tabela 33).

Potencjalna hospitalizacja w przyszłości u pacjenta po zawale serca może być skutkiem jednej z wielu przyczyn. W związku z uwzględnieniem w modelu możliwości powtórnego zawału serca u osób, które miały powyższe zdarzenie w przeszłości, w obliczeniach przyjęto, że jednostkowa wycena hospitalizacji opierać się będzie na średnich kosztach wybranych procedur ważonych liczebnością wszystkich wskazań różnych od zawału mięśnia sercowego oraz niestabilnej duszniczej bolesnej.

Podsumowanie z wyznaczonymi średnimi kosztami hospitalizacji z powodu zawału oraz stanu po zawale serca przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 37).

Tabela 37.
Średni koszt hospitalizacji kardiologicznej – koszt zawału mięśnia sercowego

Kategoria kosztowa	Stan w modelu	Średnia wycena [pkt]	Cena punktu [zł]	Koszt hospitalizacji [zł]
Hospitalizacja kardiologiczna związana z ostrym zespołem wieńcowym	Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	209,56	52	10897,12

W kolejnym kroku analizy kosztów związanych z wystąpieniem zawału oraz jego następstw oszacowano częstość hospitalizacji u pacjentów po zawale serca. W tym celu wykorzystano dane przeprowadzonej w 2014 roku analizy kosztów [65], dotyczącej oszacowania kosztów związanych z leczeniem pacjentów z cukrzycą typu 2, które mogą zostać wykorzystane jako parametry modelu *The CORE Diabetes Model* w wersji 8.0, do którego prawa posiada IMS Health. Średnia liczba hospitalizacji kardiologicznych pacjentów po zawale serca oszacowana została na poziomie 0,4 na rok (Tabela 38).

Tabela 38.
Przeciętna liczba hospitalizacji kardiologicznych pacjentów po zawale serca

Rodzaj świadczenia	Średnia liczba hospitalizacji na rok
Hospitalizacja kardiologiczna	0,40

3.7.4.2.2. Opieka ambulatoryjna

Opieka nad pacjentami po zawale serca realizowana jest głównie przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Koszt takiego leczenia włączony jest w ramach stałej stawki kapitałowej. Ponadto w modelu przyjęto, że pacjenci po zawale korzystają z planowych specjalistycznych porad kardiologicznych finansowanych przez NFZ 4 razy w roku.

W niniejszej analizie, podobnie jak w analizie kosztowej z 2014 roku [65], przyjęto dodatkowo, że w związku ze zwiększoną częstością hospitalizacji u pacjentów po zawale pacjenci ci przyjmowani są również na dodatkowe konsultacje, niewynikające z podstawowego modelu opieki specjalistycznej po każdej wizycie szpitalnej (weryfikacja stanu zdrowia po wypisie ze szpitala). W związku z powyższym przeciętna liczba dodatkowych wizyt ambulatoryjnych u pacjentów po zawale serca jest równa średniej liczbie hospitalizacji przypadających na cykl w modelu (Tabela 39).

Tabela 39.
Przeciętna liczba wizyt ambulatoryjnych pacjentów po zawale serca

Powikłanie kardiologiczne	Kategoria kosztowa	Jednostki na rok	Koszt na cykl [zł]
Zawał mięśnia sercowego – 1 rok po zdarzeniu	Wizyty ambulatoryjne – standardowa kontrola	4	303,71
	Wizyty ambulatoryjne pohospitalizacyjne	1,4	106,30
Zawał mięśnia sercowego – kolejne lata po zdarzeniu	Wizyty ambulatoryjne – standardowa kontrola	4	303,71
	Wizyty ambulatoryjne pohospitalizacyjne	0,4	30,37

3.7.4.2.3. Farmakoterapia

W obliczeniach założono, że wszystkie leki stosowane przez pacjentów w ramach farmakoterapii zawału serca pochodzą ze sprzedaży aptecznej - w rzeczywistości hospitalizowani pacjenci otrzymują odpowiednie leki bezpłatnie w szpitalu. Powyższe uproszczenie prowadzi do zawyżenia wyznaczanych kosztów terapii, jednakże błąd ten wydaje się marginalny.

Odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki w czasie standardowo prowadzonej praktyki medycznej w wypadku wystąpienia zawału mięśnia sercowego określono zgodnie z metodyką analizy kosztowej z 2014 roku [65], w której wykorzystano w tym celu dane z badania Janion-Sadowska 2011 (Tabela 40). W powyższej publikacji, mającej na celu określenie wzorców postępowania u pacjentów po zawale serca bez uniesienia odcinka ST, zaraportowano dane odnośnie leczenia ponad 1200 hospitalizowanych osób. Większość leków, jakie przepisywano pacjentom przy wypisie ze szpitala, stosowana jest przez pacjentów przewlekłe. W związku z powyższym w analizie założono, że odsetki chorych korzystających z danej grupy leków będą stałe przez cały okres stosowania.

Wyjątek wśród uwzględnionych leków w publikacji Janion-Sadowska 2011 stanowi kłopidogrel, który z powodu sposobu refundacji (12 miesięcy po zawale bez uniesienia odcinka ST i pierwsze 30 dni po zawale z uniesieniem odcinka ST) stosowany jest najczęściej tymczasowo przez większość pacjentów po zawale. W związku z powyższym w obliczeniach uwzględniono odsetek osób stosujących kłopidogrel, określony na podstawie badania Wołkanin-Bartnik 2010 dla pacjentów po 12 miesiącach terapii od wystąpienia zawału. Wybór ten dzięki brakowi selekcji pacjentów ze względu na typ zawału (z uniesieniem odcinka ST, bez uniesienia odcinka ST) oraz ze względu na czas po wystąpieniu ACS, wydaje się najbliższej odpowiadać rzeczywistej, przeciętnej częstości stosowania leku przez pacjentów po zawale serca.

Dodatkowo w obliczeniach pominięto koszty statyn (parametr uwzględniony w ramach terapii podstawowej) oraz preparatów na nadciśnienie ze względu na fakt, że nadciśnienie tętnicze może być rozważane jako osobna choroba przewlekła. Uproszczenia te wydają się mieć jednak marginalny wpływ na wyniki analizy.

█ dzienny koszt poszczególnych leków (poza kwasem acetylosalicylowym) uwzględniony w ramach farmakoterapii u pacjentów po przebyłym zawale mięśnia sercowego oszacowano na podstawie cen leków zaczerpnięto z najnowszego

obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [40]. Przeciętny koszt poszczególnych grup lekowych uwzględnionych w ramach farmakoterapii oszacowany został, jako średnia cena za LDD ważona wielkością sprzedaży w okresie od lutego 2016 do stycznia 2017. Liczbę sprzedanych LDD, odpłatność świadczeniodawcy oraz NFZ, które posłużyły do wyznaczenia dziennego kosztu farmakoterapii zamieszczono w aneksie w rozdziale (A.3).

Dodatkowo, [REDAKTOWANE] w ramach perspektywy NFZ oszacowano realne koszty, jakie ponosi NFZ za leki na podstawie całkowitych kwot refundacji oraz liczby sprzedanych LDD raportowanych w komunikatach DGL. Średnie koszty analizowanych leków zostały wyznaczone w oparciu o dane za okres 02.2016 – 01.2017 (szczegóły w rozdz. A.3) jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznej sprzedaży liczby LDD. [REDAKTOWANE] realne koszty farmakoterapii ponoszone przez NFZ są wyższe niż [REDAKTOWANE], co może wynikać z:

- błędów raportowania,
- zmiany limitu finansowania,
- prawa do darmowych leków (przysługującego m.in. kombatantom) [62],
- obecności leków: tiklopidyna, klopidogrel na wykazie leków "75 +" od 1 września 2016 do 30 kwietnia 2017.

Wyższy koszt farmakoterapii [REDAKTOWANE] nie powinien wpływać znacząco na wyniki. Z uwagi na wyższe koszty [REDAKTOWANE] ponoszone przez NFZ oraz koszt pacjenta oszacowany na podstawie cen wykazowych, w ramach perspektywy wspólnej NFZ+pacjent średni koszt leków za opakowanie byłby wyższy od ceny detalicznej. W rzeczywistości realny koszt ponoszony przez pacjenta prawdopodobnie będzie niższy niż ten wyznaczony na podstawie cen wykazowych, ponieważ część kosztów za pacjenta poniósł NFZ (np. w przypadku kombatantów lub osób powyżej 75 roku życia). W związku z powyższym, w ramach opcji z uwzględnieniem RSS w ramach perspektywy NFZ+pacjent koszty obliczono na podstawie cen wykazowych.

Dzienny koszt dawki kwasu acetylosalicylowego oszacowano na podstawie cen zamieszczonych na portalu Medycyna Praktyczna (www.mp.pl) jako średni koszt za jedną tabletkę przy uwzględnieniu preparatów podawanych doustnie w formie tabletek o dawce nie większej niż 150 mg. Koszt opakowań, na podstawie których szacowano dzienny koszt terapii kwasem acetylosalicylowym, zamieszczono w aneksie w rozdziale (A.3).

Podsumowanie wykonanych obliczeń oraz finalnie wyznaczony dzienny koszt leków stosowanych w terapii po zawale serca przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 40)

Tabela 40.
Farmakoterapia pacjentów z zawałem serca w ramach opieki standardowej – koszt dzienny

Kategoria kosztowa	Odsetek pacjentów	Koszt dawki dobowej		
		NFZ - WLR	NFZ - DGL	NFZ + pacjent - WLR
Kwas acetylosalicylowy	81%	-	-	0,22 zł
Tiklopidyna	21%	0,79 zł	0,80 zł	1,17 zł
Klopidogrel^a	8%	0,63 zł	0,64 zł	1,06 zł
Nitraty	52%	0,22 zł	0,23 zł	0,36 zł
Razem		0,28 ^b zł	0,28 zł	0,43 ^b zł

a) wartość z badania Janion-Sadowska 2011 wynosi 16%, w obliczeniach przyjęto wartość z publikacji Wołkanin-Bartnik 2010 dla 12 miesięcy po zawałe;

b) wartość uwzględniająca odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki
WLR – wykaz leków refundowanych

3.7.4.2.4. Podsumowanie

Podsumowanie oszacowań dotyczących kosztów leczenia pacjentów z zawałem serca w pierwszym roku od wystąpienia zdarzenia oraz następnych latach po zdarzeniu zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 41, Tabela 42).

Tabela 41.
Koszty związane z zawałem serca [redacted] – rok zdarzenia oraz kolejne lata po zdarzeniu – podsumowanie

Powikłanie kardiologiczne	Kategoria kosztów	Koszt jednostkowy [zł]	Jednostki na rok	Koszt na cykl [zł]	
Zawał serca – 1 rok po zdarzeniu	Hospitalizacja – zawał	10 897,12	1	10 897,12	
	Hospitalizacja – inne	7 759,34	0,4	3 103,73	
	Wizyty ambulatoryjne – standardowa kontrola	75,93	4	303,71	
	Wizyty ambulatoryjne pohospitalizacyjne	75,93	1,4	106,30	
	Farmakoterapia – NFZ	0,28	365,25	102,45	
	Farmakoterapia – NFZ + pacjent	0,43	365,25	157,30	
	Łączny koszt – NFZ				14 513,33
Łączny koszt – NFZ + pacjent				14 568,17	
Zawał serca – kolejne lata po zdarzeniu	Hospitalizacja	7 759,34	0,4	3 103,73	
	Wizyty ambulatoryjne – standardowa kontrola	75,93	4	303,71	
	Wizyty ambulatoryjne pohospitalizacyjne	75,93	0,4	30,37	
	Farmakoterapia – NFZ	0,28	365,25	102,45	
	Farmakoterapia – NFZ + pacjent	0,43	365,25	157,30	
	Łączny koszt – NFZ				3 540,28
	Łączny koszt – NFZ + pacjent				3 595,12

Tabela 42.
Koszty związane z zawałem serca [redacted] – rok zdarzenia oraz kolejne lata po zdarzeniu – podsumowanie

Powikłanie kardiologiczne	Kategoria kosztów	Koszt jednostkowy [zł]	Jednostki na rok	Koszt na cykl [zł]
Zawał serca – 1 rok po zdarzeniu	Hospitalizacja – zawał	10 897,12	1	10 897,12
	Hospitalizacja – inne	7 759,34	0,4	3 103,73
	Wizyty ambulatoryjne – standardowa kontrola	75,93	4	303,71
	Wizyty ambulatoryjne pohospitalizacyjne	75,93	1,4	106,30
	Farmakoterapia – NFZ	0,28	365,25	103,98
	Farmakoterapia – NFZ + pacjent	0,43	365,25	158,81
	Łączny koszt – NFZ			
Łączny koszt – NFZ + pacjent				14 569,68
Zawał serca – kolejne lata po zdarzeniu	Hospitalizacja	7 759,34	0,4	3 103,73
	Wizyty ambulatoryjne – standardowa kontrola	75,93	4	303,71
	Wizyty ambulatoryjne pohospitalizacyjne	75,93	0,4	30,37
	Farmakoterapia – NFZ	0,28	365,25	103,98
	Farmakoterapia – NFZ + pacjent	0,43	365,25	158,81
	Łączny koszt – NFZ			
Łączny koszt – NFZ + pacjent				3 596,63

Model oryginalny dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny uwzględnia 4 parametry kosztowe dotyczące zawału serca:

- koszt zdarzenia,
- pozostałe koszty leczenia pacjentów w czasie pierwszego roku,
- koszty leczenia pacjentów po zawale serca w drugim roku od wystąpienia zdarzenia,
- koszty leczenia pacjentów po zawale serca w trzecim roku od wystąpienia zdarzenia.

W związku z powyższym, w niniejszej analizie przyjęto następujące założenia:

- koszt zdarzenia przyjęto na poziomie przeciętnego kosztu hospitalizacji w ramach procedury *zawał mięśnia sercowego*,
- pozostałe koszty leczenia pacjentów w czasie pierwszego roku wyznaczono jako różnicę pomiędzy oszacowanymi łącznymi kosztami stanu „zawał serca – 1 rok po zdarzeniu” a kosztem hospitalizacji związanej z zawałem,
- koszt leczenia pacjentów po zawale serca w drugim oraz trzecim roku od wystąpienia zdarzenia przyjęto na takim samym poziomie, równym wyznaczonym łącznym kosztom stanu „Zawał serca – kolejne lata po zdarzeniu”.

Podsumowanie z kosztami zawału serca uwzględnionymi w niniejszej analizie przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 43. Tabela 44).

Tabela 43.
Koszty leczenia zawału serca uwzględnione w modelu –

Parametr	Łączny koszt na cykl [zł]	
	NFZ	NFZ + pacjent
Koszt zawału serca	10 897,12	10 897,12
Inkrementalny koszt zawału serca – 1. rok po zdarzeniu	3 616,20	3 671,05
Inkrementalny koszt zawału serca – 2. rok po zdarzeniu	3 540,28	3 595,12
Inkrementalny koszt zawału serca – 3. rok po zdarzeniu	3 540,28	3 595,12

Tabela 44.
Koszty leczenia zawału serca uwzględnione w modelu

Parametr	Łączny koszt na cykl [zł]	
	NFZ	NFZ + pacjent
Koszt zawału serca	10 897,12	10 897,12
Inkrementalny koszt zawału serca – 1. rok po zdarzeniu	3 617,72	3 671,05
Inkrementalny koszt zawału serca – 2. rok po zdarzeniu	3 541,79	3 595,12
Inkrementalny koszt zawału serca – 3. rok po zdarzeniu	3 541,79	3 595,12

3.7.4.3. Niestabilna dusznica bolesna

Koszty związane z wystąpieniem niestabilnej dusznicy bolesnej wyznaczono oddzielnie dla pierwszego roku od wystąpienia dolegliwości (cykl w modelu, w którym zdarzenie miało miejsce) oraz dla kolejnych lat po zdarzeniu (o ile nie wystąpi ponowny zawał serca, niedokrwienny udar mózgu lub zgon).

3.7.4.3.1. Hospitalizacja

Hospitalizacje spowodowane niestabilną dusznicą bolesną, podobnie jak zawałem mięśnia sercowego, mogą być rozliczane w ramach różnych grup z katalogu JGP. W obliczeniach przeprowadzonych w niniejszej analizie wyznaczono przeciętną wycenę punktową hospitalizacji związanych z leczeniem niestabilnej dusznicy bolesnej na podstawie danych z tych samych grup rozliczeniowych, jak w przypadku zawału serca. Wyznaczona została ona jako średnia wycena punktowa w ramach wyszczególnionych grup JGP ważoną liczebnością hospitalizacji w danej grupie w ramach niestabilnej dusznicy bolesnej zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdziale 3.5.1.1 (Tabela 33).

Przeciętną wycenę punktową w ramach hospitalizacji związanej z niestabilną dusznicą bolesną oraz oszacowany jednostkowy koszt hospitalizacji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 45).

Tabela 45.
Średni koszt hospitalizacji kardiologicznej spowodowanej niestabilną dusznicą bolesną

Kategoria kosztowa	Średnia wycena [pkt]	Cena punktu [zł]	Koszt jednostkowy [zł]
Hospitalizacja kardiologiczna związana z dusznicą bolesną	196,62	52	10 224,26

Określenie liczby hospitalizacji u pacjentów z dusznicą bolesną w kolejnych latach od wystąpienia pierwszych powikłań kardiologicznych jest znaczenie utrudnione. Nie odnaleziono badań, w których analizowano częstości korzystania przez pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną ze świadczeń opieki zdrowotnej. Biorąc pod uwagę fakt, że ryzyko wystąpienia dusznicę bolesnej jest niższe w ramieniu pacjentów stosujących ALI, w niniejszej analizie przyjęto konserwatywne założenie o nie naliczaniu dodatkowych kosztów hospitalizacji w kolejnych latach od wystąpienia pierwszego zdarzenia.

3.7.4.3.2. Farmakoterapia

Udziały poszczególnych rodzajów farmakoterapii stosowanych u pacjentów z dusznicą piersiową określony został na podstawie danych z badania POLKARD-SPOK [67]. W poniższej tabeli przedstawiono dane o wszystkich uwzględnionych w badaniu lekach i odsetkach pacjentów stosujących preparaty z poszczególnych grup (Tabela 46). W niniejszej analizie, podobnie jak w przypadku szacowania kosztów farmakoterapii w przypadku zawału serca, włączono wyłącznie leki inne niż statyny oraz preparaty na nadciśnienie.

W opcji [REDAKTOWANE] dzienny koszt poszczególnych leków (poza kwasem acetylosalicylowym) uwzględnione w ramach farmakoterapii u pacjentów po przebyłym zawale oszacowano na podstawie cen leków zaczerpnięto na podstawie najnowszego obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [40]. Przeciętny koszt poszczególnych grup lekowych uwzględnionych w ramach farmakoterapii niestabilnej dusznicę bolesnej oszacowany został, podobnie jak w przypadku leczenia zawału serca, jako średni koszt za LDD ważony wielkością sprzedaży w okresie od lutego 2016 do stycznia 2017. Liczbę sprzedanych LDD, odpłatność świadczeniodawcy oraz NFZ, które posłużyły do wyznaczenia dziennego kosztu farmakoterapii zamieszczono w aneksie w rozdziale (A.3).

Dodatkowo, [REDAKTOWANE] w ramach perspektywy NFZ oszacowano realne koszty, jakie ponosi NFZ za leki na podstawie całkowitych kwot refundacji oraz liczby sprzedanych LDD raportowanych w komunikatach DGL. Średnie koszty analizowanych leków zostały wyznaczone w oparciu o dane za okres 02.2016 – 01.2017 (szczegóły w rozdz. A.3) jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznej sprzedaży liczby LDD. [REDAKTOWANE] realne koszty farmakoterapii ponoszone przez NFZ są wyższe niż w [REDAKTOWANE], co może wynikać z:

- błędów raportowania,
- zmiany limitu finansowania,

- prawa do darmowych leków (przysługującego m.in. kombatantom) [62],
- obecności leków: tiklopidyna, fibraty na wykazie leków "75 +" od 1 września 2016 do 30 kwietnia 2017.

Wyższy koszt farmakoterapii [redacted] nie powinien wpływać znacząco na wyniki. Z uwagi na wyższe koszty [redacted] ponoszone przez NFZ oraz koszt pacjenta oszacowany na podstawie cen wykazowych, w ramach perspektywy wspólnej NFZ+pacjent średni koszt leków za opakowanie byłby wyższy od ceny detalicznej. W rzeczywistości realny koszt ponoszony przez pacjenta prawdopodobnie będzie niższy niż ten wyznaczony na podstawie cen wykazowych, ponieważ część kosztów za pacjenta poniósł NFZ (np. w przypadku kombatantów lub osób powyżej 75 roku życia). W związku z powyższym, w ramach [redacted] w ramach perspektywy NFZ+pacjent koszty obliczono na podstawie cen wykazowych.

Dzienny koszt dawki kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) oszacowano również w analogiczny sposób, jak w przypadku farmakoterapii zawału serca, tj. na podstawie cen zamieszczonych na portalu Medycyna Praktyczna, jako średni koszt za jedną tabletkę przy uwzględnieniu preparatów podawanych doustnie w formie tabletek o dawce nie większej niż 150 mg. Koszt opakowań zawierających aspirynę na podstawie których oszacowano dzienny koszt leczenia zamieszczono w aneksie w rozdziale (A.3).

Tabela 46.
Podstawowa opieka kardiologiczna – badanie POLKARD-SPOK

Grupa leków	Odsetek pacjentów, którym przepisano lek	Koszt dobowej dawki		
		NFZ - WLR	NFZ - DGL	NFZ + pacjent - WLR
Kwas acetylosalicylowy	79,20%	-	-	0,22 zł
Tiklopidyna	11,60%	0,79 zł	0,80 zł	1,17 zł
Acenokumarol	7,60%	0,10 zł	0,14 zł	0,22 zł
Glikozydy naparstnicy	7,40%	0,00 zł	0,00 zł	0,12 zł
Fibraty	11,00%	0,45 zł	0,46 zł	0,80 zł
Amiodaron	1,60%	0,29 zł	0,29 zł	0,40 zł
Inne leki przeciwarytmiczne	4,40%	0,85 zł	1,23 zł	1,55 zł
Razem	-	0,19 zł ^a	0,21 zł	0,32 zł ^a

a) wartość uwzględniająca odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki
WLR – wykaz leków refundowanych

3.7.4.3.3. Podsumowanie

Podsumowanie oszacowań dla średnich kosztów leczenia niestabilnej duszniczy bolesnej w pierwszym roku od wystąpienia zdarzenia oraz następnych latach po zdarzeniu zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 47, Tabela 48).

Tabela 47.
Koszty związane z dławicą piersiową [redacted] – podsumowanie

Powikłanie kardiologiczne	Kategoria kosztów	Koszt jednostkowy [zł]	Liczba jednostek na rok	Koszt na rok [zł]
Niestabilna dusznica bolesna wymagająca hospitalizacji – 1. rok od wystąpienia zdarzenia	Hospitalizacja – niestabilna dusznica bolesna	10 224,26	1,00	1 0224,26
	Wizyty ambulatoryjne – standardowa kontrola	75,93	4,00	303,71
	Farmakoterapia – NFZ	0,19	365,25	69,51
	Farmakoterapia – NFZ + pacjent	0,32	365,25	118,25
	Łączny koszt – NFZ			1 0597,48
	Łączny koszt – NFZ + pacjent			1 0646,22
Niestabilna dusznica bolesna wymagająca hospitalizacji – kolejne lata od wystąpienia zdarzenia	Wizyty ambulatoryjne – standardowa kontrola	75,93	4,00	303,71
	Farmakoterapia – NFZ	0,19	365,25	69,51
	Farmakoterapia – NFZ + pacjent	0,32	365,25	118,25
	Łączny koszt – NFZ			373,22
	Łączny koszt – NFZ + pacjent			421,96

Tabela 48.
Koszty związane z dławicą piersiową [redacted] – podsumowanie

Powikłanie kardiologiczne	Kategoria kosztów	Koszt jednostkowy [zł]	Liczba jednostek na rok	Koszt na rok [zł]
Niestabilna dusznica bolesna wymagająca hospitalizacji – 1. rok od wystąpienia zdarzenia	Hospitalizacja – niestabilna dusznica bolesna	10 224,26	1,00	1 0224,26
	Wizyty ambulatoryjne – standardowa kontrola	75,93	4,00	303,71
	Farmakoterapia – NFZ	0,21	365,25	77,50
	Farmakoterapia – NFZ + pacjent	0,32	365,25	118,25
	Łączny koszt – NFZ			1 0605,46
	Łączny koszt – NFZ + pacjent			1 0646,22
Niestabilna dusznica bolesna wymagająca hospitalizacji – kolejne lata od wystąpienia zdarzenia	Wizyty ambulatoryjne – standardowa kontrola	75,93	4,00	303,71
	Farmakoterapia – NFZ	0,21	365,25	77,50
	Farmakoterapia – NFZ + pacjent	0,32	365,25	118,25
	Łączny koszt – NFZ			381,21
	Łączny koszt – NFZ + pacjent			421,96

W przypadku niestabilnej dusznicy bolesnej wymagającej hospitalizacji, w modelu oryginalnym przewidziane zostały 4 parametry kosztowe dotyczące leczenia powyższego powikłania, analogicznie jak w przypadku wystąpienia zawału serca. W analizie dostosowanej do warunków polskich

poszczególne parametry kosztowe uwzględnione w modelu oszacowano przy uwzględnieniu takich samych założeń, jak w przypadku zawału mięśnia sercowego. Podsumowanie z uwzględnionymi w niniejszej analizie kosztami niestabilnej duszniczy bolesnej przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 49, Tabela 50).

Tabela 49.

Koszty leczenia niestabilnej duszniczy bolesnej wymagającej hospitalizacji uwzględnione w modelu - ██████████

Parametr	Łączny koszt na cykl [zł]	
	NFZ	NFZ + Pacjent
Koszt niestabilnej duszniczy bolesnej	10 224,26	10 224,26
Inkrementalny koszt niestabilnej duszniczy bolesnej – 1. rok po zdarzeniu	373,22	421,96
Inkrementalny koszt niestabilnej duszniczy bolesnej – 2. rok po zdarzeniu	373,22	421,96
Inkrementalny koszt niestabilnej duszniczy bolesnej – 3. rok po zdarzeniu	373,22	421,96

Tabela 50.

Koszty leczenia niestabilnej duszniczy bolesnej wymagającej hospitalizacji uwzględnione w modelu - ██████████

Parametr	Łączny koszt na cykl [zł]	
	NFZ	NFZ + Pacjent
Koszt niestabilnej duszniczy bolesnej	10 224,26	10 224,26
Inkrementalny koszt niestabilnej duszniczy bolesnej – 1. rok po zdarzeniu	381,21	421,96
Inkrementalny koszt niestabilnej duszniczy bolesnej – 2. rok po zdarzeniu	381,21	421,96
Inkrementalny koszt niestabilnej duszniczy bolesnej – 3. rok po zdarzeniu	381,21	421,96

3.7.5. Udar mózgu

W modelu koszty udaru mózgu uwzględniono w trzech kolejnych latach po wystąpieniu zdarzenia sercowo-naczyniowego przy założeniu, że pacjent dożyje do tego momentu. Na koszty udaru mózgu (w roku zdarzenia lub przebytego w poprzednich latach) składają się koszty hospitalizacji związanej z tym powikłaniem oraz koszty konsultacji neurologicznych, rehabilitacji poudarowej i farmakoterapii.

3.7.5.1. Hospitalizacja

Na podstawie statystyk JGP [45] określono koszty hospitalizacji związanej z udarem mózgu - dane zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 51). Średnie koszty hospitalizacji oszacowano osobno dla pacjentów, u których w trakcie pobytu w szpitalu nastąpił zgon i tych, którzy po zakończeniu pierwszego okresu terapii zostali wypisani z oddziału, na którym byli leczeni. Koszty ponoszone na leczenie pacjentów, którzy zmarli w trakcie hospitalizacji, zostały wykorzystane do oszacowania kosztów w stanie „zgon w wyniku zdarzenia sercowo-naczyniowego”. Potencjalnie zgon w okresie 30 dni od udaru mózgu wystąpić również po wypisie ze szpitala, a także możliwa jest sytuacja, w której

pacjent zmarł w szpitalu jednak dopiero po 30 dniach od udaru. Wydaje się jednak, że wpływ przyjętego uproszczenia na wyniki jest niewielki.

W modelu pominięto koszty hospitalizacji realizowanych na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii (OAIIT), ponieważ nie odnaleziono danych umożliwiających oszacowanie odsetka pacjentów wymagających terapii na OAIIT, czasu leczenia na tym oddziale lub stanu zdrowia osób wymagających takiego leczenia. Pominięty koszt terapii na OAIIT jest ograniczeniem przeprowadzonych obliczeń. Powyższe ograniczenie jest konserwatywne ze względu na większy odsetek udarów w grupie pacjentów otrzymujących terapię podstawową w porównaniu do ALI.

Tabela 51.
Statystyki JGP – udar mózgu

Kod	Procedura	Średnia wycena JGP	Liczba wystąpień (2015)	Zgony	Wypis bez zgonu
A48	Kompleksowe leczenie udarów mózgu >7 dni w oddziale udarowym	165,04	48 412	2 726	45 686
A49	Udar mózgu – leczenie >3 dni	78,67	19 784	3 173	16 611
A50	Udar mózgu – leczenie	37,78	13 602	7 802	5 800
A51	Udar mózgu – leczenie trombolityczne >7 dni w oddziale udarowym	244,41	6 522	399	6 123

Tabela 52.
Koszty hospitalizacji – udar mózgu

Stan w modelu	Średnia wycena [pkt]	Cena punktu [zł]	Średni koszt świadczenia [zł]
Udar niedokrwienny mózgu	142,31	52	7 400,26
Zgon w wyn ku zdarzenia sercowo-naczyniowego	77,43	52	4 026,49

W analizie założono, że u pacjentów po udarze mózgu nie występuje konieczność kolejnych hospitalizacji, o ile nie wystąpi u nich żadne inne zdarzenie sercowo-naczyniowe.

3.7.5.2. Rehabilitacja

Na podstawie publikacji Grochulska 2012 [68] (rehabilitacja bezpośrednio po udarze) oraz Skibicka 2010 [69] (rehabilitacja w kolejnych miesiącach po udarze) określono częstość kierowania pacjentów po udarze na rehabilitację poza oddziałem, na którym przeprowadzona była podstawowa opieka poudarowa. W publikacjach przedstawiono ścieżki postępowania terapeutycznego z uwzględnieniem różnych form prowadzenia rehabilitacji. Opracowania te prezentują spójny obraz standardów prowadzenia rehabilitacji poudarowej i zmieniających się w czasie form prowadzenia leczenia wspomagającego (zmniejszająca się liczba osób korzystających z rehabilitacji, w tym świadczeń finansowanych przez płatnika publicznego, zastępowanie terapii na oddziale przez świadczenia ambulatoryjne). Jednocześnie, odsetki osób kierowanych na oddział rehabilitacji są w tych publikacjach wyższe, niż w innym odnalezionym opracowaniu (Opara 2012 [70]). Ze względu na

szerszy zakres danych w publikacjach Grochulska 2012 i Skibicka 2010, dane z tych opracowań wykorzystano w analizie.

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty świadczeń finansowanych przez płatnika publicznego. Pominięto koszty rehabilitacji prowadzonej w domach opieki (świadczenia finansowane w ramach stawki podstawowej za pobyt w domu opieki). Odsetki pacjentów korzystających z poszczególnych form rehabilitacji zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 53).

Tabela 53.
Odsetki pacjentów korzystających z rehabilitacji po udarze

Kategoria	Odsetek pacjentów – czas po udarze						Obliczenia – przypisane świadczenie
	Po wypisie	3 m-ce	6 m-cy	12 m-cy	18 m-cy	24 m-ce	
Oddział neurologiczny	-	2%	1%	0%	0%	0%	Rehabilitacja neurologiczna
Oddział rehabilitacji	51%	32%	10%	8%	8%	2%	Po wypisie: reh. neurologiczna i ogólnoustrojowa stacjonarna, pozostałe: reh. ogólnoustrojowa stacjonarna i dzienna
Ekipa dojeżdżająca	3%	-	-	-	-	-	Fizjoterapia ambulatoryjna
Przychodnia rehabilitacyjna	5%	-	-	-	-	-	Fizjoterapia ambulatoryjna
Rehabilitacja w domu opieki	-	1%	1%	1%	3%	3%	Nie uwzględniono ^a
Rehabilitacja ambulatoryjna (prywatna)	-	11%	9%	5%	6%	7%	Nie uwzględniono ^b
Rehabilitacja ambulatoryjna (publiczna)	-	9%	4%	4%	3%	4%	Fizjoterapia ambulatoryjna

a) Nie jest finansowany przez NFZ, współfinansowany przez gminy

b) Nie jest finansowany przez NFZ, współfinansowany przez pacjentów prywatnie

W celu oszacowania kosztów rehabilitacji skorzystano z danych o wycenie świadczeń z zakresu rehabilitacji neurologicznej, rehabilitacji ogólnoustrojowej na oddziale dziennym i stacjonarnym oraz fizjoterapii ambulatoryjnej. Dla świadczeń z zakresu rehabilitacji przyjęto, że realizowane są przez średnią liczbę dni z zakresu możliwego okresu rozliczenia danej formy terapii. W przypadku fizjoterapii ambulatoryjnej przyjęto, że dzienne świadczenia wycenione są na 50 punktów (maksymalna liczba punktów do rozliczenia jednego dnia to 120) i że realizowane są w danym okresie 2 cykle fizjoterapii (jedno skierowanie może obejmować 2 cykle 10-dniowe). W odnalezionych publikacjach nie wskazano, jakiego typu świadczenia rehabilitacji na przeprowadzane są na oddziale, w związku z tym przyjęto, że w najwcześniejszym okresie prowadzenia terapii poudarowej połowa pacjentów korzysta ze świadczeń z rehabilitacji neurologicznej, a połowa z rehabilitacji ogólnoustrojowej na oddziale stacjonarnym. W dalszych okresach przyjęto, że połowa świadczeń realizowana jest w ramach rehabilitacji ogólnoustrojowej na oddziale stacjonarnym, a połowa w ramach rehabilitacji ogólnoustrojowej na oddziale dziennym.

Koszt świadczeń przypisanych do 12 miesiąca po udarze uwzględniono w ramach kosztów pierwszego roku po udarze. Przyjęto ponadto, że zakres i częstota rehabilitacji w trzecim i kolejnym roku po wystąpieniu zdarzenia są identyczne z zakresem i częstotą rehabilitacji w drugim roku po wystąpieniu udaru mózgu (średnio ok. 8% pacjentów korzysta ze świadczeń finansowanych przez NFZ). [65]

Tabela 54.
Rehabilitacja neurologiczna – koszt jednostkowy

Nazwa	Liczba punktów / dzień	Liczba dni w cyklu	Cena punktu [zł]	Liczba dni - obliczenia	Szacowany koszt [zł]
Rehabilitacja neurologiczna					
Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji mózgu z chorobami współistniejącymi – kategoria I	270	≤112	1,07		32 238,95
Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji mózgu z chorobami współistniejącymi – kategoria II	170	≤63			11 417,96
Średnia					21 828^a
Rehabilitacja ogólnoustrojowa					
Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym	70	15-30	1,03	22,5	1 627,12
Rehabilitacja ogólnoustrojowa na oddziale stacjonarnym	110	21-42	1,10	31,5	3 826,48
Fizjoterapia ambulatoryjna					
Fizjoterapia ambulatoryjna	50 ^b	10	1,01	20 ^c	1 013,02

a) wartość wyznaczona przy upraszczającym założeniu, że obie kategorie rehabilitacji występują równie często;

b) założenie: maksymalna wartość świadczeń: 120 punktów;

c) 2 cykle fizjoterapii

Obliczony przy przyjętych założeniach przeciętny koszt rehabilitacji w roku wystąpienia udaru mózgu i w kolejnych latach od zdarzenia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 55).

