

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 2.0



**RYWAROKSABAN (XARELTO®) W SKOJARZENIU Z KWASEM
ACETYLOSALICYLOWYM U PACJENTÓW Z CHOROBAŃ WIEŃCOWAŃ
I ZABURZENIAMI CZYNNOŃCI NEREK ORAZ ZAWAŁEM SERCA
W WYWIADZIE**



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel	11
1.2. Problem zdrowotny	12
1.3. Interwencja oceniana	14
1.4. Komparatory	15
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	15
2. METODYKA	18
2.1. Technika analityczna	18
2.2. Struktura modelu	19
2.3. Populacja docelowa	21
2.4. Porównywane interwencje	21
2.5. Perspektywa analizy	21
2.6. Horyzont czasowy analizy	22
2.7. Efekty zdrowotne	22
2.8. Koszty	23
2.9. [REDAKOWANE]	
2.10. Dyskontowanie	25
2.11. Korekta połowy cyklu	25
2.12. Próg opłacalności	25
2.13. Analiza wrażliwości	26
3. DANE ŹRÓDŁOWE	28
3.1. Charakterystyka populacji	28
3.2. Przechodzenie między stanami zdrowia w modelu / skuteczność terapii	28
3.3. Czas trwania profilaktyki	39
3.4. Użyteczności stanów zdrowia	43
3.5. Koszty	49
4. CHARAKTERYSTYKA MODELU	66
4.1. Założenia	66

4.2. Dostosowanie do warunków polskich	71
4.3. Opcje modelu	71
5. WYNIKI – ANALIZA PODSTAWOWA.....	73
5.1. Wyniki oceny klinicznej	73
5.2. Wyniki oceny ekonomicznej.....	73
6. WYNIKI - ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	77
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	77
6.2. Wyniki.....	79
6.3. Podsumowanie.....	85
7. WYNIKI – ANALIZA PROBABILISTYCZNA	86
	
	
8. WALIDACJA.....	94
8.1. Walidacja wewnętrzna	94
8.2. Walidacja konwergencji.....	94
8.3. Walidacja zewnętrzna	95
9. PODSUMOWANIE	97
9.1. Wyniki oceny klinicznej	97
9.2. Wyniki oceny ekonomicznej.....	97
10. WNIOSKI	99
11. OGRANICZENIA.....	100
12. DYSKUSJA	102
13. BIBLIOGRAFIA	104
14. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	107
15. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	110
ANEKS A.....	113
A.1. Strategie wyszukiwania.....	113
A.2. Cena preparatów.....	119
A.3. Parametry modelu.....	123
A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne	133

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
ASA	Kwas acetylosalicylowy
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CABG	Pomostowanie aortalno-wieńcowe (<i>Coronary Artery Bypass Grafting</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CKD	Przewlekła choroba nerek (<i>Chronic Kidney Disease</i>)
CLO	Klopidogrel
COMPASS	Akronim randomizowanego badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych w analizie ekonomicznej interwencji
CV	Zdarzenie / procedura sercowo-naczyniowa (<i>Cardiovascular</i>)
DAPT	Podwójne leczenie przeciwplateletowe (<i>Dual Antiplatelet Therapy</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
eGFR	Szacowany/estymowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GBL	Główna Biblioteka Lekarska
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICH	Udar krwotoczny / Krwawienie wewnątrzczaszkowe (<i>Intracranial Haemorrhage</i>)

ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IRF	Zaburzenia czynności nerek (<i>Impaired Renal Function</i>)
IS	Udar niedokrwienny (<i>Ischaemic Stroke</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MI	Zawał serca (<i>Myocardial Infarction</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OZW	Ostre Zespoły Wieńcowe
PAD	Choroba naczyń obwodowych (<i>Peripheral Artery Disease</i>)
PCI	Przełskórna interwencja wieńcowa (<i>Percutaneous Coronary Interventions</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RVX	Rywaroksaban
■	■
ŻChZZ	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Xarelto® (rywaroksaban, RVX) stosowanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w profilaktyce wtórnej zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (CAD, ang. *coronary artery disease*) i współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek (IRF, ang. *impaired renal function*; eGFR<60 ml/min) oraz zawałem serca w wywiadzie (MI, ang. *myocardial infarction*), gdzie czas od wystąpienia zawału wynosi ≥ 12 miesięcy.

■ Metodyka

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [1] oraz analizą kliniczną [2], w ramach których zdefiniowano problem zdrowotny, dokonano wyboru komparatorów, a także oceniono skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji.

Interwencją ocenianą w analizie jest rywaroksaban (RVX) w dawce 2,5 mg podawany dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA w dawce dobowej 75–100 mg (schemat RVX + ASA) stosowane w profilaktyce wtórnej zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym. Komparatorem jest ASA w niskich dawkach (75-100 mg) jako terapia standardowa w tym wskazaniu.

Przedstawione w ramach analizy klinicznej wyniki badania klinicznego COMPASS [3], wykazują wyższość terapii skojarzonej rywaroksabanem i kwasem acetylosalicylowym (RVX + ASA) względem ASA w populacji docelowej analizy, która stanowi podgrupę całej grupy pacjentów włączonych do tego badania. Z tego względu analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (oraz dodatkowo kosztów-efektywności). Ze względu na specyfikę jednostki chorobowej analizę przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

W celu przeprowadzenia obliczeń analizy wykorzystano otrzymany od Zamawiającego model *Cost-effectiveness of rivaroxaban in treatment of patients with CAD and/or PAD* [4], który dostosowano do warunków polskich. Model ten zbudowany jest ze stanów zdrowia, które determinowane są poprzez występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych (zakrzepowych). W ramach dostosowania modelu do warunków polskich wprowadzono odpowiednie wartości parametrów określających charakterystykę pacjentów, ryzyko wystąpienia zdarzeń, koszty i użyteczności stanów zdrowia. Wprowadzono również niezbędne modyfikacje, które są wymagane zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA w Polsce [5], takie jak np. wyznaczenie ceny progowej oraz wybór perspektywy. Nie ingerowano w oryginalną strukturę modelu.

Dane o skuteczności przyjęto na podstawie wyników badania COMPASS. W celu określenia skuteczności długoterminowej porównywanych interwencji przyjmowano dodatkowe założenia oraz wykorzystano dane z długoterminowych rejestrów. Ze względu na brak polskich danych, charakterystykę pacjentów przyjęto zgodnie

z charakterystyką pacjentów z badania COMPASS. Dla każdego z możliwych w modelu zdarzeń przypisana jest odpowiednia wartość użyteczności.

W analizie uwzględniono koszty leków (Xarelto®, ASA) oraz koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych (zakrzepowych), do których zaliczono: zawał serca, udar niedokrwienny, krwawienie wewnątrzczaszkowe (tzw. zdarzenia główne) oraz ostre niedokrwienie kończyn, amputacje kończyn dolnych, poważne krwawienia pozaczaszkowe i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (tzw. zdarzenia dodatkowe). Cenę Xarelto® uzyskano od Zamawiającego, cenę ASA obliczono na podstawie danych z portalu Medycyna Praktyczna. Koszt leczenia zdarzeń obliczono głównie w oparciu o statystyki JGP NFZ oraz wycenę procedur na podstawie odpowiednich katalogów NFZ.

[Redacted text block]

Wyniki analizy wygenerowano w dożywotnim horyzoncie czasowym dla punktów końcowych określających: oczekiwane przeżycie (LY) oraz oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER) i kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe. Wyniki kliniczne i ekonomiczne dyskontowano odpowiednio 3,5% oraz 5,0% stopami dyskontowymi. Wartość progu opłacalności przyjęto na poziomie 139 953 zł. Przedstawiono wyniki podstawowe oraz analiz wrażliwości (probabilistyczna i jednokierunkowa).

■ Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

Wnioski końcowe

[Redacted text block containing obscured content]

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Xarelto® (rywaroksaban, RVX) stosowanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w profilaktyce wtórnej zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (CAD, ang. *coronary artery disease*) i współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek (IRF, ang. *impaired renal function*; eGFR<60 ml/min) oraz zawałem serca w wywiadzie (MI, ang. *myocardial infarction*), gdzie czas od wystąpienia zawału wynosi ≥ 12 miesięcy.

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

Populacja

Dorośli pacjenci z chorobą wieńcową (CAD) i współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (IRF, eGFR<60 ml/min) oraz zawałem serca w wywiadzie (MI), gdzie czas od wystąpienia zawału wynosi ≥ 12 mies.

Interwencja

- rywaroksaban (RVX) w dawce 2,5 mg podawany dwa razy na dobę w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w dawce dobowej 75–100 mg (schemat RVX + ASA).

Komparatory

- kwas acetylosalicylowy (ASA) w niskich dawkach (75-100 mg) jako terapia standardowa w profilaktyce wtórnej zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym.

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.

Wyniki badań wskazują, że niektóre subpopulacje pacjentów ze stabilną CAD są obarczone szczególnie dużym ryzykiem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dotyczy to szczególnie pacjentów z:

- przewlekłą chorobą nerek (CKD),
- przebyłym zawałem serca (MI),
- cukrzycą,
- niewydolnością serca,
- dyslipidemią,
- po zabiegu pomostowania,
- z chorobą wielonaczyniową.

Najczęściej takich pacjentów określa się mianem grupy wysokiego ryzyka („high risk”).

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej z 2016 roku bardzo wysokie ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych dotyczy m.in. pacjentów po przebyłym ostrym zawałe serca lub z ciężką CKD (eGFR<30). Wysokim ryzykiem obarczeni są natomiast m.in. pacjenci z umiarkowaną CKD (eGFR 30–59).

Konsekwencją występowania stabilnej CAD jest zwiększone ryzyko wystąpienia niebezpiecznego zdarzenia sercowo-naczyniowego m.in. zawału serca czy udaru mózgu, które mogą prowadzić nawet do zgonu. Zaburzenie czynności nerek w znaczący sposób wpływa na rokowanie pacjentów z CAD. Zgodnie z danymi z niemieckiego rejestru CAD-REF śmiertelność 2-letnia pacjentów z CAD jest znacznie wyższa wśród pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do chorych z prawidłową funkcją nerek. Współczynnik śmiertelności był 8-krotnie wyższy u pacjentów z CAD oraz CKD 4–5. stopnia w porównaniu do chorych bez CKD.

Jedną z metod leczenia stabilnej CAD jest farmakoterapia. W ramach terapii stabilnej CAD wyróżnia się leki, które mają za zadanie zredukować objawy (głównie dławicę piersiową) oraz zapobiegać niekorzystnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Szczególną uwagę należy zwrócić, dobierając schemat leczenia wśród pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wytyczne ESC podają, że po potwierdzeniu obecności CAD u pacjentów z niewydolnością nerek można stosować te same opcje leczenia, co u osób z prawidłową czynnością nerek.

Zgodnie z większością odnalezionych wytycznych podstawowym sposobem postępowania we wtórnej prewencji incydentów sercowo naczyniowych w stabilnej CAD jest leczenie przeciwplatek, które zmniejsza agregację płytek i może zapobiegać powstawaniu skrzeplin w tętnicach wieńcowych. Zalecanym standardem jest długotrwałe (powyżej 1 roku, często oznaczające stosowanie przez całe życie, dopóki leczenie jest dobrze tolerowane) stosowanie ASA. W ostatnim czasie pojawiły się nowe

doustne leki o działaniu przeciwzakrzepowym, których celem jest inhibicja czynnika Xa, będącego elementem kaskady procesu krzepnięcia krwi. Do grupy tej należy m.in. rywaroksaban.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.3. Interwencja oceniana

Interwencją ocenianą w analizie jest rywaroksaban (Xarelto®) 2,5 mg dwa razy na dobę podawany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (75–100 mg na dobę) w ramach profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów z populacji docelowej analizy.

Rywaroksaban należy do grupy leków przeciwzakrzepowych będących bezpośrednimi inhibitorami czynnika Xa (ATC: B01AF01). Lek w dawce 2,5 mg został zarejestrowany do stosowania w następujących wskazaniach:

- w skojarzeniu z samym ASA lub z ASA oraz kłopidogrelem lub tyklopidyną, w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi,
- w skojarzeniu z ASA, w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów z CAD i/lub PAD obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Do drugiej z wyżej wymienionych podgrup należą pacjenci kwalifikujący się do populacji docelowej niniejszej analizy. Produkt leczniczy Xarelto® w dawce 2,5 mg w analizowanym wskazaniu nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Aktualnie produkt leczniczy Xarelto® w innych dawkach jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych na receptę w aptece:

- tabletki w dawce 10 mg we wskazaniu:
 - żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna,
- tabletki w dawce 15 lub 20 mg we wskazaniach:
 - leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia / profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia,
 - leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

Kwas acetylosalicylowy nie jest refundowany ze środków publicznych. Lek ten natomiast jest dostępny dla pacjentów w sprzedaży bez refundacji. Stosowany w małych dawkach działa antyagregacyjnie i stosowany jest doraźnie w zawałe serca, niestabilnej chorobie wieńcowej i udarze niedokrwiennym

mózgu, profilaktyce wtórnej ostrych incydentów wieńcowych i mózgowych (udar, przemijające napady niedokrwienne mózgu), przewlekłej chorobie wieńcowej, po wszczepieniu pomostów aortalno-wieńcowych, angioplastyce wieńcowej oraz u osób z zarostową miażdżycą tętnic obwodowych.

Szczegółowy opis ocenianej interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.4. Komparatory

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej będą stanowić alternatywę dla ocenianej interwencji i będą przez nią zastępowane w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Ponadto komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [7].

Zgodnie z wytycznymi postępowania terapeutycznego, zalecaną terapią do stosowania u pacjentów z CAD w ramach prewencji wtórnej zdarzeń sercowo naczyniowych jest terapia przeciwplatekowa, która standardowo obejmuje stosowanie ASA w niskiej dawce. Lek ten jest szeroko dostępny w Polsce, a koszt jego stosowania, pomimo braku refundacji, jest stosunkowo niski, dlatego stanowi aktualnie terapię najczęściej stosowaną, na co wskazują badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Do leków, które na etapie analizy problemu decyzyjnego rozważono jako potencjalne komparatory należą: klopidogrel, tikagrelor, prasugrel, tyklozydypina. Jednakże biorąc pod uwagę ich status rejestracyjny, refundacyjny oraz badania aktualnej praktyki klinicznej leki te nie kwalifikują się jako komparator w rozważanej populacji docelowej analizy.

W związku z tym oraz biorąc pod uwagę zapisy wytycznych postępowania klinicznego, jedynym komparatorem dla ocenianej interwencji jest monoterapia ASA w niskich dawkach (75-100 mg).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowano problem zdrowotny oraz dokonano wyboru komparatorów [1]. Metodykę analizy ekonomicznej ustalono na podstawie wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej, w ramach której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych, oceniających skuteczność terapii RVX + ASA względem ASA [2].

Podstawowym i jedynym badaniem zidentyfikowanym w ramach analizy klinicznej jest randomizowane badanie COMPASS [3]. Celem tego badania była m.in. weryfikacja hipotezy, czy rywaroksaban stosowany w dawce 2,5 mg 2 razy dziennie w połączeniu z ASA w dawce dobowej 100 mg jest skuteczniejszy w prewencji zdarzeń zakrzepowych (sercowo-naczyniowych) o podłożu miażdżycowym od samego ASA. Główny punkt końcowy w badaniu obejmował oceniane łącznie: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem. Ponadto w ramach bezpieczeństwa monitorowano występowanie krwawień (w szczególności poważnych lub klinicznie istotnych). Populacja badania jest szersza niż populacja docelowa niniejszej analizy i są to pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową i/lub chorobą obwodową naczyń. Populacja docelowa niniejszej analizy stanowi podgrupę pacjentów z badania COMPASS.

Badanie COMPASS zakończono po średnim okresie obserwacji równym 23 miesiące. W tym czasie wykazano wyższość interwencji ocenianej (RVX + ASA) względem komparatora (ASA). Zgodnie z wynikami badania, cytowanymi w ramach analizy klinicznej [2], [REDACTED] w populacji ogólnej CAD u 347 (4%) leczonych RVX + ASA oraz u 460 (6%) leczonych ASA co przełożyło się na wartość współczynnika hazardu względnego (HR, *hazard ratio*) równą:

- HR = 0,74 (95% CI: 0,65–0,86) w populacji ogólnej CAD badania

na korzyść schematu z dodanym rywaroksabanem. Badanie wykazało również istotną przewagę RVX + ASA względem ASA dla drugorzędowych punktów końcowych, którymi były oceniane jednocześnie:

- udar niedokrwienny, zawał serca (niezakończone zgonem), ostre niedokrwienie kończyn lub zgon z powodu choroby wieńcowej:
[REDACTED]
 - HR = 0,72 (95% CI: 0,62–0,83) w populacji ogólnej CAD badania,
- udar niedokrwienny, zawał serca (niezakończone zgonem), ostre niedokrwienie kończyn lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych:
[REDACTED]
 - HR = 0,73 (95% CI: 0,64–0,84) w populacji ogólnej CAD badania,
- zgon ogółem:
 - HR = 0,74 (95% CI: 0,65–1,00) w populacji docelowej analizy (CAD + IRF + MI),
 - HR = 0,77 (95% CI: 0,65–0,90) w populacji ogólnej CAD badania.