Tabela 55.
Koszty prowadzenia rehabilitacji po udarze mózgu

Typ rehabilitacji	Rok wystąpienia udaru [zł]	Kolejne lata [zł]
Rehabilitacja neurologiczna	6 221,11	0,00
Rehabilitacja ogólnoustrojowa na oddziale dziennym	406,78	81,36
Rehabilitacja ogólnoustrojowa na oddziale stacjonarnym	1 932,37	191,32
Fizjoterapia ambulatoryjna	253,25	70,91
Razem	8 813,52	343,59

3.7.5.3. Farmakoterapia

Określenie schematów farmakoterapii u pacjentów po udarze mózgu związane jest z istotnymi ograniczeniami. Odnaleziono szereg wytycznych dotyczących właściwego postępowania – w tym przedstawiających właściwe standardy farmakoterapii – u pacjentów po udarze, jednak dane o stosowanych w praktyce schematach leczenia są bardzo ograniczone. W obliczeniach wykorzystano dane z publikacji Fudala 2008 [71], w której scharakteryzowano wybrane aspekty profilaktyki wtórnej u 258 osób po przebytych udarze, leczonych w warunkach standardowej opieki medycznej. W obliczeniach pominięto koszty statyn (parametr uwzględniony w kosztach terapii podstawowej). Liczbę sprzedanych LDD, odpłatność świadczeniodawcy oraz NFZ, które posłużyły do wyznaczenia dziennego kosztu farmakoterapii zamieszczono w aneksie w rozdziale (A.3).

Tabela 56.
Farmakoterapia – koszt dzienny – pacjenci po udarze

Kategoria kosztowa	Odsetek pacjentów	Koszt dobowej dawki		
		NFZ - wykaz leków refundowanych	NFZ – na podstawie komunikatów DGL	NFZ + pacjent - wykaz leków refundowanych
Kwas acetylosalicylowy ^a	81%	-	-	0,22 zł
Tiklopidyna	9%	0,79 zł	0,80 zł	1,17 zł
Razem		0,07 zł	0,07 zł	0,10 zł

a) leki zawierające kwas acetylosalicylowy jako substancję czynną nie są refundowane przez NFZ, ich koszt nie mieści się zatem w perspektywie NFZ

3.7.5.4. Leczenie ambulatoryjne

Szacując koszty leczenia ambulatoryjnego przyjęto, że pacjenci korzystają z konsultacji neurologicznych 2 razy w roku, zarówno w roku wystąpienia zdarzenia, jak i w kolejnych latach. Systematyczna opieka nad pacjentem po udarze wymaga częstszych wizyt specjalistycznych, jednak dostępność takich świadczeń jest ograniczona – w badaniu Fudala 2008 [71] z opieki neurologa korzystało tylko ok. 30% pacjentów.

W obliczeniach założono, że porady rozliczane są jako świadczenia specjalistyczne 1-go typu. Cenę jednego punktu w ramach opieki neurologicznej określono na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [72].

Tabela 57.
Opieka ambulatoryjna – świadczenia z zakresu neurologii

Grupa JGP	Kod grupy	Nazwa grupy	Wycena [pkt]	Cena punktu [zł]	Koszt świadczenia [zł]
W11	5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	8,94	31,30

3.7.5.5. Podsumowanie

Koszty terapii pacjentów w stanach związanych z udarem zestawione zostały w tabelach poniżej (Tabela 58, Tabela 59).

Tabela 58.
Koszty związane z udarem mózgu [redacted] –rok zdarzenia oraz kolejne lata po zdarzeniu – podsumowanie

Stan	Kategoria kosztów	Koszt jednostkowy [zł]	Jednostki na rok	Koszt na cykl [zł]
Udar	Hospitalizacja	7 400,26	1	7 400,26
	Wizyty ambulatoryjne	31,30	2	62,60
	Rehabilitacja	8 813,52	1	8 813,52
	Farmakoterapia – NFZ	0,07	365,25	25,82
	Farmakoterapia – NFZ + pacjent	0,10	365,25	38,33
	Łączny koszt – NFZ			
	Łączny koszt – NFZ + pacjent			16 314,71
Zgon w wyniku zdarzenia sercowo-naczyniowego	Hospitalizacja			4 026,49
	Łączny koszt – NFZ			4 026,49
	Łączny koszt – NFZ + pacjent			4 026,49
Po przebytych udarze	Wizyty ambulatoryjne	31,30	2	62,60
	Rehabilitacja	343,59	1	343,59
	Farmakoterapia – NFZ	0,07	365,25	25,82
	Farmakoterapia – NFZ + pacjent	0,10	365,25	38,33
	Łączny koszt – NFZ			432,01
	Łączny koszt – NFZ + pacjent			444,52

Tabela 59.
Koszty związane z udarem mózgu [redacted] –rok zdarzenia oraz kolejne lata po zdarzeniu – podsumowanie

Stan	Kategoria kosztów	Koszt jednostkowy [zł]	Jednostki na rok	Koszt na cykl [zł]
Udar	Hospitalizacja	7 400,26	1	7 400,26
	Wizyty ambulatoryjne	31,30	2	62,60
	Rehabilitacja	8 813,52	1	8 813,52
	Farmakoterapia – NFZ	0,07	365,25	26,19
	Farmakoterapia – NFZ + pacjent	0,10	365,25	38,33
	Łączny koszt – NFZ			
	Łączny koszt – NFZ + pacjent			16 314,71
Zgon w wyniku zdarzenia sercowo-naczyniowego	Hospitalizacja			4 026,49
	Łączny koszt – NFZ			4 026,49
	Łączny koszt – NFZ + pacjent			4 026,49

Stan	Kategoria kosztów	Koszt jednostkowy [zł]	Jednostki na rok	Koszt na cykl [zł]
Po przebytych udarach	Wizyty ambulatoryjne	31,30	2	62,60
	Rehabilitacja	343,59	1	343,59
	Farmakoterapia – NFZ	0,07	365,25	26,19
	Farmakoterapia – NFZ + pacjent	0,10	365,25	38,33
	Łączny koszt – NFZ			432,38
Łączny koszt – NFZ + pacjent			444,52	

W analizie koszty związane z udarem mózgu podzielono na koszty bezpośrednio związane ze zdarzeniem oraz inkrementalne koszty w kolejnych latach po wystąpieniu tego zdarzenia. Poniżej (Tabela 60, Tabela 61) przedstawiono finalne wartości kosztów udaru mózgu oraz zgonu w wyniku CVE uwzględnione w analizie.

Tabela 60.
Koszty udaru mózgu oraz zgonu w wyniku CVE uwzględnione w analizie - ██████████

Zdarzenia sercowo-naczyniowe	Koszt zdarzenia	Inkrementalny koszt – 1. rok po zdarzeniu	Inkrementalny koszt – 2. rok po zdarzeniu	Inkrementalny koszt – 3. rok po zdarzeniu
Perspektywa NFZ				
Udar	7 400,26	8 901,93	432,01 zł	432,01
Zgon w wyniku CVE	4 026,49	-	-	-
Perspektywa NFZ + pacjent				
Udar	7 400,26	8 914,45	444,52 zł	444,52
Zgon w wyniku CVE	4 026,49	-	-	-

Tabela 61.
Koszty udaru mózgu oraz zgonu w wyniku CVE uwzględnione w analizie - ██████████

Zdarzenia sercowo-naczyniowe	Koszt zdarzenia	Inkrementalny koszt – 1. rok po zdarzeniu	Inkrementalny koszt – 2. rok po zdarzeniu	Inkrementalny koszt – 3. rok po zdarzeniu
Perspektywa NFZ				
Udar	7 400,26	8 902,31	432,38 zł	432,38 zł
Zgon w wyniku CVE	4 026,49	-	-	-
Perspektywa NFZ + pacjent				
Udar	7 400,26	8 914,45	444,52 zł	444,52
Zgon w wyniku CVE	4 026,49	-	-	-

3.7.6. Rewaskularyzacja

Koszty jednostkowe rewaskularyzacji uwzględnionej w modelu określono na podstawie statystyk NFZ [45], dotyczących liczby wystąpień hospitalizacji w grupach JGP (E05, E06 oraz E07) w roku 2015 (Tabela 62).

Przeciętna wycena punktowa hospitalizacji obliczona została jako średnia ważona liczbą wystąpień poszczególnych grup JGP. Średnią wycenę punktową jednej hospitalizacji dla rewaskularyzacji uwzględnioną w modelu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 63).

Tabela 62.
Statystyki JGP – pomostowanie naczyń wieńcowych

Kod	Procedura	Średnia wycena JGP	Liczba wystąpień (2015)
E05	Pomostowanie naczyń wieńcowych > 69 r.ż. lub z pw	406,55	8 489
E06	Pomostowanie naczyń wieńcowych < 70 r.ż. bez pw	385,23	3 364
E07	Pomostowanie naczyń wieńcowych > 75 r.ż. i > 16 dni	451,72	262
Średnia wycena		401,61	

Tabela 63.
Koszt jednostkowy rewaskularyzacji

Stan w modelu	Średnia wycena [pkt]	Cena punktu [zł]	Średni koszt świadczenia [zł]
Rewaskularyzacja	401,61	52	20 883,56 zł

3.7.7. Podsumowanie kosztów dla stanów uwzględnionych w modelu

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie kosztów w poszczególnych latach dla zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnionych w modelu.

Tabela 64.
Koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnione w analizie podstawowej – ██████████

Zdarzenia sercowo-naczyniowe	Koszt zdarzenia	Inkrementalny koszt – 1. rok po zdarzeniu	Inkrementalny koszt – 2. rok po zdarzeniu	Inkrementalny koszt – 3. rok po zdarzeniu
Ostre zespoły wieńcowe ^a	10 656,81	2 458,00	2 409,19	2 409,19
Niedokrwienny udar mózgu	7 400,26	8 901,93	432,01	432,01
Rewaskularyzacja	20 883,56	-	-	-
Zgon w wyniku CVE	4 026,49	-	-	-

c) przy założeniu, że zawały serca i niestabilna dusznicza bolesna stanowią odpowiednio 64,29% i 35,71% udziałów w ACS

Tabela 65.

Koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnione w analizie podstawowej – [REDACTED]

Zdarzenia sercowo-naczyniowe	Koszt zdarzenia	Inkrementalny koszt – 1. rok po zdarzeniu	Inkrementalny koszt – 2. rok po zdarzeniu	Inkrementalny koszt – 3. rok po zdarzeniu
Ostre zespoły wieńcowe ^a	10 656,81	2 461,82	2 413,01	2 413,01
Niedokrwienny udar mózgu	7 400,26	8 902,31	432,38	432,38
Rewaskularyzacja	20 883,56	-	-	-
Zgon w wyniku CVE	4 026,49	-	-	-

a) przy założeniu, że zawały serca i niestabilna dusznicza bolesna stanowią odpowiednio 64,29% i 35,71% udziałów w ACS

Tabela 66.

Koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnione w scenariuszu K-1 analizy wrażliwości (perspektywa NFZ + pacjent)

Zdarzenia sercowo-naczyniowe	Koszt zdarzenia	Inkrementalny koszt – 1. rok po zdarzeniu	Inkrementalny koszt – 2. rok po zdarzeniu	Inkrementalny koszt – 3. rok po zdarzeniu
Ostre zespoły wieńcowe	10 656,81	2 510,66	2 461,85	2 461,85
Niedokrwienny udar mózgu	7 400,26	8 914,45	444,52	444,52
Rewaskularyzacja	20 883,56 zł	-	-	-
Zgon w wyniku CVE	4 026,49	-	-	-

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia

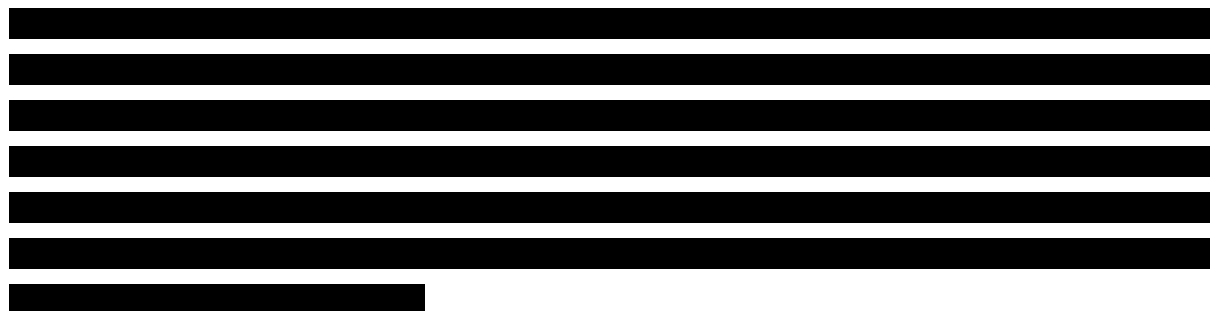
Model opracowano przyjmując następujące założenia:

- długość cyklu wynosi 1 rok,
- ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie porównywanych interwencji nie uwzględniono występowania zdarzeń niepożądanych,
- w modelu uwzględniono dożywni horyzont czasowy (ograniczony technicznie do przeżycia wynoszącego maksymalnie 100 lat),
- w obliczeniach zastosowano korektę połowy cyklu,
- stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych ustalono odpowiednio na poziomie 5% i 3,5%,
- skuteczność alirokumabu w skojarzeniu z terapią podstawową określono na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej [16],
- skuteczność terapii podstawowej oszacowano przy wykorzystaniu danych z analizy klinicznej [16],
- w analizie założono, że osiągnięty efekt terapeutyczny utrzymuje się w czasie,
- w analizie na podstawie redukcji stężenia LDL-C oszacowano odsetek pacjentów stosujących alirokumab z redukcją stężenia LDL-C < 30%, korzystając z założenia, że parametr redukcji stężenia LDL-C ma rozkład normalny,
- w analizie średni wiek pacjentów wraz z odsetkiem mężczyzn, odsetkiem cukrzyków oraz bazowy poziom LDL-C zaczerpnięto z [16], natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono dane z modelu oryginalnego, zaczerpnięte z [16],
- prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych określono na podstawie danych raportowanych w modelu oryginalnym, które oszacowano na podstawie [16],
- ryzyko względne redukcji stężenia LDL-C na jednostkę dla zdarzeń sercowo-naczyniowych określono na podstawie CTT 2012 [51] oraz CTT 2015 [52], dodatkowo w analizie wrażliwości wykorzystano wartości z publikacji Navarese 2015 [73],
- w analizie prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń przypisane do bazowego wieku skorygowano corocznie o hazardy względne raportowane w publikacji Wilson 2012 [55] w przypadku zdarzeń sercowo-naczyniowych niezwiązanych ze zgonem oraz zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych,
- w analizie bazując na danych raportowanych w publikacji Smolina 2012 [56] dla populacji z HeFH z prewencją wtórną przyjęto większe prawdopodobieństwo zgonu z powodu CVE oraz ostrego zespołu wieńcowego dla wszystkich stanów po ostrym zespole wieńcowym,

- śmiertelność nie związaną z CVE wyznaczono na podstawie śmiertelności naturalnej populacji Polski z podziałem na płeć zaczerpniętej z publikacji Głównego Urzędu Statystycznego dla 2015 roku,
- w analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie danych raportowanych w publikacji Ara 2010 [58], natomiast w analizie wrażliwości wykorzystano wartości z wytycznych CG181 [57] oraz badań włączonych do analizy klinicznej,
- w analizie uwzględniono koszty leków, zabiegów LDL-aferezy, koszty monitorowania leczenia, koszty zawału mięśnia sercowego, niedokrwiennej udaru mózgu, niestabilnej choroby wieńcowej, rewaskularyzacji mięśnia sercowego oraz zgonów z powodu chorób układu krążenia.

4.2. Zasada działania

Poniższą analizę zbudowano w oparciu o matematyczny model Markowa o długości cyklu równej 1 rok. Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu kohorta wejściowa pacjentów, która poddana zostaje modelowaniu, może znaleźć się w jednym z 3 stanów początkowych („Początkowy <1 roku”, „Początkowy 1–2 lata”, oraz „Stabilny”) w zależności od profilu ryzyka, jakim się charakteryzuje. Model oryginalny był zbudowany dla kilku populacji, w tym między innymi dla populacji z HeFH. W stanie początkowym „Początkowy <1 roku” modelowanie powinna rozpocząć kohorta pacjentów, u których wystąpiły ostre zespoły wieńcowe w przeciągu ostatniego roku, natomiast w stanie „Początkowy 1–2 lata” - kohorta pacjentów, u których wystąpiły ostre zespoły wieńcowe w okresie od 1 roku do 2 lat. W stanie początkowym „Stabilny” modelowanie rozpoczyna kohorta pacjentów pozostałych populacji.



W każdym kolejnym cyklu analizy część chorych może zmienić stan modelu w przypadku wystąpienia jednego z wyszczególnionych w modelu zdarzeń sercowych (ostre zespoły wieńcowe, udar niedokrwienno mózgu, rewaskularyzacja, zgon spowodowany zdarzeniem sercowo-naczyniowym, zgon spowodowany zdarzeniem inne niż sercowo-naczyniowe). W przypadku wykonania rewaskularyzacji naczyń krwionośnych pacjent trafia do stanu „Rewaskularyzacja (stabilny)”.

W momencie zdiagnozowania ostrych zespołów wieńcowych lub zawału mięśnia sercowego chorzy zmieniają obecny stan w modelu na „ACS (≤ 1 rok)”. Dodatkowo, ze względu na fakt, że stan zdrowia i koszty ponoszone na leczenie pacjentów po zawale mięśnia sercowego zmieniają się w czasie, wyszczególnione zostały dwa tunelowe stany zdrowia, tj. „ACS (1–2lata)” i „ACS (stabilny)”, które

przeznaczone są odpowiednio dla pacjentów, u których zdarzenia sercowe wystąpiły więcej niż 1 rok, a mniej niż 2 lata wcześniej oraz co najmniej 2 lata wcześniej.

W przypadku wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu (IS) pacjenci trafiają do stanu „IS (≤ 1 rok)”. Jednocześnie, podobnie do stanów zdrowia reprezentujących pacjentów po ostrych zespołach wieńcowych, wyszczególnione zostały analogiczne stany tunelowe, w których znajdują się pacjenci po udarze, który miał miejsce więcej niż 1 rok, a mniej niż 2 lata wcześniej – „IS (1–2 lata)” oraz tych, u których udar mózgu wystąpił co najmniej 2 lata wcześniej – „IS (stabilny)”.

Wykorzystanie tunelowej struktury niektórych stanów zdrowia dla ostrych zespołów wieńcowych oraz udaru niedokrwiennego wynika z następujących powodów:

- ryzyko wystąpienia kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych jest najwyższe w krótkim okresie od wystąpienia poprzedniego zdarzenia,
- koszty leczenia wyszczególnionych zdarzeń sercowo-naczyniowych są różne w zależności od czasu od wystąpienia zdarzenia,
- użyteczności stanu zdrowia pacjentów bezpośrednio po wystąpieniu zdarzenia sercowo-naczyniowego są wyższe, niż w późniejszym okresie.

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 67).

Tabela 67.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Introduction	Główny arkusz pliku obliczeniowego, na którym użytkownik ma możliwość zmiany poszczególnych parametrów i wyświetlania wyników modelowania.
Tabl Flow	Arkusz przedstawiający schemat działania pliku obliczeniowego
Control	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „Introduction” oraz spis parametrów i ich wartości dostępnych w ramach analizy.
PSA_Calculations	Arkusz pomocniczy, na którym przedstawione są parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej oraz wyniki poszczególnych symulacji.
Baseline CV Event Risk (Single)	Arkusz przedstawiający prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych dla ustalonej kohorty wejściowej.
Transition Probabilities-Single	Arkusz pomocniczy przedstawiający prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami w zależności od stosowanej interwencji.

Arkusz	Charakterystyka
Control2	Arkusz pomocniczy wyświetlający bieżące wartości parametrów ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „ <i>Introduction</i> ” oraz wyniki uzyskane na arkuszach Markov-C_Single2 i Markov-A_Single2 i
Markov-C_Single2	Kalkulacje dotyczące kosztów i użyteczności w kolejnych cyklach, oparte na rozkładzie kohorty w poszczególnych stanach dla pacjentów stosujących terapię podstawową z uwzględnieniem niezbędnych zmian wynikających z charakterystyki pacjentów populacji docelowej niniejszej analizy
Markov-A_Single2	Kalkulacje dotyczące kosztów i użyteczności w kolejnych cyklach, oparte na rozkładzie kohorty w poszczególnych stanach dla pacjentów stosujących alirokumab. z uwzględnieniem niezbędnych zmian wynikających z charakterystyki pacjentów populacji docelowej niniejszej analizy
Markov-C_Single	Kalkulacje dotyczące kosztów i użyteczności w kolejnych cyklach, oparte na rozkładzie kohorty w poszczególnych stanach dla pacjentów stosujących terapię podstawową.
Markov-A_Single	Kalkulacje dotyczące kosztów i użyteczności w kolejnych cyklach, oparte na rozkładzie kohorty w poszczególnych stanach dla pacjentów stosujących alirokumab.
Markov-C_Single_d	Arkusz pomocniczy wykorzystywany w obliczeniach dotyczące kosztów i użyteczności w kolejnych cyklach dla pacjentów stosujących terapię podstawową
Markov-A_Single_d	Arkusz pomocniczy wykorzystywany w obliczeniach dotyczące kosztów i użyteczności w kolejnych cyklach dla pacjentów stosujących alirokumab
Default	Arkusz pomocniczy zawierający standardowe wartości parametrów niezbędne do przywrócenia bazowych ustawień modelu.

Arkusz *Introduction*, umożliwiającemu użytkownikowi wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy oraz analizę otrzymanych wyników podzielony został na trzy sekcje:

- *Overview* – sekcja ogólna zawierająca ogólne informacje dotyczące modelu
 - *About the Model* – informacje ogólne od autorów oryginalnego pliki obliczeniowego,
 - *Markov Map* – zakładka przedstawiająca szczegółowy schemat działania modelu,
 - *User Instructions* – zakładka z instrukcją obsługi modelu przez użytkownika,
 - *Troubleshoot* – zakładka z instrukcją w przypadku wystąpienia błędów w działaniu;
- *Model Parameters* - sekcja umożliwiająca użytkownikowi zmiany w poszczególnych parametrach analizy:
 - *Cohort Profile* – zakładka z parametrami dotyczącymi charakterystyki początkowej kohorty wejściowej oraz wyborem horyzontu czasowego analizy,
 - *Efficacy* – zakładka umożliwiająca zmianę efektywności alirokumabu,
 - *Costs* – zakładka umożliwiająca zmianę parametrów kosztowych, ceny alirokumabu oraz wysokości stóp dyskontowych,
 - *Utilities* – zakładka umożliwiająca wybór zestaw użyteczności wybranych w analizie lub dowolne przypisanie poszczególnych wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu,
 - *Relative Risk Reduction* – zakładka umożliwiająca wybór danych dotyczących parametrów określających zmniejszanie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od redukcji poziomu LDL-C,
 - *Life Table* – zakładka z tablicami trwania życia populacji polskiej oraz odsetkami zgonów z powodów niezwiązanych oraz związanych z chorobami układu krążenia,

- *Descriptive CV Risk* – zakładka z danymi dotyczącymi wartości prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od charakterystyk początkowych populacji,
- *Comparators & Background Therapy* – zakładka pozwalająca na zmianę kosztów terapii podstawowej oraz efektywności komparatora;
- *Results* – sekcja umożliwiające analizę wyników:
 - *Analysis Results* – zakładka przedstawiająca wyniki analizy deterministycznej,
 - *Probabilistic Sensitivity Analysis* – zakładka umożliwiająca przeprowadzenie i przedstawienie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości.

5. WYNIKI

5.1. Wyniki kliniczne

5.1.1. Wyniki dla populacji z prewencją pierwotną HeFH

5.1.1.1. Terapia podstawowa = farmakoterapia

[Redacted text block]

Zestawienie wyników oceny klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 68).

Tabela 68.
Wyniki oceny klinicznej – populacja z prewencją pierwotną HeFH – terapia podstawowa - farmakoterapia

Wynik	ALI	Terapia podstawowa	Różnica ALI vs terapia podstawowa
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.1.1.2. Terapia podstawowa = LDL-arefeza + farmakoterapia

[Redacted text block]

Zestawienie wyników oceny klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 72).

Tabela 69.
Wyniki oceny klinicznej – populacja z prewencją pierwotną HeFH – terapia podstawowa – LDL-afereza + farmakoterapia

Wynik	ALI	Terapia podstawowa	Różnica ALI vs terapia podstawowa
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.1.2. Wyniki dla populacji z prewencją wtórną HeFH

5.1.2.1. Terapia podstawowa = farmakoterapia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zestawienie wyników oceny klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 68).

Tabela 70.
Wyniki oceny klinicznej – populacja z prewencją wtórną HeFH – terapia podstawowa - farmakoterapia

Wynik	ALI	Terapia podstawowa	Różnica ALI vs terapia podstawowa
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.1.2.2. Terapia podstawowa = LDL-afereza + farmakoterapia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zestawienie wyników oceny klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 72).

Tabela 71.
Wyniki oceny klinicznej – populacja z prewencją wtórną HeFH – terapia podstawowa – LDL-afereza + farmakoterapia

Wynik	ALI	Terapia podstawowa	Różnica ALI vs terapia podstawowa
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2. Wyniki ekonomiczne

[REDACTED]

5.2.1.1. Wyniki dla populacji z prewencją pierwotną HeFH

5.2.1.1.1. *Terapia podstawowa = farmakoterapia*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe wyniki analizy dla powyższego porównania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 72).

Tabela 73.
Wyniki ekonomiczne [REDACTED] – populacja z prewencją pierwotną HeFH – terapia podstawowa – LDL-afereza + farmakoterapia

Kategoria	Średnia [CI95%]		
	ALI	Terapia podstawowa	Różnica
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2.1.2. Wyniki dla populacji z prewencją wtórną HeFH

5.2.1.2.1. Terapia podstawowa = farmakoterapia

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

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki analizy dla powyższego porównania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 74).

Tabela 74.
Wyniki ekonomiczne [Redacted] – populacja z prewencją wtórną HeFH – terapia podstawowa - farmakoterapia

Kategoria	Średnia [CI95%]		
	ALI	Terapia podstawowa	Różnica
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.2.1.2.2. Terapia podstawowa = LDL-afereza + farmakoterapia

[Redacted text block]

[REDACTED]

Szczegółowe wyniki analizy dla powyższego porównania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 75).

Tabela 75.
Wyniki ekonomiczne [REDACTED] – populacja z prewencją wtórną HeFH – terapia podstawowa – LDL-afereza + farmakoterapia

Kategoria	Średnia [CI95%]		
	ALI	Terapia podstawowa	Różnica
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]

5.2.2.1. Wyniki dla populacji z prewencją pierwotną HeFH

5.2.2.1.1. Terapia podstawowa = farmakoterapia

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Szczegółowe wyniki analizy dla powyższego porównania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 76).

Tabela 76. Wyniki ekonomiczne [Redacted] – populacja z prewencją pierwotną HeFH – terapia podstawowa - farmakoterapia

Kategoria	Średnia [CI95%]		
	ALI	Terapia podstawowa	Różnica
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kategoria	Średnia [CI95%]		
	ALI	Terapia podstawowa	Różnica
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.2.2.1.2. Terapia podstawowa = LDL-afereza + farmakoterapia

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Szczegółowe wyniki analizy dla powyższego porównania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 77).

Tabela 77. Wyniki ekonomiczne [redacted] – populacja z prewencją pierwotną HeFH – terapia podstawowa – LDL-afereza + farmakoterapia

Kategoria	Średnia [CI95%]		
	ALI	Terapia podstawowa	Różnica
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.2.2.2. Wyniki dla populacji z prewencją wtórną HeFH

5.2.2.2.1. Terapia podstawowa = farmakoterapia

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki analizy dla powyższego porównania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 78).

Tabela 78. Wyniki ekonomiczne [Redacted] – populacja z prewencją wtórną HeFH – terapia podstawowa - farmakoterapia

Kategoria	Średnia [CI95%]		
	ALI	Terapia podstawowa	Różnica
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.2.2.2.2. Terapia podstawowa = LDL-afereza + farmakoterapia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki analizy dla powyższego porównania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 79).

Tabela 79.
Wyniki ekonomiczne [Redacted] – populacja z prewencją wtórną HeFH – terapia podstawowa – LDL-afereza + farmakoterapia

Kategoria	Średnia [CI95%]		
	ALI	Terapia podstawowa	Różnica
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.3. Analiza probabilistyczna

[REDACTED]

5.3.1.1. Wyniki dla populacji z prewencją pierwotną HeFH

5.3.1.1.1. *Terapia podstawowa = farmakoterapia*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

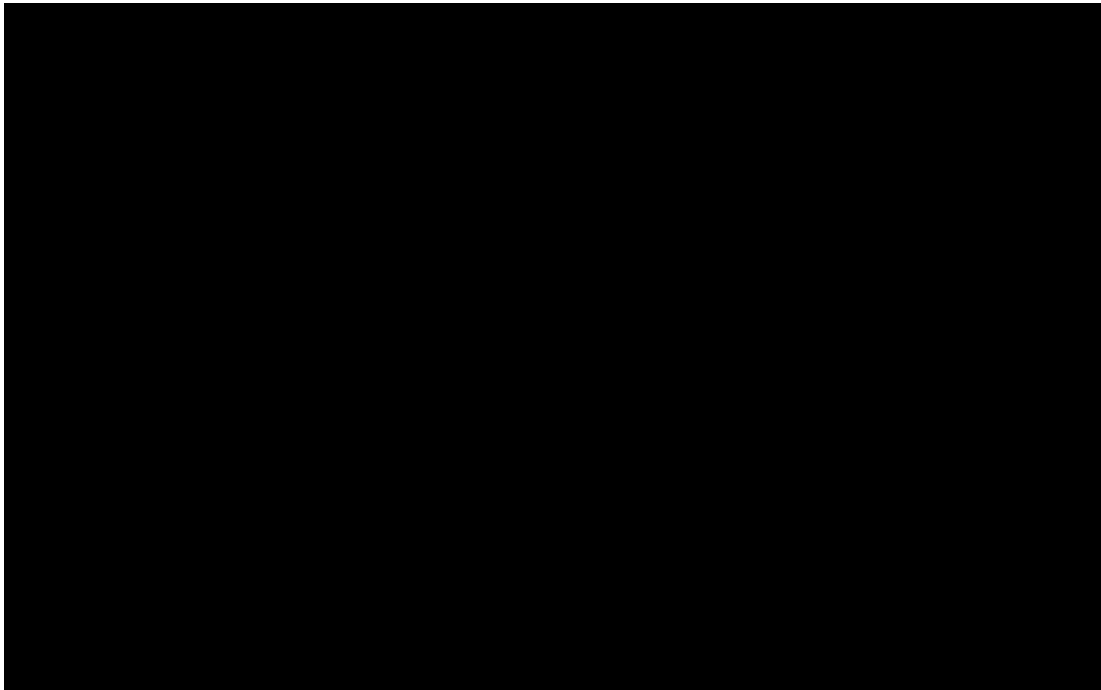
[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 1.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY - ALI vs terapia podstawowa (LLT) – populacja z prewencją pierwotną HeFH – [REDACTED]

[REDACTED]



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 80).

Tabela 80.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności dla porównania ALI vs farmakoterapia – QALY – populacja z prewencją pierwotną HeFH – [REDACTED]

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
ALI vs terapia podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

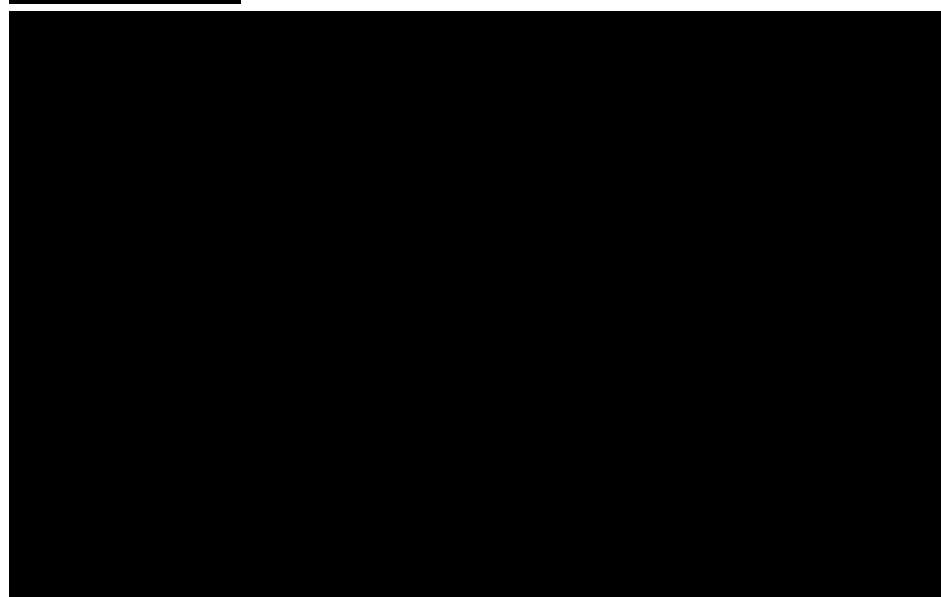
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 2.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją pierwotną HeFH – [REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

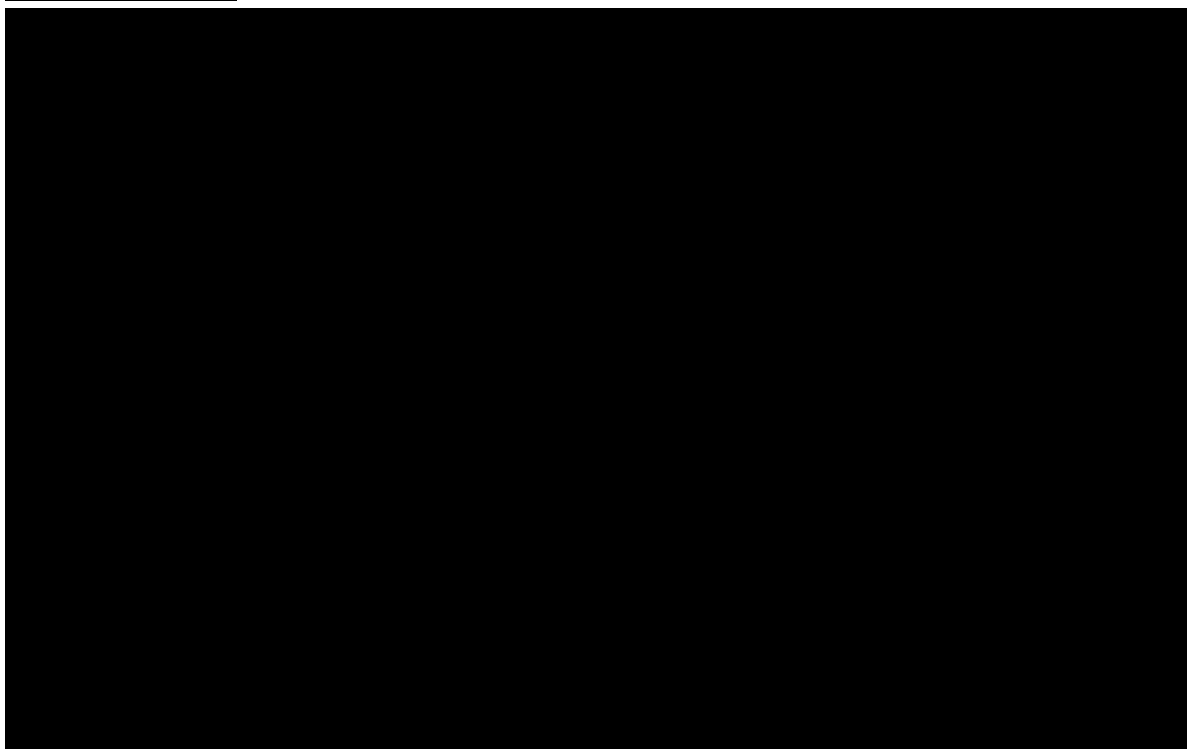
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 3.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją pierwotną HeFH –



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 81).

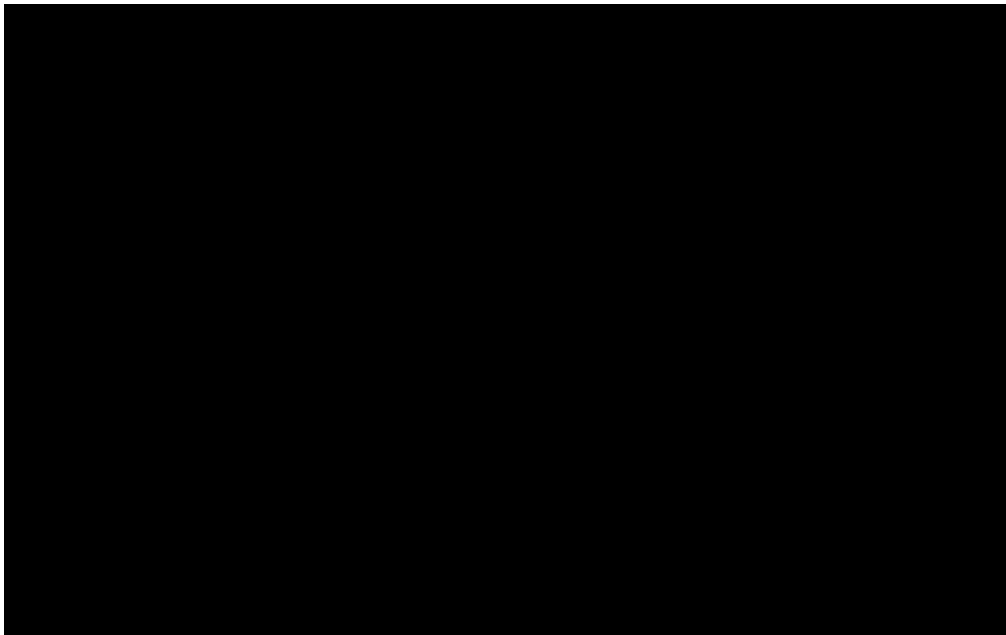
Tabela 81.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności LY dla porównania ALI vs farmakoterapia – populacja z prewencją pierwotną HeFH –

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
ALI vs terapia podstawowa				

[Redacted text block]

Wykres 4.

Krzywa opłacalności dla LY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją pierwotną HeFH –



5.3.1.1.2. Terapia podstawowa = LDL-afereza + farmakoterapia

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

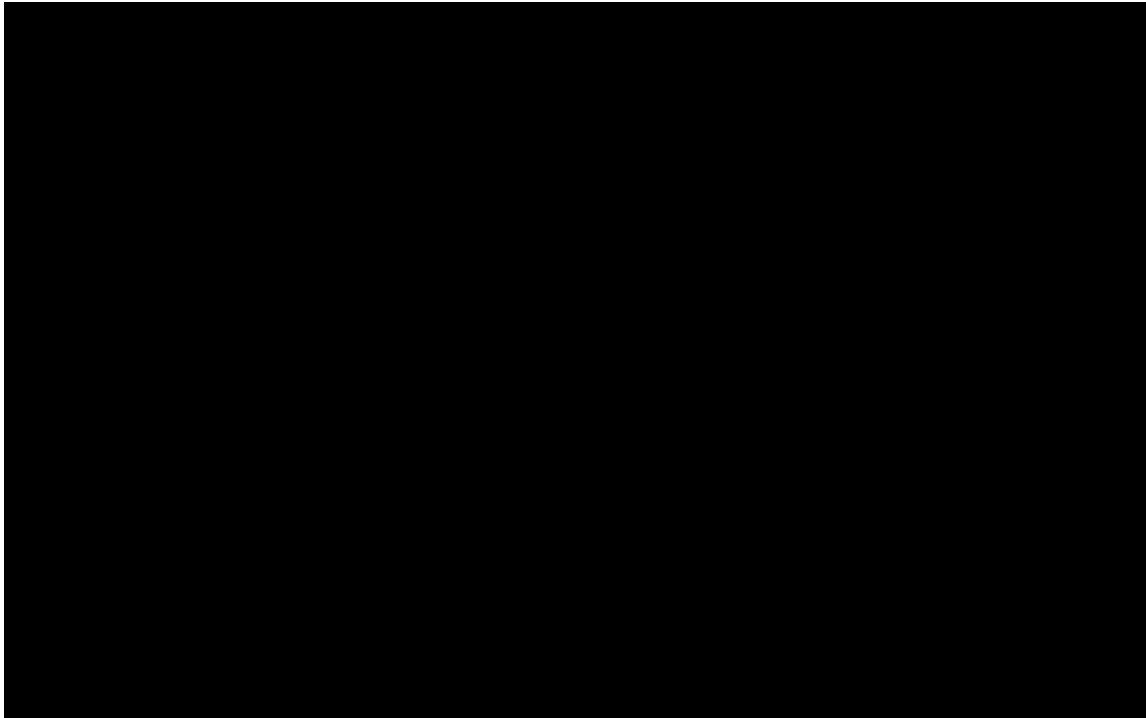
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wykres 5.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją pierwotną HeFH
– ██████████



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 82).

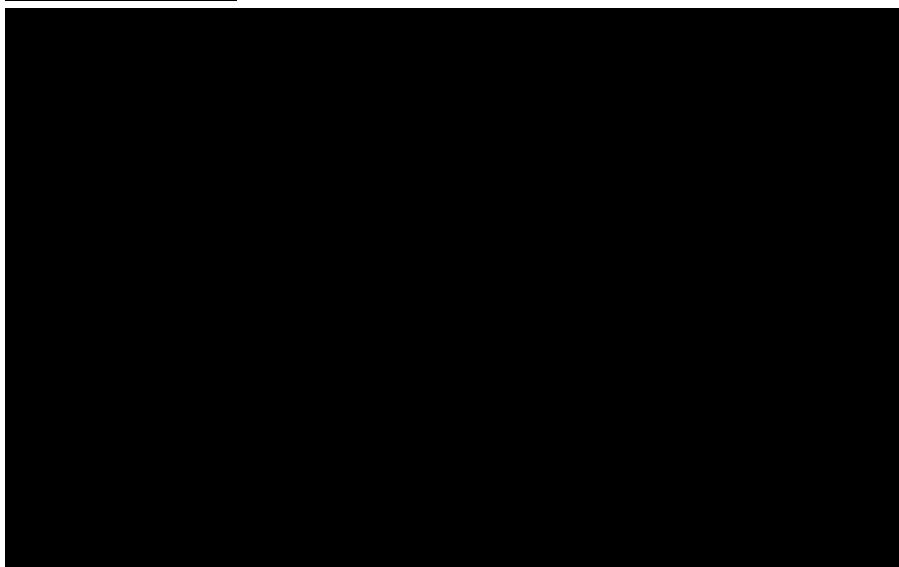
Tabela 82.

Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY dla porównania ALI vs LDL-afereza + farmakoterapia – populacja z prewencją pierwotną HeFH ██████████

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
ALI vs terapia podstawowa	████	████	████	████



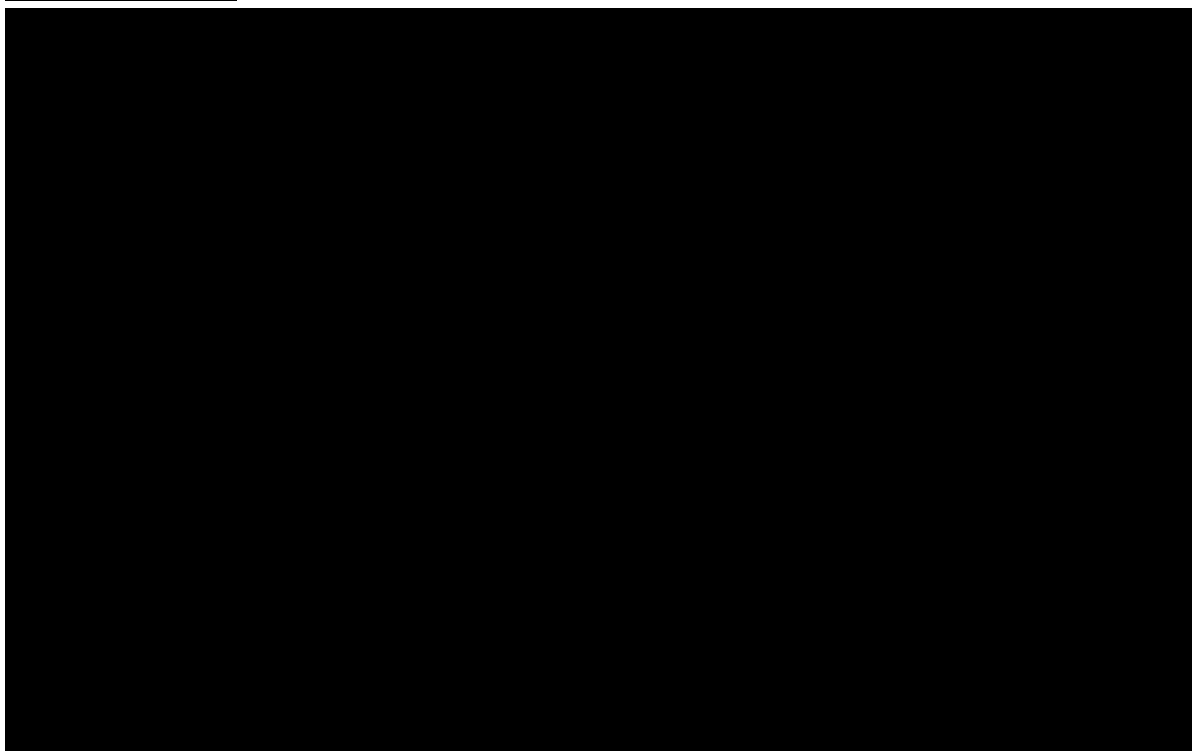
Wykres 6.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją pierwotną HeFH –



■

[Redacted text block consisting of multiple horizontal bars]

Wykres 7.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją pierwotną HeFH –



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 83).

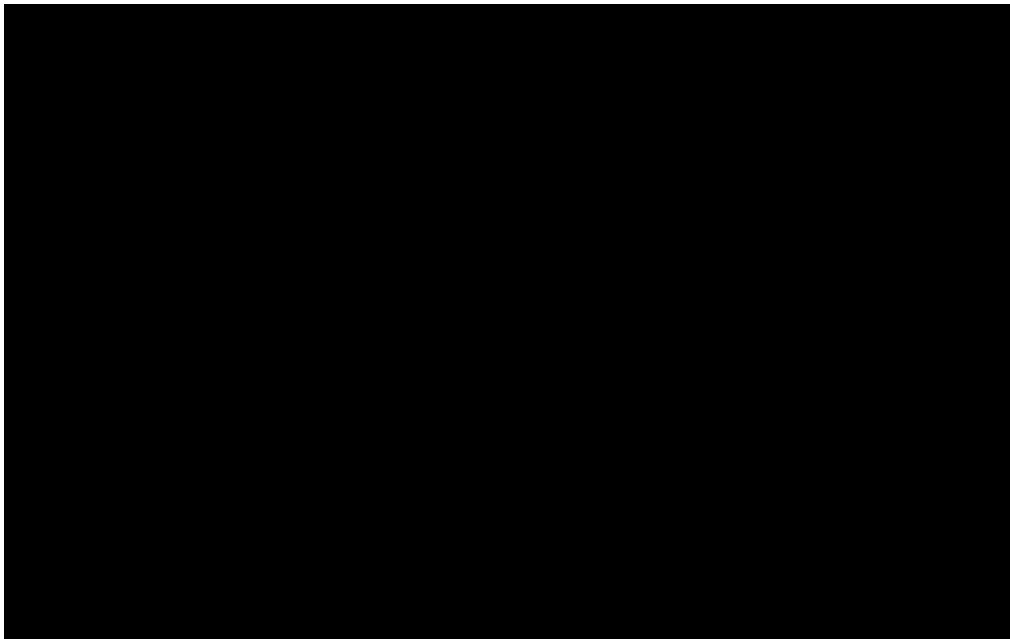
Tabela 83.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY dla porównania ALI vs LDL-afereza + farmakoterapia – populacja z prewencją pierwotną HeFH –

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
ALI vs terapia podstawowa				

[Redacted text block]

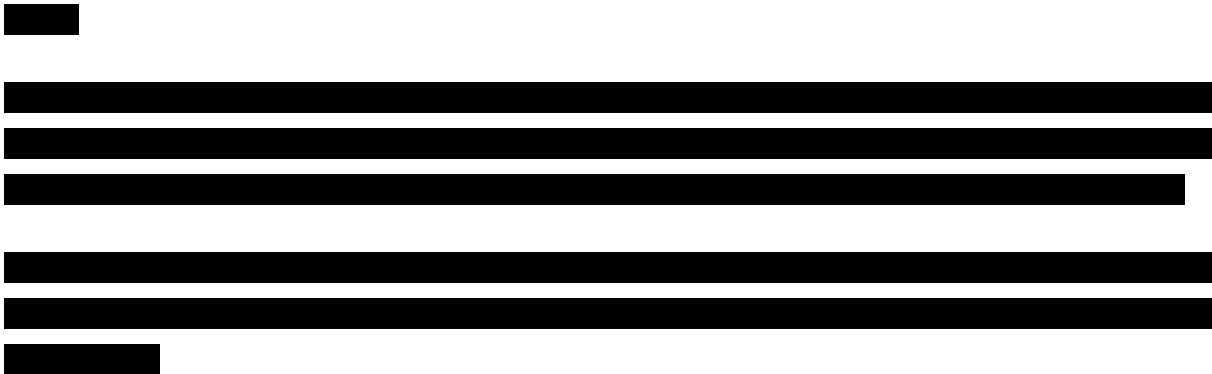
Wykres 8.

Krzywa opłacalności dla LY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją pierwotną HeFH –

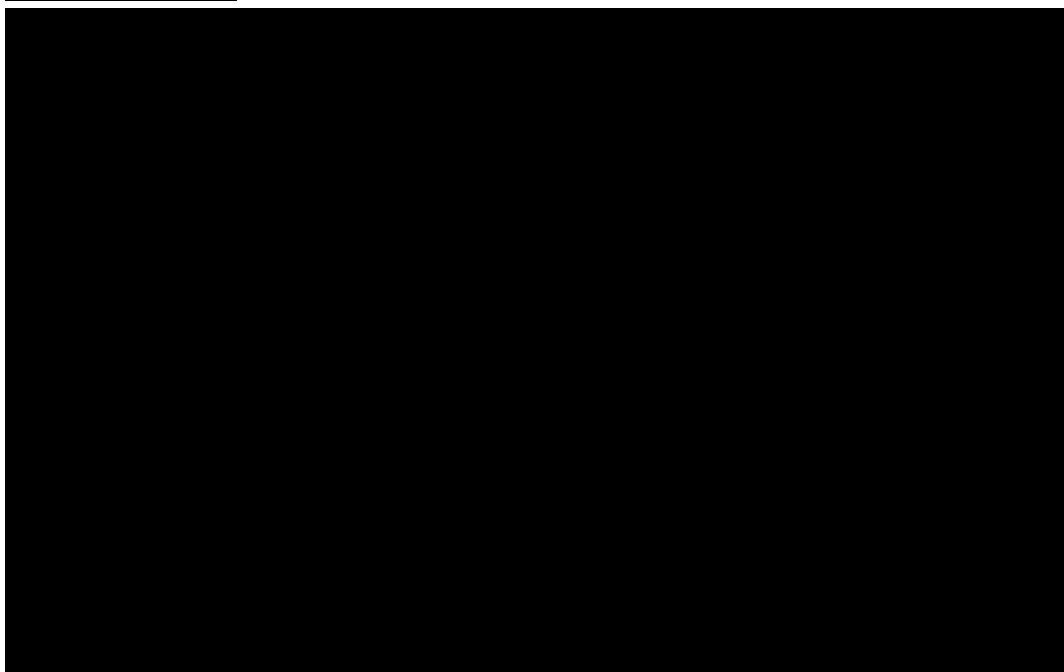


5.3.1.2. Wyniki dla populacji z prewencją wtórną HeFH

5.3.1.2.1. Terapia podstawowa = farmakoterapia



Wykres 9.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją wtórną HeFH –

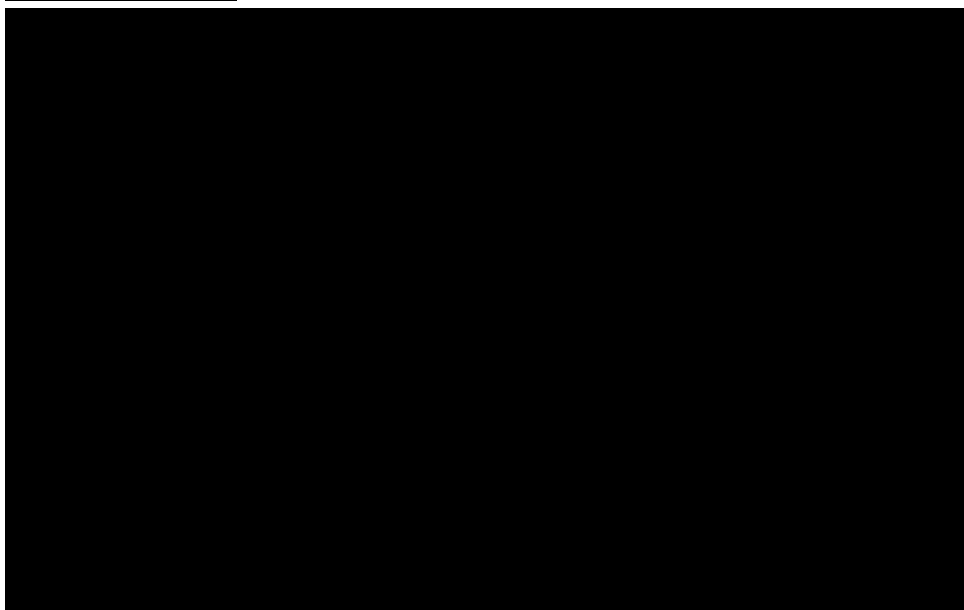


W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 84).

Tabela 84.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY dla porównania ALI vs farmakoterapia – populacja z prewencją wtórną HeFH –

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
ALI vs terapia podstawowa				

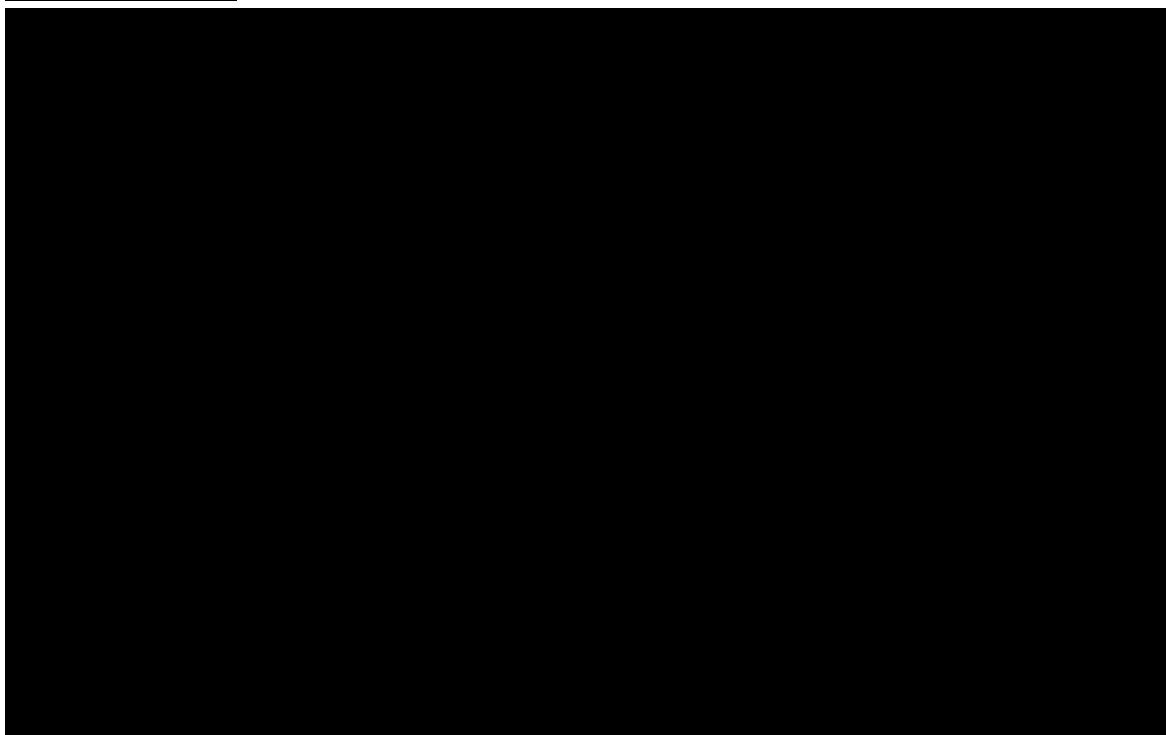
Wykres 10.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją wtórną HeFH –



■

[Redacted text block consisting of several horizontal bars]

Wykres 11.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją wtórną HeFH –



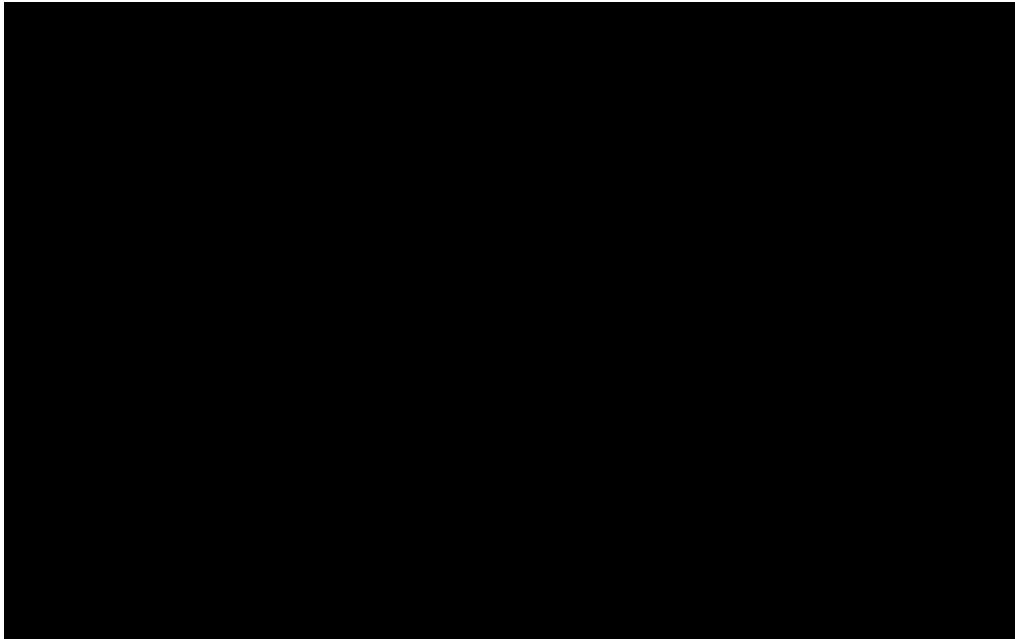
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 85).

Tabela 85.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY dla porównania ALI vs farmakoterapia – populacja z prewencją wtórną HeFH

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
ALI vs terapia podstawowa				

Wykres 12.

Krzywa opłacalności dla LY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją wtórną HeFH –



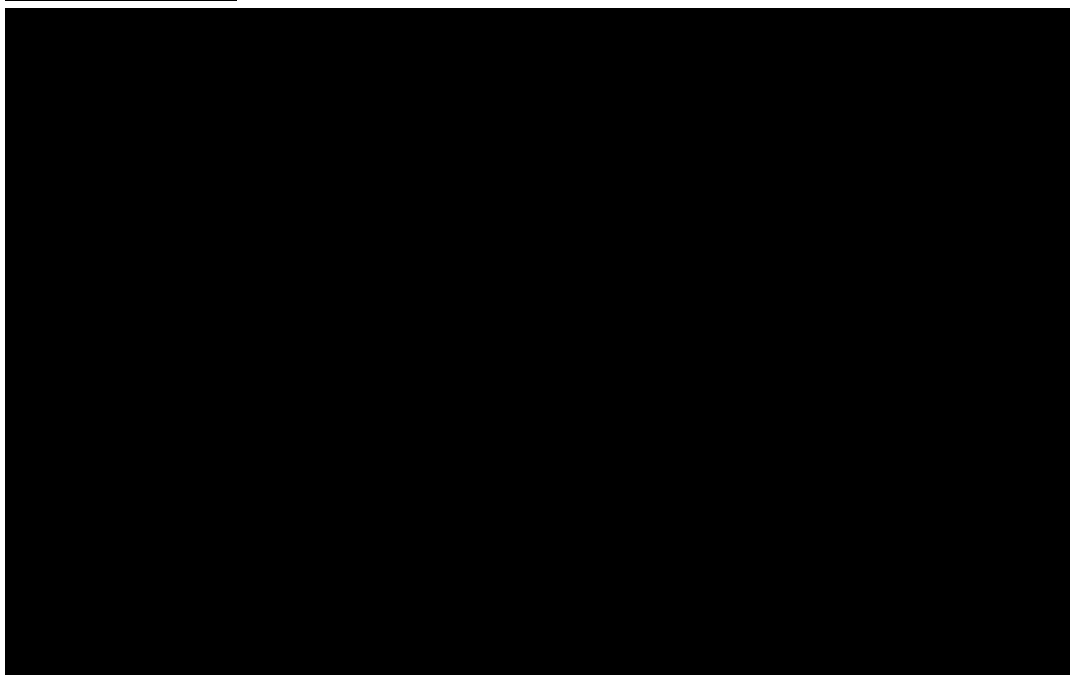
5.3.1.2.2. Terapia podstawowa = afereza LDL + farmakoterapia

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wykres 13.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją wtórną HeFH –



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 86).

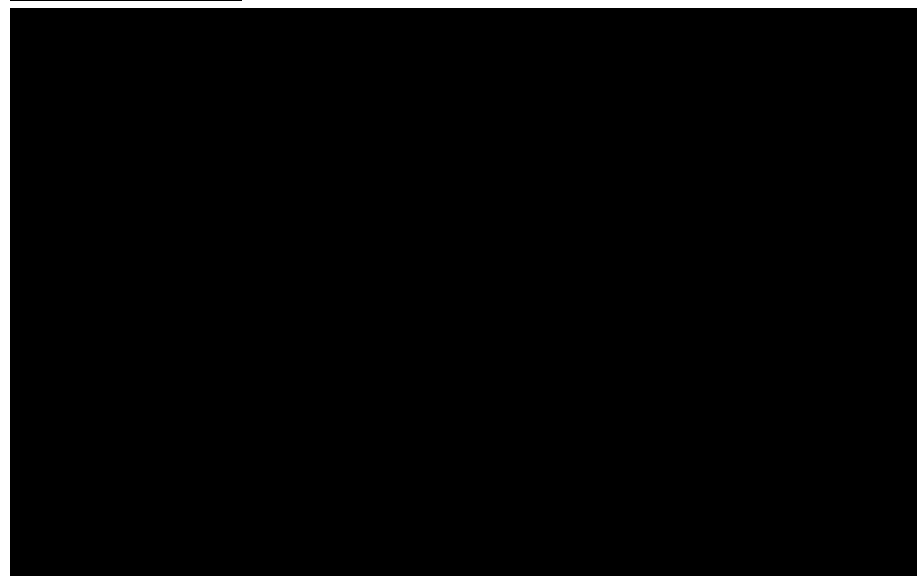
Tabela 86.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY dla porównania ALI vs LDL-afereza + farmakoterapia – populacja z prewencją wtórną HeFH –

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
ALI vs terapia podstawowa				

Wykres 14.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją wtórną HeFH –

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

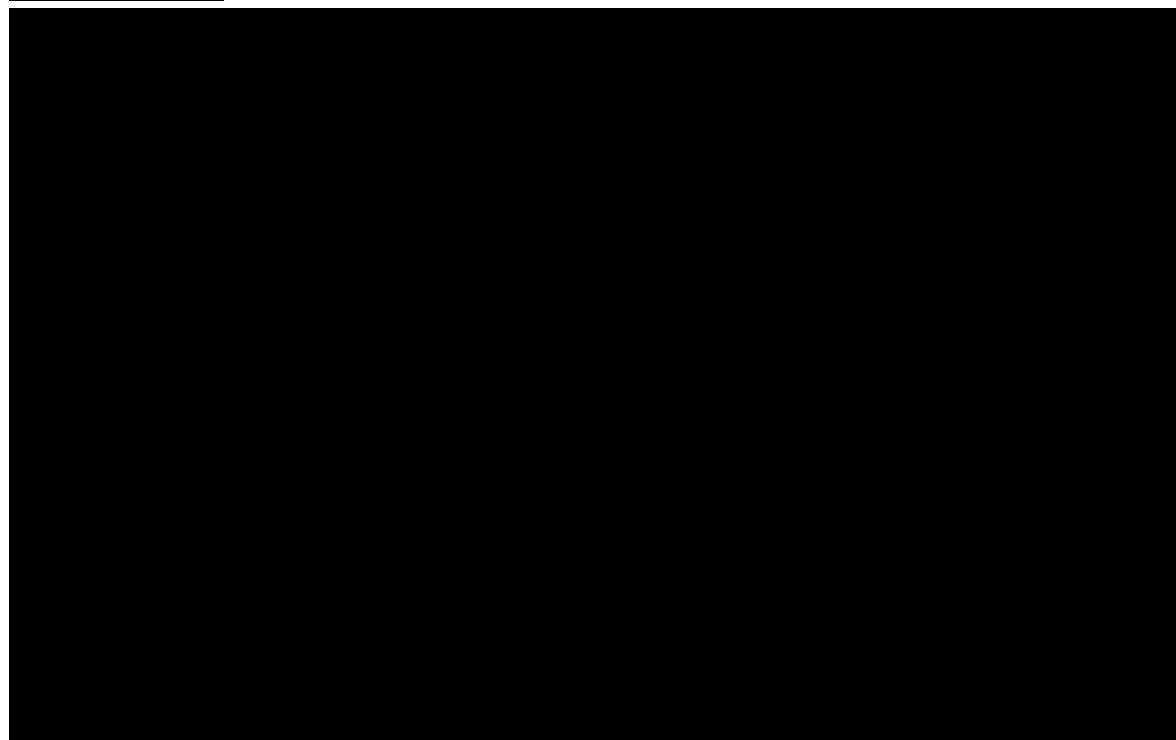
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wykres 15.

Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją wtórną HeFH – z



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 87).

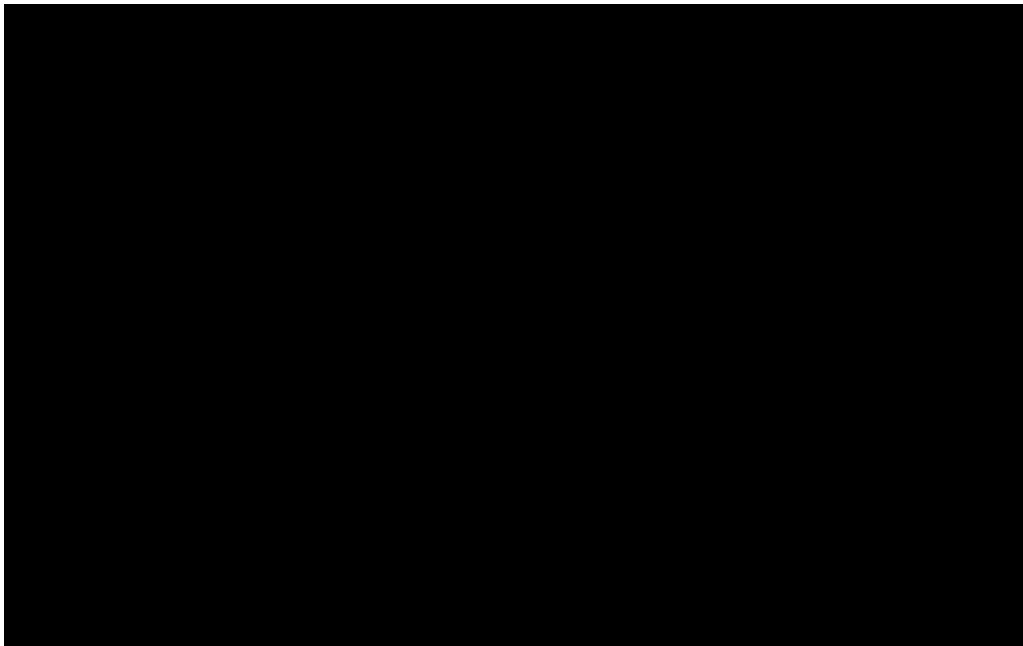
Tabela 87.

Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY dla porównania ALI vs LDL-afereza + farmakoterapia – populacja z prewencją wtórną HeFH –

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
ALI vs terapia podstawowa				

Wykres 16.

Krzywa opłacalności dla LY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją wtórną HeFH –



[Redacted]

5.3.2.1. Wyniki dla populacji z prewencją pierwotną HeFH

5.3.2.1.1. Terapia podstawowa = farmakoterapia

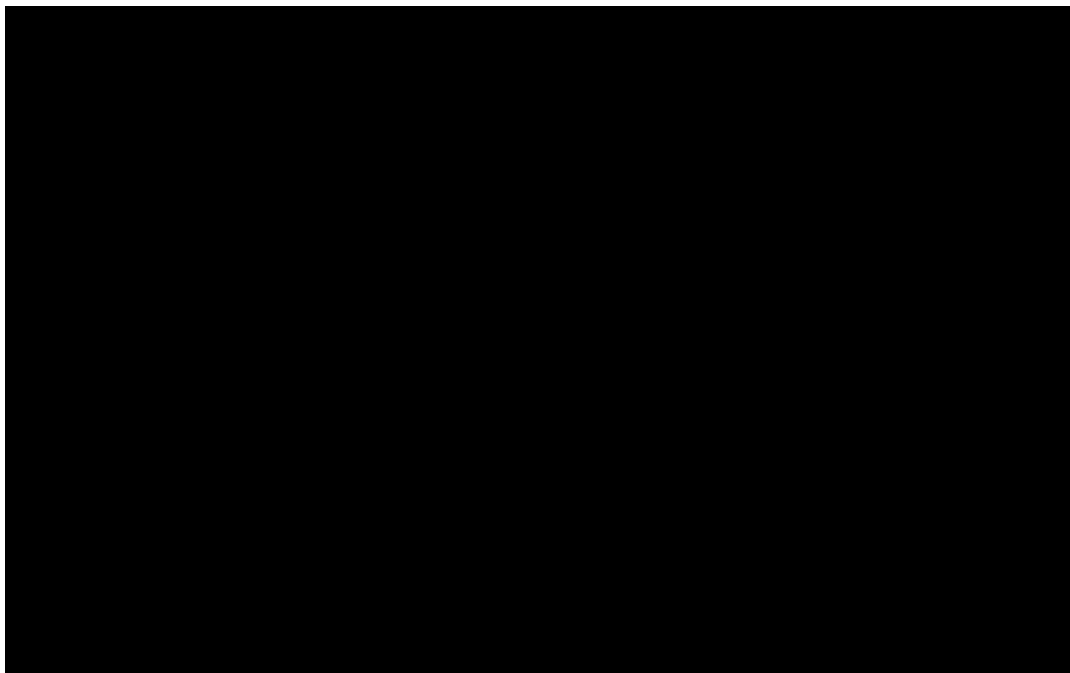
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wykres 17.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją pierwotną HeFH – [REDACTED]



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 88).