Zwracają również uwagę wyniki wskazujące na istotny spadek ryzyka udarów w przypadku dodania RVX do ASA. Z kolei wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że dodanie RVX do ASA zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych. Należy jednak zaznaczyć, że nie dotyczy to krwawień zakończonych zgonem.

Wobec przytoczonych powyżej wyników badania COMPASS, omówionych szczegółowo w ramach analizy klinicznej, zdecydowano się na wykonanie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Występowanie istotnych statystycznie różnic dla liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, krwawień czy zgonów będzie przekładać się na różnice w długości i jakości życia, a także na różne koszty leczenia zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym.

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wynika to m.in. z charakteru analizowanego problemu zdrowotnego. Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego profilaktyka wtórna powinna być prowadzona długoterminowo. Ponadto ryzyko kolejnych zdarzeń wzrasta wraz z wiekiem pacjenta, w związku z czym stosowanie leku / schematu o wyższej skuteczności będzie przynosić tym więcej korzyści, im dłużej będzie on stosowany. W obliczeniach kosztów uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz łączną perspektywę płatnika publicznego i pacjentów, ze względu na występujące współpłacenie pacjentów za leki.

W celu przeprowadzenia obliczeń analizy ekonomicznej wykorzystany został dostarczony przez Zamawiającego model *Cost-effectiveness of rivaroxaban in treatment of patients with CAD and/or PAD* [4], który w dalszej części dokumentu nazywany będzie modelem oryginalnym lub modelem dostosowywanym. W ramach dostosowania pliku obliczeniowego do warunków polskich wprowadzono odpowiednie wartości parametrów określających, ryzyko wystąpienia zdarzeń, koszty i użyteczności stanów zdrowia. Wprowadzono również niezbędne modyfikacje, które są wymagane zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA w Polsce [5], takie jak np. wyznaczenie ceny progowej oraz wybór perspektywy. Nie ingerowano w oryginalną strukturę modelu.

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 dostarczony przez Zamawiającego model *Cost-effectiveness of rivaroxaban in treatment of patients with CAD and/or PAD* [4], który dostosowano do warunków polskich. Model ten pozwala na przeprowadzenie symulacji w zakresie występowania możliwych zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym w populacji docelowej w dożywnym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby oraz występujące zdarzenia wpływają 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 śmierć.

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, ang. *incremental cost-utility ratio*), 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.

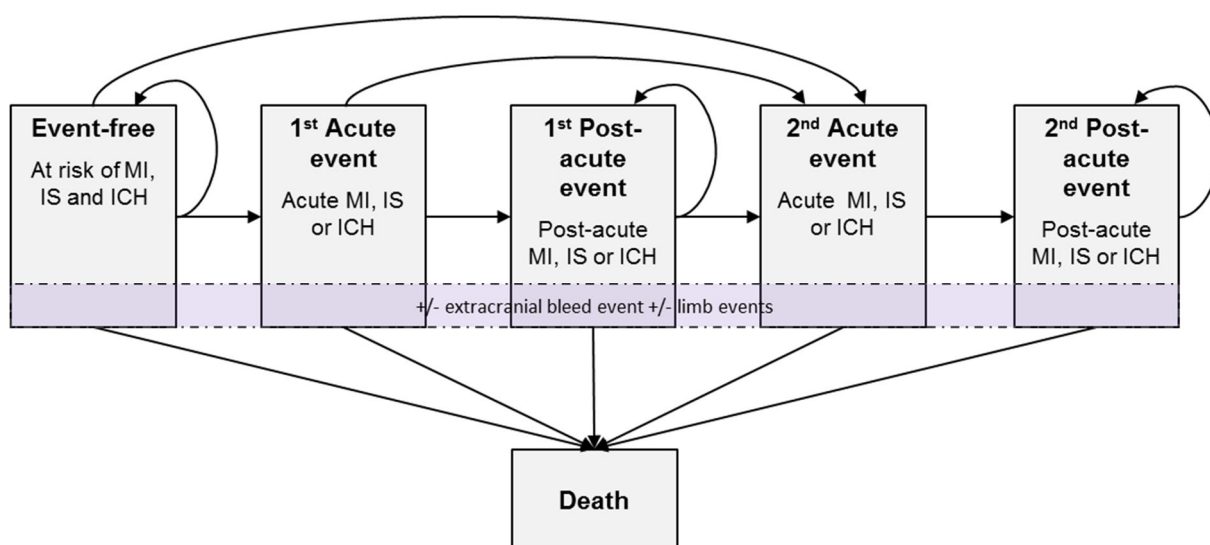
Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [5], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

2.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia analizy wykorzystany został kohortowy model Markowa dostarczony przez Zamawiającego. Umożliwia on przeprowadzenie symulacji w zakresie występowania zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym w zdefiniowanej populacji docelowej pacjentów stosujących profilaktykę wtórną. Długość cyklu w modelu wynosi 3 miesiące.

Na poniższym rysunku przedstawiono uproszczony schemat modelu wykorzystanego w analizie.

Rysunek 1.
Schemat modelu wykorzystanego w analizie



W momencie rozpoczęcia symulacji pacjenci znajdują się w stanie 'brak zdarzeń' (*Event-free*). Pacjenci pozostają w tym stanie do momentu wystąpienia jednego z trzech zdarzeń, określanych w modelu jako zdarzenie główne, do których należą: 'zawał serca (*MI*)', 'udar niedokrwieny mózgu (*IS*)' lub 'krwawienie wewnątrzczaszkowe (*ICH*)'. Ponadto model dopuszcza wystąpienie dwóch zdarzeń głównych w jednym cyklu oraz w każdym cyklu możliwy jest zgon pacjenta. Oprócz zdarzeń głównych w każdym cyklu mogą wystąpić zdarzenia dodatkowe, do których należą krwawienia pozaczaszkowe (*extracranial bleed events*) lub zdarzenia związane z kończynami (*limb events*).

Poza wyjściowym stanem zdrowia w modelu (*Event-free*) pozostałe stany zdrowia są definiowane poprzez występowanie zdarzeń głównych. W przypadku wystąpienia jednego z nich (*MI, IS, ICH*) pacjent trafia do stanu '*faza ostra*' (*Acute event*) związanego z wystąpieniem zdarzenia. Stan '*faza ostra*' jest stanem przejściowym, w którym pacjent znajduje się przez jeden 3-miesięczny cykl modelu. W kolejnym cyklu pacjent przechodzi do stanu '*po fazie ostrej*' (*Post-acute event*), o ile wcześniej nie wystąpiło drugie zdarzenie lub zgon pacjenta. Dla drugiego zdarzenia sposób modelowania wygląda analogicznie. Prawdopodobieństwo wystąpienia drugiego zdarzenia głównego jest zależne od wcześniejszego stanu zdrowia pacjenta (tj. od tego, jakie zdarzenie główne wystąpiło wcześniej).

Ze względu na brak dostatecznych danych umożliwiających modelowanie kolejnych zdarzeń, w modelu założono, że u jednego pacjenta mogą wystąpić co najwyżej dwa zdarzenia główne. Oznacza to, że po wystąpieniu drugiego zdarzenia głównego pacjent pozostaje w stanie '*po fazie ostrej*' (*2nd Post-acute event*) do końca horyzontu czasowego analizy lub do momentu zgonu. Podejście takie autorzy modelu uzasadniają wynikami badania COMPASS, w którym więcej niż 2 zdarzenia główne wystąpiły u znikomej liczby pacjentów (4 osoby w ramieniu ASA oraz 1 w ramieniu RVX + ASA). W przypadku wystąpienia jednego ze zdarzeń dodatkowych pacjenci nie przemieszczają się pomiędzy stanami zdrowia. Występowanie zdarzeń dodatkowych modelowane jest niezależnie od zdarzeń głównych.

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia określone są na podstawie szczegółowych wyników badania COMPASS (obliczone przez autorów oryginalnego modelu na podstawie danych od pojedynczych pacjentów). W długim okresie wykraczającym poza maksymalny okres obserwacji w badaniu COMPASS na podstawie danych z rejestrów uwzględniono wzrost ryzyka występowania zdarzeń głównych i zgonu.

W modelu uwzględniono możliwość wystąpienia następujących zdarzeń:

- zdarzenia główne, do których należą: zawał serca (*MI*, ang. *myocardial infarction*), udar niedokrwienny mózgu (*IS*, ang. *ischaemic stroke*) lub krwawienie wewnątrzczaszkowe (*ICH*, ang. *intracranial haemorrhage*),
- zdarzenia dodatkowe, do których należą: krwawienia pozaczaszkowe (ang. *extracranial bleed events*) lub zdarzenia związane z kończynami (ang. *limb events*).

Stany zdrowia w modelu zdefiniowane są poprzez występowanie zdarzeń głównych. W każdym cyklu modelu możliwe jest wystąpienie zarówno zdarzeń głównych, jak i zdarzeń dodatkowych, przy czym w całym horyzoncie czasowym możliwe jest maksymalnie dwóch zdarzeń głównych. Wystąpienie każdego z możliwych zdarzeń związane jest z pogorszeniem się stanu zdrowia chorego (spadek użyteczności) oraz koniecznością poniesienia kosztów związanych z leczeniem zdarzenia. Ponadto w każdym cyklu może mieć miejsce zgon pacjenta.

W każdym cyklu naliczany jest koszt leków stosowanych w ramach profilaktyki wtórnej (*RVX, ASA*), o ile nie nastąpi przerwanie jej stosowania wg ustawień zdefiniowanych przez użytkownika.

Szczegółowy opis modelu znajduje się w rozdziale 4.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z chorobą wieńcową (CAD) i współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (IRF, eGFR<60 ml/min) oraz zawałem serca w wywiadzie (MI), gdzie czas od wystąpienia zawału wynosi ≥ 12 miesięcy.

2.4. Porównywane interwencje

Zgodnie z wyborem komparatorów (rozd. 1.4) interwencjami porównywanymi w analizie ekonomicznej są stosowane w ramach profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym:

- terapia RVX w skojarzeniu z ASA,
- monoterapia ASA.

Dawkowanie RVX w analizowanym wskazaniu przyjęto zgodnie z jego charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [8], zaś dawkowanie ASA przyjęto zgodnie z dawkowaniem w badaniu klinicznym COMPASS. W poniższej tabeli zestawiono schematy dawkowania obu leków. Dawkowanie ASA jest takie samo bez względu na to, czy stosowany jest w monoterapii, czy jako lek dodany do RVX.

Tabela 1.
Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie ekonomicznej

Substancja	Dawka na podanie	Częstotliwość podawania	Łączna dawka dobową
Rywaroksaban (Xarelto®)	2,5 mg	2 razy na dobę	5 mg
Kwas acetylosalicylowy	100 mg	1 raz na dobę	100 mg

Wg ChPL Xarelto® zalecana dawka dobową ASA w terapii skojarzonej wynosi 75–100 mg. Ze względu na niewielki koszt ASA, ponoszony wyłącznie przez pacjenta, ewentualne przyjęcie w analizie niższej dawki nie wpływa znacząco na uzyskane wyniki końcowe.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki oraz wybrane świadczenia medyczne, dla których możliwe było obliczenie kosztu pacjenta.

Ze względu na zakładany sposób finansowania rywaroksabanu w populacji docelowej (refundacja w ramach wykazu leków refundowanych, lista apteczna) koszt stosowania preparatu Xarelto® będzie ponoszony przez płatnika publicznego i pacjentów. W przypadku komparatora (ASA) całkowity koszt leku ponoszony jest przez pacjentów.

Koszt leczenia zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym uwzględnionych w analizie ponoszony jest głównie przez płatnika publicznego (wymagana hospitalizacja pacjenta).

Biorąc powyższe pod uwagę, w celu pełnej oceny o opłacalności finansowania rywaroksabanu w populacji docelowej analizy właściwym będzie przeprowadzenie obliczeń z dwóch perspektyw.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego, przedstawionymi w ramach analizy problemu decyzyjnego stosowanie profilaktyki wtórnej zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym powinno być prowadzone w sposób długotrwały. Inne z odnalezionych doniesień naukowych wskazują, że profilaktyka za pomocą kwasu acetylosalicylowego może być prowadzona kilka lat od wystąpienia zdarzeń pierwotnych [1]. W ramach ChPL Xarelto® [8] nie jest określony maksymalny czas trwania profilaktyki - należy określić go indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o regularne dokonywanie oceny oraz biorąc pod uwagę ryzyko zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z ryzykiem krwawienia.

Przy wyborze właściwego horyzontu czasowego analizy należy mieć również na uwadze specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego. Zgodnie z danymi z rejestru REACH [9] (rozdz. 3.2) ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu z tej przyczyny zwiększa się wraz z wiekiem. W związku z tym stosowanie RVX + ASA jako terapii o wyższej skuteczności względem ASA [2] będzie przynosić tym więcej korzyści, im dłużej będzie on stosowany.

W pliku obliczeniowym analizy istnieje możliwość zmiany długości horyzontu czasowego analizy. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 1), zgodnie z wytycznymi AOTMiT [7], przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu krótszego, 4-letniego horyzontu czasowego. Wybór takiego horyzontu czasowego w obliczeniach analizy wrażliwości uzasadnia fakt, że jest to maksymalny czas, dla którego potwierdzona została skuteczność kliniczna RVX + ASA w badaniu COMPASS (maksymalny okres obserwacji równy 47 miesięcy). Oznacza to, że wyniki uzyskane w takim horyzoncie czasowym nie będą obarczone niepewnością związaną z ekstrapolacją danych klinicznych na dożywotni horyzont czasowy.

2.7. Efekty zdrowotne

W analizie ekonomicznej uwzględniono możliwość wystąpienia następujących zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym:

- zdarzenia główne sercowo-naczyniowe, do których należą:
 - zawał serca,
 - udar niedokrwienny,

- krwotok wewnątrzczaszkowy / udar krwotoczny,
- pozostałe zdarzenia, do których należą:
 - ostre niedokrwienie kończyn,
 - amputacje kończyn dolnych, podzielone na:
 - mniejsze amputacje,
 - poważne amputacje,
 - poważne krwawienie pozaczaszkowe,
 - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Częstość występowania wyżej wymienionych zdarzeń będzie mieć kluczowy wpływ na końcowe wyniki analizy. Wraz z ich występowaniem obniża się jakość życia pacjentów oraz zwiększa się ryzyko zgonu. W związku z tym, im bardziej dana terapia zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zdarzeń, tym dłuższa będzie oczekiwana długość przeżycia pacjenta oraz tym wyższa będzie jego jakość życia (co przełoży się na większą liczbę uzyskanych QALY w horyzoncie czasowym analizy). Ponadto wystąpienie każdego ze zdarzeń związane jest z poniesieniem dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego i pacjentów.

Prawdopodobieństwo występowania zdarzeń uwzględnionych w analizie ekonomicznej przyjęto na podstawie wyników badania COMPASS [3]. W pierwszej kolejności obliczono prawdopodobieństwa dla terapii referencyjnej w modelu, którą jest monoterapia ASA. Dla terapii RVX + ASA prawdopodobieństwa te są obliczane przy wykorzystaniu wartości współczynników HR (rozdz. 3.2). Na podstawie danych z rejestru REACH [9] uwzględniono, że w długim okresie wraz ze wzrostem średniego wieku modelowanej kohorty zwiększa się ryzyko występowania tych zdarzeń i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (rozdz. 3.2). W modelu istnieje możliwość uwzględnienia przerywania leczenia przez pacjentów (rozdz. 3.3).

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przyjęto na podstawie wyników oceny jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu COMPASS. W badaniu tym jakość życia pacjentów mierzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D. W połączeniu z algorytmem z publikacji Golicki 2010 [10], określającej polskie normy użyteczności dla kwestionariusza EQ-5D, możliwe było obliczenie odpowiednich wartości użyteczności (rozdz. 3.4.1). Ponadto zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA, tam gdzie było to możliwe, wykorzystano dane z badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania (rozdz. 3.4.2, A.1.2).

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (rywaroksaban, kwas acetylosalicylowy),
- koszty leczenia zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym:
 - zdarzenia główne (zawał serca, udar niedokrwienny, krwawienie wewnątrzczaszkowe),

- o zdarzenia dodatkowe (ostre niedokrwienie kończyn, amputacje, poważne krwawienia pozaczaszkowe, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa).