Tabela 88.

Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY dla porównania ALI vs farmakoterapia – populacja z prewencją pierwotną HeFH – [REDACTED]

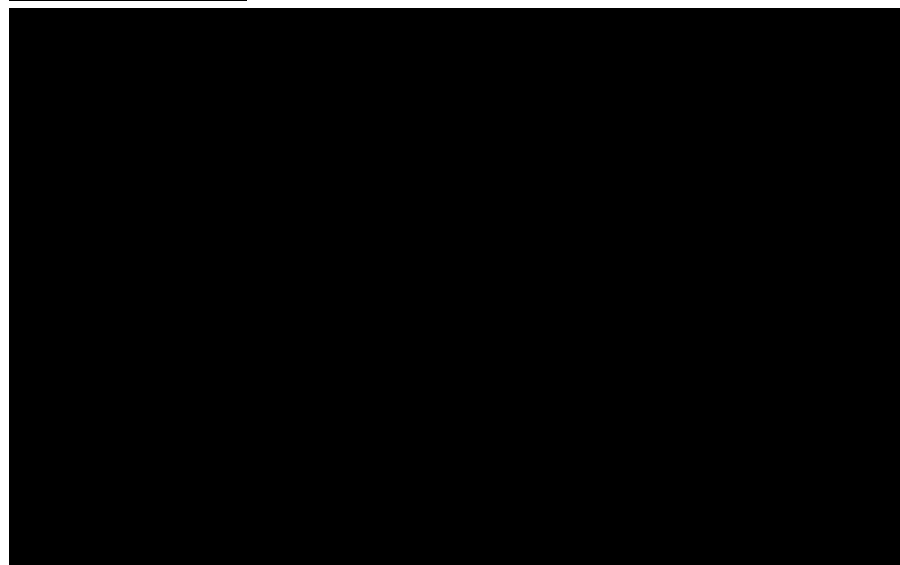
Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
ALI vs terapia podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Wykres 18.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją pierwotną HeFH –

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

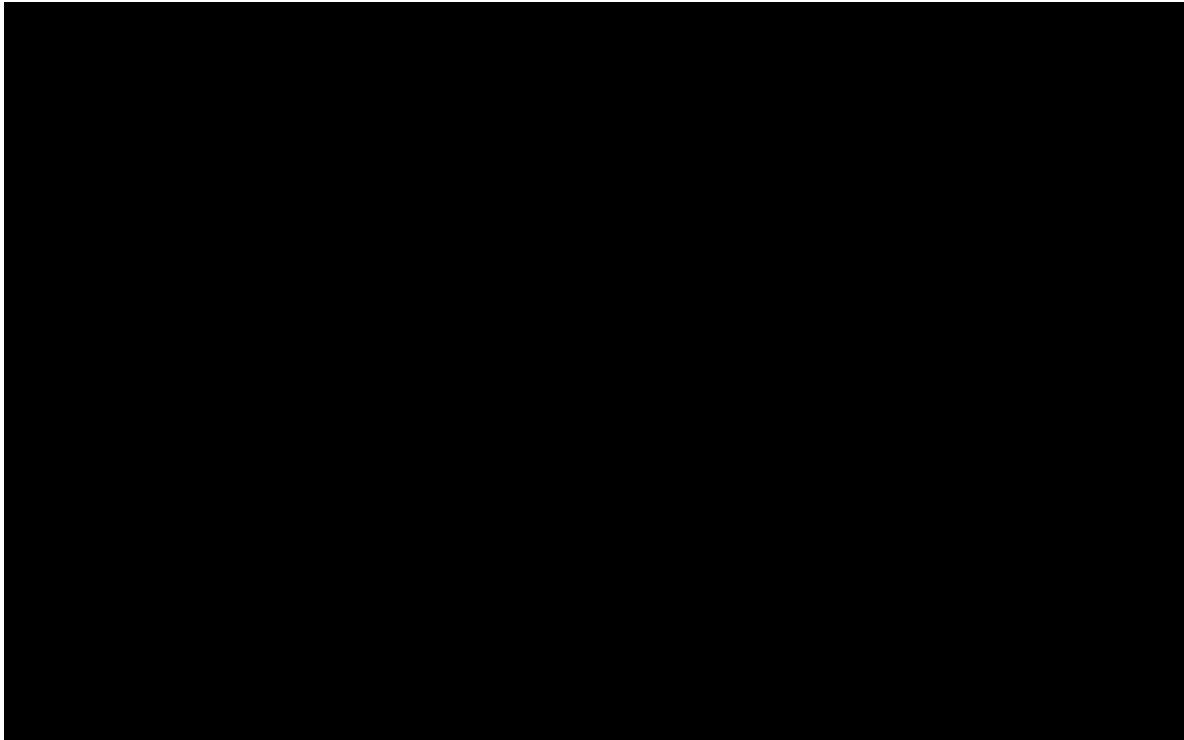
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wykres 19.

Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją pierwotną HeFH – bez [redacted]



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 89).

Tabela 89.

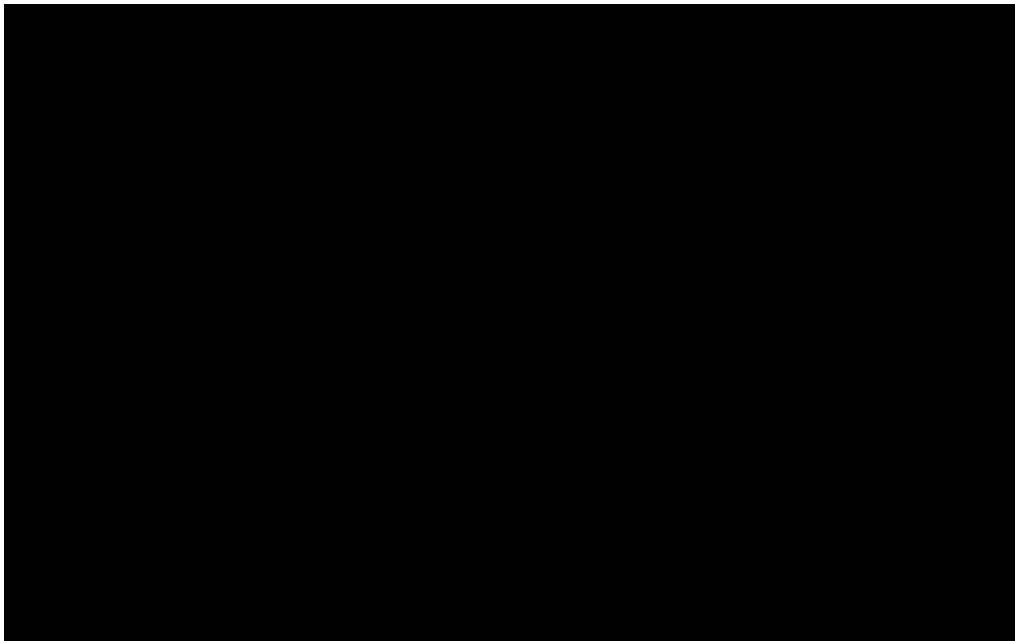
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY dla porównania ALI vs farmakoterapia – populacja z prewencją pierwotną HeFH [redacted]

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
ALI vs terapia podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

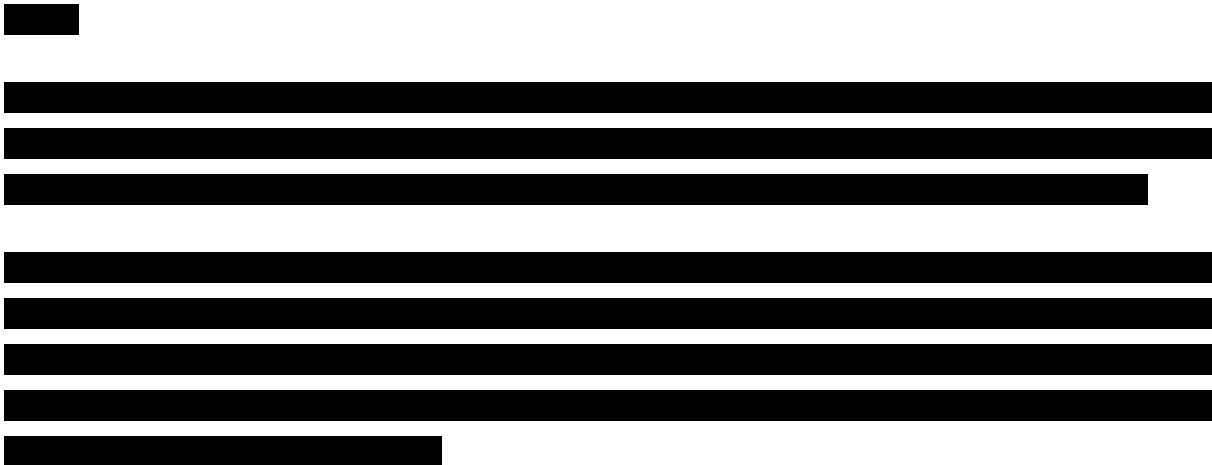
[Redacted content]

Wykres 20.

Krzywa opłacalności dla LY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją pierwotną HeFH – bez

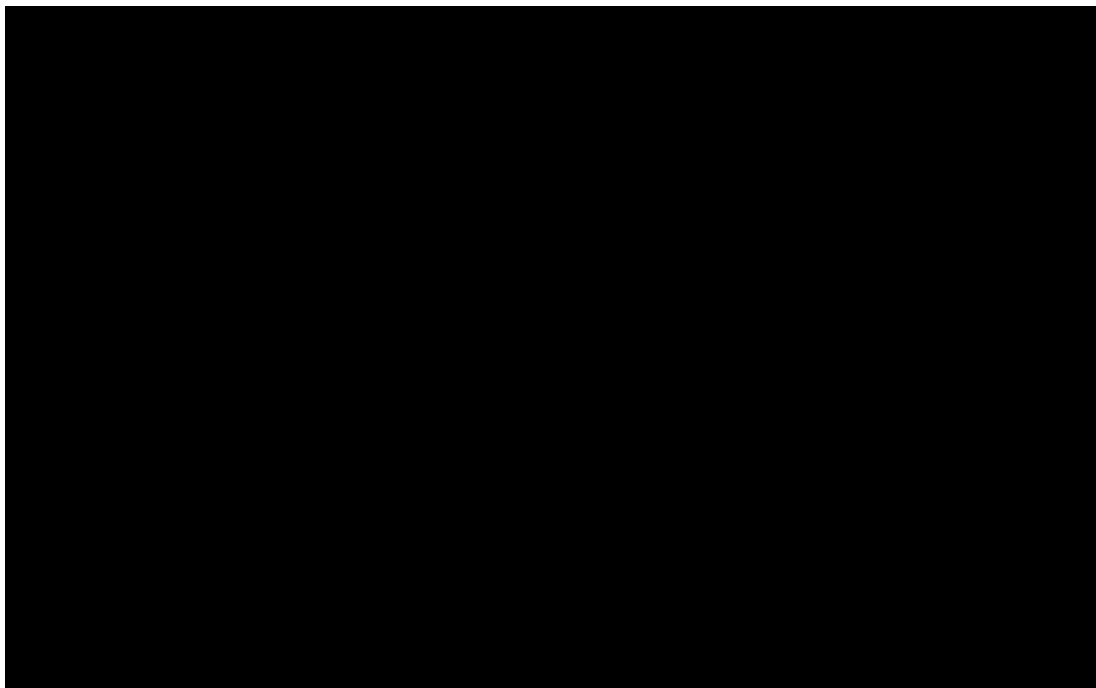


5.3.2.1.2. Terapia podstawowa = LDL-afereza + farmakoterapia



Wykres 21.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją pierwotną HeFH – [REDACTED]



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 90).

Tabela 90.

Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY dla porównania ALI vs LDL-afereza + farmakoterapia – populacja z prewencją pierwotną HeFH – [REDACTED]

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
ALI vs terapia podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

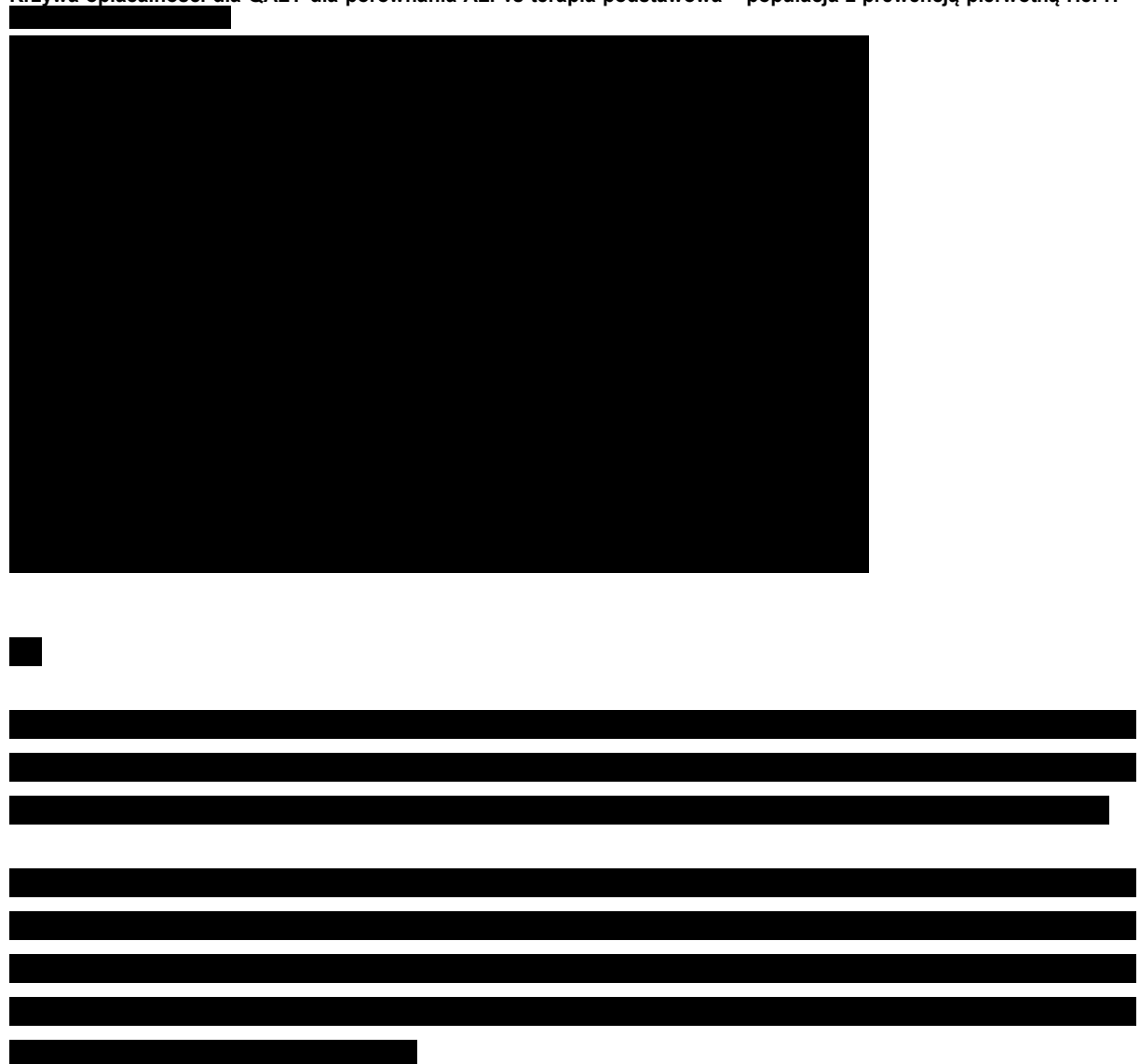
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

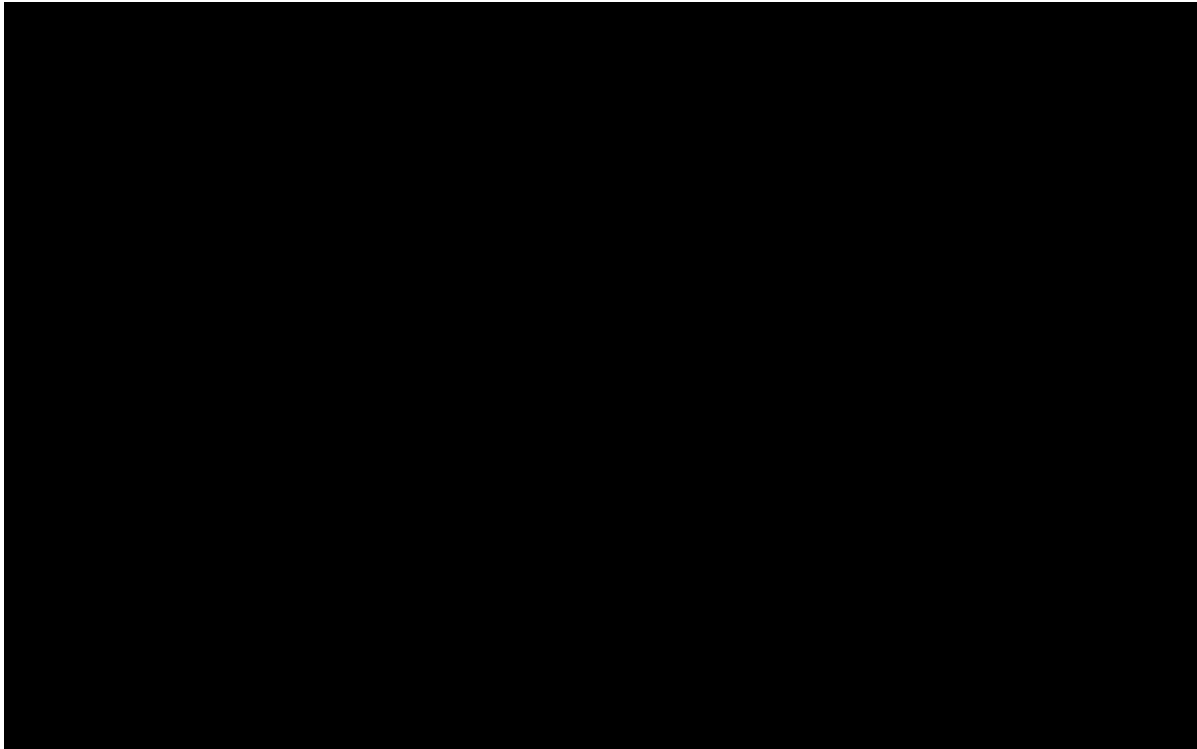
Wykres 22.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją pierwotną HeFH –



Wykres 23.

Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją pierwotną HeFH – bez [REDACTED]



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 91).

Tabela 91.

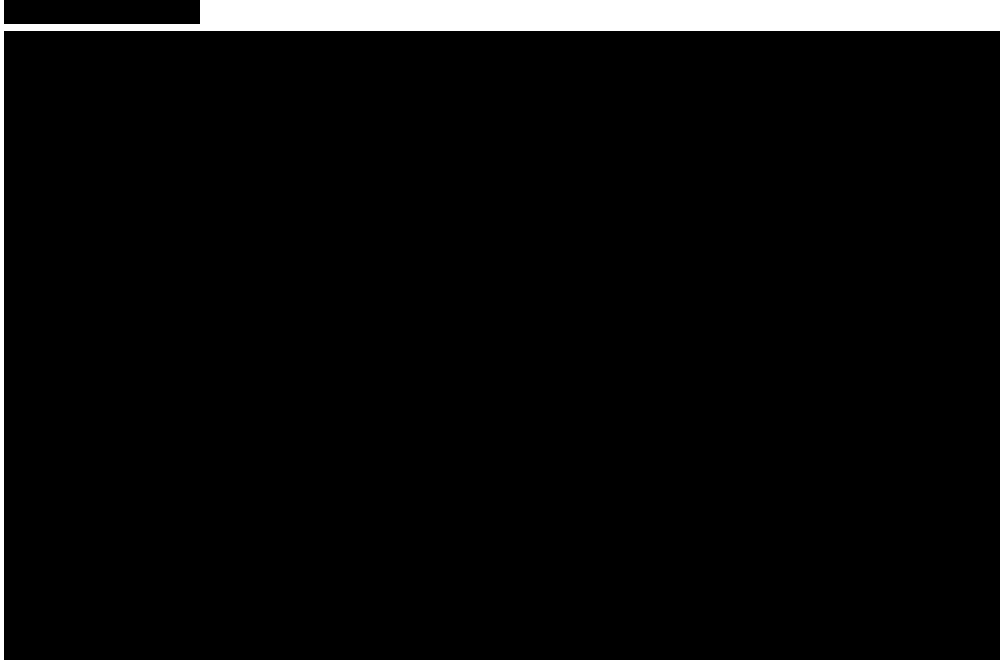
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY dla porównania ALI vs LDL-afereza + farmakoterapia – populacja z prewencją pierwotną HeFH [REDACTED]

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
ALI vs terapia podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

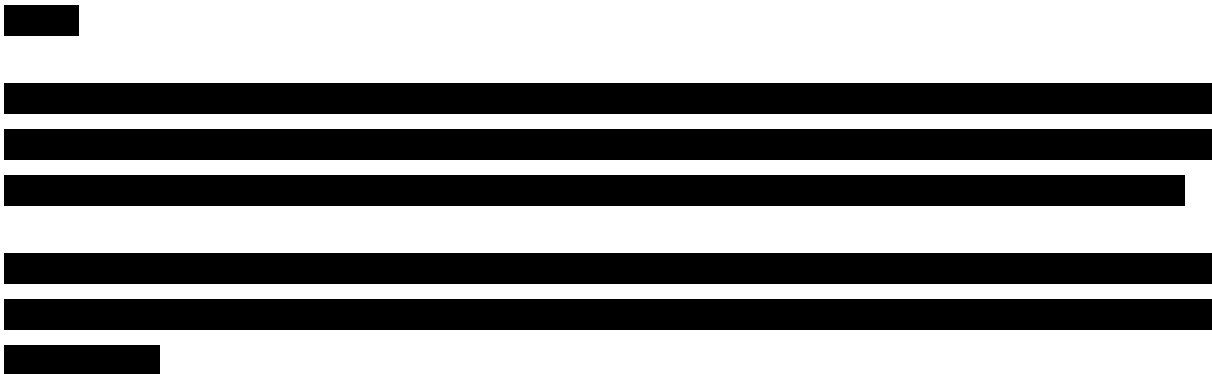
Wykres 24.

Krzywa opłacalności dla LY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją pierwotną HeFH – bez

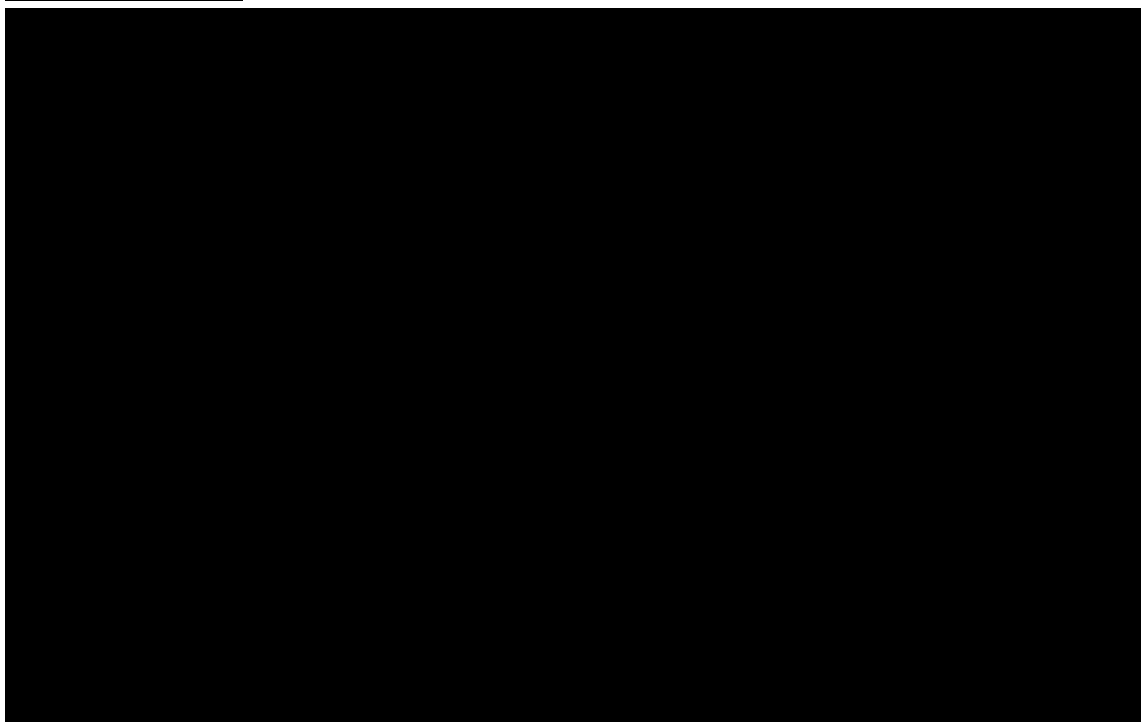


5.3.2.2. Wyniki dla populacji z prewencją wtórną HeFH

5.3.2.2.1. Terapia podstawowa = farmakoterapia



Wykres 25.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją wtórną HeFH –



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności ().

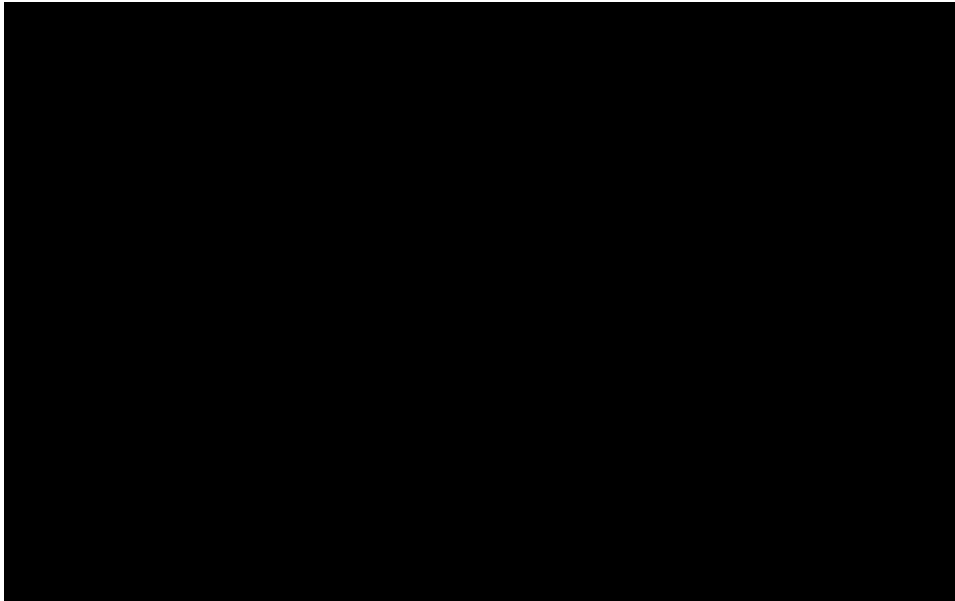
Tabela 92.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY dla porównania ALI vs farmakoterapia – populacja z prewencją wtórną HeFH –

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
ALI vs terapia podstawowa				

Wykres 26.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją wtórną HeFH – bez

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

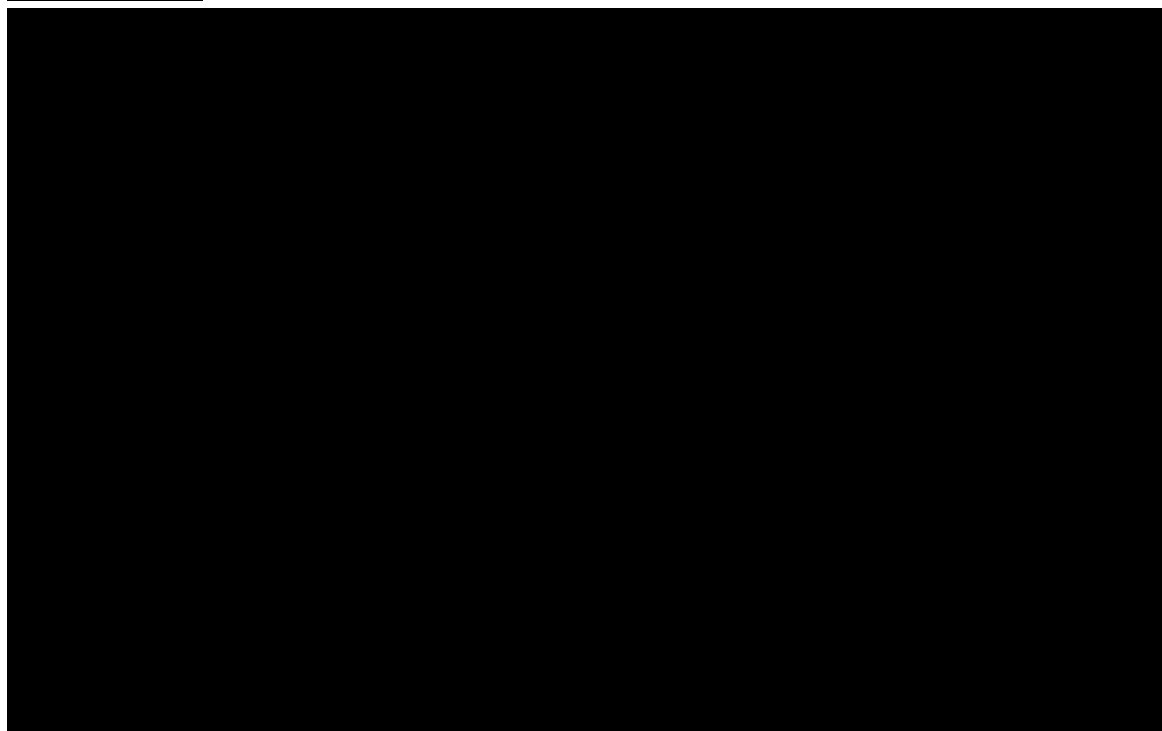
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wykres 27.

Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją wtórną HeFH – bez



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 93).

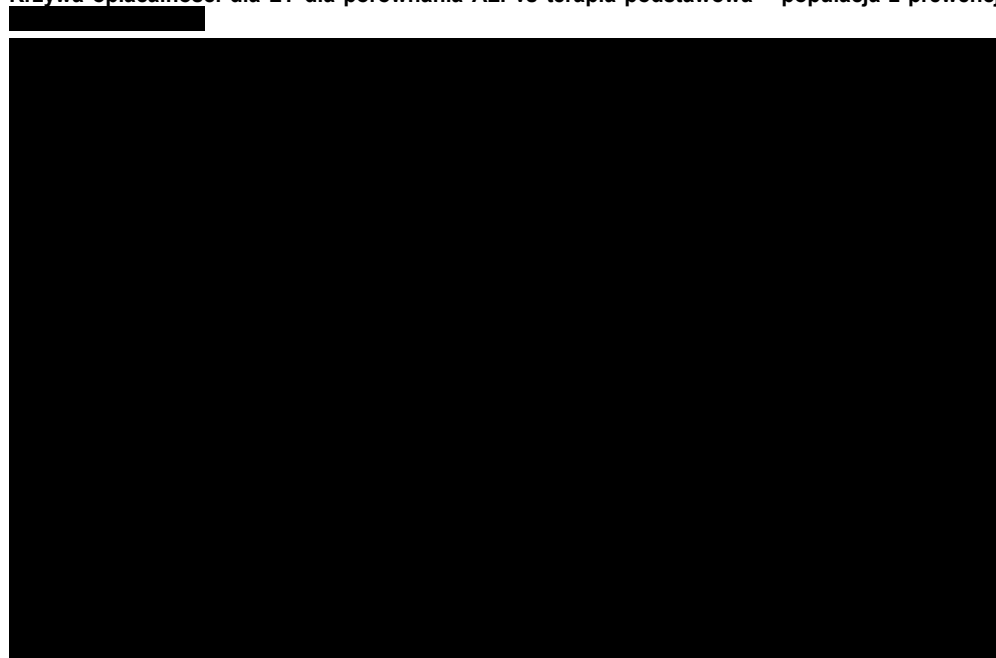
Tabela 93.

Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY dla porównania ALI vs farmakoterapia – populacja z prewencją wtórną HeFH

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
ALI vs terapia podstawowa				

Wykres 28.

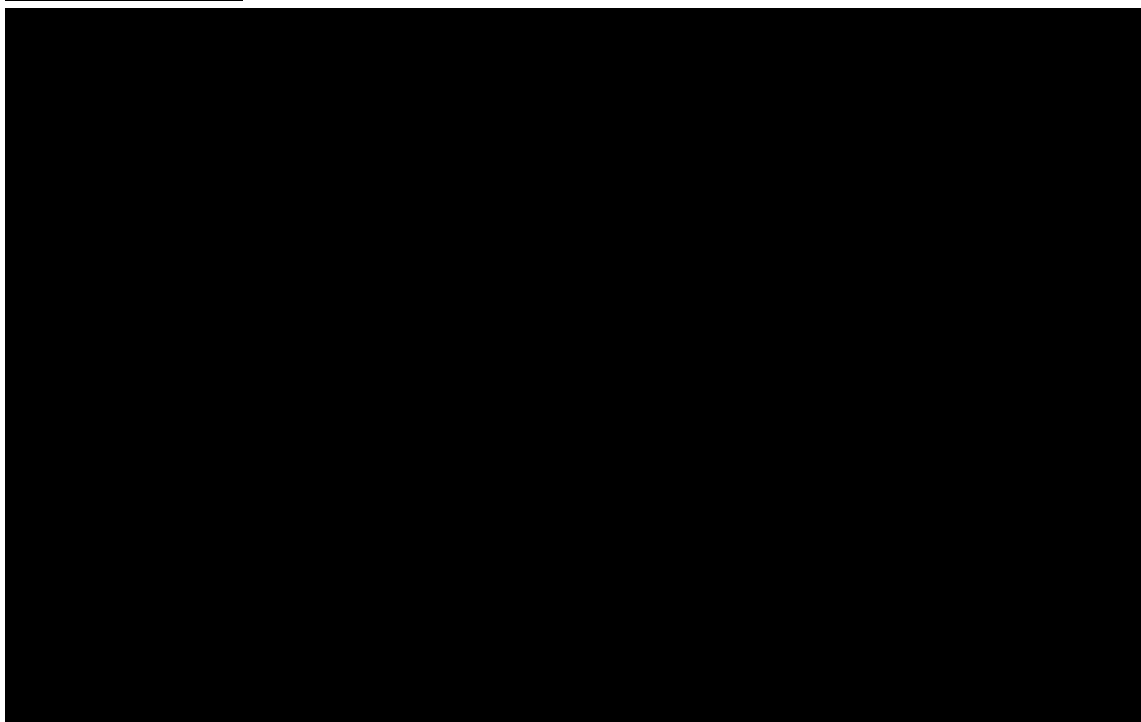
Krzywa opłacalności dla LY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją wtórną HeFH – bez



5.3.2.2.2. Terapia podstawowa = LDL-afereza + farmakoterapia

[Redacted text block]

Wykres 29.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją wtórną HeFH –



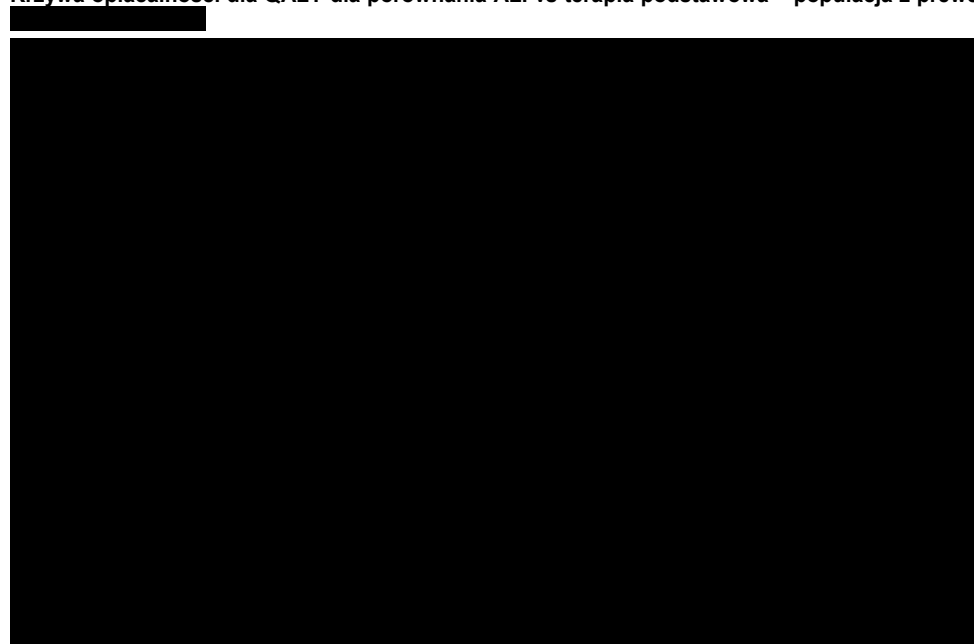
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 94).

Tabela 94.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY dla porównania ALI vs LDL-afereza + farmakoterapia – populacja z prewencją wtórną HeFH –

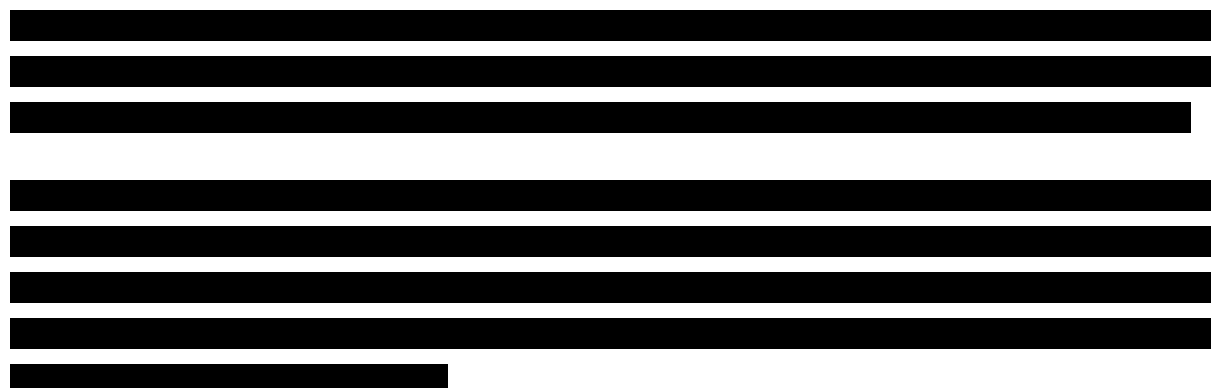
Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
ALI vs terapia podstawowa				

Wykres 30.

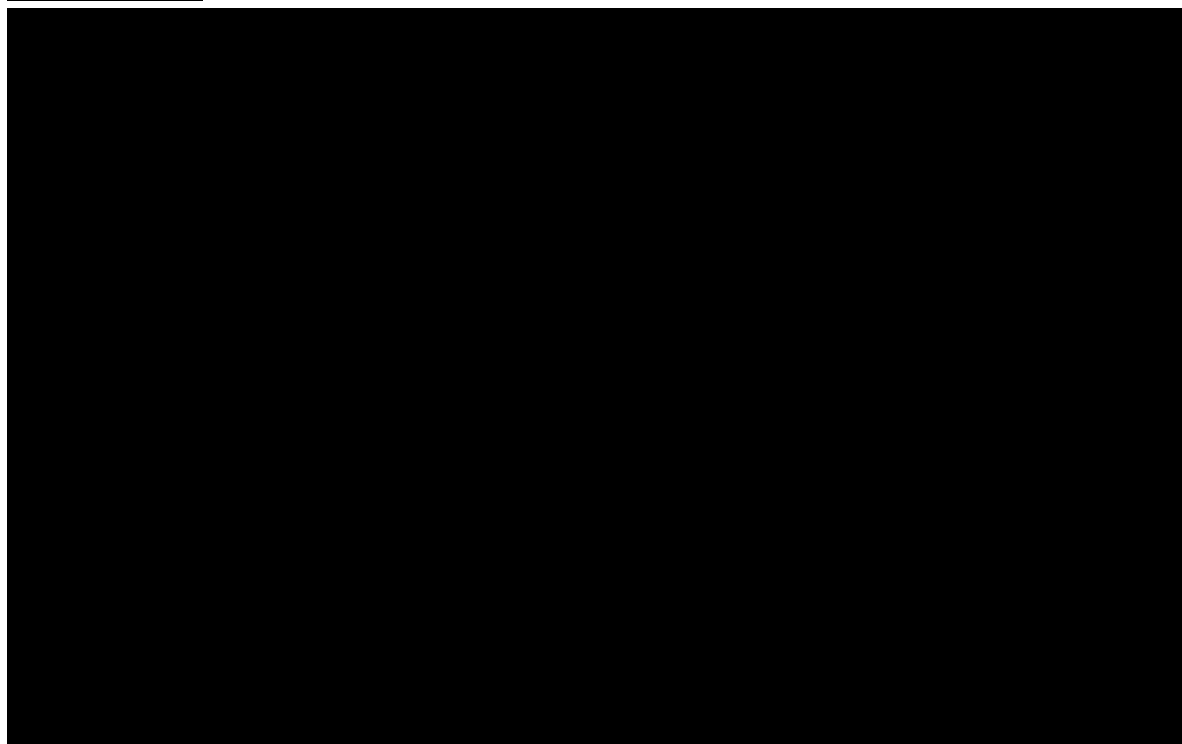
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją wtórną HeFH – bez



■



Wykres 31.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją wtórną HeFH – bez



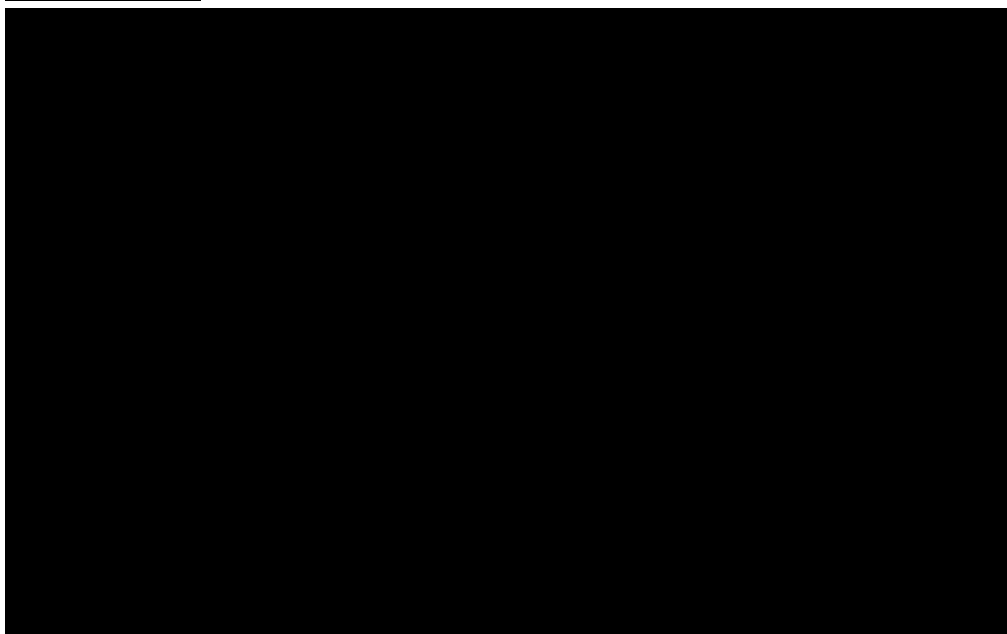
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 95).

Tabela 95.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY dla porównania ALI vs LDL-afereza + farmakoterapia – populacja z prewencją wtórną HeFH –

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
ALI vs terapia podstawowa				

Wykres 32.

Krzywa opłacalności dla LY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją wtórną HeFH – bez



6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono scenariusze jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych w ramach niniejszego opracowania.

Tabela 96.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) dotyczy porównania z farmakoterapią jako terapią podstawową w populacji pacjentów kwalifikujących się do LDL-aferezy, ale jej nie otrzymującej

6.2. Wyniki

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

6.2.1.1. Wyniki dla populacji z prewencją pierwotną HeFH

Tabela 97.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości - ALI vs terapia podstawowa (LLT) – populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████

Scenariusz	Całkowite – ALI			Całkowite – terapia podstawowa			Inkrementalne						Wnioskowanie		
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR	ICER	Cena prog. ICUR	Cena prog. ICER	ICUR	ICER
██████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Tabela 98. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości - ALI vs terapia podstawowa (LDL-afereza+LLT) –populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████

Scenariusz	Całkowite – ALI			Całkowite – terapia podstawowa			Inkrementalne						Wnioskowanie		
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR	ICER	Cena prog. ICUR	Cena prog. ICER	ICUR	ICER
██████████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

6.2.1.2. Wyniki dla populacji z prewencją wtórną HeFH

Tabela 99.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości - ALI vs terapia podstawowa (LLT) – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████

Scenariusz	Całkowite – ALI			Całkowite – terapia podstawowa			Inkrementalne				Wnioskowanie				
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR	ICER	Cena prog. ICUR	Cena prog. ICER	ICUR	ICER
██████████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████

Tabela 100. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości - ALI vs terapia podstawowa (LDL-afereza+LLT) – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████

Scenariusz	Całkowite – ALI			Całkowite – terapia podstawowa			Inkrementalne						Wnioskowanie		
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR	ICER	Cena prog. ICUR	Cena prog. ICER	ICUR	ICER
██████████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2.2.1. Wyniki dla populacji z prewencją pierwotną HeFH

Tabela 101.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości - ALI vs terapia podstawowa (LLT) – populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████

Scenariusz	Całkowite – ALI			Całkowite – terapia podstawowa			Inkrementalne						Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR	ICER	Cena prog. ICUR	Cena prog. ICER	ICUR	ICER	
██████████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████
██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████
██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████

Tabela 102.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości - ALI vs terapia podstawowa (LDL-afereza+LLT) – populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████

Scenariusz	Całkowite – ALI			Całkowite – terapia podstawowa			Inkrementalne					Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR	ICER	Cena prog. ICUR	Cena prog. ICER	ICUR	ICER
██████████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

6.2.2.2. Wyniki dla populacji z prewencją wtórną HeFH

Tabela 103.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości - ALI vs terapia podstawowa (LLT) – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████

Scenariusz	Całkowite – ALI			Całkowite – terapia podstawowa			Inkrementalne						Wnioskowanie		
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR	ICER	Cena prog. ICUR	Cena prog. ICER	ICUR	ICER
██████████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████
████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	████	████	██████	██████	██████	██████

Tabela 104.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości - ALI vs terapia podstawowa (LDL-afereza+LLT) – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████

Scenariusz	Całkowite – ALI			Całkowite – terapia podstawowa			Inkrementalne						Wnioskowanie		
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR	ICER	Cena prog. ICUR	Cena prog. ICER	ICUR	ICER
████████	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████	████	████
██	██	██	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████	████	████
██	████	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████	████	████
██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████	████	████
████	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████	████	████
██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████	████	████
██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████	████	████
██	████	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████	████	████
██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████	████	████
██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████	████	████
██	██	████	████	██	██	████	██	██	████	████	████	████	████	████	████

6.3. Analiza progowa dla redukcji liczby zabiegów aferezy LDL

W ramach uzupełnienia dokumentu analizy ekonomicznej na etapie minimalnych uwag jakie muszą spełniać analizy, zamieszczono analizę progową dla parametru redukcji liczby zabiegów LDL-aferezy w przypadku pacjentów stosujących alirokumab.

Podsumowanie z przyjętymi w analizie wartościami parametrów dotyczących redukcji zabiegów LDL-aferezy oraz testowane w ramach analizy progowej alternatywne wartości parametrów przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 105)

Tabela 105.
Scenariusze analizy progowej dla parametrów redukcji liczby zabiegów aferezy LDL

Scenariusz	Liczba zabiegów aferezy w ciągu roku	Interwencja	Redukcja liczby zabiegów po 18. tygodniu leczenia (SD)
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Tabela 106.
Wyniki analizy progowej dla parametru redukcji liczby zabiegów LDL-aferezy w opcji ██████████ dla populacji z pierwotną HeFH

Scenariusz	Całkowite – ALI			Całkowite – terapia podstawowa			Inkrementalne						Wnioskowanie		
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR	ICER	Cena prog. ICUR	Cena prog. ICER	ICUR	ICER
██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	████	████	██████████	██████████
██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	████	████	██████████	██████████
██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	████	████	██████████	██████████
██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	████	████	██████████	██████████
██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	████	████	██████████	██████████
██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	████	████	██████████	██████████
██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	████	████	██████████	██████████
██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	████	████	██████████	██████████
██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	████	████	██████████	██████████
██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	████	████	██████████	██████████
██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	██████████	████	████	████	████	██████████	██████████

Tabela 107.
Wyniki analizy progowej dla parametru redukcji liczby zabiegów LDL-aferezy w opcji ██████████ dla populacji z wtórną HeFH

Scenariusz	Całkowite – ALI			Całkowite – terapia podstawowa			Inkrementalne						Wnioskowanie			
	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	QALY	LY	Koszty [PLN]	ICUR	ICER	Cena prog. ICUR	Cena prog. ICER	ICUR	ICER	
██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████████	██████████
██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████████	██████████
██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████████	██████████
██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████████	██████████
██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████████	██████████
██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████████	██████████
██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████████	██████████
██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████████	██████████
██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████████	██████████
██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████████	██████████

[Redacted content]

7. WALIDACJA

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę MEDLINE oraz Cochrane pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Schemat wyszukiwania publikacji zamieszczono w rozdziale A.1.1. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje, których wyniki porównano z wynikami niniejszej analizy.

Publikacja Kazi 2016 [54] dotyczy analizy kosztów-efektywności dla dorosłych pacjentów (powyżej 35 roku życia) z HeFH lub miażdżycą. Oceniano efekty zdrowotne terapii inhibitorami PCSK9 (alirokumab oraz ewolokumab) w połączeniu ze statynami w porównaniu do ezetymibu w połączeniu ze statynami. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Tabela 108.
Wyniki modelu Kazi 2016 – walidacja konwergencji

Parametr	Wyniki inkrementalne Kazi 2016		Wyniki inkrementalne analizy	
	PCSK9 + statyny vs EZE + statyny		ALI + statyny + EZE vs EZE + statyny	
			Prewencja pierwotna	Prewencja wtórna
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Uzyskane w analizie Kazi 2016 inkrementalne

Różnice pomiędzy analizami wynikają z przyjęcia w analizie Kazi 2016 innych wartości kluczowych parametrów: efektywności leków PCSK9i (alirokumabu i ewolokumabu), zestawu przyjętych użyteczności stanów zdrowia oraz innych charakterystyk początkowych pacjentów. W modelu Kazi

2015 redukcję stężenia LDL-C zaczerpnięto z publikacji Navarese 2015, w której przedstawiono metaanalizę randomizowanych badań kontrolnych oceniających terapię inhibitorami PCSK9 w porównaniu z terapią bez inhibitorów w populacji dorosłych z hipercholesterolemią. Natomiast w niniejszej analizie redukcję stężenia LDL-C oparto o wyniki analizy klinicznej, która jest opracowana na podstawie badań ODYSSEY, które oceniały skuteczność ALI w porównaniu do placebo. W związku z powyższym w modelu Kazi 2015 efektywność dotyczy inhibitorów PCSK9, czyli łącznie alirokumabu oraz ewolokumabu, natomiast w niniejszej analizie redukcja stężenia LDL-C wyznaczona jest dla alirokumabu, czyli ocenianej inwencji.

W dokumencie NICE TA393 [50] oceniającym analizę ekonomiczną w leczeniu HeFH, badano opłacalność ALI w połączeniu ze statynami oraz ezetymibem w porównaniu ze statynami w połączeniu z ezetymibem. Na potrzeby analizy skonstruowano model Markowa. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Tabela 109.
Wyniki modelu prezentowane w dokumencie NICE TA393 – walidacja konwergencji

Parametr	Wyniki NICE TA393 (ALI + terapia podstawowa ^a vs terapia podstawowa)		Wyniki analizy	
	Prewencja pierwotna	Prewencja wtórna	Prewencja pierwotna	Prewencja wtórna

a) terapia podstawowa = statyny + EZE

Publikacja Korman 2017 [74] dotyczy analizy kosztów-efektywności inhibitorów PCSK9 (alirokumab oraz ewolokumab) w porównaniu z ezetymibem oraz ze statynami w połączeniu z ezetymibem. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Tabela 110.
Wyniki modelu Korman 2017 – walidacja konwergencji

Parametr	Wyniki Korman 2017 (ALI + terapia podstawowa ^a vs terapia podstawowa ^a)		Wyniki analizy	
	Prewencja pierwotna dla 65-latków	Prewencja wtórna dla 65-latków	Prewencja pierwotna	Prewencja wtórna
	█	█	█	█

a) terapia podstawowa = statyny + EZE

7.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wyniki metaanalizy CTT 2015 [52] zestawiano z wynikami modelu. Metaanaliza CTT 2015 obejmuje badania długoterminowe, z dużą liczbą pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią oraz dyslipidemią, gdzie punktem końcowym są zdarzenia sercowo-naczyniowe. W badaniu raportowano ryzyko względne redukcji stężenia LDL-C na jednostkę dla wielu zdarzeń sercowo-naczyniowych. W badaniu raportowanymi punktami końcowymi były redukcja ryzyka wystąpienia CVE, śmiertelności z powodu CVE oraz śmiertelność ogółem przy obniżaniu stężenia LDL-C o każdy 1 mmol/l. W niniejszej analizie wyznaczono względną redukcję ryzyka dla CVE zakończonych zgonem oraz niezakończonych zgonem, redukcję śmiertelności ogółem, a następnie porównano wyznaczone wartości z odsetkami zdarzeń z badania CTT 2015 (Tabela 111).

Tabela 111.
Zestawienie wyników analizy z wynikami badania CTT 2015

Punkt końcowy	CTT 2015		Wyniki analizy			
	Prewencja pierwotna	Prewencja wtórna	Prewencja pierwotna		Prewencja wtórna	
			5-letni horyzont czasowy	Dożywotni horyzont czasowy	5-letni horyzont czasowy	Dożywotni horyzont czasowy
Względne ryzyko wystąpienia CVE niezakończonych zgonem	█	█	█	█	█	█
Względne ryzyko wystąpienia CVE zakończonych zgonem		█	█	█	█	█

Punkt końcowy	CTT 2015		Wyniki analizy			
	Prewencja pierwotna	Prewencja wtórna	Prewencja pierwotna		Prewencja wtórna	
			5-letni horyzont czasowy	Dożywotni horyzont czasowy	5-letni horyzont czasowy	Dożywotni horyzont czasowy
Względne ryzyko zgonu ogółem	■	■	■	■	■	■

W niniejszej analizie, o ile było to możliwe, przeprowadzono porównanie wyników modelu z metaanalizą CTT 2015 z podziałem na populacje pacjentów z pierwotną i wtórną hipercholesterolemią rodzinną. Względne ryzyko wystąpienia poszczególnych punktów końcowych przedstawiono z uwzględnieniem zarówno dożywotniego, jak oraz 5-letniego horyzontu czasowego analizy (mediana czasu obserwacji badań włączonych do metaanalizy CTT 2015 wyniosła 4,9 lat).

[Redacted text block]

Wszystkie wyniki modelu dla punktów końcowych uwzględnionych w walidacji zewnętrznej niniejszej analizy pokazują wyższy pozytywny wpływ ALI na redukcję zdarzeń sercowych i śmiertelność ogółem w porównaniu do wyników badania CTT 2015. Należy mieć jednak na uwadze różnice występujące w charakterystykach początkowych pacjentów włączonych do niniejszej analizy i doniesienia CTT 2015.

[Redacted text block]

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Większość przeprowadzonych jednokierunkowych analiz wrażliwości potwierdza wnioski płynące z analizy podstawowej. W przypadku populacji HeFH z przewencją wtórną, dla której terapią podstawową była farmakoterapia, zmianę wnioskowania dotyczącego ocenianej technologii w porównaniu do scenariusza podstawowego zaobserwowano w jednym scenariuszu jednokierunkowej analizy wrażliwości [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Większość przeprowadzonych jednokierunkowych analiz wrażliwości potwierdza wnioski płynące z analizy podstawowej. W przypadku populacji HeFH z przewencją wtórną, dla której terapia podstawową była farmakoterapia zmianę wnioskowania dotyczącego ocenianej technologii w porównaniu do scenariusza podstawowego zaobserwowano w jednym scenariuszu jednokierunkowej analizy wrażliwości dotyczącym [Redacted text]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted content]

9. OGRANICZENIA

1. Analizę przeprowadzono w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model *Markov Model for Cost-Effectiveness Analysis of Alirocumab*. Wszystkie ograniczenia oryginalnego modelu wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
2. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wyniki dotyczące efektywności oszacowane w analizie klinicznej. W związku z tym wszelkie ograniczenia analizy klinicznej stanowią ograniczenia niniejszej analizy.
3. W ramach analizy klinicznej dane dotyczące efektywności ALI i terapii podstawowej zostały zaczerpnięte z randomizowanych badań klinicznych ODYSSEY. W badaniach ODYSSEY efektywność interwencji oszacowano, biorąc pod uwagę redukcję stężenia poziomu LDL-C we krwi. Nie odnaleziono opublikowanych badań klinicznych oceniających klinicznie istotne punkty końcowe oceniających efektywność ALI i w związku z tym analizę przeprowadzono w oparciu o punkt końcowy stanowiący surogat. Modelowanie w analizie opiera się na prawdopodobieństwach występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, które uzależniono od poziomu LDL-C u pacjenta. Podejście takie zostało zaakceptowane przez brytyjską agencję NICE.
4. [REDACTED].
5. W analizie przyjęto, że redukcja LDL-C w ramieniu ALI oraz redukcja zabiegów LDL-aferezy utrzymują się w czasie. Częściowe wyniki długoterminowego badania ODYSSEY OLE wskazują, iż obserwowana w badaniach randomizowanych redukcja stężenia LDL-C po wdrożeniu ALI utrzymuje się w czasie, przy czym konieczna jest regularność w przyjmowaniu leku oraz odpowiednie dawkowanie.
6. Nie odnaleziono bezpośrednich danych dotyczących dyskontynuacji terapii ALI pozwalających na wyznaczenie prawdopodobieństwa przerwania leczenia zgodnie z zapisami projektu programu lekowego. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia określono w oparciu o wartość średnią redukcji poziomu LDL-C przy założeniu rozkładu normalnego.
7. Charakterystykę początkową populacji wyznaczono na podstawie [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (patrz rozdział 3.1)
8. Bazowe prawdopodobieństwa CVE przyjęto na podstawie danych zagranicznych. Nie odnaleziono danych polskich dotyczących analizowanego zagrożenia.
9. Wpływ obniżenia stężenia LDL-C na prawdopodobieństwo zdarzeń sercowo-naczyniowych określono niezależnie od leczenia, w oparciu o metaanalizę badań klinicznych CTT dla statyn, natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono dane z publikacji Navarese 2015, w której przedstawiono metaanalizę randomizowanych badań kontrolnych oceniających terapię inhibitorami

PCSK9 w porównaniu z terapią bez inhibitorów w populacji dorosłych z hipercholesterolemią. Komisja oceniająca analizę ekonomiczną alirokumabu w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej uznała badanie CTT za najbardziej odpowiednie źródło danych dotyczące relacji pomiędzy zdarzeniem sercowo-naczyniowym a poziomem LDL-C.

10. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono publikacji umożliwiających ocenę użyteczności bazowej i spadku użyteczności związanego z wystąpieniem CVE uwzględnionych w modelu. Do oceny analizowanych wartości uwzględniono szereg założeń.

11. W oszacowaniu kosztów hospitalizacji po udarze mózgu nie uwzględniono kosztów hospitalizacji realizowanych na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii (OAIIT). Nie odnaleziono danych umożliwiających oszacowanie odsetka pacjentów wymagających terapii na OAIIT, czasu leczenia na tym oddziale lub stanu zdrowia osób wymagających takiego leczenia. Powyższe ograniczenia ma niewielki wpływ na wyniki przeprowadzonej analizy.

10. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności alirokumabu (Praluent®) stosowanego w ramach programu lekowego w podaniu podskórnym w dawce 150 mg co dwa tygodnie (Q2W), [REDACTED]

[REDACTED] W ramach analizy dostosowano dostarczony przez Zamawiającego model *Markov Model for Cost-Effectiveness Analysis of Alirocumab* do warunków polskich i wnioskowanego wskazania refundacyjnego. Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

Analiza poprzedzona została analizą kliniczną, w ramach której przeprowadzono przegląd systematyczny dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa ALI. W ramach analizy klinicznej efektywność ALI analizowano w dwóch subpopulacjach w zależności od formy dotychczasowej terapii hipolipemizującej: pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie oraz pacjentów korzystających z LDL-aferezy. [REDACTED]

Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających wpływ stosowania ALI na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych i w związku z tym analizę przeprowadzono w oparciu o punkt końcowy stanowiący surogat (redukcja stężenia LDL-C). Dodatkowo dla subpopulacji poddawanej zabiegom LDL-aferezy porównano wpływ obu interwencji na modyfikację dotychczasowego postępowania medycznego, wyrażoną redukcją częstości planowanych zabiegów.

W analizie przyjęto, że redukcja LDL-C w ramieniu alirokumabu oraz redukcja zabiegów LDL-aferezy utrzymują się w czasie. W ramach analizy klinicznej w wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono badanie ODDYSEY OLE, którego celem jest ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ALI dodanego do terapii hipolipemizującej u pacjentów z HeFH. Obecnie dostępne częściowe wyniki badania ODYSSEY OLE opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego wskazują, iż obserwowana w badaniach randomizowanych redukcja stężenia LDL-C po wdrożeniu ALI utrzymuje się w czasie, przy czym konieczna jest regularność w przyjmowaniu leku oraz odpowiednie dawkowanie. U pacjentów, u których wymagana jest znaczna redukcja stężenia LDL-C największe korzyści może przynieść leczenie ALI w dawce 150mg Q2W. W związku z tym zasadne jest przyjęcie założenia, że redukcja LDL-C w ramieniu alirokumabu oraz redukcja zabiegów LDL-aferezy utrzymują się w czasie.

[Redacted text block]

Z uwagi na nieodnalezienie właściwych danych polskich, bazowe prawdopodobieństwa CVE przyjęto na podstawie danych zagranicznych. W przypadku populacji z HeFH z prewencją pierwotną dane zaczerpnięto z [Redacted text]

[Redacted text] Dla populacji z HeFH z prewencją wtórną bazowe prawdopodobieństwa CVE przyjęto na podstawie danych raportowanych w publikacji Mohrschladt 2003. Takie samo podejście przyjęli autorzy modelu ocenianego przez NICE ze względu na fakt, że według autorów modelu złożonego do NICE charakterystyka pacjentów z HeFH z chorobą wieńcową w bazie [Redacted text] nie jest w pełni adekwatna dla ocenianej populacji pacjentów.

Wykorzystane w analizie dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięte zostały z badania Ara 2010. Ze względu na brak odnalezionych w ramach przeglądu innych publikacji umożliwiających ocenę użyteczności bazowej i spadku użyteczności związanego z wystąpieniem CVE, w modelu wykorzystano najbardziej wiarygodne dostępne dane.

[Redacted text block]

[Redacted content]

11. BIBLIOGRAFIA

1. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, Hohenstein B, Leebmann J, Ramlow W, Schettler V, Simha V, Steinhagen-Thiessen E, Thompson PD, Vogt A, von SB, Du Y, i in. (2016) Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur.Heart J.* 0(1522-9645 (Electronic)):1–8.
2. ██████████ (2017) Analiza wpływu na budżet. Alirokumab (Praluent®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. HTA Consulting 2017.
3. Projekt programu lekowego dla alirokumabu. Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01).
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen M-R, Tokgozoglul, Verschuren WMM, i in. (2016) 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 253:281–344.
5. Gajewski P (red). *eMPendium. Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2016*. 2016.
6. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJP, O'Connor AM. (2013) Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur. Heart J.* 34(13):962–971.
7. Zech LA, Hoeg JM. (2008) Correlating corneal arcus with atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis* 7:7.
8. Nemati MH, Astaneh B. (2010) Optimal management of familial hypercholesterolemia: treatment and management strategies. *Vasc Health Risk Manag* 6:1079–1088.
9. Youngblom E, Pariani M, Knowles JW. Familial Hypercholesterolemia Roberta A. Pagon, Margaret P. Adam, Holly H. Ardinger, Stephanie E. Wallace, Anne Amemiya, Lora JH Bean, Thomas D. Bird, Nikki Ledbetter, Heather C. Mefford, Richard JH Smith, Karen Stephens (red). *GeneReviews®* Seattle (WA) 2016.
10. Descamps OS, Gilbeau JP, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. (2001) Impact of genetic defects on atherosclerosis in patients suspected of familial hypercholesterolaemia. *Eur. J. Clin. Invest.* 31(11):958–965.
11. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. (2004) Familial Hypercholesterolemia and Coronary Heart Disease: A HuGE Association Review. *Am. J. Epidemiol.* 160(5):421–429.
12. Kroon AA, Ajubi N, van Asten WN, Stalenhoef AF. (1995) The prevalence of peripheral vascular disease in familial hypercholesterolaemia. *J. Intern. Med.* 238(5):451–459.
13. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, Araujo L, Vohra Y, Defesche JC, Wilson JM, Rader DJ. (2008) Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 102(11):1438–1443.
14. Banach M, Jankowski P, Józwiak J, Cybulska B. (2016) Wytoczne PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016. *Lekarz POZ* 4:251–299.
15. (2016) Charakterystyka produktu leczniczego - Praluent. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf (9.11.2016).

16. [REDACTED]. (2017) Analiza Kliniczna. Alirokumab (Praluent®) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej. HTA Consulting 2017.
17. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (21.3.2017).
18. (2016) WytycznePTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016. Polskie Towarzystwo Lipidologiczne.
19. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, Shaz BH. (2016) Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher* 31(3):149–162.
20. Moriarty P, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, De Goma E, Duell PB, Hohenstein B, Ramlow W, Schettler V, Simha V, Steinhagen-Thiessen E, Thompson PD, Vogt A, Du Y, Manvelian G. (2016) The ODYSSEY ESCAPE study: Rationale, design, patient characteristics at baseline, and final study data. *European heart journal* 37:1191.
21. Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) Undergoing Low-density Lipoprotein (LDL) Apheresis Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov NCT02326220. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02326220?term=odyssey+escape&rank=1> (28.11.2016).
22. Moriarty P.M, Parhofer K.G., Babirak S.P., Cornier MA. (2016) Effect of alirocumab on the frequency of lipoprotein apheresis: A randomised Phase III trial. ESC Dostęp: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/Press%20releases/2016/ESC%20Congress/Hot%20Line%20-%20Prevention%20and%20Lipids/ESCAPE.pdf.
23. [REDACTED]
24. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (21.3.2017).
25. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, Blom D, Civeira F, Krempf M, Lorenzato C, Zhao J, Pordy R, Baccara-Dinet MT, Gipe DA, Geiger MJ, i in. (2015) ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur.Heart J.* 36(1522-9645 (Electronic)):2996–3003.
26. Kastelein JJP, Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Langslet G, Lorenzato C, Gipe DA, Baccara-Dinet MT. (2014) Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 28(3):281–289.
27. FDA. Alirocumab - medical review. Dostęp: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125559Orig1s000MedR.pdf (14.11.2016).
28. NICE. Single Technology Appraisal. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA393/documents/committee-papers> (28.11.2016).
29. Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled With Their Lipid-Modifying Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov. NCT01623115 ODYSSEYFH I. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01623115?term=NCT01623115&rank=1> (28.11.2016).
30. Study of Alirocumab (REGN727/SAR236553) in Patients With heFH (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia) Who Are Not Adequately Controlled With Their LMT (Lipid-Modifying Therapy) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. NCT01709500 ODYSSEY FH II. Dostęp:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01709500?term=NCT01709500&rank=1> (28.11.2016).
31. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Lorenzato C, Pordy R, Stroes E. (2016) Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 30(1573-7241 (Electronic)):473–483.
 32. Efficacy and Safety of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (ODYSSEY HIGH FH) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01617655?term=NCT01617655&rank=1> (21.11.2016).
 33. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alirocumab. IQWiG Dostęp: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/199/#tab/dossier>.
 34. FDA ADVISORY COMMITTEE BRIEFING DOCUMENT PRALUENT(alirocumab). FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM449867.pdf>.
 35. Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab (SAR236553/REGN727) Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia (ODYSSEY Long Term) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. NCT01507831. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01507831?term=odyssey+long+term&rank=1> (28.11.2016).
 36. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, Shahawy M El, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, i in. (2015) Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine* 372(16):1489–1499.
 37. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, deGoma E, Duell PB, Hohenstein B, Ramlow W, Simha V, Steinhagen-Thiessen E, Thompson PD, Vogt A, Stritzky B von, Du Y, Manvelian G. (2016) Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: Rationale and design of the ODYSSEY ESCAPE trial. *Journal of Clinical Lipidology* 10(3):627–634.
 38. Demograficzny 2016. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2016,3,10.html> (20.3.2017).
 39. Tablice trwania życia. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> (2.12.2016).
 40. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2017/51/> (2.5.2017).
 41. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/pl> (21.3.2017).
 42. Zarządzenia Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1292016dsoz,6551.html> (21.3.2017).
 43. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622016dsoz,6502.html> (2.12.2016).
 44. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2017/17/> (21.3.2017).
 45. Statystyki JGP - Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (2.12.2016).
 46. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). Dostęp:

- <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-pozymie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html> (21.3.2017).
47. Open Label Study of Long Term Safety Evaluation of Alirocumab - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01954394?term=NCT01954394&rank=1> (28.11.2016).
 48. Hovingh GK, Guyton JR, Langslet G, Dufour R, Baccara-Dinet MT, Din-Bell C, Manvelian G, Farnier MA. (2016) [eposter] Abstract 16849: Alirocumab Dosing in a Real World Setting: Data From an Open-label Treatment Extension to the ODYSSEY Program for Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 134(Suppl 1):A16849–A16849.
 49. Mohrschlatt MF, Westendorp RGJ, Gevers Leuven JA, Smelt AHM. (2004) Cardiovascular disease and mortality in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 172(2):329–335.
 50. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia - TA393. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta393/resources/alirocumab-for-treating-primary-hypercholesterolaemia-and-mixed-dyslipidaemia-82602908493253> (1.12.2016).
 51. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. (2012) The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 380(9841):581–590.
 52. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, i in. (2015) Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 385(9976):1397–1405.
 53. Gandra SR, Villa G, Fonarow GC, Lothgren M, Lindgren P, Somaratne R, van Hout B. (2016) Cost-Effectiveness of LDL-C Lowering With Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in the United States. *Clin Cardiol* 39(6):313–320.
 54. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, Penko J, Ollendorf DA, Pearson SD, Tice JA, Guzman D, Bibbins-Domingo K. (2016) Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA* 316(7):743–753.
 55. Wilson PWF, Agostino R D', Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, Alberts MJ, Dallongeville J, Goto S, Hirsch AT, Liao C-S, Ohman EM, Röther J, Reid C, Mas J-L, i in. (2012) An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am. J. Med.* 125(7):695–703.e1.
 56. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. (2012) Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5(4):532–540.
 57. (2014) NICE clinical guideline CG181 - Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG181> (4.1.2017).
 58. Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 13(5):509–518.
 59. Ward S, Jones ML, Pandor A, Holmes, M, Ara R, Ryan A, Yeo W, Payne N. (2005) Technology assessment report commissioned by the HTA Programme on behalf of The National Institute for Clinical Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta94/documents/assessment-report-coronary-heart-disease-statins2> (1.4.2017).
 60. Markou ALP, de Jager MJ, Noyez L. (2011) The impact of coronary artery disease on the quality of life of patients undergoing aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 13(2):128–132.
 61. Denvir MA, Lee AJ, Rysdale J, Walker A, Eteiba H, Starkey IR, Pell JP. (2006) Influence of socioeconomic status on clinical outcomes and quality of life after percutaneous coronary intervention. *J Epidemiol Community Health* 60(12):1085–1088.