Cenę rywaroksabanu (preparat Xarelto®) przyjęto zgodnie z informacjami otrzymanymi od Zamawiającego. [REDAKT]

[REDAKT] Obecnie na wykazie leków refundowanych w innych wskazaniach znajdują się opakowania z tabletkami zawierającymi 10, 15 lub 20 mg leku i są one refundowane w grupie limitowej 22.0.

W obliczeniach niniejszej analizy w wariantcie podstawowym przyjęto, że nowe opakowanie będzie finansowane w ramach nowej grupy limitowej. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu powstania nowej grupy limitowej dla rywaroksabanu, dabigatranu i apiksabanu, do której zostałby dołączony Xarelto® w dawce 2.5 mg w analizowanym wskazaniu. Szczegółowe uzasadnienie dla tych założeń przedstawiono w analizie wpływu na budżet [6].

Cenę kwasu acetylosalicylowego obliczono na podstawie informacji z portalu Medycyna Praktyczna [11].

Koszty leczenia zdarzeń obliczono na podstawie danych ze statystyk JGP wskazujących koszt hospitalizacji związanych z poszczególnymi zdarzeniami [12]. Wykorzystano również dane z odnalezionych polskich badań i rejestrów pozwalających na wskazanie sposobu postępowania z pacjentami w długim okresie (częstość wizyt lekarskich, odsetek korzystających z rehabilitacji, itp.). Ponadto, tam, gdzie było konieczne, przyjmowano odpowiednie założenia. Na potrzeby jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości obliczono koszt klopidegrelu, który może być podawany pacjentom po zawale serca (przez kilka miesięcy od zdarzenia).

[REDAKT]
[REDAKT]
[REDAKT]

Szczegółowy opis danych kosztowych znajduje się w rozdziale 3.5.

[REDAKT]

[REDAKT]
[REDAKT]
[REDAKT]
[REDAKT]
[REDAKT]

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 oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączane do wniosków refundacyjnych [5, 7].

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 2) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu 0% stopy dyskontowej dla 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 3 miesiące, a zatem jest względnie długa, wobec czego autorzy oryginalnego modelu uwzględnili korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). 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 jako trzykrotność 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 139 953 zł [13].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 300 000 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) 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) w przypadku analiz kosztów-użyteczności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) 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. Na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (rąb) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (139 953 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu). Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono proste określające obszar ufności na poziomie 95% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametru wyznaczającego średni wiek pacjentów przyjęto rozkład normalny;
- 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;
- dla prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń głównych w poszczególnych stanach, wystąpienia zdarzeń dodatkowych, użyteczności, ryzyko zgonu, odsetek mężczyzn w populacji przyjęto rozkład beta; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów określających czas trwania zdarzeń dodatkowych przyjęto rozkład lognormalny;
- dla współczynnika hazardu względnego (HR) 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 [14].

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,
- horyzontu czasowego analizy,
- prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia dla terapii referencyjnej (ASA),
- skuteczności schematu RVX + ASA,
- czasu trwania profilaktyki RVX + ASA oraz ASA,
- użyteczności stanów zdrowia,
- zasad refundacji Xarelto® 2,5 mg w analizowanym wskazaniu,
- kosztów leczenia zdarzeń uwzględnionych w modelu.

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

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Na potrzeby analizy ekonomicznej konieczne było określenie charakterystyki początkowej pacjentów z populacji docelowej ze względu na:

- wiek,
- płeć (odsetek mężczyzn).

Parametry te mają wpływ na oszacowane ryzyko zgonu oraz wyjściowe ryzyko wystąpienia zdarzeń w długim okresie (od 5. roku analizy). Wartości dla parametrów charakterystyki początkowej pacjentów przyjęto na podstawie danych z badania COMPASS [3].

Tabela 2.
Charakterystyka początkowa pacjentów – dane w analizie ekonomicznej (analiza podstawowa)

Parametr	Średnia	SD
Wiek	■	■
Odsetek mężczyzn	■	■

Powyższe dane dotyczą charakterystyki dla podgrupy pacjentów z badania COMPASS, która jest zbieżna z populacją docelową niniejszej analizy. Dane te mają charakter danych niepublikowanych i były zaimplementowane w otrzymanym od Zamawiającego modelu. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 3) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu opublikowanych danych dotyczących charakterystyki pacjentów, jak w całym badaniu COMPASS: początkowy wiek 68 lat oraz odsetek mężczyzn 78,0%.

3.2. Przechodzenie między stanami zdrowia w modelu / skuteczność terapii

3.2.1. Wprowadzenie

W dostosowywanym modelu ekonomicznym występowanie zdarzeń głównych (MI, IS, ICH), zdarzeń dodatkowych (krwawienia pozaczaszkowe lub zdarzenia związane z kończynami) oraz ryzyko zgonu dla poszczególnych interwencji określone są za pomocą następującej metody:

- w pierwszym kroku określone jest ryzyko wystąpienia tych zdarzeń w każdym 3-miesięcznym cyklu dla terapii referencyjnej, którą stanowi ASA;

- w drugim kroku, za pomocą wartości współczynników HR dla poszczególnych zdarzeń obliczane jest prawdopodobieństwo tych zdarzeń dla interwencji RVX + ASA.

Powyższe wartości są wyznaczone na podstawie wyników badania klinicznego COMPASS. Ponieważ dane z tego badania obejmują znacznie krótszy okres czasu, niż uwzględniony horyzont czasowy analizy (dożywotni) oraz ze względu na fakt, że ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych zwiększa się wraz z wiekiem pacjenta, uwzględniono dodatkowo dane z rejestru REACH [9], za pomocą których modyfikowane jest wyjściowe ryzyko zdarzeń dla terapii referencyjnej w horyzoncie czasowym wykraczającym poza horyzont czasowy badania COMPASS.

W analizie przyjęto, że efekt terapeutyczny dla RVX + ASA względem ASA jest stały w czasie (założenie proporcjonalnego hazardu). Tym samym współczynniki HR określające skuteczność / bezpieczeństwo są stałe w całym horyzoncie analizy. Wartości prawdopodobieństw dla RVX + ASA w modelu są wyznaczane za pomocą wzoru:

$$P_I = 1 - (1 - P_{ASA})^{HR_I}$$

gdzie P_I , HR_I oznaczają odpowiednio prawdopodobieństwo oraz współczynnik HR dla odpowiedniej terapii, natomiast P_{ASA} oznacza prawdopodobieństwo dla terapii referencyjnej, czyli ASA. Uzasadnienie dla przyjęcia założenia o proporcjonalności hazardu znajduje się w opisie oryginalnego modelu [4] (rozdział 4.6.3 oraz Appendix 5).

Należy zaznaczyć, że prawdopodobieństwa zdarzeń przedstawione w rozdziale 3.2.2 dotyczą występowania danego zdarzenia ogółem, bez względu na to czy zakończyło się ono zgonem czy też nie. Dane dotyczące prawdopodobieństw zgonu, w tym na skutek wystąpienia zdarzenia głównego opisano w rozdziale 3.2.4. W przypadku zdarzeń dodatkowych ewentualne wyższe ryzyko zgonu nie jest uwzględnione w dostosowywanym modelu.

3.2.2. Zdarzenia główne

Zgodnie ze strukturą i założeniami modelu (rozdz. 2.2, 4.1) możliwe jest wystąpienie następujących zdarzeń głównych:

- zawał serca (MI),
- udar niedokrwienny mózgu (IS),
- krwawienie wewnątrzczaszkowe / udar krwotoczny (ICH).

Autorzy oryginalnego modelu przyjęli, iż w całym horyzoncie czasowym analizy mogą mieć miejsce maksymalnie 2 takie zdarzenia. Ponadto możliwe jest wystąpienie 2 zdarzeń w jednym 3-miesięcznym cyklu.

Terapia referencyjna (ASA), 0–4 lata

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń głównych w 3-miesięcznym cyklu dla terapii ASA zostało określone na podstawie szczegółowych wyników badania COMPASS. Dane te zostały zaimplementowane do oryginalnego modelu przez jego autorów i zostały obliczone na podstawie szczegółowych danych od pacjentów z podgrupy badania COMPASS zgodnej z populacją docelową niniejszej analizy.

U pacjentów, u których od momentu rozpoczęcia symulacji nie wystąpiło żadne ze zdarzeń głównych (stan zdrowia 'brak zdarzeń' (*Event-free*)) ryzyko MI, IS lub ICH przedstawia się jak w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń głównych dla terapii referencyjnej (ASA) u pacjentów w stanie 'brak zdarzeń'

Zdarzenie główne (kolejność zdarzeń głównych, pierwsze → drugie)		Prawdopodobieństwo na cykl	
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Tylko jedno w cyklu	MI	██████	██████
	IS	██████	██████
	ICH	██████	██████
Dwa zdarzenia w pojedynczym cyklu	MI → MI	██████	██████
	MI → IS	██████	██████
	MI → ICH	██████	██████
	IS → MI	██████	██████
	IS → IS	██████	██████
	IS → ICH	██████	██████
	ICH → MI	██████	██████
	ICH → IS	██████	██████
	ICH → ICH	██████	██████

W pliku obliczeniowym dane te znajdują się na arkuszu 'Main event rates' w sekcji *Three-month risk of first event in event-free patients*

W scenariuszu podstawowym analizy prawdopodobieństwa zdarzeń przyjęto bezpośrednio na podstawie danych pacjenckich. Jak wynika z analizy tych danych, w rozważanej podgrupie część z możliwych kombinacji zdarzeń nie wystąpiła (dla dwóch zdarzeń w pojedynczym cyklu). Wynika to z faktu, że w trakcie trwania badania COMPASS u żadnego z pacjentów nie miała miejsca taka sekwencja zdarzeń. Pomimo tego, przyjęcie zerowych prawdopodobieństw może nie odpowiadać rzeczywistości obserwowanej w praktyce klinicznej.

W celu uniknięcia wprowadzania arbitralnych danych do oryginalnego modelu jego autorzy postanowili uwzględnić wartości, jakie wynikają z przebiegu badania klinicznego. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 4) przeprowadzono obliczenia, w ramach których zerowe prawdopodobieństwa zdarzeń zastąpiono najniższym z niezerowych obserwowanych prawdopodobieństw w danej grupie.

Zgodnie ze strukturą modelu (rozd. 2.2, 4.1), pacjenci, u których wystąpi pierwsze zdarzenie główne, przechodzą do stanu zdrowia 'faza ostra'. W modelu wyróżniono stan 'faza ostra' dla pierwszego oraz dla drugiego zdarzenia głównego. Pacjenci, u których w stanie 'brak zdarzeń' wystąpi jedno zdarzenie główne, przechodzą do stanu 'faza ostra (po pierwszym zdarzeniu głównym)', natomiast pacjenci, u których nastąpią w jednym cyklu dwa zdarzenia główne, przechodzą do stanu 'faza ostra (po drugim zdarzeniu głównym)'.

W kolejnych cyklach modelu pacjenci, którzy znajdą się w stanie zdrowia 'faza ostra (pierwsze zdarzenie główne)' lub jeśli nie nastąpi zgon (wg danych przedstawionych w rozdz. 3.2.4) i znajdą się w stanie zdrowia określanym jako 'po fazie ostrej (po pierwszym zdarzeniu głównym)', mogą w kolejnych cyklach doświadczyć drugiego zdarzenia głównego. Szczegółowe dane w zakresie 3-miesięcznego prawdopodobieństwa ich wystąpienia przedstawia poniższa tabela.

Tabela 4.
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń głównych w kolejnych cyklach dla terapii referencyjnej (ASA) u pacjentów w stanie 'faza ostra (pierwsze zdarzenie główne)' lub w stanie 'po fazie ostrej (po pierwszym zdarzeniu głównym)'

Pierwsze zdarzenie główne	Drugie zdarzenie główne	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
		Ze stanu 'faza ostra'	Ze stanu 'po fazie ostrej'	Ze stanu 'faza ostra'	Ze stanu 'po fazie ostrej'
MI	MI	██████	██████	██████	██████
	IS	██████	██████	██████	██████
	ICH	██████	██████	██████	██████
IS	MI	██████	██████	██████	██████
	IS	██████	██████	██████	██████
	ICH	██████	██████	██████	██████
ICH	MI	██████	██████	██████	██████
	IS	██████	██████	██████	██████
	ICH	██████	██████	██████	██████

W pliku obliczeniowym dane te znajdują się na arkuszu 'Main event rates' w sekcji *Three-month risk of second events in patients with a 1 event history*

W scenariuszu podstawowym analizy prawdopodobieństwa zdarzeń przyjęto bezpośrednio na podstawie danych pacjenckich. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 4) przeprowadzono obliczenia po zastąpieniu zerowych prawdopodobieństw alternatywnymi wartościami. Jako wartości alternatywne przyjęto prawdopodobieństwa uzyskane jak w grupie pacjentów będących w stanie zdrowia 'brak zdarzeń' (Tabela 3).

W pliku obliczeniowym analizy ekonomicznej istnieje możliwość wprowadzenia przez użytkownika różnych prawdopodobieństw przejść pomiędzy rozważanymi stanami zdrowia (arkusz 'Main event rates') z dodatkowym wyróżnieniem czterech stanów przejściowych stanu zdrowia 'Po fazie ostrej' (3–6, 6–9, 9–12 oraz >12 miesięcy od wystąpienia zdarzenia głównego).

Terapia referencyjna (ASA) w długim okresie

Maksymalny okres obserwacji pojedynczego pacjenta w badaniu COMPASS wynosił 47 miesięcy (4 lata). Jak wynika z analizy przeprowadzonej w ramach rejestru REACH [9] wraz z wiekiem zwiększa się ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i współczynnik HR dla wzrostu tego ryzyka wraz ze wzrostem wieku o kolejny rok wynosi 1,03. W związku z tym w obliczeniach analizy, począwszy od piątego roku symulacji, opisane w tym rozdziale prawdopodobieństwa zdarzeń dla terapii referencyjnej zwiększają się, zgodnie z wartością HR = 1,03.

Wystąpienie każdego ze zdarzeń głównych może zakończyć się zgonem pacjenta. Opisane w niniejszym podrozdziale wartości dotyczą wystąpienia zdarzeń ogółem, bez względu na to, czy zakończyły się one zgonem pacjenta, czy nie. Dane dotyczące śmiertelności znajdują się w dalszej części dokumentu (rozdz. 3.2.4).

RVX + ASA

Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń głównych dla schematu RVX + ASA obliczane są na podstawie wartości współczynników HR z badania COMPASS, które zaczerpnięto z analizy klinicznej [2]. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Współczynniki HR dla prawdopodobieństw zdarzeń głównych – RVX + ASA vs ASA

Zdarzenie	RVX + ASA vs ASA HR [95% CI]	Populacja
MI	██████████	██████████
IS	██████████	██████████
ICH	██████████	██████████

a) taką samą wartość zaimplementowano do oryginalnego modelu;

b) w oryginalnym modelu ██████████, którą uzyskano w grupie CAD + IRF [15], obecnie dostępne dane dla populacji docelowej;

c) w oryginalnym modelu ██████████; nie udało się określić w jakiej podgrupie uzyskano wartość

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [7], w przypadku uwzględnienia w modelu kluczowych danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej.

Z tego powodu, w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 5), w celu zachowania zgodności z wytycznymi AOTMiT, przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy założeniu braku różnic między porównywanymi interwencjami dla występowania ██████████ (przyjęto wartość HR = 1,00), dla których współczynniki HR nie są statystycznie istotne.

3.2.3. Zdarzenia dodatkowe

W modelu ekonomicznym uwzględniono 5 możliwych zdarzeń dodatkowych (uzasadnienie ich wyboru znajduje się w rozdziale 4.1), do których należą:

- ostre niedokrwienie kończyn,
- mniejsza amputacja,
- poważna amputacja,
- poważne krwawienie pozaczaszkowe,
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ).

Terapia referencyjna (ASA)

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń dodatkowych w 3-miesięcznym cyklu dla terapii ASA zostało określone na podstawie szczegółowych wyników badania COMPASS (Tabela 6). Dane te zostały zaimplementowane do oryginalnego modelu przez jego autorów i zostały obliczone na podstawie szczegółowych danych od pacjentów z podgrupy badania COMPASS zgodnej z populacją docelową niniejszej analizy.

Tabela 6.
Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń dodatkowych dla terapii referencyjnej (ASA)

Zdarzenie	Prawdopodobieństwo wystąpienia na cykl
Niedokrwienie kończyn	██████
Mniejsza amputacja	██████
Poważna amputacja	██████
Poważne krwawienie pozaczaszkowe	██████
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	██████

RVX + ASA

Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń dodatkowych dla schematu RVX + ASA obliczane są na podstawie wartości współczynników HR z badania COMPASS, które zaczerpnięto z analizy klinicznej [2]. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli. Dla 3 z 5 zdarzeń dodatkowych nie udało się określić skuteczności RVX + ASA względem ASA w populacji zgodnej z populacją docelową analizy, w związku z czym przyjęto wartości HR uzyskane w szerszej populacji pacjentów.

Tabela 7.
Współczynniki HR dla prawdopodobieństw zdarzeń dodatkowych dla pozostałych schematów

Zdarzenie	RVX + ASA vs ASA HR [95% CI]	Populacja
Niedokrwienie kończyn	██████████	██████████
Mniejsza amputacja	██████████	██

Zdarzenie	RVX + ASA vs ASA HR [95% CI]	Populacja
Poważna amputacja	██████████	████
Poważne krwawienie pozaczaszkowe ^a	██████████	██████████
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	██████████	████

a) w analizie klinicznej punkt końcowy poważne krwawienia ogółem;

b) w oryginalnym modelu 0,48, którą uzyskano w grupie CAD ogółem [15], obecnie dostępne dane dla populacji docelowej;

c) w oryginalnym modelu 0,79 i 0,76; nie udało się określić w jakiej podgrupie uzyskano wartości.

d) w oryginalnym modelu 1,45, nie udało się określić w jakiej podgrupie uzyskano wartości;

e) taką samą wartość zaimplementowano do oryginalnego modelu (również uzyskaną w populacji CAD ogółem)

Analogicznie jak w przypadku zdarzeń głównych, w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 5), w celu zachowania zgodności z wytycznymi AOTMiT, przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy założeniu braku różnic między porównywanymi interwencjami dla występowania ██████ wyżej wymienionych zdarzeń dodatkowych (przyjęto wartość HR = 1,00). Spośród powyższych wartość HR osiągnęła poziom istotności statystycznej tylko dla ŻChZZ.

3.2.4. Zgony

Zgodnie ze strukturą modelu (rozdz. 4.1) możliwe są następujące przyczyny zgonów:

- sercowo-naczyniowe:
 - dla pacjentów, u których od momentu rozpoczęcia symulacji nie wystąpiło lub wystąpiło jedno zdarzenie główne, wyróżniono dodatkowy podział na zgon z powodu: zawału serca, udaru, krwawienia (inne niż udar krwotoczny), niewydolności serca (HF, ang. *heart failure*), w trakcie procedury sercowo-naczyniowej (procedura CV, ang. *cardiovascular*), nagły zgon sercowo-naczyniowy (*nagły zgon CV*) lub inne przyczyny sercowo-naczyniowe (*inne CV*),
 - dla pacjentów, u których od momentu rozpoczęcia symulacji wystąpiły dwa zdarzenie główne, nie wyróżniano szczegółowych przyczyn zgonu i określono ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego ogółem;
- pozostałe przyczyny:
 - zgodnie z danymi o prawdopodobieństwie zgonu w populacji ogólnej, pomniejszone o odsetek zgonów z przyczyn sercowo naczyniowych.

Należy zwrócić uwagę, że prawdopodobieństwo zgonu z powodu udaru w modelu (dotyczy pacjentów bez zdarzeń lub z jednym zdarzeniem głównym) nie wyróżnia jako przyczyny udaru niedokrwiennego i udaru krwotocznego. Na podstawie szczegółowych danych z badania COMPASS autorzy oryginalnego modelu oszacowali, że ██████ zgonów z powodu udaru dotyczy udarów niedokrwiennych.

Zgony sercowo-naczyniowe, terapia referencyjna (ASA) 0–4 lata

Prawdopodobieństwo zgonu w 3-miesięcznym cyklu dla terapii ASA zostało określone na podstawie szczegółowych wyników badania COMPASS. Dane te zostały zaimplementowane do oryginalnego

modelu przez jego autorów i zostały obliczone na podstawie szczegółowych danych od pacjentów z podgrupy badania COMPASS zgodnej z populacją docelową niniejszej analizy.

U pacjentów, u których od momentu rozpoczęcia symulacji nie wystąpiło żadne ze zdarzeń głównych (stan zdrowia *'brak zdarzeń'* (*Event-free*)) łączne ryzyko zgonu w 3-miesięcznym cyklu wynosi 0,54% oraz zgony w badaniu występowały z powodu każdej z wyróżnionych szczegółowych przyczyn. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn CV dla terapii referencyjnej (ASA) u pacjentów w stanie *'brak zdarzeń'*

Stan zdrowia	Przyczyna zgonu						
	MI	Udar	HF	Procedura CV	Nagły zgon CV	Inne CV	Krwawienia
Brak zdarzeń	■	■	■	■	■	■	■

W pliku obliczeniowym dane te znajdują się na arkuszu *'Mortality rates'* w sekcji *Three-month mortality risk in event-free patients*

U pacjentów, u których w trakcie symulacji wystąpi pierwsze zdarzenie główne (MI, IS lub ICH), ryzyko zgonu jest różne dla poszczególnych zdarzeń głównych. W badaniu COMPASS u pacjentów otrzymujących ASA oraz z MI jako przyczynę zgonów przyjęto wyłącznie nagły zgon sercowo-naczyniowy. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn CV dla terapii referencyjnej u pacjentów w stanie *'faza ostra (pierwsze zdarzenie główne)'*

Stan zdrowia (pierwsze zdarzenie główne)	Przyczyna zgonu						
	MI	Udar	HF	Procedura CV	Nagły zgon CV	Inne CV	Krwawienie
Analiza podstawowa							
MI faza ostra	■	■	■	■	■	■	■
IS faza ostra	■	■	■	■	■	■	■
ICH faza ostra	■	■	■	■	■	■	■
Analiza wrażliwości							
MI faza ostra	■	■	■	■	■	■	■
IS faza ostra	■	■	■	■	■	■	■
ICH faza ostra	■	■	■	■	■	■	■

W pliku obliczeniowym dane te znajdują się na arkuszu *'Mortality rates'* w sekcjach *Three-month mortality risk in with a 1 MI / 1 IS / 1 ICH history* w kolumnie *0-3 months*

W scenariuszu podstawowym analizy prawdopodobieństwa zgonu przyjęto bezpośrednio na podstawie danych pacjenckich. ■

■. W praktyce klinicznej przyjęcie zerowych prawdopodobieństw zgonu nie będzie odpowiadać rzeczywistości. W celu uniknięcia

wprowadzania arbitralnych danych do oryginalnego modelu w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 4) jego autorzy postanowili na przyjęcie w miejsce zerowych wartości prawdopodobieństw zgonu wartości jak ze stanu 'brak zdarzeń'.

U pacjentów, którzy w trakcie symulacji znajdują się w stanie zdrowia 'po fazie ostrej (dotyczy pierwszego zdarzenia głównego)' ryzyko zgonu jest różne w zależności od tego, jakie zdarzenie główne miało miejsce. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli. W pliku obliczeniowym analizy ekonomicznej istnieje możliwość wprowadzenia przez użytkownika różnych prawdopodobieństw zgonu dla czterech stanów przejściowych stanu zdrowia 'po fazie ostrej' (3–6, 6–9, 9–12 oraz >12 miesięcy od wystąpienia zdarzenia głównego).

Tabela 10.
Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn CV dla terapii referencyjnej u pacjentów w stanie 'po fazie ostrej (po pierwszym zdarzeniu głównym)'

Stan zdrowia (pierwsze zdarzenie główne)	Przyczyna zgonu						
	MI	Udar	HF	Procedura CV	Nagły zgon CV	Inne CV	Krwawienie
Analiza podstawowa							
MI po fazie ostrej	■	■	■	■	■	■	■
IS po fazie ostrej	■	■	■	■	■	■	■
ICH po fazie ostrej	■	■	■	■	■	■	■
Analiza wrażliwości							
MI po fazie ostrej	■	■	■	■	■	■	■
IS po fazie ostrej	■	■	■	■	■	■	■
ICH po fazie ostrej	■	■	■	■	■	■	■

W pliku obliczeniowym dane te znajdują się na arkuszu 'Mortality rates' w sekcjach *Three-month mortality risk in with a 1 MI / 1 IS / 1 ICH history* w kolumnach od *3-6 months* do *12+ months*

W scenariuszu podstawowym analizy prawdopodobieństwa zgonu przyjęto bezpośrednio na podstawie danych pacjenckich. [REDACTED]

[REDACTED]. W praktyce klinicznej przyjęcie zerowych prawdopodobieństw zgonu nie będzie odpowiadać rzeczywistości. W celu uniknięcia wprowadzania arbitralnych danych do oryginalnego modelu w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 4) jego autorzy postanowili na przyjęcie w miejsce zerowych wartości prawdopodobieństw zgonu wartości, jak dla stanu 'brak zdarzeń'.

U pacjentów, u których w trakcie symulacji wystąpi drugie zdarzenie główne (MI, IS lub ICH), podobnie jak podczas pierwszego zdarzenia, ryzyko zgonu jest różne dla poszczególnych zdarzeń głównych. Ponadto jest ono zależne od tego, jakie zdarzenie główne wystąpiło jako pierwsze. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli. Zgodnie z przyjętą przez autorów oryginalnego modelu dla drugich zdarzeń głównych nie wyróżniano szczegółowej przyczyny zgonów sercowo-naczyniowych.

Tabela 12.
Współczynniki HR dla prawdopodobieństw zgonu dla pozostałych schematów

Przyczyna zgonu	RVX + ASA vs ASA HR [95% CI]	Komentarz
MI	██████████	
Udar	██████████	
HF	██████████	██████████ ryzyko zgonu ze stanu 'brak zdarzeń' oraz dla zgonu z powodu pierwszego zdarzenia głównego
Procedura CV	██████████	
Nagły zgon CV	██████████	
Inne CV	██████████	
Ogółem CV	██████████	██████████ ryzyko zgonu z powodu drugiego zdarzenia głównego
Krwawienia	██████████	██████████ ryzyko zgonu z powodu krwawień innych niż krwawienie wewnątrzczaszkowe / udar krwotoczny

a) taką samą wartość zaimplementowano do oryginalnego modelu;

b) w oryginalnym modelu ██████████, którą uzyskano w grupie CAD ogółem [15], obecnie dostępne dane dla populacji docelowej

Analogicznie jak w przypadku zdarzeń, w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 5), w celu zachowania zgodności z wytycznymi AOTMiT, przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy założeniu braku różnic dla ryzyka zgonu między porównywanymi interwencjami. ██████████
 ██████████ (i w analizie wrażliwości przyjęto HR = 1,00).

Zgony z pozostałych przyczyn

Prawdopodobieństwo zgonu z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe wyznaczono w oparciu o dane z polskich tablic trwania życia za rok 2017, opublikowanych przez GUS [16]. Ponieważ dane te uwzględniają ryzyko zgonu z każdej przyczyny (w tym sercowo-naczyniowe) przyjęcie prawdopodobieństw zgonu bezpośrednio z tablic trwania życia nie będzie właściwe.

W związku z tym wykorzystano dodatkowe dane GUS za rok 2017 (najnowsze spośród odnalezionych przedstawiające podział na odpowiednie grupy wiekowe) cytowane w odnalezionej w trakcie prac nad analizą publikacji [17]. Na ich podstawie możliwe jest zmniejszenie prawdopodobieństw zgonów z tablic trwania życia o ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W Tabeli 13 zestawiono dane z tablic trwania życia dla osób w wieku 68 lat i więcej (początkowy wiek modelowanej kohorty, rozdz. 3.1). Szczegółowe dane dla osób w wieku poniżej 68 lat znajdują się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Background Mortality'. W Tabeli 14 przedstawiono dane dotyczące odsetka zgonów z powodów sercowo-naczyniowych.

Tabela 13.
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
68	0,02926	0,01350	85	0,11135	0,08029
69	0,03121	0,01463	86	0,12041	0,08955
70	0,03329	0,01585	87	0,13001	0,09949
71	0,03555	0,01718	88	0,14024	0,11018
72	0,03806	0,01866	89	0,15116	0,12164
73	0,04086	0,02035	90	0,16272	0,13389
74	0,04404	0,02232	91	0,17525	0,14710
75	0,04765	0,02464	92	0,18851	0,16120
76	0,05174	0,02741	93	0,20250	0,17620
77	0,05635	0,03068	94	0,21722	0,19212
78	0,06148	0,03454	95	0,23268	0,20894
79	0,06715	0,03903	96	0,24886	0,22666
80	0,07332	0,04420	97	0,26575	0,24526
81	0,07999	0,05005	98	0,28334	0,26473
82	0,08713	0,05659	99	0,30162	0,28504
83	0,09474	0,06381	100	0,32054	0,30613
84	0,10280	0,07171	-	-	-

Tabela 14.
Odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród wszystkich zgonów

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Uwagi ^a
<35 lat	7%	11%	Dla tej grupy wiekowej w modelu przyjęto odsetek jak dla grupy wiekowej <30 lat w publikacji
35–44 lat	19%	16%	Dla tej grupy wiekowej w modelu przyjęto odsetek jak dla grupy wiekowej 30–44 lata w publikacji
45–54 lat	33%	24%	-
55–64 lat	33%	24%	-
65–74 lat	40%	38%	-
75–84 lat	52%	61%	-
>84 lat	52%	61%	-

a) wiek początkowy modelowanej kohorty wynosi 71 lat w analizie podstawowej oraz 68 w analizie wrażliwości (rozdz. 3.1)

3.3. Czas trwania profilaktyki

Czas trwania profilaktyki w dostosowywanym modelu określony jest za pomocą następujących parametrów / zmiennych:

- maksymalny czas trwania profilaktyki (dotyczy tylko RVX + ASA),
- czasowe przerywanie profilaktyki / zmiana leczenia po wystąpieniu zdarzeń głównych,
- trwałe przerywanie leczenia przez pacjentów (ang. *treatment persistence*).

3.3.1. Maksymalny czas profilaktyki RVX + ASA

W dostosowywanym modelu ekonomicznym istnieje możliwość uwzględnienia maksymalnego czasu podawania pacjentom RVX w ramach profilaktyki zdarzeń miażdżycowych (arkusz 'Settings', parametr *Treatment duration: RIV+ASA*).

Autorzy oryginalnego modelu przyjęli, że profilaktyka wtórna za pomocą ASA lub RVX + ASA może być prowadzona w okresie całego życia pacjenta. Ze względu na podwyższone ryzyko zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym w populacji docelowej analizy założenie to wydaje się być zgodne z obowiązującą praktyką kliniczną dla terapii ASA. Również dla preparatu Xarelto® nie odnaleziono informacji o przeciwwskazaniach wymuszających ewentualne ograniczenia w zakresie maksymalnego czasu jego stosowania w analizowanym wskazaniu (za wyjątkiem indywidualnych sytuacji pacjentów).

W oryginalnym modelu istnieje możliwość przeprowadzenia obliczeń przy założeniu, że maksymalny czas podawania RVX dla pacjentów wynosi 5 lat. W przypadku jego uwzględnienia od 6. roku skuteczność profilaktyki w ramieniu RVX + ASA zostaje zrównana ze skutecznością w ramieniu ASA.

W niniejszej analizie przyjęto analogiczną metodykę, jak w modelu oryginalnym. W scenariuszu podstawowym, ze względu na brak przesłanek wskazujących na to, że pacjenci będą przerywać stosowanie profilaktyki po pewnym czasie, przyjęto, że profilaktyka wtórna za pomocą ASA lub RVX + ASA będzie prowadzona w okresie całego życia pacjenta.

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 6a) przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że maksymalny czas stosowania RVX wynosi 5 lat. Po tym czasie pacjenci przypisani w modelu do interwencji RVX + ASA przerywają stosowanie RVX i kontynuują leczenie wyłącznie za pomocą ASA, zaś skuteczność w obu ramionach modelu po tym czasie zostaje zrównana.

3.3.2. Czasowe przerywanie profilaktyki / zmiana leczenia

Wprowadzenie

W dostosowywanym modelu ekonomicznym istnieje możliwość uwzględnienia czasowego przerywania stosowanej profilaktyki lub zmiany leczenia w przypadku wystąpienia zdarzeń głównych oraz zastosowanie w tym czasie alternatywnego leczenia (arkusz 'Settings', parametr *Apply to Tx interruptions after MI, ICH and major bleed*).

W analizach ekonomicznych odnalezionych przez autorów oryginalnego modelu jedynie w dwóch jednoznacznie opisano metodę, na podstawie której uwzględniono możliwość czasowego przerywania stosowanej profilaktyki. W analizie Du 2017 [18] dla pacjentów w stanie zdrowia 'Event free' do przerywania leczenia przyczyniały się występowanie poważnych krwawień, krwawień wewnątrzczaszkowych lub zawałów serca. W analizie Saini 2011 [19] rozważono z kolei możliwość przerywania stosowania ASA, głównie z powodu niestrawności (działania niepożądane).