62. Ustawa z dnia 11 września 2015 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20150001692> (2.5.2017).
63. Grupa Robocza do spraw postępowania w dyslipidemiach ESC i EAS. (2011) Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach. *Kardiologia Polska* 69(supl. IV):143–200.
64. Zalecenia Krajowego Centrum Diagnostyki i Leczenia Hipercholesterolemii Rodzinnej. Dostęp: http://hipercholesterolemia.com.pl/LDL_afereza,20,0.html (2.12.2016).
65. [REDACTED]
66. Wassel A, Nowakowska E, Bryl W, Kus K, Paczkowska A. (2010) Koszty bezpośrednie leczenia nadciśnienia tętniczego - badanie pilotażowe. 14(6):460–473.
67. Pietrasik A, Starczewska ME, Głównyńska R, Rdzanek A, Filipiak K, Jakubczyk M, Łatek M, Opolski G. (2006) Leczenie choroby wieńcowej – polska rzeczywistość w świetle wyników badania POLKARD-SPOK. *Przewodnik Lekarzy* (6):52–58.
68. Grochulska A, Jastrzębska M. (2012) Poprawa stanu funkcjonalnego osób po przebytym udarze mózgu — rola pielęgniarki. *Problemy Pielęgniarstwa* 20(3):300–309.
69. Izabela Skibicka, Niewada M, Skowrońska M, Członkowska A, Członkowski A. (2010) Opieka nad pacjentem po udarze mózgu. Wyniki dwuletniego prospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w województwie mazowieckim w Polsce. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 44(3):231–237.
70. Opara JA, Langhorne P, Larsen T, Mehlich K, Szczygiel J. (2012) Facilities of early rehabilitation after stroke in Poland 2010. *Int J Rehabil Res* 35(4):367–371.
71. Fudala M, Broła W, Stoiński J, Przybylski W, Czarnecki J. (2008) Profilaktyka wtórna udaru mózgu - ocena po pięciu latach od zachorowania. *Studia Medyczne* 9:15–19.
72. Informator o zawartych umowach - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/oinfz/informator-o-zawartych-umowach> (2.12.2016).
73. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, Brockmeyer M, Kandzari DE, Kubica JM, Agostino RB D', Kubica J, Volpe M, Agewall S, Kereiakes DJ, Kelm M. (2015) Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 163(1):40–51.
74. Korman M, Wisløff T. (2017) Modelling the cost-effectiveness PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C reductions in a Norwegian setting. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.*
75. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (1.12.2016).
76. Cochrane. Dostęp: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/> (1.12.2016).
77. AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/> (1.12.2016).
78. NICE - The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (1.12.2016).
79. Shah P, Glueck CJ, Jetty V, Goldenberg N, Rothschild M, Riaz R, Duhon G, Wang P. (2016) Pharmacoeconomics of PCSK9 inhibitors in 103 hypercholesterolemic patients referred for diagnosis and treatment to a cholesterol treatment center. *Lipids Health Dis* 15(1):132.
80. Schreuders J, van den Berg LA, Fransen PS, Berkhemer OA, Beumer D, Lingsma HF, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, Majoie CB, van der Lugt A, de Kort PL, Roos YB, Dippel DW, MR CLEAN investigators. (2017) Quality of life after intra-arterial treatment for acute ischemic stroke in the MR CLEAN trial-Update. *Int J Stroke* 1747493017706244.

81. Hallinen T, Soini EJ, Linna M, Saarni SI. (2016) Cost-effectiveness of apixaban and warfarin in the prevention of thromboembolic complications among atrial fibrillation patients. *Springerplus* 5(1):1354.
82. Arwert HJ, Schults M, Meesters JJJ, Wolterbeek R, Boiten J, Vliet Vlieland T. (2016) Return to Work 2-5 Years After Stroke: A Cross Sectional Study in a Hospital-Based Population. *J Occup Rehabil*.
83. Stevanović J, Pechlivanoglou P, Kampinga MA, Krabbe PFM, Postma MJ. (2016) Multivariate Meta-Analysis of Preference-Based Quality of Life Values in Coronary Heart Disease. *PLoS ONE* 11(3):e0152030.
84. Andrew NE, Kilkenny MF, Lannin NA, Cadilhac DA. (2016) Is health-related quality of life between 90 and 180 days following stroke associated with long-term unmet needs? *Qual Life Res* 25(8):2053–2062.
85. Hayes A, Arima H, Woodward M, Chalmers J, Poulter N, Hamet P, Clarke P. (2016) Changes in Quality of Life Associated with Complications of Diabetes: Results from the ADVANCE Study. *Value Health* 19(1):36–41.
86. Amin AP, Wang TY, McCoy L, Bach RG, Effron MB, Peterson ED, Cohen DJ. (2016) Impact of Bleeding on Quality of Life in Patients on DAPT: Insights From TRANSLATE-ACS. *J. Am. Coll. Cardiol.* 67(1):59–65.
87. van Eeden M, van Heugten C, van Mastrigt G a. PG, van Mierlo M, Visser-Meily JMA, Evers SM a. A. (2015) The burden of stroke in the Netherlands: estimating quality of life and costs for 1 year poststroke. *BMJ Open* 5(11):e008220.
88. Sand KM, Wilhelmsen G, Naess H, Midelfart A, Thomassen L, Hoff JM. (2016) Vision problems in ischaemic stroke patients: effects on life quality and disability. *Eur. J. Neurol.* 23 Suppl 1:1–7.
89. Osnabrugge RL, Magnuson EA, Serruys PW, Campos CM, Wang K, van Klaveren D, Farooq V, Abdallah MS, Li H, Vilain KA, Steyerberg EW, Morice M-C, Dawkins KD, Mohr FW, Kappetein AP, i in. (2015) Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention versus bypass surgery from a Dutch perspective. *Heart* 101(24):1980–1988.
90. Richardson M, Campbell N, Allen L, Meyer M, Teasell R. (2016) The stroke impact scale: performance as a quality of life measure in a community-based stroke rehabilitation setting. *Disabil Rehabil* 38(14):1425–1430.
91. Zając P, Źyciński P, Qawoq H, Jankowski Ł, Peruga J, Wcisło T, Pagórek P, Peruga JZ, Kasprzak JD, Plewka M. (2016) Outcomes of percutaneous coronary intervention in patients after previous coronary artery bypass surgery. *Kardiol Pol* 74(4):322–330.
92. Ayis S, Wellwood I, Rudd AG, McKeivitt C, Parkin D, Wolfe CDA. (2015) Variations in Health-Related Quality of Life (HRQoL) and survival 1 year after stroke: five European population-based registers. *BMJ Open* 5(6):e007101.
93. Mar J, Masjuan J, Oliva-Moreno J, Gonzalez-Rojas N, Becerra V, Casado MÁ, Torres C, Yébenes M, Quintana M, Alvarez-Sabín J, CONOCES Investigators Group. (2015) Outcomes measured by mortality rates, quality of life and degree of autonomy in the first year in stroke units in Spain. *Health Qual Life Outcomes* 13:36.
94. Kim S-K, Kim S-H, Jo M-W, Lee S. (2015) Estimation of minimally important differences in the EQ-5D and SF-6D indices and their utility in stroke. *Health Qual Life Outcomes* 13:32.
95. Golicki D, Niewada M, Buczek J, Karlińska A, Kobayashi A, Janssen MF, Pickard AS. (2015) Validity of EQ-5D-5L in stroke. *Qual Life Res* 24(4):845–850.
96. Wang Y-L, Pan Y-S, Zhao X-Q, Wang D, Johnston SC, Liu L-P, Meng X, Wang A-X, Wang C-X, Wang Y-J, CHANCE investigators. (2014) Recurrent stroke was associated with poor quality of life in patients with transient ischemic attack or minor stroke: finding from the CHANCE trial. *CNS Neurosci Ther* 20(12):1029–1035.
97. Wijeyesundera HC, Qiu F, Fefer P, Bennell MC, Austin PC, Ko DT. (2014) Association between appropriateness of coronary revascularization and quality of life in patients with stable ischemic heart

- | disease. | <i>BMC</i> | <i>Cardiovasc</i> | <i>Disord</i> | 14:137. |
|--|------------|-------------------|---------------|---------|
| 98. Dias CMCC, Macedo LB, Gomes LTJC, de Oliveira PLSP, Albuquerque IVS, Lemos AQ, Brasil CA, Prado EPF, Macedo PS, de Oliveira FTO, Reis HFC Dos, Darze ES, Guimaraes AC. (2014) Quality of life of patients after an acute coronary event: hospital discharge. <i>J Clin Med Res</i> 6(5):362–368. | | | | |
| 99. Cohen DJ, Osnabrugge RL, Magnuson EA, Wang K, Li H, Chinnakondepalli K, Pinto D, Abdallah MS, Vilain KA, Morice M-C, Dawkins KD, Kappetein AP, Mohr FW, Serruys PW, SYNTAX Trial Investigators. (2014) Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus bypass surgery for patients with 3-vessel or left main coronary artery disease: final results from the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. <i>Circulation</i> 130(14):1146–1157. | | | | |
| 100. Wijesundera HC, Farshchi-Zarabi S, Witteman W, Bennell MC. (2014) Conversion of the Seattle Angina Questionnaire into EQ-5D utilities for ischemic heart disease: a systematic review and catalog of the literature. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i> 6:253–268. | | | | |
| 101. Kiadaliri AA, Gerdtham U-G, Eliasson B, Gudbjörnsdottir S, Svensson A-M, Carlsson KS. (2014) Health utilities of type 2 diabetes-related complications: a cross-sectional study in Sweden. <i>Int J Environ Res Public Health</i> 11(5):4939–4952. | | | | |
| 102. Lewis EF, Li Y, Pfeffer MA, Solomon SD, Weinfurt KP, Velazquez EJ, Califf RM, Rouleau J-L, Kober L, White HD, Schulman KA, Reed SD. (2014) Impact of cardiovascular events on change in quality of life and utilities in patients after myocardial infarction: a VALIANT study (valsartan in acute myocardial infarction). <i>JACC Heart Fail</i> 2(2):159–165. | | | | |
| 103. Peters M, Crocker H, Dummett S, Jenkinson C, Doll H, Fitzpatrick R. (2014) Change in health status in long-term conditions over a one year period: a cohort survey using patient-reported outcome measures. <i>Health Qual Life Outcomes</i> 12:123. | | | | |
| 104. De Smedt D, Clays E, Annemans L, De Bacquer D. (2014) EQ-5D versus SF-12 in coronary patients: are they interchangeable? <i>Value Health</i> 17(1):84–89. | | | | |
| 105. Bushnell CD, Reeves MJ, Zhao X, Pan W, Prvu-Bettger J, Zimmer L, Olson D, Peterson E. (2014) Sex differences in quality of life after ischemic stroke. <i>Neurology</i> 82(11):922–931. | | | | |
| 106. Gunn JM, Lautamäki AK, Hirvonen J, Kuttilla KT. (2014) The prognostic significance of declining health-related quality of life scores at 6 months after coronary artery bypass surgery. <i>QJM</i> 107(5):369–374. | | | | |
| 107. Mayo NE, Scott SC, Bayley M, Cheung A, Garland J, Jutai J, Wood-Dauphinee S. (2015) Modeling health-related quality of life in people recovering from stroke. <i>Qual Life Res</i> 24(1):41–53. | | | | |
| 108. De Franco AC, Oldridge N. (2014) Health-related quality of life in patients with acute coronary syndromes and treated with ticagrelor or clopidogrel. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> 14(1):23–26. | | | | |
| 109. Smith DW, Davies EW, Wissinger E, Huelin R, Matza LS, Chung K. (2013) A systematic literature review of cardiovascular event utilities. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> 13(6):767–790. | | | | |
| 110. Sprigg N, Selby J, Fox L, Berge E, Whyne D, Bath PMW, Efficacy of Nitric Oxide in Stroke Investigators. (2013) Very low quality of life after acute stroke: data from the Efficacy of Nitric Oxide in Stroke trial. <i>Stroke</i> 44(12):3458–3462. | | | | |
| 111. Fearon WF, Shilane D, Pijls NHJ, Boothroyd DB, Tonino PAL, Barbato E, Jüni P, De Bruyne B, Hlatky MA, Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation 2 (FAME 2) Investigators. (2013) Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease and abnormal fractional flow reserve. <i>Circulation</i> 128(12):1335–1340. | | | | |
| 112. Levin L-Å, Wallentin L, Bernfort L, Andersson D, Storey RF, Bergström G, Lamm C-J, Janzon M, Kaul P. (2013) Health-related quality of life of ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes-results from the PLATO trial. <i>Value Health</i> 16(4):574–580. | | | | |

113. Ghatnekar O, Eriksson M, Glader E-L. (2013) Mapping health outcome measures from a stroke registry to EQ-5D weights. *Health Qual Life Outcomes* 11:34.
114. De Smedt D, Clays E, Annemans L, Doyle F, Kotseva K, Pająk A, Prugger C, Jennings C, Wood D, De Bacquer D. (2013) Health related quality of life in coronary patients and its association with their cardiovascular risk profile: results from the EUROASPIRE III survey. *Int. J. Cardiol.* 168(2):898–903.
115. Olomu AB, Corser WD, Stommel M, Xie Y, Holmes-Rovner M. (2012) Do self-report and medical record comorbidity data predict longitudinal functional capacity and quality of life health outcomes similarly? *BMC Health Serv Res* 12:398.
116. Mar J, Álvarez-Sabín J, Oliva J, Becerra V, Casado MÁ, Yébenes M, González-Rojas N, Arenillas JF, Martínez-Zabaleta MT, Rebollo M, Lago A, Segura T, Castillo J, Gállego J, Jiménez-Martínez C, i in. (2013) The costs of stroke in Spain by aetiology: the CONOCES study protocol. *Neurologia* 28(6):332–339.
117. Lopez-Bastida J, Oliva Moreno J, Worbes Cerezo M, Perestelo Perez L, Serrano-Aguilar P, Montón-Álvarez F. (2012) Social and economic costs and health-related quality of life in stroke survivors in the Canary Islands, Spain. *BMC Health Serv Res* 12:315.
118. Naess H, Lunde L, Brogger J. (2012) The effects of fatigue, pain, and depression on quality of life in ischemic stroke patients: the Bergen Stroke Study. *Vasc Health Risk Manag* 8:407–413.
119. Kramer L, Hirsch O, Schlössler K, Träger S, Baum E, Donner-Banzhoff N. (2012) Associations between demographic, disease related, and treatment pathway related variables and health related quality of life in primary care patients with coronary heart disease. *Health Qual Life Outcomes* 10:78.
120. De Smedt D, Clays E, Doyle F, Kotseva K, Prugger C, Pająk A, Jennings C, Wood D, De Bacquer D, EUROASPIRE Study Group. (2013) Validity and reliability of three commonly used quality of life measures in a large European population of coronary heart disease patients. *Int. J. Cardiol.* 167(5):2294–2299.
121. Dodson JA, Arnold SV, Reid KJ, Gill TM, Rich MW, Masoudi FA, Spertus JA, Krumholz HM, Alexander KP. (2012) Physical function and independence 1 year after myocardial infarction: observations from the Translational Research Investigating Underlying disparities in recovery from acute Myocardial infarction: Patients' Health status registry. *Am. Heart J.* 163(5):790–796.
122. van Stel HF, Busschbach JJV, Hunink MGM, Buskens E. (2012) Impact of secondary cardiovascular events on health status. *Value Health* 15(1):175–182.
123. Bakhai A, Ferrieres J, Iñiguez A, Sartral M, Belger M, Schmitt C, Zeymer U, APTOR Trial Investigators. (2012) Clinical outcomes, resource use, and costs at 1 year in patients with acute coronary syndrome undergoing PCI: results from the multinational APTOR registry. *J Interv Cardiol* 25(1):19–27.
124. Barclay-Goddard R, Lix LM, Tate R, Weinberg L, Mayo NE. (2011) Health-related quality of life after stroke: does response shift occur in self-perceived physical function? *Arch Phys Med Rehabil* 92(11):1762–1769.
125. Hunger M, Sabariego C, Stollenwerk B, Cieza A, Leidl R. (2012) Validity, reliability and responsiveness of the EQ-5D in German stroke patients undergoing rehabilitation. *Qual Life Res* 21(7):1205–1216.
126. Pinto EB, Maso I, Pereira JLB, Fukuda TG, Seixas JC, Menezes DF, Cincura C, Neville IS, Jesus PAP, Oliveira-Filho J. (2011) Differential aspects of stroke and congestive heart failure in quality of life reduction: a case series with three comparison groups. *Health Qual Life Outcomes* 9:65.
127. Stafford M, Soljak M, Pledge V, Mindell J. (2012) Socio-economic differences in the health-related quality of life impact of cardiovascular conditions. *Eur J Public Health* 22(3):301–305.
128. Myint PK, Potter JF, Price GM, Barton GR, Metcalf AK, Hale R, Dalton G, Musgrave SD, George A, Shekhar R, Owusu-Agyei P, Walsh K, Ngeh J, Nicholson A, Day DJ, i in. (2011) Evaluation of stroke services in Anglia Stroke Clinical Network to examine the variation in acute services and stroke outcomes. *BMC Health Serv Res* 11:50.
129. Patterson SA, Ross-Edwards BM, Gill HL. (2010) Stroke maintenance exercise group: pilot study on daily functioning in long-term stroke survivors. *Aust J Prim Health* 16(1):93–97.

130. Baeten SA, van Exel NJA, Dirks M, Koopmanschap MA, Dippel DW, Niessen LW. (2010) Lifetime health effects and medical costs of integrated stroke services - a non-randomized controlled cluster-trial based life table approach. *Cost Eff Resour Alloc* 8:21.
131. Pedersen SS, Versteeg H, Denollet J, Cheng JM, Serruys PW, van Domburg RT. (2011) Patient-rated health status predicts prognosis following percutaneous coronary intervention with drug-eluting stenting. *Qual Life Res* 20(4):559–567.
132. Franceschini M, La Porta F, Agosti M, Massucci M, ICR2 group. (2010) Is health-related-quality of life of stroke patients influenced by neurological impairments at one year after stroke? *Eur J Phys Rehabil Med* 46(3):389–399.
133. Solli O, Stavem K, Kristiansen IS. (2010) Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health Qual Life Outcomes* 8:18.
134. Erickson SR, Ellis JJ, Kucukarslan SN, Kline-Rogers E, Smith DE, Eagle KA. (2009) Satisfaction with current health status in patients with a history of acute coronary syndrome. *Curr Med Res Opin* 25(3):683–689.
135. Schweikert B, Hunger M, Meisinger C, König H-H, Gapp O, Holle R. (2009) Quality of life several years after myocardial infarction: comparing the MONICA/KORA registry to the general population. *Eur. Heart J.* 30(4):436–443.
136. Pettersen KI, Kvan E, Rollag A, Stavem K, Reikvam A. (2008) Health-related quality of life after myocardial infarction is associated with level of left ventricular ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord* 8:28.
137. Göhler A, Geisler BP, Manne JM, Kosiborod M, Zhang Z, Weintraub WS, Spertus JA, Gazelle GS, Siebert U, Cohen DJ. (2009) Utility estimates for decision-analytic modeling in chronic heart failure--health states based on New York Heart Association classes and number of rehospitalizations. *Value Health* 12(1):185–187.
138. Dunning J, Waller JRL, Smith B, Pitts S, Kendall SWH, Khan K. (2008) Coronary artery bypass grafting is associated with excellent long-term survival and quality of life: a prospective cohort study. *Ann. Thorac. Surg.* 85(6):1988–1993.
139. van der Gaag A, Brooks R. (2008) Economic aspects of a therapy and support service for people with long-term stroke and aphasia. *Int J Lang Commun Disord* 43(3):233–244.
140. Noyez L, Markou ALP, van Breugel FCF. (2006) Quality of life one year after myocardial revascularization. Is preoperative quality of life important? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 5(2):115–120.
141. Darlington A-SE, Dippel DWJ, Ribbers GM, van Balen R, Passchier J, Busschbach JJV. (2007) Coping strategies as determinants of quality of life in stroke patients: a longitudinal study. *Cerebrovasc. Dis.* 23(5-6):401–407.
142. Safley DM, House JA, Laster SB, Daniel WC, Spertus JA, Marso SP. (2007) Quantifying improvement in symptoms, functioning, and quality of life after peripheral endovascular revascularization. *Circulation* 115(5):569–575.
143. Höfer S, Kullich W, Graninger U, Brandt D, Gassner A, Klicpera M, Laimer H, Marko C, Schwann H, Müller R. (2006) Cardiac rehabilitation in Austria: short term quality of life improvements in patients with heart disease. *Wien. Klin. Wochenschr.* 118(23-24):744–753.
144. Lindgren P, Kahan T, Poulter N, Buxton M, Svarvar P, Dahlöf B, Jonsson B, ASCOT investigators. (2007) Utility loss and indirect costs following cardiovascular events in hypertensive patients: the ASCOT health economic substudy. *Eur J Health Econ* 8(1):25–30.
145. Xie J, Wu EQ, Zheng Z-J, Croft JB, Greenlund KJ, Mensah GA, Labarthe DR. (2006) Impact of stroke on health-related quality of life in the noninstitutionalized population in the United States. *Stroke* 37(10):2567–2572.
146. Lenzen M, Scholte op Reimer W, Norekvål TM, De Geest S, Fridlund B, Heikkilä J, Jaarsma T, Mårtensson J, Moons P, Smith K, Stewart S, Strömberg A, Thompson DR, Wijns W. (2006) Pharmacological treatment

- and perceived health status during 1-year follow up in patients diagnosed with coronary artery disease, but ineligible for revascularization. Results from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization. *Eur J Cardiovasc Nurs* 5(2):115–121.
147. Haacke C, Althaus A, Spottke A, Siebert U, Back T, Dodel R. (2006) Long-term outcome after stroke: evaluating health-related quality of life using utility measurements. *Stroke* 37(1):193–198.
 148. Ellis JJ, Eagle KA, Kline-Rogers EM, Erickson SR. (2005) Validation of the EQ-5D in patients with a history of acute coronary syndrome. *Curr Med Res Opin* 21(8):1209–1216.
 149. Asadi-Lari M, Packham C, Gray D. (2005) Psychometric properties of a new health needs analysis tool designed for cardiac patients. *Public Health* 119(7):590–598.
 150. Nowels D, McGloin J, Westfall JM, Holcomb S. (2005) Validation of the EQ-5D quality of life instrument in patients after myocardial infarction. *Qual Life Res* 14(1):95–105.
 151. McPherson K, Myers J, Taylor WJ, McNaughton HK, Weatherall M. (2004) Self-valuation and societal valuations of health state differ with disease severity in chronic and disabling conditions. *Med Care* 42(11):1143–1151.
 152. van Exel NJA, Scholte op Reimer WJM, Koopmanschap MA. (2004) Assessment of post-stroke quality of life in cost-effectiveness studies: the usefulness of the Barthel Index and the EuroQoL-5D. *Qual Life Res* 13(2):427–433.
 153. Poissant L, Mayo NE, Wood-Dauphinee S, Clarke AE. (2003) The development and preliminary validation of a Preference-Based Stroke Index (PBSI). *Health Qual Life Outcomes* 1:43.
 154. Beck CA, Joseph L, Bélisle P, Pilote L, QOLAMI Investigators (Quality of life in acute myocardial infarction). (2001) Predictors of quality of life 6 months and 1 year after acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 142(2):271–279.
 155. Post PN, Stiggelbout AM, Wakker PP. (2001) The utility of health states after stroke: a systematic review of the literature. *Stroke* 32(6):1425–1429.
 156. Golicki D, Niewada M, Karlińska A, Buczek J, Kobayashi A, Janssen MF, Pickard AS. (2015) Comparing responsiveness of the EQ-5D-5L, EQ-5D-3L and EQ VAS in stroke patients. *Qual Life Res* 24(6):1555–1563.
 157. Peters M, Crocker H, Jenkinson C, Doll H, Fitzpatrick R. (2014) The routine collection of patient-reported outcome measures (PROMs) for long-term conditions in primary care: a cohort survey. *BMJ Open* 4(2):e003968.
 158. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Bull L, Welch S, Cuthbertson F, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. (2013) Quality of life after TIA and stroke: ten-year results of the Oxford Vascular Study. *Neurology* 81(18):1588–1595.
 159. Pickard AS, Johnson JA, Feeny DH. (2005) Responsiveness of generic health-related quality of life measures in stroke. *Qual Life Res* 14(1):207–219.
 160. Golicki D, Niewada M. (2015) General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 125(1-2):18–26.
 161. Golicki D, Niewada M. (2017) EQ-5D-5L Polish population norms. *Archives of Medical Science* 13(1):191–200.
 162. Bakhai A, Ferrières J, James S, Iñiguez A, Mohácsi A, Pavlides G, Belger M, Norrbacka K, Sartral M. (2013) Treatment, outcomes, costs, and quality of life of women and men with acute coronary syndromes who have undergone percutaneous coronary intervention: results from the antiplatelet therapy observational registry. *Postgrad Med* 125(2):100–107.

12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Schemat dawkowania ALI przyjęty w niniejszej analizie.....	22
Tabela 2.	Częstotliwość wykonywania zabiegów LDL-aferezy przyjęta w niniejszej analizie.....	22
Tabela 3.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych.....	24
Tabela 4.	Podsumowanie źródeł danych kosztowych.....	25
Tabela 5.	Dostępne dane w badaniu [REDAKTOWANE].....	29
Tabela 6.	Charakterystyka początkowa populacji – analiza podstawowa.....	30
Tabela 7.	Redukcja stężenia LDL-C.....	32
Tabela 8.	Redukcja zabiegów LDL-aferezy.....	33
Tabela 9.	Schemat obliczeń dotyczący spadku efektywności (redukcji stężenia LDL-C) alirokumabu w czasie.....	34
Tabela 10.	Spadek efektywności alirokumabu w redukcji stężenia LDL-C.....	34
Tabela 11.	Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia.....	36
Tabela 12.	Bazowe roczne prawdopodobieństwa CVE.....	37
Tabela 13.	Bazowe roczne prawdopodobieństwa CVE ze względu na stan zdrowia.....	39
Tabela 14.	Mapowanie populacji ze względu na stan zdrowia oraz początkową przynależność do danej populacji.....	40
Tabela 15.	Ryzyko względne redukcji stężenia LDL-C na CVE – analiza podstawowa (na podstawie CTT).....	42
Tabela 16.	Ryzyko względne redukcji stężenia LDL-C na CVE – analiza wrażliwości, scenariusz R-1 (na podstawie Navarese 2015).....	42
Tabela 17.	Hazard względny zdarzeń sercowo-naczyniowych ze względu na wiek.....	43
Tabela 18.	Odsetek zgonów związanych z chorobami układu krążenia.....	44
Tabela 19.	Śmiertelność naturalna mężczyzn.....	44
Tabela 20.	Śmiertelność naturalna kobiet.....	45
Tabela 21.	Wartości użyteczności na podstawie Ara 2010.....	48
Tabela 22.	Bazowe wartości użyteczności uwzględnione w analizie.....	49
Tabela 23.	Użyteczności związana z rewaskularyzacją raportowane w publikacjach odnalezionych w ramach analizy.....	50
Tabela 24.	Wartości użyteczności dla stanów przewlekłych oraz ostrych uwzględnione w analizie.....	50
Tabela 25.	Przyjęte w analizie proporcje pacjentów, u których wystąpił zawał serca i niestabilna dusznicza bolesna w ramach ostrego zespołu wieńcowego.....	51
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE].....	52
Tabela 27.	Roczny koszt terapii ALI przyjęty w niniejszej analizie.....	52
Tabela 28.	Świadczenia zawiązane z LDL-aferezą.....	53
Tabela 29.	Koszt jednostkowy hospitalizacji związanej z LDL-aferezą.....	53
Tabela 30.	Roczne koszty farmakoterapii.....	55
Tabela 31.	Koszt jednej wizyty związanej z monitorowaniem terapii.....	56
Tabela 32.	Koszt jednego badania poziomu żelaza.....	57
Tabela 33.	Statystyki JGP dotyczące zawałów i niestabilnej duszniczy bolesnej – wycena oraz liczba wystąpień.....	58
Tabela 34.	Wycena punktowa hospitalizacji uwzględniona w niniejszym modelu.....	59
Tabela 35.	Specjalistyczne porady ambulatoryjne – powikłania kardiologiczne.....	60
Tabela 36.	Średni koszt konsultacji kardiologicznej w modelu.....	60
Tabela 37.	Średni koszt hospitalizacji kardiologicznej – koszt zawału mięśnia sercowego.....	61
Tabela 38.	Przeciętna liczba hospitalizacji kardiologicznych pacjentów po zawale serca.....	61
Tabela 39.	Przeciętna liczba wizyt ambulatoryjnych pacjentów po zawale serca.....	62

Tabela 40.	Farmakoterapia pacjentów z zawałem serca w ramach opieki standardowej – koszt dzienny.....	64
Tabela 41.	Koszty związane z zawałem serca [REDACTED] rok zdarzenia oraz kolejne lata po zdarzeniu – podsumowanie.....	64
Tabela 42.	Koszty związane z zawałem serca [REDACTED] – rok zdarzenia oraz kolejne lata po zdarzeniu – podsumowanie.....	65
Tabela 43.	Koszty leczenia zawału serca uwzględnione w modelu – [REDACTED].....	66
Tabela 44.	Koszty leczenia zawału serca uwzględnione w modelu – [REDACTED].....	66
Tabela 45.	Średni koszt hospitalizacji kardiologicznej spowodowanej niestabilną dusznicą bolesną	67
Tabela 46.	Podstawowa opieka kardiologiczna – badanie POLKARD-SPOK.....	68
Tabela 47.	Koszty związane z dławicą piersiową [REDACTED] – podsumowanie	69
Tabela 48.	Koszty związane z dławicą piersiową [REDACTED] – podsumowanie	69
Tabela 49.	Koszty leczenia niestabilnej dusznicy bolesnej wymagającej hospitalizacji uwzględnione w modelu – [REDACTED].....	70
Tabela 50.	Koszty leczenia niestabilnej dusznicy bolesnej wymagającej hospitalizacji uwzględnione w modelu - [REDACTED].....	70
Tabela 51.	Statystyki JGP – udar mózgu	71
Tabela 52.	Koszty hospitalizacji – udar mózgu	71
Tabela 53.	Odsetki pacjentów korzystających z rehabilitacji po udarze	72
Tabela 54.	Rehabilitacja neurologiczna – koszt jednostkowy.....	73
Tabela 55.	Koszty prowadzenia rehabilitacji po udarze mózgu.....	73
Tabela 56.	Farmakoterapia – koszt dzienny – pacjenci po udarze.....	74
Tabela 57.	Opieka ambulatoryjna – świadczenia z zakresu neurologii	74
Tabela 58.	Koszty związane z udarem mózgu [REDACTED] –rok zdarzenia oraz kolejne lata po zdarzeniu – podsumowanie.....	75
Tabela 59.	Koszty związane z udarem mózgu [REDACTED] –rok zdarzenia oraz kolejne lata po zdarzeniu – podsumowanie.....	75
Tabela 60.	Koszty udaru mózgu oraz zgonu w wyniku CVE uwzględnione w analizie - [REDACTED].....	76
Tabela 61.	Koszty udaru mózgu oraz zgonu w wyniku CVE uwzględnione w analizie - [REDACTED].....	76
Tabela 62.	Statystyki JGP – pomostowanie naczyń wieńcowych	77
Tabela 63.	Koszt jednostkowy rewaskularyzacji	77
Tabela 64.	Koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnione w analizie podstawowej – [REDACTED].....	77
Tabela 65.	Koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnione w analizie podstawowej – [REDACTED].....	78
Tabela 66.	Koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnione w scenariuszu K-1 analizy wrażliwości (perspektywa NFZ + pacjent).....	78
Tabela 67.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	81
Tabela 68.	Wyniki oceny klinicznej – populacja z prewencją pierwotną HeFH – terapia podstawowa - farmakoterapia	84
Tabela 69.	Wyniki oceny klinicznej – populacja z prewencją pierwotną HeFH – terapia podstawowa – LDL-afereza + farmakoterapia	85
Tabela 70.	Wyniki oceny klinicznej – populacja z prewencją wtórną HeFH – terapia podstawowa - farmakoterapia	85
Tabela 71.	Wyniki oceny klinicznej – populacja z prewencją wtórną HeFH – terapia podstawowa – LDL-afereza + farmakoterapia	86
Tabela 72.	Wyniki ekonomiczne [REDACTED] – populacja z prewencją pierwotną HeFH – terapia podstawowa -farmakoterapia	87
Tabela 73.	Wyniki ekonomiczne [REDACTED] – populacja z prewencją pierwotną HeFH – terapia podstawowa – LDL-afereza + farmakoterapia.....	88
Tabela 74.	Wyniki ekonomiczne [REDACTED] – populacja z prewencją wtórną HeFH – terapia podstawowa - farmakoterapia	89
Tabela 75.	Wyniki ekonomiczne [REDACTED] – populacja z prewencją wtórną HeFH – terapia podstawowa – LDL-afereza + farmakoterapia.....	90