Zgodnie z protokołem badania COMPASS dopuszczano możliwość czasowego przerywania profilaktyki, jeżeli wystąpiły: potrzeba inwazyjnego leczenia, pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG, ang. *coronary artery bypass grafting*), przeszczepna interwencja wieńcowa (PCI, ang. *percutaneous coronary interventions*) z powodu ASC, przedawkowanie ASA lub RVX, występowanie poważnych krwawień lub leczenie inwazyjne po udarze mózgu. Z protokołu badania wynika, że przerywanie profilaktyki nie dotyczy wszystkich pacjentów, u których wystąpią zdarzenia główne, a jedynie tych, u których zastosowano pewne rodzaje ich leczenia.

Szczegółowe strategie leczenia nie są rozważane w modelu: w przypadku wystąpienia danego zdarzenia przypisany jest jedynie koszt jego leczenia. Z tego względu w scenariuszu podstawowym oryginalnego modelu czasowe przerywanie profilaktyki ze względu na występowanie zdarzeń głównych nie zostało uwzględnione. Uznano to założenie za konserwatywne jako zawiżające koszty leczenia na niekorzyść RVX + ASA oraz nie mające wpływu na wyniki w zakresie efektów zdrowotnych, bowiem zaimplementowane w modelu dane kliniczne na podstawie badania COMPASS uwzględniają również pacjentów, u których czasowo przerywano leczenie zgodnie z protokołem badania. Uwzględnienie w obliczeniach analizy przerywania profilaktyki / zmiany leczenia z powodu zdarzeń głównych nie wpływa na prawdopodobieństwa występowania kolejnych zdarzeń / przechodzenia między stanami zdrowia (bazowe prawdopodobieństwa dla terapii referencyjnej oraz współczynniki HR).

Zgodnie z informacjami, jakie otrzymali autorzy oryginalnego modelu od zespołu klinicystów firmy Bayer, w praktyce klinicznej przerywanie profilaktyki RVX będzie mieć miejsce:

- co najmniej 1 rok po wystąpieniu zawału serca, aby w tym czasie zastosować podwójne leczenie przeciwpłytkowe (DAPT, ang. *dual antiplatelet therapy*),
- 3 miesiące od wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego lub poważnego krwawienia.

Dzięki temu, że długość cyklu w modelu wynosi 3 miesiące oraz uwzględnieniu dla stanów zdrowia 'po fazie ostrej' dodatkowych stanów przejściowych (zob. rozdz. 4.1) uwzględnienie czasowego przerywania profilaktyki wg informacji otrzymanych od klinicystów było możliwe.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe założenia dotyczące przerywania profilaktyki / zmiany leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń głównych dla porównywanych interwencji.

Terapia referencyjna ASA

Dla pacjentów przypisanych w modelu do terapii ASA (ramię komparatora) w obliczeniach modelu przyjęto, że w przypadku uwzględniania w modelu przerywania / zmiany leczenia z powodu zdarzeń głównych:

- po wystąpieniu MI przez okres jednego roku pacjenci będą otrzymywać terapię DAPT,
- ICH oraz IS wpływają na zmianę profilaktyki bez względu na ustawienia analizowanego parametru.

RVX + ASA

Dla pacjentów przypisanych w modelu do terapii RVX + ASA (ramię interwencji ocenianej) w obliczeniach modelu przyjęto, że w przypadku uwzględnienia w modelu przerywania / zmiany leczenia z powodu zdarzeń głównych:

- po wystąpieniu MI przez okres jednego roku pacjenci będą otrzymywać terapię DAPT,
- po wystąpieniu ICH przez okres 3 miesięcy pacjentom będzie podawana wyłącznie ASA,
- IS nie wpływa na zmianę profilaktyki bez względu na ustawienia analizowanego parametru.

Podsumowanie

W ramach niniejszej analizy przyjęto, że DAPT obejmuje leczenie za pomocą kłopidogrelu oraz ASA. Koszt kłopidogrelu obliczono w rozdziale 3.5.1. Ponieważ jest on niższy niż koszt terapii RVX + ASA, w niniejszej analizie w wariantcie podstawowym zdecydowano się na nieuwzględnianie czasowego przerywania profilaktyki / zmiany leczenia, jako podejście konserwatywne (analogicznie jak w oryginalnym modelu). Odpowiednie obliczenia przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 6b). Dla uproszczenia obliczeń, w wariantcie tym nie uwzględniono faktu, że kłopidogrel jest w całości finansowany dla przez płatnika dla pacjentów w grupie wiekowej 75 lat i więcej [20] – wymagałoby to istotnej ingerencji w obliczenia dostosowywanego modelu.

3.3.3. Trwałe przerywanie leczenia

W dostosowywanym modelu ekonomicznym istnieje możliwość uwzględnienia trwałego przerywania leczenia przez pacjentów (tzw. *treatment persistence*, arkusz 'Settings', parametr *Apply to Tx persistence*).

Autorzy oryginalnego modelu przyjęli założenie o braku uwzględnienia możliwości trwałego przerywania profilaktyki przez pacjentów. Założenie to jest mało prawdopodobne w rzeczywistej praktyce klinicznej, jednakże ze względu na ponoszone koszty związane z finansowaniem Xarelto® w przypadku trwania leczenia, zostało ono uznane przez autorów oryginalnego modelu za podejście konserwatywne.

Dane dotyczące przerywania przyjęto jak w oryginalnym modelu [4].

Finalnie w ramach niniejszej analizy przyjęto arbitralnie, podobnie jak w oryginalnym modelu, że przerywanie leczenia przez pacjentów nie będzie uwzględnione. W celu zbadania wpływu zmiany tego założenia na wyniki analizy w warunkach polskich w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem możliwości przerwania leczenia z powodu braku przestrzegania zaleceń.

Dostosowywany model pozwala uwzględnić to na 2 sposoby:

- sposób 1 (scenariusz 6c): przerywanie tylko przez pierwsze 4 lata oraz wpływ tylko na koszty leczenia:
 - na koniec każdego cyklu pewien odsetek pacjentów, zgodnie z przedstawionym wcześniej prawdopodobieństwem przerywa stosowanie profilaktyki.
 - dla osób, które przerwą profilaktykę, nie jest naliczany koszt leków,
 - przerywanie leczenia nie wpływa na skuteczność w danym ramieniu modelu,
- sposób 2 (scenariusz 6d): przerywanie w całym horyzoncie analizy oraz wpływ na koszty i efekty:
 - na koniec każdego cyklu pewien odsetek pacjentów, zgodnie z przedstawionym wcześniej prawdopodobieństwem przerywa stosowanie profilaktyki,
 - dla osób, które przerwą profilaktykę, nie jest naliczany koszt leków,
 - w ramieniu RVX + ASA dla przerywających leczenie skuteczność jest zrównana do skuteczności terapii referencyjnej ASA.

3.4. Użyteczności stanów zdrowia

Na potrzeby modelu ekonomicznego konieczne jest określenie wartości użyteczności dla:

- wyjściowej populacji pacjentów, którzy w kolejnych cyklach znajdują się w stanie zdrowia *brak zdarzeń (event-free)*,
- zdarzeń określonych w modelu jako zdarzenia główne; dane są zaimplementowane jako średnie wartości użyteczności,
- zdarzeń określonych w modelu jako zdarzenia dodatkowe; dane są zaimplementowane jako spadek wartości użyteczności.

W niniejszej analizie wartości użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie danych z dwóch źródeł:

- wyniki kwestionariusza EQ-5D pacjentów z badania COMPASS,
- danych z badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania.

W oryginalnym modelu jednym ze źródeł danych dla użyteczności stanów zdrowia jest badanie COMPASS. Celem tego badania nie była ocena jakości życia pacjentów. Jednocześnie zgodnie z

opisem oryginalnego modelu w ramach tego badania zbierano za pomocą kwestionariusza EQ-5D dane o jakości życia chorych. Na tej podstawie oraz z wykorzystaniem brytyjskich norm użyteczności określono przez autorów oryginalnego modelu algorytm pozwalający na wyznaczenie bazowej wartości użyteczności stanu zdrowia oraz wartości jej spadku w przypadku wystąpienia zdarzeń uwzględnionych w modelu. Dane z modelu oryginalnego dostosowano do warunków polskich przy zastosowaniu norm użyteczności z publikacji Golicki 2010 [10]. Szczegółowe dane znajdują się w rozdz. 3.4.1.

Ponadto zgodnie z wytycznymi AOTMiT [7] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA [5] przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Medline. Szczegółowa strategia wraz z opisem przeszukania i charakterystyką włączonych do przeglądu badań znajduje się w aneksie A.1.2. W rozdziale 3.4.2 przedstawiono podsumowanie przeszukania oraz opisano wartości użyteczności przyjęto do obliczeń modelu.

3.4.1. COMPASS EQ-5D

W założeniu badania COMPASS kwestionariusz EQ-5D miał być wypełniany przez pacjentów biorących udział w badaniu podczas wizyty randomizacyjnej (opcjonalnie podczas wizyty kwalifikującej do badania lub w przypadku chorych po zabiegu PCI w pierwszym miesiącu od jego wykonania), podczas wizyty na koniec drugiego roku badania oraz podczas ostatniej wizyty kontrolnej. Finalnie, w celu zebrania większej ilości danych pacjenci uzupełniali również kwestionariusz podczas wizyt w 1., 6., 12., 18. i 30. miesiącu badania (w każdej z nich brało udział co najmniej 500 pacjentów).

Wypełniano kwestionariusz w wersji 3-poziomowej. Na podstawie uzyskanych odpowiedzi wyznaczono bazowe wartości użyteczności dla kohorty uwzględnionej w modelu oraz wartości wskazujące zmianę użyteczności bazowej dla zdefiniowanych zmiennych zero-jedynkowych (tj. 1, gdy zdarzenie miało miejsce lub 0, gdy zdarzenie nie miało miejsca). Do zmiennych zaliczono stany zdrowia uwzględnione w modelu, a także inne czynniki, takie jak wiek oraz płeć.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o liczbie wypełnionych kwestionariuszy przez pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia. Przykładowo, z poniższej tabeli wynika, że 41 pacjentów, u których pomiędzy 3 a 6 miesiącem wystąpił zawał serca, udzieliło odpowiedzi na temat jakości życia w stanie zdrowia *faza ostra MI*.

Tabela 15.
Liczba uzyskanych kwestionariuszy EQ-5D w badaniu COMPASS

Zmienna / stan zdrowia	Czas wizyty						
	1 miesiąc	6 miesięcy	12 miesięcy	18 miesięcy	24 miesiące	30 miesięcy	Ostatnia wizyta
Faza ostra MI	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Stan po MI	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Zmienna / stan zdrowia	Czas wizyty						
	1 miesiąc	6 miesięcy	12 miesięcy	18 miesięcy	24 miesiące	30 miesięcy	Ostatnia wizyta
Faza ostra IS	■	■	■	■	■	■	■
Stan po IS	■	■	■	■	■	■	■
Faza ostra ICH	■	■	■	■	■	■	■
Stan po ICH	■	■	■	■	■	■	■
Przebyta amputacja mniejsza	■	■	■	■	■	■	■
Przebyta poważna amputacja	■	■	■	■	■	■	■
Ostre niedokrwienie kończyn ^a	■	■	■	■	■	■	■
ŻChZZ ^a	■	■	■	■	■	■	■
Przewlekłe niedokrwienie kończyn	■	■	■	■	■	■	■
poważne krwawienie pozaczaszkowe	■	■	■	■	■	■	■

a) w ciągu ostatnich 3 miesięcy

W poniższej tabeli przedstawiono wartości wyjściowych użyteczności stanu zdrowia uzyskane w populacji docelowej analizy (CAD + IRF + MI) oraz wyniki algorytmu określającego spadek użyteczności w związku z występowaniem zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym.

Tabela 16.
Użyteczności dla stanów zdrowia / zdarzeń uwzględnionych w modelu na podstawie COMPASS

Zmienna / efekt	EQ-5D	
	Normy polskie [21]	Normy UK [4]
Wolny od zdarzeń, CAD + IFR + MI	■	■
Faza ostra MI	■	■
Stan po MI	■	■
Faza ostra IS	■	■
Stan po IS	■	■
Faza ostra ICH	■	■
Stan po ICH	■	■
Ostre niedokrwienie kończyn	■	■
Przebywa amputacja mniejsza	■	■
Przebyta poważna amputacja	■	■
Poważne krwawienie pozaczaszkowe	■	■
ŻChZZ	■	■

3.4.2. Systematyczne przeszukanie

Wprowadzenie

W żadnym z odnalezionych badań nie odnaleziono pełnego zestawu danych, który mógłby zostać wykorzystany w obliczeniach analizy. Dane z odnalezionych badań dotyczą najczęściej wyłącznie występowania zdarzeń głównych lub pojedynczych stanów zdrowia. Dodatkowym ograniczeniem związanym z ich wykorzystaniem jest stosowanie różnych metod pomiaru użyteczności pomiędzy badaniami.

Użyteczności dla zdarzeń głównych

Po analizie danych z badań, w których znajdowały się dane dla użyteczności związanych ze zdarzeniami głównymi, do przeglądu włączono finalnie 2 badania, których szczegółowa charakterystyka przedstawiona została w aneksie (rozdz. A.1.2).

Na podstawie danych z badań włączonych do przeglądu, możliwe było zróżnicowanie użyteczności stanu zdrowia w stanie 'po fazie ostrej' dla czterech jego stanów przejściowych. Szczegółowe wartości uzyskane na podstawie danych z badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Użyteczności dla stanów zdrowia związane ze zdarzeniami głównymi na podstawie danych z odnalezionych badań

Stan zdrowia	MI	IS	ICH	Czas od zdarzenia w badaniach
Faza ostra	0,690	0,640	0,560	1 miesiąc
Po fazie ostrej 3–6 miesięcy	0,702	0,700	0,650	6 miesięcy
Po fazie ostrej 6–9 miesięcy	0,702	0,700	0,650	6 miesięcy
Po fazie ostrej 9–12 miesięcy	0,708	0,700	0,670	12 miesięcy
Po fazie ostrej > 12 miesięcy	0,699	0,665	0,800	Średnia z punktów > 12 miesięcy
Źródło danych	Pockett 2018 [22]	Luengo-Fernandez 2013 [23]		-

Użyteczności dla zdarzeń dodatkowych

Po analizie danych z badań, w których znajdowały się dane dla użyteczności związanych ze zdarzeniami dodatkowymi, uznano, że ich implementacja do modelu wiązałaby się z wieloma ograniczeniami. W szczególności w większości z nich raportowane były wyłącznie użyteczności dla samych zdarzeń, brak jest natomiast wyjściowych wartości użyteczności. W ramach struktury danych wejściowych dla zdarzeń dodatkowych w modelu należy przyjąć odpowiedni spadek użyteczności. Wyznaczenie go na podstawie takich danych byłoby mało wiarygodne. Dodatkowo w pojedynczych badaniach raportowane były wyniki dla pojedynczych zdarzeń. Określenie pełnego zestawu spadku użyteczności wymagałoby kumulacji danych z kilku badań, w których wykorzystywano różne metody.

To również wpływałoby negatywnie na wiarygodność obliczeń. Z tego powodu finalnie zdecydowano się na niewłączenie do przeprowadzonego przeglądu takich badań.

3.4.3. Podsumowanie

Jak wcześniej wspomniano, zgodnie ze strukturą danych na arkuszu '*Utilities*' na potrzeby obliczeń konieczne jest przyjęcie wartości użyteczności dla wyjściowej populacji oraz dla zdarzeń głównych. W przypadku zdarzeń dodatkowych przyjmuje się spadki użyteczności na czas trwania zdarzenia.

W scenariuszu podstawowym analizy zdecydowano się na uwzględnienie wartości użyteczności uzyskane na podstawie badania COMPASS z wykorzystaniem polskich norm użyteczności. Wartości te, choć nie zostały uzyskane w ramach badania w warunkach polskich, to spośród dostępnych źródeł danych pozwalają na możliwie najlepsze określenie użyteczności stanów zdrowia, jakie będą odpowiadać warunkom polskim. Ponadto za wykorzystaniem użyteczności uzyskanych na podstawie wyników badania COMPASS przemawia niska jakość danych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania.

W celu zbadania wpływu na wyniki analizy alternatywnych wartości użyteczności, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości użyteczności uzyskanych na podstawie:

- badania COMPASS z uwzględnieniem brytyjskich norm użyteczności (scenariusz 7a),
- użyteczności dla zdarzeń głównych na podstawie danych z badań Pockett 2018 [22] oraz Luengo-Fernandez 2013 [23] (scenariusz 7b),
 - w wariancie tym przyjęto użyteczność dla stanu '*brak zdarzeń*' jak w scenariuszu 7a, w celu wykorzystania wartości EQ-5D uzyskanych za pomocą norm UK dla stanów w modelu.
- braku spadku użyteczności dla zdarzeń dodatkowych (scenariusz 7c):
 - jak opisano wcześniej badania odnalezione w ramach systematycznego przeszukania nie pozwoliły na wiarygodne określenie spadków użyteczności i finalnie nie zostały włączone do przeglądu systematycznego,
 - przyjęcie scenariusza alternatywnego z uwzględnieniem braku zmiany użyteczności dla tych zdarzeń pozwoli na stwierdzenie, czy ewentualny wpływ zmiany danych wejściowych na końcowe wyniki analizy będzie istotny.

Finalne zestawienie wartości użyteczności wykorzystanych we wszystkich scenariuszach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Wartości użyteczności stanów zdrowia w obliczeniach analizy

Stan zdrowia	Analiza podstawowa	Scenariusz 7a	Scenariusz 7b	Scenariusz 7c
Stan wyjściowy i zdarzenia główne (wartości użyteczności)				
Brak zdarzeń głównych	■	■	0,812	■
MI faza ostra	■	■	0,690	■
MI po fazie ostrej	■	■	0,702 / 0,702 / 0,708 / 0,699 ^c	■
IS faza ostra	■	■	0,640	■
IS po fazie ostrej	■	■	0,700 / 0,700 / 0,700 / 0,665 ^c	■
ICH faza ostra	■	■	0,560	■
ICH po fazie ostrej	■	■	0,650 / 0,650 / 0,670 / 0,800 ^c	■
Zdarzenia dodatkowe (spadki użyteczności)				
Niedokrwienie kończyn ^a	■	■	■	0,000
Mniejsza amputacja ^b	■	■	■	0,000
Poważna amputacja ^b	■	■	■	0,000
Poważne krwawienie pozaczaszkowe ^a	■	■	■	0,000
ŻChZZ ^a	■	■	■	0,000

a) spadek użyteczności przez jeden cykl modelu (3 miesiące); b) spadek użyteczności do końca życia pacjenta; c) 3-6 miesięcy, 6-9 miesięcy, 9-12 miesięcy, > 12 miesięcy

Dane w zakresie użyteczności stanów zdrowia pochodzące zarówno z badania COMPASS, jak i z badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania, nie pozwalają na określenie wartości użyteczności dla stanów zdrowia w modelu określonych poprzez wystąpienie dwóch zdarzeń głównych w modelu (rozdz. 4.1, np. dla stanu MI + IS). Z tego względu w analizie przyjęto następujące założenia:

- w analizie podstawowej przyjęto niższą z wartości użyteczności spośród użyteczności dla dwóch zdarzeń, jakie miały miejsce,
- w analizie wrażliwości testowano następujące założenia:
 - wartość użyteczności przyjmowano dla zdarzenia, które miało miejsce jako drugie w danym cyklu (scenariusz 8a),
 - wartość użyteczności przyjmowano jako iloczyn użyteczności dwóch zdarzeń głównych, które miały miejsce (scenariusz 8b).

Opisane powyżej założenia są takie same, jak przyjęto w oryginalnym modelu. Biorąc pod uwagę dane dotyczące skuteczności można stwierdzić, że w analizie podstawowej przyjęte założenie ma charakter konserwatywny.

3.5. Koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (RVX, ASA),
- koszty leczenia zdarzeń głównych (w tym zakończonych zgonem) oraz zdarzeń dodatkowych.

3.5.1. Koszty leków

Rywaroksaban (Xarelto®)

Koszt preparatu Xarelto® obliczono na podstawie informacji od Zamawiającego. W analizie podstawowej założono, że nowe opakowanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg, [REDACTED] [REDACTED] będzie finansowane w nowej odrębnej grupie limitowej, zaś poziom odpłatności zostanie wyznaczony dla limitowej dawki dobowej równej 5 mg.

Szczegółowe uzasadnienie dla takiego założenia przedstawiono w analizie wpływu na budżet [6]. W poniższej tabeli znajduje się oszacowany koszt preparatu Xarelto® 2,5 mg na podstawie informacji otrzymanych od Zamawiającego oraz po uwzględnieniu wcześniej wymienionych założeń.

[REDACTED]

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

Na podstawie opinii Rady Przejrzystości nr 264/2017 z dnia 28 sierpnia 2017 r. [24] rekomenduje się utworzenie odrębnej grupy limitowej dla leków zawierających substancje czynne: apiksaban, dabigatran oraz rywaroksaban, pod warunkiem obniżenia ceny leków refundowanych do wartości za DDD produktu o najniższej cenie za DDD w dotychczasowej grupie limitowej (tj. 22.0). W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 9) przeprowadzono obliczenia, w których założono, że nowe opakowanie Xarelto® w dawce 2,5 mg byłoby finansowane w ramach grupy limitowej dla leków zawierających substancje czynne: apiksaban, dabigatran oraz rywaroksaban. Podejście to jest zgodne z zastosowanym w opracowanej analizie wpływu na budżet [6].

[REDACTED]

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

Kwas acetylosalicylowy

ASA nie należy do leków refundowanych w Polsce oraz jest sprzedawany dla pacjentów jako lek bez recepty (tzw. OTC, *over-the-counter drug*). Ceny preparatów zawierających kwas acetylosalicylowy, które są w sprzedaży w Polsce, pozyskano z danych z witryny Indeks Leków Medycyna Praktyczna (indeks.mp.pl [11]) w dniu 8 lutego 2019.

W poniższej tabeli przedstawiono wyznaczony średni koszt za mg leku oraz koszt dawki dobowej. Szczegółowe informacje o poszczególnych preparatach (dawka, zawartość opakowania, cena) znajdują się w aneksie A.2.

Tabela 21.
Koszt ASA w analizie ekonomicznej

Preparat	Koszt za mg	Dawka dobową	Cena za dawkę
ASA	0,0026 zł	100 mg	0,2584 zł

Ze względu na brak finansowania ASA ze środków publicznych w Polsce, koszt związany z jego stosowaniem pokrywany jest w całości przez pacjenta.

Klopidogrel (CLO)

Na potrzeby jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości (rozdz. 3.3.2) obliczono kwartalny koszt terapii DAPT, stosowanej w tym scenariuszu przez pacjentów po przebytym MI.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. [20] produkty lecznicze Agregex, Areplex, Clopdux, Clopidogrel Apotex, Clopidogrel Bluefish, Clopidogrel Genoptim, Clopidogrel KRKA, Grepid, Pegorel, Plavocorin, Vixam i Zylit są refundowane w ramach katalogu leków dostępnych w aptece na receptę (załącznik A do obwieszczenia MZ). Koszty jednostkowe leków zaprezentowano w aneksie (A.2.2).

W analizie uwzględniono średni koszt 1 mg CLO oszacowano jako średni koszt ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych opakowań za okres XI.2017 – X.2018 r. [25]

Tabela 22.
Koszt CLO w analizie ekonomicznej

Substancja	NFZ	NFZ + pacjent
Klopidogrel	0,0084 zł	0,0143 zł

Dawka dobową CLO wynosi 75 mg. Koszt kwartalny ($1/4 \cdot 365$ dni) jest zatem równy 57,56 zł z perspektywy NFZ oraz 98,09 zł z perspektywy wspólnej.

3.5.2. Koszty zdarzeń

W analizie przyjęto, że w przypadku wystąpienia jednego z trzech zdarzeń głównych koszty związane z ich leczeniem występują w całym horyzoncie czasowym. W 'fazie ostrej' tych zdarzeń (0–3 miesiące od wystąpienia) ponoszone są główne koszty związane z hospitalizacją pacjenta oraz rehabilitacją. W długim okresie część pacjentów kontynuuje rehabilitację oraz znajduje się pod opieką lekarzy specjalistów (kardiolog, neurolog). W przypadku zdarzeń dodatkowych przyjęto, że wszystkie koszty związane z ich leczeniem kumulują się w cyklu, w którym dane zdarzenie miało miejsce. Ze względu na charakter uwzględnionych w modelu zdarzeń przyjęto, że wystąpienie każdego z nich w pierwszej kolejności związane jest z hospitalizacją pacjenta.

Koszt poszczególnych hospitalizacji obliczono na podstawie statystyk JGP raportowanych NFZ [12], gdzie prezentowane są m.in. dane o średnim koszcie hospitalizacji, liczbie hospitalizacji wraz z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10 oraz o liczbie hospitalizacji zakończonych zgonem. W obliczeniach wykorzystano dane ze statystyk za rok 2016, ponieważ dane za rok 2017 nie przedstawiają informacji w zakresie kosztu hospitalizacji.

Ponadto na potrzeby analizy konieczne było wyznaczenie kosztu w przypadku zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV).

3.5.2.1. Zdarzenia główne

Na koszt związany z leczeniem MI, IS oraz ICH składają się:

- hospitalizacja pacjenta,
- rehabilitacja,
- wizyty ambulatoryjne.

Nie uwzględniono kosztów farmakoterapii stosowanej w ramach profilaktyki wtórnej, gdyż koszt ten zawiera się w koszcie profilaktyki stosowanych za pomocą ocenianych interwencji.

Na długoterminowy koszt leczenia składają się również koszty kolejnych hospitalizacji. W analizie podstawowej nie zostały one uwzględnione, bo część z nich może zawierać się w hospitalizacjach związanych z występowaniem kolejnych zdarzeń w modelu. Koszt kolejnych hospitalizacji uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Zawał serca

Hospitalizacja

Hospitalizacja pacjenta z rozpoznaniem zawału serca może być rozliczona, w zależności od charakteru epizodu oraz zastosowanych procedur, w ramach jednej z kilku różnych grup JGP. Po

przeanalizowaniu szczegółowych danych ze statystyk JGP za rok 2016 zidentyfikowano 14 grup, w ramach których rozliczono hospitalizacje za pomocą rozpoznania ICD-10 I21 lub I22.

Tabela 23.
Statystyki JGP dotyczące powikłań kardiologicznych – liczba i wartość hospitalizacji

Grupa JGP	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji		Wartość hospitalizacji	Hospitalizacje zakończone zgonem
		Ogółem	ICD-10 I21-I22		
E04	Pomostowanie naczyń wieńcowych z plastyką	294	294	45 113,13 zł	21
E06	Pomostowanie naczyń wieńcowych < 70 r.ż. bez pw	3 329	3 233	23 356,29 zł	42
E07	Pomostowanie naczyń wieńcowych > 75 r.ż. i > 16 dni	249	239	34 739,56 zł	19
E10	OZW - diagnostyka inwazyjna *	29 254	28 904	4 588,01 zł	480
E11	OZW - leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni *	4 207	4 199	16 704,13 zł	82
E12	OZW - leczenie inwazyjne złożone *	67 219	67 105	13 268,24 zł	2435
E13	OZW - leczenie inwazyjne > 3 dni *	5 182	5 172	12 376,46 zł	150
E14	OZW - leczenie inwazyjne < 4 dni *	2 269	2 263	9 290,79 zł	483
E16	OZW > 69 r.ż. lub z pw	8 936	8 758	2 808,89 zł	707
E17	OZW < 70 r.ż.	4 821	4 746	1 797,72 zł	82
E18	OZW bez uniesienia ST	8 071	8 071	1 785,88 zł	814
E19	OZW - leczenie z zastosowaniem leku [...]	14	14	6 795,37 zł	3
E20	Angioplastyka wieńcowa z implantacją [...]	12 438	11 778	13 680,83 zł	167
E22	Przełskórne walwuloplastyki > 17 r.ż.	329	286	27 949,12 zł	29

Na podstawie powyższych danych obliczono, że średni (ważony liczbą hospitalizacji ICD-10 I21-I22) koszt hospitalizacji związanej z zawałem serca wynosi 10 478,30 zł i jest on przypisany do zdarzeń, które nie zakończyły się zgonem. W przypadku zawałów serca zakończonych zgonem średni koszt (ważony liczbą hospitalizacji zakończonych zgonem) zdarzenia jest równy 9 342,60 zł.

Opieka ambulatoryjna

Z danych przedstawionych w raporcie *Opieka kompleksowa po zawałe mięśnia sercowego* opracowanego przez AOTMiT [26] wynika, że średnia roczna liczba wizyt w AOS pacjentów po zawałe serca wynosi 1,7 wizyty, której koszt można przyjąć na poziomie porady W17 wycenianej na 100 zł.

Tabela 24.
Koszt opieki ambulatoryjnej pacjenta po zawałe serca

Parametr	Wartość
Średnia liczba wizyt w AOS pacjentów po zawałe w ciągu 12 msc	1,7
Koszt 1 wizyty przyjęto na poziomie porady W17	100 zł
Średni koszt wizyty w AOS na pacjenta na kwartał	42,50 zł

Rehabilitacja

Koszt rehabilitacji pacjentów po zawale serca oszacowano na podstawie danych przedstawionych w raporcie *Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego* opracowanego przez AOTMiT [26] na poziomie 3 209,51 zł. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Koszt rehabilitacji pacjenta po zawale serca

Rehabilitacja	Odsetek	Średni koszt
Stacjonarnie	76,60%	3 696,00 zł
Ambulatoryjnie	23,40%	1 617,00 zł
Średni koszt rehabilitacji ogółem	x	3 209,51 zł

Zgodnie z danymi w analizowanym opracowaniu nie wszyscy pacjenci po zawale serca stosują rehabilitację i dotyczy ona 23% wszystkich osób, u których epizod MI nie zakończy się zgonem. Tym samym koszt rehabilitacji dla wszystkich osób po zawale serca jest równy 738,19 zł.

Dodatkowe hospitalizacje po zawale serca

Jak wynika z publikacji Gierlotka 2015 [27] w długim okresie pacjenci po przebytych zawale serca narażeni są na zwiększone ryzyko kolejnych hospitalizacji. W niniejszym modelu każde ze zdarzeń wiąże się z hospitalizacją. Dlatego też w wariancie podstawowym analizy, zdecydowano się na nieuwzględnianie kosztów ewentualnych dodatkowych hospitalizacji, żeby nie przeszacować kosztów długoterminowych związanych z zawałem serca.

W ramach analizy wrażliwości zdecydowano się uwzględnić scenariusz uwzględniający koszt dodatkowych hospitalizacji po zawale serca z wyłączeniem hospitalizacji związanej z rehabilitacją kardiologiczną, zawałem serca i udarem mózgu (których koszt naliczany jest przy okazji wystąpienia MI, IS i ICH w modelu).

Na podstawie danych z publikacji Gierlotka 2015 dotyczących odsetka pacjentów ponownie hospitalizowanych w ciągu roku po przebytych zawale serca (z wyłączeniem hospitalizacji związanej z rehabilitacją kardiologiczną, zawałem serca i udarem mózgu) oraz statystyk JGP za 2016 rok oszacowano średni koszt dodatkowych hospitalizacji.

Tabela 26.
Przyjęcia do szpitala w ciągu roku po zawale serca i ich koszt

Przyczyna hospitalizacji	%	ICD-10	Średnia wycena JGP [pkt]	Cena pkt. [zł]	Koszt jednostkowy [zł]	Koszt na kwartał [zł]
Serc-nacz.	39,5%	I00-I99	91,74	52	4 770,71	471,11
Stabilna dusznica	26,5%	I20	85,90		4 466,61	295,91

Przyczyna hospitalizacji	%	ICD-10	Średnia wycena JGP [pkt]	Cena pkt. [zł]	Koszt jednostkowy [zł]	Koszt na kwartał [zł]
Inne nie serc.-nacz.	19,2%	wszystkie oprócz I00-I99	137,40		7 144,81	342,95
Ostre zespoły wieńcowe ogółem	12,1%	I20-I24	160,24		8 332,55	252,06
Niewydolność serca	7,9%	I50	73,38		3 815,88	75,36
Niestabilna dusznica	6,8%	I20.0	158,46		8 240,14	140,08
Migotanie przedsionków	1,8%	I48	62,65		3 257,79	14,66
Cukrzyca	1,5%	E10-E14	289,10		15 033,27	56,37
Zatrzymanie akcji serca; migotanie komór/częstoskurcz komorowy	2,0%	I46; I49; I47	160,61		8 351,49	41,76
Anemia	0,6%	D50-D64	51,33		2 669,16	4,00
Średni koszt na kwartał						320,86

Dla każdego typu hospitalizacji przyporządkowano grupy JGP z katalogu E (choroby serca) odpowiadające przypisanym kodom ICD-10. Oszacowano średnią wycenę punktową dla poszczególnych rodzajów hospitalizacji (jako średnią z wycen punktowych wybranych grup JGP ważoną liczbą hospitalizacji).