Tabela 76.	Wyniki ekonomiczne [REDACTED] – populacja z prewencją pierwotną HeFH – terapia podstawowa - farmakoterapia	91
Tabela 77.	Wyniki ekonomiczne [REDACTED] – populacja z prewencją pierwotną HeFH – terapia podstawowa – LDL-afereza + farmakoterapia	93
Tabela 78.	Wyniki ekonomiczne [REDACTED] – populacja z prewencją wtórną HeFH – terapia podstawowa - farmakoterapia	94
Tabela 79.	Wyniki ekonomiczne [REDACTED] – populacja z prewencją wtórną HeFH – terapia podstawowa – LDL-afereza + farmakoterapia	95
Tabela 80.	Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności dla porównania ALI vs farmakoterapia – QALY – populacja z prewencją pierwotną HeFH – [REDACTED]	97
Tabela 81.	Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności LY dla porównania ALI vs farmakoterapia – populacja z prewencją pierwotną HeFH – [REDACTED]	98
Tabela 82.	Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY dla porównania ALI vs LDL-afereza + farmakoterapia – populacja z prewencją pierwotną HeFH – [REDACTED]	100
Tabela 83.	Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY dla porównania ALI vs LDL-afereza + farmakoterapia – populacja z prewencją pierwotną HeFH – [REDACTED]	102
Tabela 84.	Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY dla porównania ALI vs farmakoterapia – populacja z prewencją wtórną HeFH – [REDACTED]	104
Tabela 85.	Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY dla porównania ALI vs farmakoterapia – populacja z prewencją wtórną HeFH – [REDACTED]	106
Tabela 86.	Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY dla porównania ALI vs LDL-afereza + farmakoterapia – populacja z prewencją wtórną HeFH – [REDACTED]	108
Tabela 87.	Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY dla porównania ALI vs LDL-afereza + farmakoterapia – populacja z prewencją wtórną HeFH – [REDACTED]	110
Tabela 88.	Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY dla porównania ALI vs farmakoterapia – populacja z prewencją pierwotną HeFH – [REDACTED]	112
Tabela 89.	Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY dla porównania ALI vs farmakoterapia – populacja z prewencją pierwotną HeFH – [REDACTED]	114
Tabela 90.	Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY dla porównania ALI vs LDL-afereza + farmakoterapia – populacja z prewencją pierwotną HeFH – [REDACTED]	116
Tabela 91.	Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY dla porównania ALI vs LDL-afereza + farmakoterapia – populacja z prewencją pierwotną HeFH – [REDACTED]	118
Tabela 92.	Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY dla porównania ALI vs farmakoterapia – populacja z prewencją wtórną HeFH – [REDACTED]	120
Tabela 93.	Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY dla porównania ALI vs farmakoterapia – populacja z prewencją wtórną HeFH – [REDACTED]	122
Tabela 94.	Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY dla porównania ALI vs LDL-afereza + farmakoterapia – populacja z prewencją wtórną HeFH – [REDACTED]	124
Tabela 95.	Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY dla porównania ALI vs LDL-afereza + farmakoterapia – populacja z prewencją wtórną HeFH – [REDACTED]	126
Tabela 96.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	128
Tabela 97.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości - ALI vs terapia podstawowa (LLT) – populacja z prewencją pierwotną HeFH – [REDACTED]	130
Tabela 98.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości - ALI vs terapia podstawowa (LDL-afereza+LLT) – populacja z prewencją pierwotną HeFH – [REDACTED]	
Tabela 99.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości - ALI vs terapia podstawowa (LLT) – populacja z prewencją wtórną HeFH – [REDACTED]	132
Tabela 100.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości - ALI vs terapia podstawowa (LDL-afereza+LLT) – populacja z prewencją wtórną HeFH – [REDACTED]	133
Tabela 101.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości - ALI vs terapia podstawowa (LLT) – populacja z prewencją pierwotną HeFH – [REDACTED]	135

Tabela 102. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości - ALI vs terapia podstawowa (LDL-afereza+LLT) – populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████	136
Tabela 103. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości - ALI vs terapia podstawowa (LLT) – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████	137
Tabela 104. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości - ALI vs terapia podstawowa (LDL-afereza+LLT) – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████	138
Tabela 105. Scenariusze analizy progowej dla parametrów redukcji liczby zabiegów aferezy LDL	139
Tabela 106. Wyniki analizy progowej dla parametru redukcji liczby zabiegów LDL-aferezy w opcji ██████████ dla populacji z pierwotną HeFH	140
Tabela 107. Wyniki analizy progowej dla parametru redukcji liczby zabiegów LDL-aferezy w opcji ██████████ dla populacji z wtórną HeFH	141
Tabela 108. Wyniki modelu Kazi 2016 – walidacja konwergencji	143
Tabela 109. Wyniki modelu prezentowane w dokumencie NICE TA393 – walidacja konwergencji	144
Tabela 110. Wyniki modelu Korman 2017 – walidacja konwergencji	145
Tabela 111. Zestawienie wyników analizy z wynikami badania CTT 2015	145
Tabela 112. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	170
Tabela 113. Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji	173
Tabela 114. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie PubMed	173
Tabela 115. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie Cochrane	174
Tabela 116. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazach NICE oraz AOTMiT	174
Tabela 117. Odrzucone publikacje na etapie analizy pełnych tekstów wraz z powodem ich odrzucenia	174
Tabela 118. Kryteria włączenia i wykluczenia odniesień naukowych dotyczących użyteczności stanów zdrowia	176
Tabela 119. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia	176
Tabela 120. Odrzucone publikacje na etapie analizy pełnych tekstów wraz z powodem ich odrzucenia	177
Tabela 121. Wartości użyteczności na podstawie Golicki 2015 [156]	180
Tabela 122. Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacjach odnalezionych w ramach analizy	181
Tabela 123. Dzielne koszty statyn oraz ezetymibu uwzględnione w analizie	183
Tabela 124. Dzielne koszty farmakoterapii pacjentów z CVE w ramach opieki standardowej uwzględnione w analizie	191
Tabela 125. Dzienny koszt terapii kwasem acetylosalicylowym	195
Tabela 126. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	197

Spis rysunków

Rysunek 1. Poglądowy schemat działania modelu wykorzystanego w analizie	19
Rysunek 2. Szczegółowy schemat struktury modelu	20
Rysunek 3. Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących modeli ekonomicznych	175
Rysunek 4. Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących użyteczności	177

Spis wykresów

Wykres 1. Płaszczyzna opłacalności dla QALY - ALI vs terapia podstawowa (LLT) – populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████	96
Wykres 2. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████	97
Wykres 3. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████	98
Wykres 4. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████	99

Wykres 5.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████	100
Wykres 6.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████	101
Wykres 7.	Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████	102
Wykres 8.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████	103
Wykres 9.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████	104
Wykres 10.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████	105
Wykres 11.	Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████	106
Wykres 12.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████	107
Wykres 13.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████	108
Wykres 14.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████	109
Wykres 15.	Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████	110
Wykres 16.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████	111
Wykres 17.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████	112
Wykres 18.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████	113
Wykres 19.	Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████	114
Wykres 20.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████	115
Wykres 21.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████	116
Wykres 22.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████	117
Wykres 23.	Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████	118
Wykres 24.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją pierwotną HeFH – ██████████	119
Wykres 25.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████	120
Wykres 26.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████	121
Wykres 27.	Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████	122
Wykres 28.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████	123
Wykres 29.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████	124
Wykres 30.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████	125
Wykres 31.	Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu ALI z terapią podstawową – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████	126
Wykres 32.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania ALI vs terapia podstawowa – populacja z prewencją wtórną HeFH – ██████████	127

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 112.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdział 3 (str. 29)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdział 5 (str. 84)
2. analizę wrażliwości	Rozdział 6 (str. 128)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdział A.1.1 (str. 173)
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdział 5.1 (str. 84) Rozdział 5.2 (str. 86)
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdział 5.1 (str. 84) Rozdział 5.2 (str. 86)
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 5.1 (str. 84) Rozdział 5.2 (str. 86)
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 5 - Tabela 66
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdział 4.1 (str. 79)
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Tak
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdział. 5.2.1 (str. 86) Rozdział. 5.3.1 (str. 96) Rozdział. 6.2.1 (str. 128)
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdział. 5.2.2 (str. 91) Rozdział. 5.3.2 (str. 111) Rozdział. 6.2.2 (str. 134)
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Rozdział 1.5.2 (str. 84)
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Rozdział 1.5.2 (str. 84)
	3. kalkulację 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.	Rozdział 1.5.2 (str. 84)
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.10 (str. 25)	
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział A.1.2 (str. 175)	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdział 6.1 (str. 128)	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdział 6.1 (str. 128)	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdział 6.2 (str. 128)	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdział 2.5 (str. 23)	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Nie dotyczy	
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.6 (str. 23)	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział A.1.1 (str. 173.) Rozdział A.1.2 (str. 175)
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdział 11 (str. 155)
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdział 11 (str. 155)

ANEKS A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu zidentyfikowania publikacji dotyczących analiz ekonomicznych odpowiadających rozpatrywanemu problemowi zdrowotnemu (heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) dokonano przeszukania systematycznego w bazie PubMed [75] (w tym Medline). Poszukiwano publikacji, w których ocenianą interwencją stanowił alirokumab. Kryteria włączenia zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 113).

Tabela 113.
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne • Interwencja oceniana – alirokumab • Populacja dorosłych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną 	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja rasy innej niż kaukaska • Prezentacja wyłącznie wyników kosztowych bez przedstawienia wyników zdrowotnych

Strategię przeszukania opracowań dotyczących analizowanego problemu zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 114).

Tabela 114.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie PubMed

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 045 291
#2	hypercholesterolemia	40 300
#3	alirocumab	251
#4	#1 AND #2 AND #3	24
Data przeszukania: 27 maja 2017		

Dodatkowo przeszukano pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego następujące strony internetowe:

- Cochrane [76],

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [77],
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [78].

Strategię przeszukania bazy Cochrane zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 115).

Tabela 115.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie Cochrane

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR cost-consequences OR cost-minimisation OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR cost-utility OR decision tree OR Markov model OR DES OR discrete event simulation OR economic review OR cost analysis OR pharmacoeconomic evaluation OR pharmacoeconomic model OR pharmacoeconomic models	73 319
#2	hypercholesterolemia	5 126
#3	Alirocumab	104
#4	#1 and #2 and #3	5
Data przeszukania: 23 maja 2017		

W celu przeszukania bazy NICE oraz AOTMiT użyto słowa kluczowego związanego z nazwą interwencji (Tabela 116).

Tabela 116.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazach NICE oraz AOTMiT

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników	
		NICE	AOTMiT
#1	alirocumab	8	0
Data przeszukania: 23 maja 2017			

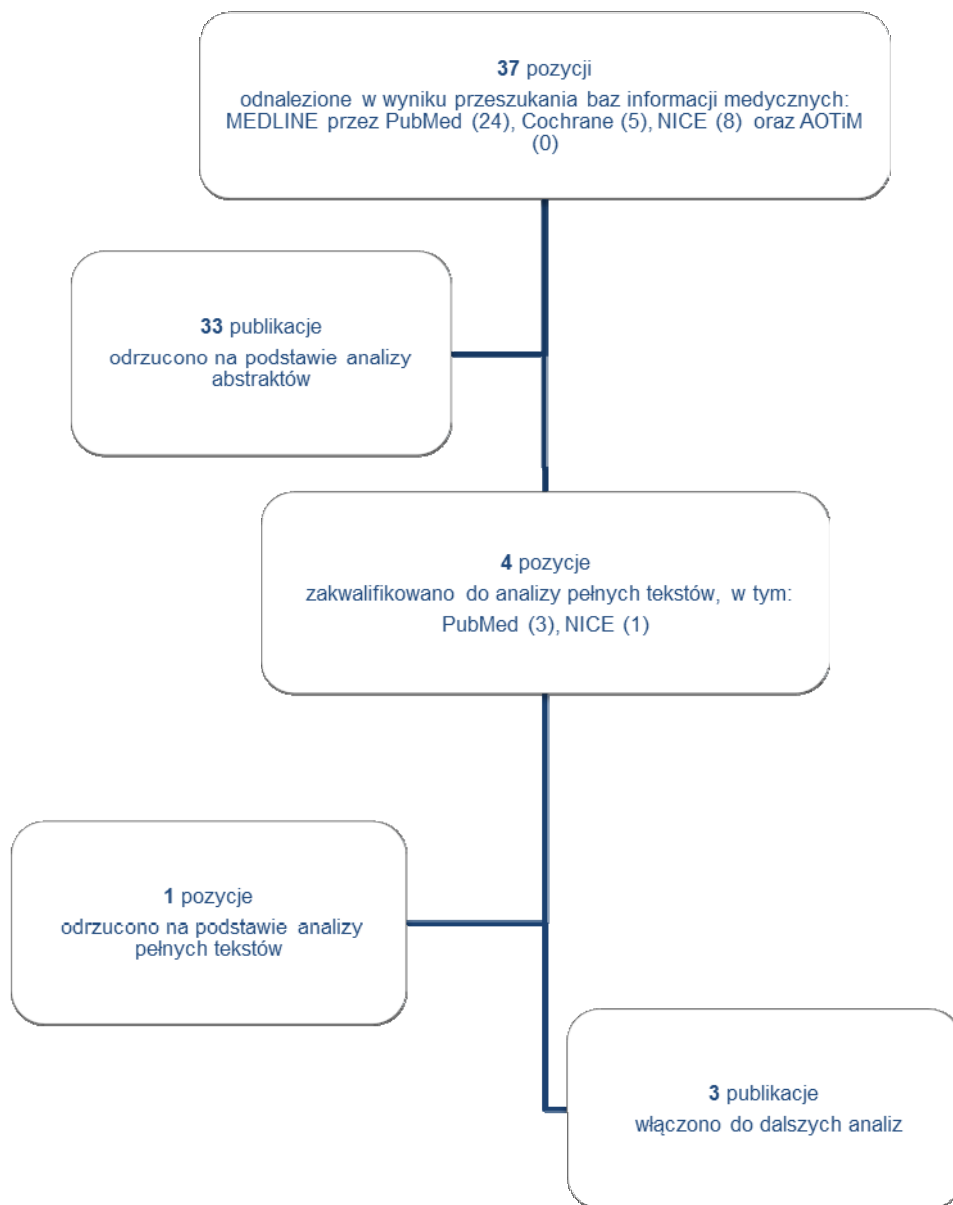
W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 37 artykułów spełniających kryteria wymienione powyżej (Tabela 113). Na podstawie analizy abstraktów odrzuconych zostało 33 publikacje. Na podstawie analizy referencji nie włączono żadnej dodatkowej publikacji. Ostatecznie w analizie uwzględniono 3 publikacje. Spis włączonych do analizy publikacji zamieszczono w rozdziale A.4 (Tabela 126). Spis wykluczonych doniesień wraz z powodem odrzucenia zestawiono poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 117).

Tabela 117.
Odrzucone publikacje na etapie analizy pełnych tekstów wraz z powodem ich odrzucenia

Publikacja	Powód odrzucenia
Shah 2016 [79]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu

Proces selekcji badań – liczbę doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji – przedstawiono na poniższym diagramie (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących modeli ekonomicznych



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia badań raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną dokonano systematycznego przeszukania baz informacji medycznej. W tym celu przeszukano bazę PubMed [75] (w tym Medline). W strategii przeszukiwania bazy PubMed uwzględniono terminy ograniczające populację do pacjentów z HeFH, ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, uwzględnionymi w modelu oraz terminy pozwalające zawęzić poszukiwanie do badań oceniających jakość życia chorych. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy oraz strategię wyszukiwania badań zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 118, Tabela 119).

Tabela 118.

Kryteria włączenia i wykluczenia odniesień naukowych dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja chorych na HeFH • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu • Ocena jakości życia w skali EQ-5D • Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak wystarczających informacji koniecznych do implementacji danych w modelu • Mała próba danych • Badanie randomizowane

Tabela 119.

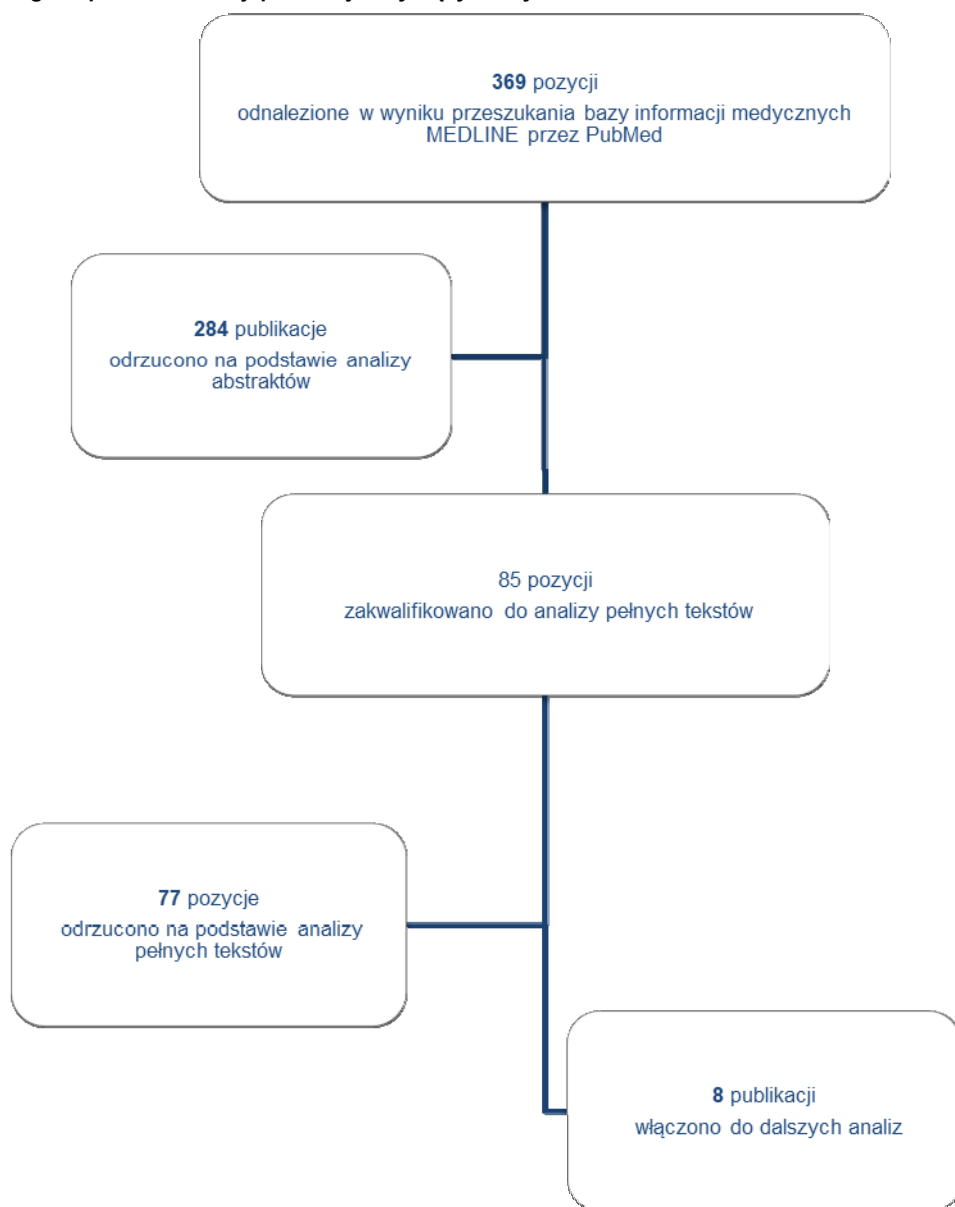
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	((utility OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QLY) AND ((eq AND 5d) OR eq-5d OR euroqol))	5 873
#2	"ischemic stroke" OR "non fatal ischemic stroke" OR "non fatal unstable angina" OR "non fatal myocardial infarct" OR heterozygous familial hypercholesterolemia OR hypercholesterolemia OR myocardial infarction OR cardiovascular stroke OR myocardial infarctions OR cardiovascular strokes OR heart attack OR heart attacks OR myocardial infarct OR myocardial infarcts OR unstable angina OR stroke OR revascularization OR acute coronary syndrome	556 871
#3	#1 AND #2	369
Data przeszukania: 23 maja 2017		

W wyniku zastosowania powyższej strategii w bazie PubMed odnaleziono 369 publikacji, z których po pierwszym etapie weryfikacji do dalszej analizy włączono 85 pełnych tekstów. Spośród publikacji zakwalifikowanych do analizy pełnych tekstów odrzucono 77 pozycji.

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań z wyszczególnieniem liczby opracowań wykluczonych na poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących użyteczności



Spis wykluczonych doniesień wraz z powodem odrzucenia zestawiono poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 120).

Tabela 120.
Odrzucone publikacje na etapie analizy pełnych tekstów wraz z powodem ich odrzucenia

Publikacja	Powód odrzucenia
Schreuders 2017 [80]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Hallinen 2016 [81]	Analiza ekonomiczna
Arwert 2016 [82]	Niezgodność populacji
Stevanovic 2016 [83]	Wieloczynnikowa metaanaliza dotycząca jakości życia dla choroby niedokrwiennej serca
Andrew 2016 [84]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Hayes 2016 [85]	Niezgodność populacji

Publikacja	Powód odrzucenia
Amin 2016 [86]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Eden 2015 [87]	Niezgodność populacji
Sand 2016 [88]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Osnabrugge 2015 [89]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Richardson 2016 [90]	Niezgodność populacji
Zając 2016 [91]	Mała próba danych
Ayis 2015 [92]	Brak danych raportowanych w skali EQ-5D
Mar 2015 [93]	Niezgodność populacji
Kim 2015 [94]	Niezgodność populacji
Golicki 2015 [95]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Wang 2014 [96]	Badanie randomizowane
Wijeysundera 2014 [97]	Niezgodność populacji
Dias 2014 [98]	Brak danych raportowanych w skali EQ-5D
Cohen 2014 [99]	Analiza ekonomiczna
Wijeysundera 2014 [100]	Przegląd systematyczny dotyczący zmiany skali SAQ na EQ-5D dla choroby niedokrwiennej serca
Kiadaliri 2014 [101]	Niezgodność populacji
Lewis 2014 [102]	Badanie randomizowane
Peters.Change... 2014 [103]	Wyniki na podstawie Peters 2014
De Smedt 2014 [104]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Bushnell 2014 [105]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Gunn 2014 [106]	Brak danych raportowanych w skali EQ-5D index
Mayo 2015 [107]	Brak danych raportowanych w skali EQ-5D index
De Franco 2014 [108]	Badanie randomizowane
Smith 2013 [109]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Sprigg 2013 [110]	Badanie randomizowane
Fearon 2013 [111]	Badanie randomizowane
Levin 2013 [112]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Ghatnekar 2013 [113]	Niezgodność populacji
De Smedt 2013 [114]	Brak danych raportowanych w skali EQ-5D index
Olomu 2012 [115]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Mar 2013 [116]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Lopez-Bastida 2012 [117]	Niezgodność populacji
Naess 2012 [118]	Niezgodność populacji
Kramer 2012 [119]	Niezgodność populacji
De Smedt 2013 [120]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Dodson 2012 [121]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu

Publikacja	Powód odrzucenia
Van Stel 2012 [122]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Bakhai 2012 [123]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Barclay-Goddard 2011 [124]	Brak danych raportowanych w skali EQ-5D index
Hunger 2012 [125]	Niezgodność populacji
Pinto 2011[126]	Niezgodność populacji
Stafford 2012 [127]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Myint 2011 [128]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Patterson 2010 [129]	Brak poszukiwanych wskaźników
Baeten 2010 [130]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Pedersen 2011 [131]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Franceschini 2010 [132]	Brak poszukiwanych wskaźników
Soli 2010 [133]	Niezgodność populacji
Erickson 2009 [134]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Schweikert 2009 [135]	Brak poszukiwanych wskaźników
Pettersen 2008 [136]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Gohler 2009 [137]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Dunning 2008 [138]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Van der Gaag 2008 [139]	Niezgodność populacji
Noyez 2006 [140]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Darlington 2007 [141]	Niezgodność populacji
Safley 2007 [142]	Niezgodność populacji
Hofer 2006 [143]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Lindgren 2007 [144]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Xie 2006 [145]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Lenzen 2006 [146]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Haacke 2006 [147]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Ellis 2005 [148]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Asadi-Lari 2005 [149]	Brak poszukiwanych wskaźników
Nowels 2005 [150]	Brak poszukiwanych wskaźników
McPherson 2004 [151]	Brak poszukiwanych wskaźników
Van Exel 2004 [152]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
Poissant 2003 [153]	Brak poszukiwanych wskaźników
Beck 2001 [154]	Brak danych raportowanych w skali EQ-5D index
Post 2001 [155]	Brak poszukiwanych wskaźników

Charakterystyka publikacji włączonych do analizy na podstawie pełnych tekstów

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono źródła danych dla stanów zdrowia związanych z niedokrwiennym udarem mózgu oraz dla rewaskularyzacji, natomiast nie odnaleziono publikacji, w których raportowano użyteczności dla stanów związanych z zawałem serca mięśniowego oraz z niestabilną dusznicą bolesną.

Publikacje Golicki 2015 [156], Peters 2014 [157], Luengo-Fernandez 2013 [158], Lindgren 2008 [144] oraz Pickard 2005 [159] dotyczyły pacjentów z udarem mózgu, gdzie pomiar użyteczności dokonano przy pomocy kwestionariusza EQ-5D. W publikacji Golicki 2015 [156] przedstawiono badanie przeprowadzone na polskiej populacji, użyteczność mierzono przy pomocy kwestionariuszy EQ-5D-3L oraz EQ-5D-5L. W badaniu wzięło udział 104 pacjentów z niedokrwiennym udarem mózgu oraz 4 z krwotocznym udarem mózgu, pacjenci wypełniali kwestionariusz tydzień oraz 4 miesiące po wystąpieniu zdarzenia. Aby oszacować spadek użyteczności dla stanów zdrowia związanych z udarem, wykorzystano dane prezentowane w publikacji dotyczącej polskich norm dla skali EQ-5D (Tabela 121).

Tabela 121.
Wartości użyteczności na podstawie Golicki 2015 [156]

Źródło	Populacja	Liczebność	Metoda pomiaru	Wiek [lata]	Użyteczność
Golicki 2015 [156]	Pacjenci z udarem mózgu	122	EQ-5D-3L	70,6	0,694
			EQ-5D-5L		0,691
Golicki 2015 [160]	Populacja ogólna	523	EQ-5D-3L	65–74	0,815
Golicki 2017 [161]	Populacja ogólna	525	EQ-5D-5L		0,813

Mnożniki użyteczności wyznaczono jako stosunek użyteczności pacjentów po 4 miesiącach od wystąpienia udaru mózgu do użyteczności populacji ogólnej. Mnożniki użyteczności dla populacji z udarem mózgu wynoszą 0,852 w przypadku skali EQ-5D-3L oraz 0,850 w skali EQ-5D-5L. Uzyskane wartości mnożników znacznie się różnią od oszacowanych na podstawie publikacji Ara 2010 oraz publikacji CG181 (patrz rozdz. 3.6.2, 3.6.4). Uzyskana rozbieżność wynika ze względu na różnice w badanych populacjach, metodyce (w publikacji Golicki okres obserwacji wynosił 4 miesiące, natomiast w Ara 2010 – 1 rok) oraz zastosowanych normach (Golicki – normy polskie, Ara 2010 – brytyjskie). Ze względu na fakt, że odnalezione polskie dane dotyczą pojedynczych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (a nie wszystkich stanów) w analizie podstawowej uwzględniono dane na podstawie publikacji Ara 2010. Ze względu na mały odsetek osób z udarem, a związku z tym bardzo mały wpływ na wyniki oraz z uwagi na brak spójności z danymi dla innych CVE, w analizie nie skorzystano z danych dla udaru raportowanych w publikacji Golicki 2015.

W modelu dostosowywanym do warunków polskich również nie uwzględniono danych prezentowanych w publikacjach Peters 2014 [157], Luengo-Fernandez 2013 [158], Lindgren 2008 [144] oraz Pickard 2005 [159]. Raportowano w nich jedynie użyteczności pacjentów po wystąpieniu

udar mózgu, co nie pozwoliło na wyznaczenie spadku użyteczności związanego z wystąpieniem tego zdarzenia.

W publikacjach Bakhai 2013 [162], Markou 2011 [60] oraz Denvir 2006 [61] raportowano wartości użyteczności dotyczące pacjentów po rewaskularyzacji, gdzie pomiar użyteczności dokonano przy pomocy kwestionariusza EQ-5D. W modelu dostosowywanym do warunków polskich również nie uwzględniono danych prezentowanych w publikacji Bakhai 2013 [162], ponieważ raportowano jedynie użyteczności pacjentów po rewaskularyzacji, co nie pozwoliło na wyznaczenie spadku użyteczności związanego z tą procedurą. W modelu dostosowywanym uwzględniono natomiast dane przedstawione w publikacjach Markou 2011 [60] oraz Denvir 2006 [61], gdzie prezentowano wartość użyteczności pacjentów przed rewaskularyzacją oraz po niej (patrz rozdz. 3.6.4).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę włączonych publikacji (Tabela 122).

Tabela 122.
Użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacjach odnalezionych w ramach analizy

Publikacja	Kraj	Badana populacja	Wielkość próby	Skala pomiaru	Wyniki Średnia (SD), [95% CI]
Niedokrwienny udar mózgu					
Golicki 2015 [156]	Polska	Pacjenci z krwotocznym (n=8) oraz niedokrwiennym udarem mózgu (n=104)	112	EQ-5D-3L EQ-5D-5L	Wartości bazowe: EQ-5D-3L: 0,584 (0,353) EQ-5D-5L: 0,577 (0,343)
					Okres obserwacji (ok. 4 miesiące) EQ-5D-3L: 0,694 (0,281) EQ-5D-5L: 0,691 (0,267)
Peters 2014 [157]	UK	Pacjenci z udarem mózgu	93	EQ-5D York tariff	Wartości bazowe: 0,67 [0,61; 0,74] Okres obserwacji (1 rok) 0,67 [-0,03; 0,01]
Luengo-Fernandez 2013 [158]	UK	Pacjenci z niedokrwiennym udarem mózgu	618	EQ-5D	Okres obserwacji (1 miesiąc, n=404) 0,64 (0,33)
					Okres obserwacji (6 miesięcy, n=301) 0,70 (0,29)
					Okres obserwacji (1 rok, n=382) 0,70 (0,27)
					Okres obserwacji (2 lata, n=246) 0,66 (0,29)
					Okres obserwacji (5 lat, n=244) 0,67 (0,31)
Lindgren	Szwecja	Pacjenci po udarze mózgu	Łącznie 225	EQ-5D	Okres obserwacji (3

Publikacja	Kraj	Badana populacja	Wielkość próby	Skala pomiaru	Wyniki Średnia (SD), [95% CI]
2008 [144]					miesiące, n=57): 0,65 (0,31) Okres obserwacji (6 miesięcy, n=57): 0,75 (0,23) Okres obserwacji (9 miesięcy, n=53): 0,62 (0,29) Okres obserwacji (1 rok, n=55): 0,66 (0,28)
Pickard 2005 [159]	Kanada	Pacjenci po udarze mózgu	98	EQ-5D	Wartości bazowe: 0,31 (0,38) Okres obserwacji (6 miesięcy): 0,62 (0,33)
Rewaskularyzacja					
Bakhai 2013 [162]	Francja, Hiszpania, UK	Dorośli pacjenci z niedokrwioną chorobą serca, potrzebujący rewaskularyzacji	3 653 (w tym, kobiety n=832), mężczyźni n=2821)	EQ-5D	Wartości bazowe: kobiety: 0,76 (0,30) mężczyźni: 0,83 (0,24) Okres obserwacji (1 rok): kobiety: 0,77 (0,26) mężczyźni: 0,84 (0,22)
Markou 2011 [60]	Holandia	Pacjenci przechodzący złożoną operację AVR + CBAG	215 (w tym pacjenci z chorobami naczyniowymi 17,2%, neurologicznymi 8,4%)	EQ-5D	Wartości przed operacją: 0,69 (0,27) Okres obserwacji (1 rok po operacji): 0,82 (0,22)
Denvir 2006 [61]	UK	Pacjenci po rewaskularyzacji przy pomocy PCI	1 338	EQ-5D	Wartości przed operacją: Wysoki status socjoekonomiczny (n=876): 0,55 (0,31) Niski status socjoekonomiczny (n=462): 0,47 (0,35) Okres obserwacji (1 rok): Wysoki status socjoekonomiczny (n=876): 0,75 (0,26) Niski status socjoekonomiczny (n=462): 0,63 (0,30)

AVR – wymiana zastawki aortalnej, CBAG – pomostowanie aortalno-wieńcowe, PCI – przeszczepna interwencja wieńcowa

A.2. Parametry modelu

Wartości parametrów przyjmowane w analizie podstawowej wraz z przyjmowanymi zakresami zmienności oraz rozkładami prawdopodobieństwa. znajdują się w pliku obliczeniowym analizy na zakładkach *Control* oraz *PSA_Calculations*.