Średni koszt na kwartał wyznaczono jako średnią ważoną kosztów na kwartał wszystkich rodzajów hospitalizacji wymienionych w Tabeli 26 (jako wagi przyjęto odsetek wystąpienia hospitalizacji z danej przyczyny).

Podsumowanie

W poniższej tabeli znajduje się podsumowanie obliczeń w zakresie kosztów leczenia zawałów serca w niniejszej analizie. Koszt ten jest taki sam z obu uwzględnionych perspektyw.

Tabela 27.
Koszt związany z zawałem serca – dane w analizie ekonomicznej

Kategoria	Zawał serca (niezakończony zgonem)		Zawał serca zakończony zgonem
	0–3 miesiące	> 3 miesiące	
Perspektywa NFZ			
Hospitalizacja	10 478,30 zł	0 zł	-
Hospitalizacja inne	0 zł ^a	0 zł ^a	-
Rehabilitacja	738,19 zł	0 zł	-
AOS	42,50 zł	42,50 zł	-
Razem	11 258,99 zł	42,50 zł	9 342,60 zł

Kategoria	Zawał serca (niezakończony zgonem)		Zawał serca zakończony zgonem
	0–3 miesiące	> 3 miesięcy	
Perspektywa NFZ + pacjent			
Hospitalizacja	10 478,30 zł	0 zł	-
Hospitalizacja inne	0 zł ^a	0 zł ^a	-
Rehabilitacja	738,19 zł	0 zł	-
AOS	42,50 zł	42,50 zł	-
Razem	11 258,99 zł	42,50 zł	9 342,60 zł

a) koszt uwzględniony w ramach analizy wrażliwości

Udary mózgu (niedokrwienny lub krwotoczny)

Hospitalizacja

Hospitalizacja pacjenta z rozpoznaniem udaru może być rozliczona w ramach jednej z czterech grup JGP. Szczegółowe dane dla tych grup przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Statystyki JGP dotyczące udarów – liczba i wartość hospitalizacji

Grupa JGP	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji	Hospitalizacje zakończone zgonem
A48	Kompleksowe leczenie udarów mózgu [...]	48 307	9 007,18 zł	2 486
A49	Udar mózgu - leczenie > 3 dni	17 549	4 578,37 zł	2 819
A50	Udar mózgu - leczenie	11 921	3 524,52 zł	7 105
A51	Udar mózgu - leczenie trombolityczne [...]	7 568	13 152,17 zł	415

W celu wyznaczenia kosztu osobno dla udarów niedokrwiennych oraz krwotocznych przeanalizowano dane w zakresie liczby hospitalizacji z poszczególnym rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10. Przyjęto założenie, że rozpoznania wg kodów I60 (krwotok podpajęczynówkowy) oraz I61 (krwotok mózgowy) dotyczą udarów krwotocznych, zaś rozpoznania wg kodów I63 (zawał mózgu) oraz I64 (udar, nie określony jako krwotoczny lub zawałowy) dotyczą udarów niedokrwiennych. Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 29.
Statystyki JGP dotyczące udarów – rozpoznania ICD-10

Rozpoznanie	A48	A49	A50	A51	Razem
I60.9	-	-	205	-	205
I61.0	1 947	498	992	-	3 437
I61.1	490	-	207	-	697
I61.2	-	-	325	-	325

Rozpoznanie	A48	A49	A50	A51	Razem
I61.4	-	-	152	-	152
I61.5	-	-	139	-	139
I61.6	-	-	345	-	345
I61.8	-	-	288	-	288
I61.9	-	-	446	-	446
I63.0	893	212	-	336	1 441
I63.1	-	-	-	211	211
I63.2	1 571	448	-	-	2 019
I63.3	11 254	3 348	1 501	3 813	19 916
I63.4	7 223	1 240	899	3 208	12 570
I63.5	6 655	2 669	1 031	-	10 355
I63.8	5 822	2 203	965	-	8 990
I63.9	9 372	5 075	2 578	-	17 025
I64	-	743	721	-	1 464

Łączna liczba hospitalizacji wg rozpoznań jest niższa od łącznej liczby hospitalizacji w danej grupie, co najprawdopodobniej wynika ze sposobu raportowania danych

Na podstawie powyższych danych obliczono, że odsetek hospitalizacji ze względu na udar niedokrwienny wśród udarów ogółem jest równy 95% w grupie A48, 97% w grupie A49, 71% w grupie A50 oraz 100% w grupie A51.

Tabela 30.
Statystyki JGP dotyczące udarów – typu udarów

JGP	Hospitalizacje bez zgonu, w tym:		zakończone zgonem
	udar krwotoczny	udar niedokrwienny	
A48	2 469	43 352	2 486
A49	446	14 284	2 819
A50	1 383	3 433	7 105
A51	0	7 153	415

Tym samym obliczono, że średni koszt hospitalizacji związanej z udarem niezakończonym zgonem wynosi 8 328,60 zł dla udaru niedokrwiennego, 6 873,49 zł dla udaru krwotocznego oraz 5 130,46 zł dla udaru zakończonym zgonem (bez względu na rodzaj).

Tabela 31.
Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem udaru mózgu – dane w analizie ekonomicznej

Kategoria	Rodzaj udaru		
	Niedokrwienny ^a	Krwotoczny ^a	Zakończony zgonem
Koszt hospitalizacji	8 238,60 zł	6 783,49 zł	5 130,46 zł

a) niezakończony zgonem

Opieka ambulatoryjna

Z danych pochodzących ze śląskiego rejestru udarów (Gierlotka 2018 [28]) wynika, że w roku 2014 49,3% pacjentów poudarowych korzystało z opieki neurologicznej oraz że średnia roczna liczba wizyt takich pacjentów wynosiła 3 wizyty. Oznacza to, że przeciętny pacjent po udarze mózgu odbywa średnio 1,48 wizyt u lekarza specjalisty w ciągu roku.

W obliczeniach analizy przyjęto, że wizyta u lekarza specjalisty (neurolog) rozliczana jest w ramach AOS jako wizyta specjalistyczna 1-go typu W11 oraz że wizyty te mają miejsce do końca horyzontu czasowego analizy / do zgonu pacjenta.

Tabela 32.
Koszt opieki ambulatoryjnej pacjenta po udarze mózgu

Parametr	Wartość
Średnia liczba wizyt w AOS pacjentów po udarze w ciągu 12 msc	1,48
Koszt 1 wizyty przyjęto na poziomie porady W11	33 zł
Średni koszt wizyty w AOS na pacjenta na kwartał	12,20 zł

Rehabilitacja

Koszt rehabilitacji pacjentów po udarze mózgu w pierwszych 3 miesiącach po wypisie oszacowano na podstawie publikacji Grochulska 2012 [29] (odsetek pacjentów ze względu na miejsce rehabilitacji). Dzienny koszt rehabilitacji na oddziale neurologicznym wyznaczono na podstawie katalogu jednorodnych grup pacjentów w stacjonarnej rehabilitacji leczniczej (średnia wyceny produktu rozliczeniowego 'Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji mózgu z chorobami współistniejącymi w szpitalu - kategoria I' i 'Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji mózgu z chorobami współistniejącymi w szpitalu - kategoria II'). Dla pozostałych koszt wyznaczono na podstawie katalogu zabiegów fizjoterapeutycznych – kinezyterapia (5.11.01.0000073) w warunkach ambulatoryjnych lub domowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Koszt kwartalny rehabilitacji pacjenta po udarze mózgu – pierwsze 3 miesiące

Rehabilitacja	Odsetek	Koszt dzienny	Liczba dni	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Oddział neurologiczny	50,7%	220	31,08*	6 838 zł	-
Przychodnia rehabilitacyjna	5,3%	25	20 ^a	500 zł	-
Prywatnie	20,0%	50 ^b	20 ^a	-	1 000 zł
Inne	1,3%	25	20 ^a	500 zł	-
Średni koszt rehabilitacji ogółem	-	-	-	3 497,72 zł	200,00 zł

*liczba dni na podstawie publikacji Opara 2012; a) dwa 10-dniowe cykle (założenie); b) pomimo że koszt ponoszony przez pacjenta, jego wycenę przyjęto jak dla świadczenia w ramach katalogu NFZ (5.11.01.0000073), rozliczone w warunkach domowych

Koszt rehabilitacji pacjentów po udarze mózgu w kolejnych miesiącach oszacowano na podstawie publikacji Skibicka 2010 [30] (odsetek pacjentów ze względu na miejsce rehabilitacji).

Tabela 34.
Koszt kwartalny rehabilitacji pacjenta po udarze mózgu –powyżej 3 miesięcy

Rehabilitacja	Odsetek	Koszt dzienny	Liczba dni	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Oddział rehabilitacji	0,6%	220	31,08*	6 838 zł	-
Przychodnia rehabilitacyjna	13,8%	25	10	250 zł	-
Dom opieki	2,7%	-	-	-	1 950 zł**
AOS prywatnie	10,4%	50	10	-	500 zł
AOS publicznie	6,3%	25	10	250 zł	-
Średni koszt rehabilitacji ogółem	-	-	-	88,24 zł	103,68 zł

*liczba dni na podstawie publikacji Opara 2012

** <http://elderis.pl/cennik/> (turnus rehabilitacyjny po udarze mózgu 14 dni)

Dodatkowe hospitalizacje po udarze mózgu

Jak wynika z publikacji Gierlotka 2018 [28] w długim okresie pacjenci po przebytych zawałach serca narażeni są na zwiększone ryzyko kolejnych hospitalizacji. W niniejszym modelu każde ze zdarzeń wiąże się z hospitalizacją. Dlatego też w wariacie podstawowym analizy, zdecydowano się na nieuwzględnianie kosztów ewentualnych dodatkowych hospitalizacji, żeby nie przeszacować kosztów długoterminowych związanych z udarem.

W ramach analizy wrażliwości zdecydowano się przetestować scenariusz uwzględniający koszt dodatkowych hospitalizacji po udarze mózgu (z wyłączeniem hospitalizacji związanej z rehabilitacją kardiologiczną, zawałem serca i udarem mózgu).

Na podstawie danych z publikacji Gierlotka 2018 [28] dotyczących odsetka pacjentów ponownie hospitalizowanych w okresie 12 miesięcy po przebytych udarach mózgu (z wyłączeniem hospitalizacji związanej z ostrym udarem, udarem krwotocznym oraz udarem niedokrwiennym których koszt naliczany jest przy okazji wystąpienia MI, IS i ICH w modelu) oraz statystyk JGP za 2016 rok oszacowano średni koszt dodatkowych hospitalizacji.

Tabela 35.
Przyjęcia do szpitala w ciągu roku po udarze mózgu i ich koszt

Przyczyna hospitalizacji	%	ICD-10	Średnia wycena JGP [pkt]	Cena pkt. [zł]	Koszt jednostkowy [zł]	Koszt na kwartał [zł]
Z dowolnego powodu	54,1%	Wszystkie w katalogu A	73,80	52	3 837,56	519,03
Choroby układu krążenia	36,4%	I00-I99	112,24		5 836,70	531,14

Przyczyna hospitalizacji	%	ICD-10	Średnia wycena JGP [pkt]	Cena pkt. [zł]	Koszt jednostkowy [zł]	Koszt na kwartał [zł]
Następstwa choroby naczyniowej mózgu	16,6%	I69	54,90		2 854,88	118,48
Średni koszt na kwartał						401,89

Dla każdego typu hospitalizacji przyporządkowano grupy JGP z katalogu A (choroby układu nerwowego) odpowiadające przypisanym ICD 10. Oszacowano średnią wycenę punktową dla poszczególnych rodzajów hospitalizacji (jako średnią z wycen punktowych wybranych grup JGP ważoną liczbą hospitalizacji).

Średni koszt na cykl wyznaczono jako średnią ważoną kosztów na cykl hospitalizacji z powodu choroby układu krążenia i następstw choroby naczyniowej mózgu (jako wagi przyjęto odsetek wystąpienia hospitalizacji z danej przyczyny).

Podsumowanie

W poniższej tabeli znajduje się podsumowanie obliczeń w zakresie kosztów leczenia udarów w niniejszej analizie.

Tabela 36.
Koszt związany z udarem mózgu – dane w analizie podstawowej

Kategoria	IS ^a		ICH ^a		Udar zakończony zgonem
	0–3 miesiące	> 3 miesiące	0–3 miesiące	> 3 miesiące	
Perspektywa NFZ					
Hospitalizacja	8 238,60 zł	0 zł	6 783,49 zł	0 zł	-
Hospitalizacja inne ^b	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	-
Rehabilitacja	3 497,72 zł	88,24 zł	3 497,72 zł	88,24 zł	-
AOS	12,20 zł	12,20 zł	12,20 zł	12,20 zł	-
Razem	11 748,52 zł	100,44 zł	10 293,41 zł	100,44 zł	5 130,46 zł
Perspektywa NFZ + pacjent					
Hospitalizacja	8 238,60 zł	0 zł	6 783,49 zł	0 zł	-
Hospitalizacja inne ^b	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł	-
Rehabilitacja	3 697,72 zł	191,91 zł	3 697,72 zł	191,91 zł	-
AOS	12,20 zł	12,20 zł	12,20 zł	12,20 zł	-
Razem	11 948,52 zł	204,12 zł	10 493,41 zł	204,12 zł	5 130,46 zł

a) niezakończone zgonem; b) koszt uwzględniony w ramach analizy wrażliwości

3.5.2.2. Zdarzenia dodatkowe

Ostre niedokrwienie kończyn

W analizie przyjęto, że w przypadku wystąpienia ostrego niedokrwienia kończyn ma miejsce hospitalizacja pacjenta, która rozliczona będzie w ramach grupy JGP Q66. Ze względu na przyjęty sposób finansowania jego leczenia koszt w całości ponoszony jest przez płatnika publicznego.

Tabela 37.
Koszt leczenia ostrego niedokrwienia kończyn na podstawie statystyki JGP

Grupa JGP	Nazwa grupy	Wartość hospitalizacji
Q66	Choroby naczyń	2 551,61 zł

Mniejsza amputacja

W analizie przyjęto, że mniejsze amputacje są rozliczane w ramach grupy JGP H72 oraz że jest to jedyny koszt ponoszony dla tego zdarzenia. Ze względu na przyjęty sposób finansowania jego leczenia koszt w całości ponoszony jest przez płatnika publicznego.

Tabela 38.
Koszt mniejszej amputacji na podstawie statystyki JGP

Grupa JGP	Nazwa grupy	Wartość hospitalizacji
H72	Mniejsze amputacje	1 484,77 zł

Poważna amputacja

W analizie przyjęto, że poważne amputacje są rozliczane w ramach grupy JGP H74. Ze względu na przyjęty sposób finansowania koszt hospitalizacji w całości ponoszony jest przez płatnika publicznego.

Tabela 39.
Koszt poważnej amputacji na podstawie statystyki JGP

Grupa JGP	Nazwa grupy	Wartość hospitalizacji
H74	Amputacje duże i rozległe	7 568,71 zł

W przypadku poważnej amputacji uwzględniono dodatkowo koszt związany z protezowaniem. W celu oszacowania kosztu wykorzystano dane zamieszczone w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 29 maja 2017 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie. Uwzględniono wycenę wyrobów medycznych wykonywanych na zamówienie po amputacji w obrębie podudzia (grupa B) lub po amputacji w obrębie uda (grupa C).

Tabela 40.
Koszt wyrobów medycznych wydawanych na zamówienie po amputacji w obrębie podudzia / uda

Wyrób medyczny	Grupa B	Grupa C
Proteza tymczasowa podudzia (B) / w obrębie uda (C)	900 zł	1 600 zł
Proteza ostateczna skorupowa podudzia z tuleją udową [...]	2 800 zł	-
Proteza ostateczna modułarna podudzia z tuleją udową [...]	4 500 zł	-
Proteza ostateczna skorupowa podudzia (B) / w obrębie uda (C)	1 800 zł	3 000 zł
Proteza ostateczna modułarna podudzia (B) / w obrębie uda (C)	3 500 zł	5 500 zł
Wymiana leja w protezie tymczasowej podudzia (B) / uda (C)	500 zł	500 zł
Wymiana leja w protezie ostatecznej podudzia / uda (C)	1 500 zł	2 000 zł

W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono danych pozwalających na określenie, jakie z wymienionych w poprzedniej tabeli wyrobów medycznych są wykorzystywane po amputacjach w grupie pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy. W związku z tym przyjęto, że koszt związany z protezowaniem jest równy sumie średnich kosztów wyrobów medycznych tymczasowych (4 wyroby, średni koszt 875 zł) oraz ostatecznych (8 wyrobów, średni koszt 3 075 zł) i wynosi 3 950 zł (w całości po stronie płatnika publicznego). W obliczeniach przyjęto, że koszt ten jest ponoszony w tym samym cyklu, w którym wystąpiło zdarzenie. Nie uwzględniono ewentualnych kosztów, które w długim okresie będą związane z ewentualną naprawą lub wymianą protez po zakończeniu okresu ich użytkowania.