A.3. Koszty jednostkowe leków

Tabela 123.
Dzienne koszty statyn oraz ezetymibu uwzględnione w analizie

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	Liczba LDD w opakowaniu	Liczba sprzedanych LDD 02.2016 – 01.2017	Kwota refundacji 02.2016 – 01.2017
Wysokie dawki statyn							
Simvastatin Genoptim	28 szt. (2 blist. po 14szt.)	5907553016012	3,73 zł	3,56 zł	18,67	2622388	503 784,14 zł
Simvastatin Genoptim	28 szt. (2 blist. po 14szt.)	5907553016029	7,20 zł	7,13 zł	37,33	942368	181 556,43 zł
Atox 10	60 tabl.	5907695215137	3,43 zł	5,73 zł	30,00	1573245	302 391,79 zł
Atox 20	60 tabl.	5907695215144	6,07 zł	11,45 zł	60,00	12851004	2 468 185,69 zł
Atox 40	60 tabl.	5907695215151	10,33 zł	22,90 zł	120,00	7188060	1 385 523,74 zł
Torvalipin	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990053179	6,09 zł	2,86 zł	15,00	1917375	370 617,98 zł
Torvalipin	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990053230	8,64 zł	5,73 zł	30,00	15327690	2 967 432,98 zł
Torvalipin	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990053278	13,07 zł	11,45 zł	60,00	7117980	1 377 736,34 zł
Ximve	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990055722	9,28 zł	3,56 zł	18,67	2456048	475 326,90 zł
Atorvasterol	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990077847	6,83 zł	2,86 zł	15,00	3600585	702 289,10 zł
Atorvasterol	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990077939	13,51 zł	5,73 zł	30,00	29535354	5 781 110,44 zł
Atorvasterol	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990078028	26,23 zł	11,45 zł	60,00	17057280	3 341 993,53 zł
Atractin	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990078141	4,77 zł	2,86 zł	15,00	879450	169 997,25 zł
Atractin	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990078264	9,20 zł	5,73 zł	30,00	5405070	1 048 521,02 zł
Atractin	30 tabl. (blist.)	5909990078356	17,61 zł	11,45 zł	60,00	2027700	393 261,68 zł
Larus	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990078530	4,94 zł	2,86 zł	15,00	192990	37 255,67 zł
Larus	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990078707	3,72 zł	5,73 zł	30,00	2346600	451 095,79 zł

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	Liczba LDD w opakowaniu	Liczba sprzedanych LDD 02.2016 – 01.2017	Kwota refundacji 02.2016 – 01.2017
Larus	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990078790	12,65 zł	11,45 zł	60,00	216480	41 921,27 zł
SIMVACOR	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990336623	4,63 zł	1,91 zł	10,00	285740	55 341,50 zł
SIMVACOR	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990336630	9,27 zł	3,81 zł	20,00	1248339	243 217,14 zł
Atoris	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	5909990336647	19,85 zł	8,59 zł	45,00	5503500	1 069 732,96 zł
TORVACARD 10	30 tabl. (3 blist. al. po 10 szt.)	5909990338290	6,69 zł	2,86 zł	15,00	1627770	316 407,58 zł
TORVACARD 20	30 tabl. (3 blist. al. po 10 szt.)	5909990338368	8,64 zł	5,73 zł	30,00	18161760	3 520 764,62 zł
TORVACARD 40	30 tabl. (3 blist. al. po 10 szt.)	5909990338436	13,64 zł	11,45 zł	60,00	12755280	2 470 217,49 zł
TORVACARD 40	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	5909990338443	36,96 zł	34,36 zł	180,00	2133659	413 647,21 zł
ZOCOR 10	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990365913	9,01 zł	1,78 zł	9,33	1646587	367 006,47 zł
ZOCOR 20	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990366026	14,36 zł	3,56 zł	18,67	17135869	3 696 210,14 zł
Atoris	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	5909990419173	22,59 zł	17,18 zł	90,00	22862669	4 418 369,00 zł
Lovasterol	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990422159	13,34 zł	2,37 zł	12,44	315081	64 840,14 zł
Simvastatin Krka (Vasilip)	28 tabl.	5909990436316	4,58 zł	1,78 zł	9,33	139981	27 281,78 zł
Simvastatin Krka (Vasilip)	28 tabl.	5909990436415	10,37 zł	3,56 zł	18,67	643421	127 927,15 zł
Atorvox	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990573400	6,15 zł	2,86 zł	15,00	1347165	263 182,41 zł
Atorvox	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990573530	9,77 zł	5,73 zł	30,00	10062750	1 952 385,50 zł
ATORVOX	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990573547	17,04 zł	11,45 zł	60,00	5555520	1 080 018,65 zł
Apo-Simva 10	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990618279	5,71 zł	1,91 zł	10,00	483670	94 007,24 zł
Apo-Simva 20	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990618286	9,89 zł	3,81 zł	20,00	3873560	754 041,77 zł
Apo-Simva 40	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990618293	15,32 zł	7,64 zł	40,00	770640	150 976,06 zł
SimvaHEXAL 10	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990623273	5,60 zł	1,91 zł	10,00	213570	41 915,06 zł
SimvaHEXAL 20	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990623297	11,20 zł	3,81 zł	20,00	1870380	370 229,43 zł
SimvaHEXAL 40	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990623334	18,15 zł	7,64 zł	40,00	834680	163 817,15 zł

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	Liczba LDD w opakowaniu	Liczba sprzedanych LDD 02.2016 – 01.2017	Kwota refundacji 02.2016 – 01.2017
Atoris	30 tabl.	5909990623464	15,34 zł	11,45 zł	60,00	36175980	7 008 530,35 zł
Atoris	60 tabl.	5909990623471	31,95 zł	22,90 zł	120,00	9209280	1 786 997,68 zł
Atoris	90 tabl. (9 blistrów x 10)	5909990623488	45,46 zł	34,36 zł	180,00	5232821	1 018 257,38 zł
Simcovas	28 tabl. (2 blist. x 14)	5909990649532	4,41 zł	3,56 zł	18,67	4663045	895 082,12 zł
Simcovas	28 tabl. (2 blist. x 14)	5909990649655	8,52 zł	7,13 zł	37,33	1349488	259 842,31 zł
Simvastatinum Accord	28 szt.	5909990706396	0,74 zł	1,72 zł	9,33	119215	22 068,54 zł
Simvastatinum Accord	30 szt.	5909990706402	0,60 zł	1,39 zł	10,00	15560	2 165,35 zł
Simvastatinum Accord	100 szt.	5909990706464	1,94 zł	4,51 zł	33,33	0	0,00 zł
Simvastatinum Accord	28 szt.	5909990706532	1,17 zł	2,72 zł	18,67	717621	105 028,80 zł
Simvastatinum Accord	30 szt.	5909990706549	1,20 zł	2,80 zł	20,00	798240	112 130,62 zł
Simvastatinum Accord	100 szt.	5909990706594	3,59 zł	8,36 zł	66,67	12193	1 531,87 zł
Simvastatinum Accord	28 szt.	5909990706631	2,24 zł	5,24 zł	37,33	448747	63 324,72 zł
Simvastatinum Accord	30 szt.	5909990706648	2,29 zł	5,35 zł	40,00	240400	32 334,36 zł
Simvastatinum Accord	100 szt.	5909990706693	6,59 zł	15,38 zł	133,33	6933	799,76 zł
Simvastatin Bluefish	28 tabl.	5909990723591	2,21 zł	1,78 zł	9,33	78055	14 981,95 zł
Simvastatin Bluefish	28 tabl.	5909990723812	2,60 zł	3,56 zł	18,67	6162044	1 183 006,48 zł
Simvastatin Bluefish	30 tabl.	5909990723829	2,70 zł	3,81 zł	20,00	903808	173 431,57 zł
Simvastatin Bluefish	28 tabl.	5909990724031	4,88 zł	7,13 zł	37,33	2136213	410 729,16 zł
Simvagen 20	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990743650	3,68 zł	3,56 zł	18,67	11184712	2 143 897,14 zł
Simvagen 40	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990743667	7,03 zł	7,13 zł	37,33	3273723	629 610,20 zł
Pharmastatin	30 szt.	5909990745340	9,67 zł	11,45 zł	60,00	30600	5 893,06 zł
Pharmastatin	30 szt.	5909990745579	5,80 zł	5,73 zł	30,00	48150	9 307,92 zł
Pharmastatin	30 szt.	5909990745807	2,98 zł	2,86 zł	15,00	3315	636,98 zł

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	Liczba LDD w opakowaniu	Liczba sprzedanych LDD 02.2016 – 01.2017	Kwota refundacji 02.2016 – 01.2017
Lovastin	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990756629	11,30 zł	2,37 zł	12,44	105380	20 660,04 zł
ZOCOR 40	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990769124	20,98 zł	7,13 zł	37,33	6734597	1 405 539,31 zł
Zaranta	28 tabl (4 blistr. po 7)	5909990777785	4,06 zł	5,35 zł	28,00	20154092	3 878 260,96 zł
Zaranta	28 tabl (4 blistr. po 7)	5909990777839	7,37 zł	10,69 zł	56,00	18145550	3 493 203,74 zł
Apo-Atorva	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990787586	6,78 zł	2,86 zł	15,00	940240	182 180,08 zł
Apo-Atorva	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990787609	12,21 zł	5,73 zł	30,00	6302730	1 226 086,82 zł
Apo-Atorva	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990787647	20,68 zł	11,45 zł	60,00	3695820	719 771,83 zł
Suvardio	28 szt.	5909990791743	3,08 zł	5,35 zł	28,00	26635571	5 119 326,32 zł
Suvardio	28 szt.	5909990791873	5,44 zł	10,69 zł	56,00	33594512	6 458 922,56 zł
Simorion	28 tabl. (blister)	5909990793853	2,83 zł	1,78 zł	9,33	497980	95 587,24 zł
Simorion	28 tabl.	5909990794089	7,15 zł	7,13 zł	37,33	622197	119 667,41 zł
Simorion	28 tabl.	5909990794140	4,30 zł	3,56 zł	18,67	2274345	436 186,22 zł
Simorion	98 tabl.	5909990794157	11,15 zł	12,47 zł	65,33	136459	26 154,13 zł
Zahron	28 szt.	5909990802562	1,55 zł	2,67 zł	14,00	1100316	229 186,34 zł
Zahron	56 szt.	5909990802586	2,98 zł	5,35 zł	28,00	14420	2 774,04 zł
Zahron	28 szt.	5909990802623	2,98 zł	5,35 zł	28,00	4700332	941 648,37 zł
Zahron	56 szt.	5909990802647	5,34 zł	10,69 zł	56,00	74256	14 292,56 zł
Zahron	28 tabl.	5909990802685	6,86 zł	10,69 zł	56,00	47041680	9 053 779,23 zł
Zahron	56 szt.	5909990802708	8,99 zł	20,98 zł	112,00	169008	31 892,56 zł
Zahron	28 tabl.	5909990802753	8,99 zł	20,98 zł	112,00	16020816	3 029 272,05 zł
Zahron	56 szt.	5909990802777	17,10 zł	39,91 zł	224,00	104160	18 763,98 zł
Tulip 40 mg	30 tabl.	5909990810161	9,90 zł	11,45 zł	60,00	9512640	1 837 567,31 zł
Tulip 40 mg	60 tabl.	5909990810178	13,20 zł	22,90 zł	120,00	4596360	885 143,15 zł

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	Liczba LDD w opakowaniu	Liczba sprzedanych LDD 02.2016 – 01.2017	Kwota refundacji 02.2016 – 01.2017
Tulip 40 mg	90 tabl.	5909990810185	18,54 zł	34,36 zł	180,00	4470601	861 347,30 zł
Tulip 80 mg	30 szt.	5909990810208	28,88 zł	22,90 zł	120,00	723360	141 519,15 zł
Liprox	28 tabl.	5909990842315	12,20 zł	2,37 zł	12,44	484039	96 040,84 zł
Atorvastatinum 123ratio (Atorvastatin Teva Pharma)	30 tabl.	5909990848904	2,92 zł	2,86 zł	15,00	288825	55 307,49 zł
Atorvastatinum 123ratio (Atorvastatin Teva Pharma)	30 tabl.	5909990849086	4,89 zł	5,73 zł	30,00	1297200	249 717,70 zł
Atorvastatinum 123ratio (Atorvastatin Teva Pharma)	30 tabl.	5909990849246	8,87 zł	11,45 zł	60,00	966720	185 961,87 zł
Atoris	30 tabl.	5909990885282	9,93 zł	8,59 zł	45,00	12250485	2 365 524,71 zł
Atoris	60 szt.	5909990885299	18,29 zł	17,18 zł	90,00	9269415	1 784 977,69 zł
Atoris	30 tabl.	5909990885336	24,53 zł	17,18 zł	90,00	4277880	828 337,68 zł
Atoris	30 tabl.	5909990885374	31,15 zł	22,90 zł	120,00	3883320	750 279,74 zł
Atorvastatin Bluefish	30 tabl.	5909990887262	1,67 zł	2,86 zł	15,00	236340	45 265,13 zł
Atorvastatin Bluefish	30 szt.	5909990887279	3,43 zł	5,73 zł	30,00	8105100	1 556 755,33 zł
Atorvastatin Bluefish	30 szt.	5909990887286	5,59 zł	11,45 zł	60,00	7261680	1 398 943,51 zł
Roswera	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990895106	6,89 zł	2,67 zł	14,00	13607986	2 631 107,81 zł
Roswera	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990895250	11,16 zł	5,35 zł	28,00	32315066	6 258 372,87 zł
Roswera	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990895380	10,26 zł	8,01 zł	42,00	14372736	2 768 788,13 zł
Roswera	56 szt.	5909990895403	17,47 zł	16,04 zł	84,00	15590820	2 999 332,22 zł
Roswera	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990895533	13,66 zł	10,69 zł	56,00	34126176	6 586 430,24 zł
Roswera	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990895663	17,35 zł	16,04 zł	84,00	16262988	3 136 715,86 zł
Roswera	56 szt.	5909990895687	32,61 zł	32,07 zł	168,00	8453340	1 626 930,24 zł

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	Liczba LDD w opakowaniu	Liczba sprzedanych LDD 02.2016 – 01.2017	Kwota refundacji 02.2016 – 01.2017
Roswera	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990895786	25,60 zł	21,38 zł	112,00	11612720	2 243 485,90 zł
Atorvastatin Genoptim	30 tabl.	5909990899920	3,99 zł	5,73 zł	30,00	7449000	1 430 757,53 zł
Atorvastatin Genoptim	30 tabl.	5909990900053	2,04 zł	2,86 zł	15,00	1171155	224 366,75 zł
Atorvastatin Genoptim	30 tabl.	5909990900275	7,40 zł	11,45 zł	60,00	6385740	1 230 646,33 zł
Atorvastatin Genoptim	30 tabl.	5909990900459	10,48 zł	22,90 zł	120,00	987060	190 479,25 zł
Lambrinex	30 tabl.	5909990905508	3,54 zł	2,86 zł	15,00	2193780	420 145,69 zł
Lambrinex	30 tabl.	5909990905638	4,89 zł	5,73 zł	30,00	15240930	2 929 211,31 zł
Lambrinex	30 tabl.	5909990905782	8,97 zł	11,45 zł	60,00	14017926	2 699 028,17 zł
Vasilip	28 tabl.	5909990914012	4,58 zł	1,78 zł	9,33	1089760	213 657,20 zł
Vasilip	28 tabl.	5909990914111	10,37 zł	3,56 zł	18,67	5973427	1 178 253,35 zł
Romazic	30 szt.	5909990919659	5,70 zł	11,45 zł	60,00	24888172	4 782 156,63 zł
Simvasteryl	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990927616	5,38 zł	1,78 zł	9,33	2342396	462 455,94 zł
Simvasteryl	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990927715	10,77 zł	3,56 zł	18,67	22092935	4 391 081,40 zł
Simvasteryl	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990927838	21,21 zł	7,13 zł	37,33	3915781	787 863,71 zł
Ximve	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990935116	5,08 zł	1,91 zł	10,00	474810	92 129,63 zł
Ximve	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990935215	9,95 zł	3,81 zł	20,00	3144573	608 876,50 zł
Ximve	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990935314	15,43 zł	7,64 zł	40,00	1315475	255 551,26 zł
Atorvagen	30 tabl.	5909990938926	4,89 zł	5,73 zł	30,00	9371520	1 797 873,87 zł
Atorvagen	30 tabl.	5909990938995	8,99 zł	11,45 zł	60,00	4926420	946 833,68 zł
SIMVACARD 10	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990940110	5,18 zł	1,78 zł	9,33	1474349	287 800,10 zł
SIMVACARD 20	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990940219	9,40 zł	3,56 zł	18,67	12181493	2 396 418,20 zł
SIMVACARD 40	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990940318	18,94 zł	7,13 zł	37,33	3005931	595 146,49 zł
Simvachol	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990941025	2,87 zł	1,78 zł	9,33	585741	112 715,09 zł

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	Liczba LDD w opakowaniu	Liczba sprzedanych LDD 02.2016 – 01.2017	Kwota refundacji 02.2016 – 01.2017
Simvachol	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990941124	5,77 zł	3,56 zł	18,67	1323728	256 169,03 zł
Simvachol	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990941223	11,23 zł	7,13 zł	37,33	343803	66 920,90 zł
Torvacard	30 tabl.	5909990957071	25,94 zł	22,90 zł	120,00	727440	139 956,58 zł
Vasilip	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990982714	14,97 zł	7,13 zł	37,33	2305931	448 454,07 zł
Atoris	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990991815	6,78 zł	2,86 zł	15,00	11523195	2 250 539,10 zł
Atoris	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990991914	8,19 zł	5,73 zł	30,00	51513615	10 003 872,34 zł
Tulip	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990998814	6,83 zł	2,86 zł	15,00	3279765	640 428,13 zł
Tulip	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990998821	13,51 zł	5,73 zł	30,00	2684055	522 764,07 zł
Tulip	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	5909990998838	19,80 zł	8,59 zł	45,00	2206651	428 404,96 zł
Tulip	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990998913	10,34 zł	5,73 zł	30,00	19709940	3 849 259,29 zł
Tulip	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990998920	17,04 zł	11,45 zł	60,00	20345090	3 940 781,02 zł
Tulip	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	5909990998937	23,96 zł	17,18 zł	90,00	13308264	2 576 599,30 zł
Ridlip	28 szt.	5909991000103	3,54 zł	2,67 zł	14,00	1872962	359 264,86 zł
Ridlip	28 szt.	5909991000141	5,46 zł	5,35 zł	28,00	9826670	1 890 443,70 zł
Ridlip	28 szt.	5909991000158	9,78 zł	10,69 zł	56,00	9863504	1 896 758,60 zł
Ridlip	28 szt.	5909991000165	9,16 zł	21,38 zł	112,00	7689136	1 484 378,16 zł
Atrox	30 szt.	5909991011383	17,99 zł	22,90 zł	120,00	1816680	351 518,05 zł
Atoris	60 tabl.	5909991013806	16,47 zł	11,45 zł	60,00	20153490	3 898 628,74 zł
SIMRATIO 10	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909991019723	5,27 zł	1,78 zł	9,33	134643	26 371,70 zł
SIMRATIO 20	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909991019822	10,53 zł	3,56 zł	18,67	1108613	218 368,11 zł
SIMRATIO 40	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909991019945	19,62 zł	7,13 zł	37,33	172107	34 489,83 zł
Crosuvo	28 szt.	5909991021184	2,97 zł	5,35 zł	28,00	0	9 447,98 zł
Crosuvo	28 szt.	5909991021337	5,39 zł	10,69 zł	56,00	0	6 430,01 zł

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	Liczba LDD w opakowaniu	Liczba sprzedanych LDD 02.2016 – 01.2017	Kwota refundacji 02.2016 – 01.2017
Crosuvo	28 szt.	5909991021375	8,99 zł	20,96 zł	112,00	0	2 106,80 zł
Atorvasterol	30 szt.	5909991041298	13,19 zł	22,90 zł	120,00	3492480	673 249,79 zł
Storvas CRT (Atorvastatin Ranbaxy)	30 szt.	5909991042097	2,80 zł	2,86 zł	15,00	1602300	307 346,63 zł
Storvas CRT (Atorvastatin Ranbaxy)	30 szt.	5909991042103	5,33 zł	5,73 zł	30,00	6471300	1 245 052,42 zł
Storvas CRT (Atorvastatin Ranbaxy)	30 szt.	5909991042134	10,07 zł	11,45 zł	60,00	2665020	512 537,25 zł
Storvas CRT (Atorvastatin Ranbaxy)	30 szt.	5909991042141	17,99 zł	22,90 zł	120,00	132480	25 527,50 zł
Simcovas	30 szt.	5909991048488	1,27 zł	2,96 zł	20,00	3145072	467 745,65 zł
Simcovas	30 szt.	5909991048495	2,43 zł	5,67 zł	40,00	1262579	180 490,65 zł
Vastan	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909991073114	4,56 zł	1,78 zł	9,33	1333323	257 699,46 zł
Vastan	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909991073213	9,26 zł	3,56 zł	18,67	6851936	1 327 267,07 zł
Rosutrox	28 szt.	5909991085599	1,58 zł	2,67 zł	14,00	949032	181 928,36 zł
Rosutrox	56 szt.	5909991085636	3,07 zł	5,35 zł	28,00	362334	69 521,83 zł
Rosutrox	28 tabl.	5909991085674	3,06 zł	5,35 zł	28,00	5964840	1 145 448,98 zł
Rosutrox	56 szt.	5909991085698	5,43 zł	10,69 zł	56,00	1205540	231 314,05 zł
Rosutrox	28 tabl.	5909991085759	5,41 zł	10,69 zł	56,00	7306712	1 404 179,79 zł
Rosutrox	56 szt.	5909991085773	9,15 zł	21,36 zł	112,00	1487136	285 160,63 zł
Rosutrox	28 tabl.	5909991085841	9,14 zł	21,34 zł	112,00	2276176	438 448,12 zł
Rosutrox	56 szt.	5909991085865	17,43 zł	40,67 zł	224,00	546112	100 240,64 zł
Atrox 10	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909991124618	6,58 zł	2,86 zł	15,00	2866983	556 191,00 zł
Atrox 20	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909991124717	9,38 zł	5,73 zł	30,00	18428280	3 579 568,25 zł
Atrox 40	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909991124816	18,04 zł	11,45 zł	60,00	10981290	2 136 897,81 zł

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	Liczba LDD w opakowaniu	Liczba sprzedanych LDD 02.2016 – 01.2017	Kwota refundacji 02.2016 – 01.2017
Simvagama 10	30 tabl.	5909991146016	3,27 zł	1,91 zł	10,00	31930	6 155,11 zł
Simvagama 20	30 tabl.	5909991146115	6,44 zł	3,81 zł	20,00	307659	59 341,92 zł
Simvagama 40	30 tabl.	5909991146214	14,18 zł	7,64 zł	40,00	5720	1 092,06 zł
Corator	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909991150914	5,94 zł	2,86 zł	15,00	803340	155 870,66 zł
Corator	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909991151010	9,37 zł	5,73 zł	30,00	5517058	1 069 767,45 zł
Corator	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909991151119	14,17 zł	11,45 zł	60,00	2514540	485 596,42 zł
Atorvastatin Vitama	30 szt.	5909991200527	1,67 zł	2,86 zł	15,00	119100	22 803,01 zł
Atorvastatin Vitama	30 szt.	5909991200787	3,20 zł	5,73 zł	30,00	1478760	283 761,38 zł
Atorvastatin Vitama	30 szt.	5909991201050	5,59 zł	11,45 zł	60,00	770580	148 439,09 zł
Sistat	28 szt.	5909991261139	0,56 zł	1,29 zł	9,33	4629	643,76 zł
Sistat	28 szt.	5909991261184	1,12 zł	2,60 zł	18,67	77877	10 895,36 zł
Sistat	28 szt.	5909991261238	2,14 zł	4,99 zł	37,33	21429	2 894,22 zł
Ezetymib (± atorwastytana)							
Ezetrol	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990221066	43,12 zł	100,62 zł	28	2853508	10 318 812,64 zł
Atozet	30 szt.	5909991226725	46,02 zł	107,38 zł	30	120	521,56 zł
Atozet	30 szt.	5909991226633	46,02 zł	107,38 zł	30	300	1 073,80 zł

Tabela 124.
Dzienne koszty farmakoterapii pacjentów z CVE w ramach opieki standardowej uwzględnione w analizie

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	LDD	Liczba sprzedanych LDD 02.2016 – 01.2017	Kwota refundacji 02.2016 – 01.2017
Tiklopidyna							
Aclotin	60 tabl. (3 blist. po 20 szt.)	5909990334971	11,35 zł	23,56 zł	30	2477040	1 971 765,42 zł

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	LDD	Liczba sprzedanych LDD 02.2016 – 01.2017	Kwota refundacji 02.2016 – 01.2017
Aclotin	20 tabl. (1 blist. a 20 szt.)	5909990667116	4,95 zł	7,85 zł	10	161150	128 629,07 zł
Apo-Clodin	30 tabl. (butel.)	5909990938315	5,99 zł	11,78 zł	15	149430	118 918,25 zł
Apo-Clodin	60 tabl. (butel.)	5909990646616	10,10 zł	23,56 zł	30	787290	627 494,16 zł
ICLOPID	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990044986	11,80 zł	23,56 zł	30	160179,9	127 877,72 zł
ICLOPID	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909991029333	4,98 zł	7,85 zł	10	9850	7 855,08 zł
Ifapidin	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990694846	12,25 zł	23,56 zł	30	499205,1	398 456,44 zł
Ifapidin	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990694853	11,35 zł	23,56 zł	10	24110	19 208,56 zł
Acenokumarol							
Acenocumarol WZF	60 tabl.	5909990055715	5,12 zł	6,74 zł	60	45300576	6 456 114,12 zł
Warfin	100 tabl. (sło k)	5909990622368	12,25 zł	5,61 zł	100	8676080	1 248 992,97 zł
Warfin	100 tabl. (sło k)	5909990622382	19,08 zł	9,36 zł	100	24502520	3 512 416,43 zł
Glikozydy naparstnicy							
DIGOXIN TEVA	30 tabl. (1 blist. po 30 szt.)	5909990012114	1,28 zł	0,00 zł	12	14189869,2	32 960,56 zł
DIGOXIN TEVA	30 tabl. (1 blist. po 30 szt.)	5909990221516	1,86 zł	0,00 zł	30	3797370	5 394,10 zł
Digoxin WZF	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990037711	2,95 zł	0,00 zł	30	1360650	3 104,50 zł
Bemecor	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990174614	4,95 zł	0,00 zł	15	1815627,45	14 363,54 zł
Fibraty							
Lipantor	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	5909990376612	13,00 zł	13,53 zł	30	951360	435 835,19 zł
Apo-Feno 200 M	30 kaps.	5909990909414	6,34 zł	13,53 zł	30	845730	386 407,65 zł
Biofibrat	30 tabl. (3 blist. x 10)	5909990754496	9,40 zł	18,07 zł	30	981120	447 875,40 zł
Biofibrat	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	5909990754526	7,27 zł	13,53 zł	40,05	3052811,25	1 394 551,48 zł
Fenardin	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	5909990611065	9,51 zł	18,07 zł	40,05	6914472,3	3 161 437,88 zł

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	LDD	Liczba sprzedanych LDD 02.2016 – 01.2017	Kwota refundacji 02.2016 – 01.2017
Fenardin	30 sztuk (3 blistry po 10)	5909990713974	9,20 zł	13,53 zł	30,02	2671810,02	1 217 343,09 zł
Grofibrat	50 kaps.	5909990109814	3,92 zł	9,13 zł	25	1433175	515 972,01 zł
Grofibrat 200	30 kaps. (3 blist. po 10 szt.)	5909990492114	5,76 zł	13,45 zł	30	2125890	962 708,91 zł
Grofibrat S	30 tabl.	5909991201173	7,81 zł	18,07 zł	40,05	6555291,246	2 993 953,04 zł
Grofibrat S	30 tabl.	5909991212339	5,80 zł	13,53 zł	30,02	4494685,361	2 046 001,34 zł
Lipanthyl 200M	30 kaps. (2 blist. po 15 szt.)	5909990687947	12,17 zł	13,53 zł	30	6723570	3 076 666,06 zł
Lipanthyl 267M	30 szt.	5909997204659	15,74 zł	18,07 zł	40,05	61436,7	28 044,73 zł
Lipanthyl 267M	30 kaps. (2 blist. po 15 szt.)	5909990492817	15,75 zł	18,07 zł	40,05	27171161,55	12 445 412,39 zł
Lipanthyl Supra160	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990903917	12,17 zł	13,53 zł	30	23847870	10 895 200,74 zł
Lipanthyl Supra 215 mg	30 tabl.	5909990431342	15,74 zł	18,07 zł	40,05	29284800,3	13 402 188,38 zł
Amiodaron							
Opacorden	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990086818	6,40 zł	17,31 zł	60	15265620	4 441 068,90 zł
Inne leki przeciwwarytmiczne							
Polfenon	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990034123	3,20 zł	4,52 zł	20	24767855	11 307 666,86 zł
Bixebra	56 szt.	5909991286927	14,98 zł	152,44 zł	42	72716	428 585,21 zł
Bixebra	56 szt.	5909991286613	13,92 zł	100,56 zł	28	160720	938 143,23 zł
Ivabradine Anpharm	56 szt.	5909991264734	3,20 zł	148,30 zł	42	8820	46 972,85 zł
Ivabradine Anpharm	56 szt.	5909991264710	3,20 zł	100,56 zł	28	29344	158 926,28 zł
Procoralan	56 tabl.	5909990340477	153,40 zł	152,44 zł	42	491316	5 201 873,15 zł
Procoralan	56 tabl.	5909990340439	105,94 zł	100,56 zł	28	1413029,333	14 934 524,34 zł
Raenom	56 tabl.	5909991307370	3,20 zł	137,97 zł		0,00 zł	0,00 zł
Raenom	56 tabl.	5909991307349	3,20 zł	93,76 zł		0,00 zł	0,00 zł

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	LDD	Liczba sprzedanych LDD 02.2016 – 01.2017	Kwota refundacji 02.2016 – 01.2017
Nitraty							
Sustonit	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990183036	4,16 zł	0,60 zł	39	1822587	34 655,84 zł
Nitromint	11 g (200 daw.)	5909991223649	3,41 zł	14,22 zł	32	1774016	794 366,84 zł
Nitromint	11 g (200 daw.)	5909990156825	3,41 zł	14,22 zł	32	7789376	3 490 604,39 zł
Effox 10	60 tabl.	5909990368334	3,54 zł	1,53 zł	15	1023098	109 666,29 zł
Effox 20	50 tabl.	5909990368426	3,62 zł	4,68 zł	25	1304940	248 624,23 zł
Effox long 50	30 tabl.	5909990368624	5,14 zł	7,81 zł	38	34102088	7 206 044,01 zł
Effox long 75	30 tabl.	5909990452118	6,00 zł	11,72 zł	56	5150138	1 090 174,92 zł
Mono Mack Depot	28 tabl.	5909990669028	10,42 zł	14,58 zł	70	8843100	1 889 325,23 zł
Mono Mack Depot	14 tabl.	5909990669011	6,44 zł	7,30 zł	35	452305	97 451,39 zł
Mononit 10	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990010516	4,11 zł	1,53 zł	15	1912842	206 188,08 zł
Mononit 100 retard	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909991011727	8,00 zł	14,35 zł	75	7922625	1 540 842,16 zł
Mononit 20	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990010622	4,11 zł	6,25 zł	30	4348785	918 842,06 zł
Mononit 40	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990010714	3,52 zł	6,25 zł	30	1706970	360 496,90 zł
Mononit 60 retard	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909991011529	6,29 zł	9,38 zł	45	23995890	5 070 274,52 zł
Klopidogrel							
Agregex	28 szt.	5909991251949	7,08 zł	16,53 zł	28	9856	5 820,91 zł
Agregex	28 szt.	5909991271602	6,52 zł	15,21 zł	28	0	0,00 zł
Agregex	28 szt.	5909991298319	6,59 zł	15,37 zł	28	0	0,00 zł
Agregex	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990754748	7,99 zł	17,94 zł	28	2507470	1 621 056,17 zł
AREPLEX	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909991167011	15,93 zł	17,94 zł	28	11989344	7 780 153,03 zł
Carder	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990760244	6,92 zł	16,15 zł	28	39704	23 099,71 zł

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy	Odpłatność NFZ	LDD	Liczba sprzedanych LDD 02.2016 – 01.2017	Kwota refundacji 02.2016 – 01.2017
Clopidix	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990625826	7,69 zł	17,94 zł	28	2793966	1 805 574,38 zł
Clopidogrel Apotex	28 tabl. (PVC/PE/PVDC/Alu)	5909990774401	8,11 zł	17,94 zł	28	516544	334 299,55 zł
Clopidogrel Genoptim (TROGRAN)	28 tabl.	5909990762194	6,62 zł	15,45 zł	28	502432	277 782,08 zł
Clopidogrel KRKA	28 szt.	5909991029388	7,43 zł	17,35 zł	28	136192	85 063,49 zł
Clopidogrel Teva	28 tabl. (blist.Alu/Alu)	5909990718245	7,32 zł	17,09 zł	28	304500	188 281,69 zł
GREPID	28 tabl. (PVC/PVDC/alu)	5909990727667	6,61 zł	15,41 zł	28	387016	213 184,58 zł
Pegorel	28 tabl.	5909990793730	6,62 zł	15,43 zł	28	1437576	794 014,89 zł
Plavocorin	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990762729	8,56 zł	17,94 zł	28	957404	619 315,26 zł
Trombex	28 szt.	5909990821921	6,61 zł	15,41 zł	28	106764	59 133,00 zł
Vixam	30 tabl.	5909990866533	9,07 zł	19,22 zł	30	0	0,00 zł
Zyllt	28 tabl. (blist.OPA/AL/PVC)	5909991109219	7,99 zł	17,94 zł	28	1219288	791 368,31 zł

Tabela 125.
Dzienny koszt terapii kwasem acetylosalicylowym

Preparat	Nazwa, postać i dawka leku	Cena za opakowanie [zł]	Cena za 1 tabletkę [zł]
Acard	tabletki dojelitowe 150 mg 30 tabl.	11,15	0,37
Acard	tabletki dojelitowe 150 mg 60 tabl.	19,43	0,32
Acard	tabletki dojelitowe 75 mg 30 tabl.	8,28	0,28
Acard	tabletki dojelitowe 75 mg 60 tabl.	12,48	0,21
Acesan	tabletki 30 mg 63 tabl.	7,72	0,12
Acesan	tabletki 50 mg 63 tabl.	8,33	0,13
Acesan	tabletki 75 mg 63 tabl.	8,02	0,13

Preparat	Nazwa, postać i dawka leku	Cena za opakowanie[zł]	Cena za 1 tabletkę [zł]
Anacard medica protect	tabletki dojelitowe 75 mg 30 tabl.	8,05	0,27
Anacard medica protect	tabletki dojelitowe 75 mg 60 tabl.	12,52	0,21
Aspifox	tabletki dojelitowe 150 mg 30 tabl.	10,80	0,36
Aspifox	tabletki dojelitowe 150 mg 60 tabl.	14,15	0,24
Aspifox	tabletki dojelitowe 75 mg 100 tabl.	14,84	0,15
Aspifox	tabletki dojelitowe 75 mg 30 tabl.	5,39	0,18
Aspifox	tabletki dojelitowe 75 mg 56 tabl.	9,29	0,17
Aspirin Cardio	tabletki powlekane 100 mg 28 tabl.	7,18	0,26
Cardiopirin	tabletki dojelitowe 100 mg 60 tabl.	8,00	0,13
Cardiopirin	tabletki dojelitowe 75 mg 60 tabl.	7,00	0,12
Encopirin Cardio 81	tabletki dojelitowe 81 mg 100 tabl.	16,77	0,17
Hascopiryn cardio	tabletki dojelitowe 75 mg 60 tabl.	10,25	0,17
Lecardi	tabletki dojelitowe 75 mg 60 tabl.	12,42	0,21
Polocard	tabletki dojelitowe 150 mg 120 tabl.	37,03	0,31
Polocard	tabletki dojelitowe 150 mg 30 tabl.	12,66	0,42
Polocard	tabletki dojelitowe 150 mg 60 tabl.	20,20	0,34
Polocard	tabletki dojelitowe 75 mg 120 tabl.	20,20	0,17
Polocard	tabletki dojelitowe 75 mg 30 tabl.	8,21	0,27
Polocard	tabletki dojelitowe 75 mg 60 tabl.	12,66	0,21
Proficar	tabletki dojelitowe 75 mg 60 tabl.	6,85	0,11

A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 126.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa	
Korman 2017 [74]	Pacjenci z HeFH	Inhibitory PCSK9 (ewolokumab i alirokumab) vs statyny Alirokumab vs statyny	Model Markowa	Dożywotni	Norwegia, płatnika publicznego	■	■	
						■		
						QALY		■
						ICER (€/QALY)		■
						Inhibitory PCSK9 vs statyny		■
ICER (€/QALY)	-							
Kazi 2016 [54]	Pacjenci z HeFH	Inhibitory PCSK9 (ewolokumab i alirokumab) + statyny vs ezetymib + statyny	Cardiovascular Disease Policy Model	Dożywotni, 1 rok	USA, p. systemu opieki zdrowotnej	■	■	
						QALY/pacjent ^a		■
						ICER (\$/QALY)		■
						LYG/pacjent ^a		■
						ICER (\$/LYG)		■

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki		Stopa dyskontowa
NICE TA393 [50]	Pacjenci z HeFH	alirokumab + statyny + ezetymib vs statyny + ezetymib alirokumab + statyny vs ezetymib + statyny	Model Markowa	Dożywotni, 1 rok	UK, p. płatn ka publicznego oraz <i>personal social services</i>	[Redacted]		[Redacted]
						[Redacted]		
						QALY	[Redacted]	
						ICER (£/QALY)	[Redacted]	
						[Redacted]		
						QALY	[Redacted]	
ICER (£/QALY)	[Redacted]							

a) W publikacji nie podano efektów zdrowotnych na pacjenta