Poważne krwawienie pozaczaszkowe

Jak wynika z danych z badania COMPASS, większość z poważnych krwawień pozaczaszkowych zaliczała się do krwawień żołądkowo-jelitowych. W związku z tym oraz dla uproszczenia obliczeń koszt związany z leczeniem krwawień pozaczaszkowych obliczono, jak dla krwawień żołądkowo-jelitowych. Po przeanalizowaniu grup JGP w analizie przyjęto, że hospitalizacja związana z wystąpieniem krwawień żołądkowo-jelitowych w populacji docelowej analizy może być rozliczona w ramach grupy JGP F62 lub F66. Nie uwzględniono możliwości rozliczenia tej hospitalizacji w ramach grupy JGP F61, ze względu na to, że analiza rozpoznań wg kodów ICD-10 wskazuje, że większość hospitalizacji w tej grupie wynikała z obecności wrzodów żołądka. Biorąc pod uwagę niewielką liczbę hospitalizacji rozliczonych w ramach tej grupy, wpływ na tego założenia na oszacowany koszt jest znikomy.

Szczegółowe dane dla grup F62 i F66 przedstawiono w poniższej tabeli. Na potrzeby analizy wyznaczono również koszt zgonu spowodowanego krwawieniem.

Tabela 41.
Statystyki JGP dotyczące poważnych krwawień pozaczaszkowych – liczba i wartość hospitalizacji

Grupa JGP	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji	Hospitalizacje zakończone zgonem
F62	Duże i endoskopowe lecznicze zabiegi [...]	11 580	4 717,67 zł	661
F66	Krwawienia z przewodu pokarmowego [...]	14 127	2 295,84 zł	1 649

Na podstawie powyższych danych obliczono, że średni koszt leczenia poważnego krwawienia pozaczaszkowego jest równy 3 386,78 zł oraz koszt zgonu z tej przyczyny wynosi 2 988,84 zł. Ze względu na przyjęty sposób finansowania leczenia koszt w całości ponoszony jest przez płatnika publicznego.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

ŻChZZ jest pojęciem obejmującym przypadki występowania zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej. Do metod leczenia zalicza się m.in. leczenie przeciwkrzepliwe (heparyny, doustne antykoagulanty), leczenie trombolityczne, leczenie chirurgiczne. Ponadto po wystąpieniu zdarzenia zalecane jest stosowanie profilaktyki wtórnej [31]. W niniejszej analizie przyjęto upraszczające założenie, że wystąpienie ŻChZZ będzie skutkowało jednorazową hospitalizacją pacjenta, która rozliczona będzie w ramach grupy JGP D16 lub E55. Podejście takie nie uwzględnia różnorodności w zakresie możliwych metod leczenia oraz kosztów związanych z profilaktyką wtórną. Biorąc pod uwagę częstość występowania tego zdarzenia (rozdz. 3.2.3), ewentualny wpływ takiego założenia na finalne wyniki analizy będzie znikomy.

Szczegółowe dane dla grup D16 i E55 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Statystyki JGP dotyczące ŻChZZ – liczba i wartość hospitalizacji

Grupa JGP	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
D16	Zator płucny	14 677	4 669,05 zł
E55	Zakrzepica żył głębokich	5 698	2 111,28 zł

Na podstawie powyższych danych obliczono, że średni (ważony liczbą hospitalizacji) koszt leczenia ŻChZZ jest równy 3 953,75 zł.

3.5.2.3. Koszt zdarzeń zakończonych zgonem

Jak wynika z danych przedstawionych w rozdziale 3.2.4 w modelu ekonomicznym zgon może mieć miejsce z powodu jednej z 7 przyczyn.

Koszt zgonu spowodowanego zawałem serca, udarem mózgu lub krwawieniem wewnątrzczaszkowym obliczono w poprzednich podrozdziałach. W niniejszym przedstawiono dane i założenia na podstawie których obliczono koszt zgonu z powodu HF, w trakcie procedury CV, nagłego zgonu CV lub z powodu innych przyczyn CV.

Średni koszt zgonu z powodu krwawień oszacowany jako średnia kosztu hospitalizacji zakończonej zgonem związanej z dużymi krwawieniami pozaczaszkowymi (Tabela 43) i kosztu hospitalizacji zakończonej zgonem związanej z krwawieniem wewnątrzczaszkowym (opisane w rozdziale 3.5.2.1, Tabela 31) wynosi 4 059,65 zł. Średni koszt krwawienia pozaczaszkowego zakończonego zgonem (ważony liczbą hospitalizacji zakończonych zgonem) jest równy 2 988,84 zł.

Tabela 43.
Statystyki JGP związane z dużymi krwawieniami pozaczaszkowymi – liczba i wartość hospitalizacji

Grupa JGP	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji	Hospitalizacje zakończone zgonem
F62	Duże i endoskopowe lecznicze zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego *	11 580	4 717,67 zł	661
F66	Krwawienia z przewodu pokarmowego - leczenie zachowawcze	14 127	2 295,84 zł	1 649
Średni koszt hospitalizacji związanej z dużymi krwawieniami pozaczaszkowymi zakończony zgonem				2 988,84 zł

Średni koszt zgonu z powodu HF oszacowany na podstawie statystyk JGP (jako średnia ważona liczbą hospitalizacji zakończonych zgonem) jest równy 3 626,09 zł.

Tabela 44.
Statystyki JGP związane z niewydolnością serca – liczba i wartość hospitalizacji

Grupa JGP	Nazwa grupy	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji	Hospitalizacje zakończone zgonem
E50	Ostra lub zdekompensowana niewydolność krążenia - leczenie w OINK	148	13 284,03 zł	84
E52	Zaawansowana niewydolność krążenia	18 771	5 446,41 zł	5518
E53	Niewydolność krążenia > 69 r.ż. lub z pw	138 394	3 002,28 zł	15146
E54	Niewydolność krążenia < 70 r.ż. bez pw	21 038	2 675,03 zł	1480
Średni koszt hospitalizacji z powodu HF zakończony zgonem				3 626,09 zł

Przyjęto arbitralnie, że średni koszt zgonu w trakcie procedur CV wynosi 5 130,46 zł (minimum kosztów zgonu z powodu zawału serca i udaru mózgu). Natomiast dla zgonu z powodu innych przyczyn niż CV założono, że średni koszt wynosi 3 626,09 zł (minimum kosztów zgonu z powodu zawału serca, udaru mózgu, krwawienia, HF i zgonu w trakcie procedury CV).

Według danych epidemiologicznych przedstawionych w pracy Gierlotka 2015 [27] liczba zawałów serca jest większa niż liczba hospitalizacji z tego powodu. Oznacza to, że część ze zdarzeń

zakończyła się zgonem zanim miała miejsce hospitalizacja. Prawdopodobnym jest, że taka sama zależność występuje w przypadku innych zdarzeń, które mogą być przyczyną zgonu. W przypadku zdarzenia zakończonego zgonem bez hospitalizacji, jego koszt będzie znikomy lub żaden.

Biorąc powyższe pod uwagę, w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 11) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu zerowych kosztów zdarzeń zakończonych zgonem. Pozwala to na zbadanie maksymalnego wpływu na wyniki analizy niepewności w zakresie analizowanej kategorii kosztowej.

3.5.2.4. Podsumowanie

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące kosztu leczenia zdarzeń uwzględnionych w modelu.

Tabela 45.
Koszty związane z leczeniem / występowaniem zdarzeń – dane w analizie ekonomicznej (wariant podstawowy)

Zdarzenie	0–3 miesiące		> 3 miesiące	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Zdarzenia główne				
MI	11 258,99 zł	11 258,99 zł	42,50 zł	42,50 zł
IS	11 748,52 zł	11 948,52 zł	100,44 zł	204,12 zł
ICH	10 293,41 zł	10 493,41 zł	100,44 zł	204,12 zł
Zdarzenia dodatkowe				
Ostre niedokrwienie kończyn	2 551,61 zł		-	-
Amputacja mniejsza	1 484,77 zł		-	-
Amputacja poważna	11 518,71 zł		-	-
Krwawienie pozaczaszkowe	3 386,78 zł		-	-
ŻChZZ	3 953,75 zł		-	-
Zdarzenia zakończone zgonem				
Zgon z powodu MI	9 342,60 zł		-	-
Zgon z powodu udaru	5 130,46 zł		-	-
Zgon z powodu krwawień	4 059,65 zł		-	-
Zgon z powodu HF	3 626,09 zł		-	-
Zgon procedura CV	5 130,46 zł		-	-
Nagły zgon CV	0 zł		-	-
Zgon CV z innych przyczyn	3 626,09 zł		-	-

Dane w zakresie kosztów stanów zdrowia nie dotyczą stanów zdrowia w modelu określonych poprzez wystąpienie dwóch zdarzeń głównych w modelu (rozdz. 4.1, np. dla stanu MI + IS). Z tego względu w analizie przyjęto następujące założenia:

- w analizie podstawowej przyjęto wyższy koszt spośród kosztów dwóch zdarzeń, jakie miały miejsce,
- w analizie wrażliwości testowano następujące założenia:
 - przyjmowano koszt obu zdarzeń, które miały miejsce (scenariusz 12a),
 - przyjmowano koszt zdarzenia, które wystąpiło jako drugie (scenariusz 12b).

Opisane powyżej założenia są takie same, jak przyjęto w oryginalnym modelu. Biorąc pod uwagę dane dotyczące skuteczności można stwierdzić, że w analizie podstawowej przyjęte założenie ma charakter konserwatywny.

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia

Wprowadzenie

Dostarczony przez Zamawiającego model [4] jest kohortowym modelem Markowa, w którym długość cyklu wynosi 3 miesiące oraz pozwalającym na modelowanie stanu kohorty w dożywotnim horyzoncie czasowym. W modelu uwzględniona jest korekta połowy cyklu.

Struktura modelu została przedstawiona w rozdziale 2.2.

Stany zdrowia określone jako zdarzenia główne

Zdarzenia główne stanowią najważniejsze etapy progresji choroby u pacjentów stosujących profilaktykę wtórną zdarzeń miażdżycowych o podłożu zakrzepowo-zatorowym. Dlatego też częstość ich występowania będzie mieć kluczowy wpływ na wyniki analizy w populacji docelowej analizy. Zawały serca i udary mózgu stanowią część pierwszorzędownego punktu końcowego w badaniu COMPASS. W modelu ekonomicznym udary podzielono dodatkowo na niedokrwienne oraz krwotoczne (krwawienia wewnątrzczaszkowe).

Dla każdego ze zdarzeń głównych przypisane są odpowiednie prawdopodobieństwa ich wystąpienia, wartości użyteczności oraz użyteczności oraz koszty związane z ich leczeniem.

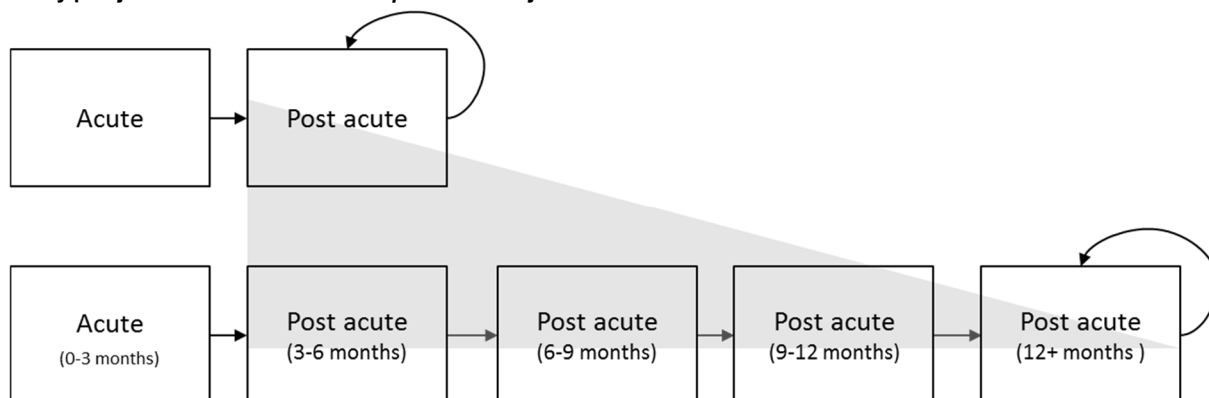
Każde ze zdarzeń głównych podzielone jest na 'fazę ostrą' (*Acute*) oraz 'po fazie ostrej' (*Post acute*).

- 'Faza ostra' zdarzeń jest kluczowa z punktu widzenia kosztów stanu zdrowia oraz zmiany użyteczności. Trwa ona jeden cykl modelu, tj. 3 miesiące.
- W stanie 'po fazie ostrej' uwzględnione są długoterminowe koszty oraz wpływ na jakość życia pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie główne.

W praktyce klinicznej możliwe jest, że prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego zdarzenia głównego zmienia się wraz z czasem od wystąpienia poprzedniego, np. wyższe/niższe ryzyko kolejnego zawału serca po 3–6 miesiącach od poprzedniego, niż po 6–9 miesiącach. W celu umożliwienia wprowadzenia takich danych w modelu dla stanu 'po fazie ostrej' zostały utworzone dodatkowe stany przejściowe w okresach: 3–6 miesięcy, 6–9 miesięcy, 9–12 miesięcy oraz 12+ miesięcy od wystąpienia pierwszego zdarzenia głównego i umożliwiono zdefiniowanie dla nich innych prawdopodobieństw przejść. Stany przejściowe pozwalają również na zróżnicowanie wartości

użyteczności stanów zdrowia. Nie różnicują natomiast kosztów leczenia zdarzeń (jedna wartość dla stanu 'po fazie ostrej').

Rysunek 2.
Stany przejściowe dla stanu zdrowia 'po fazie ostrej' w modelu



W przypadku wystąpienia drugiego zdarzenia głównego w modelu (w kolejnym cyklu lub w tym samym co pierwsze zdarzenie), tworzone są dodatkowe stany zdrowia będące kombinacją stanu zdrowia po pierwszym zdarzeniu głównym oraz drugiego z tych zdarzeń:

- *Post-acute MI + Acute MI,*
- *Post-acute MI + Acute IS,*
- *Post-acute MI + Acute ICH,*
- *Post-acute IS + Acute MI,*
- *Post-acute IS + Acute IS,*
- *Post-acute IS + Acute ICH,*
- *Post-acute ICH + Acute MI,*
- *Post-acute ICH + Acute IS,*
- *Post ICH + Acute ICH.*

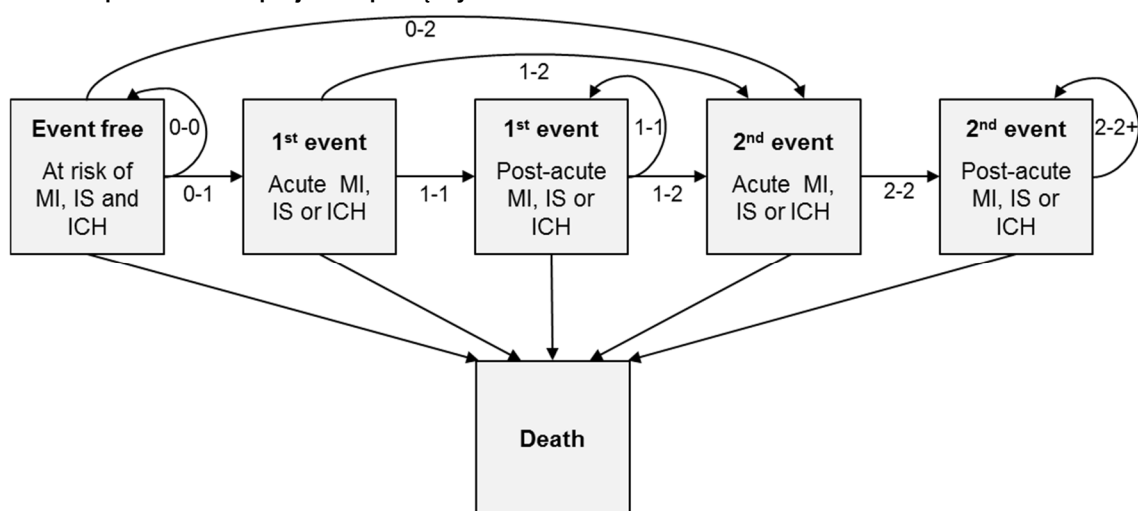
W kolejnym cyklu po drugim zdarzeniu głównym stan zdrowia pacjenta 'po fazie ostrej' stanowi jedną z poniższych kombinacji:

- *Post-acute MI + Post-acute MI,*
- *Post-acute MI + Post-acute IS,*
- *Post-acute MI + Post-acute ICH,*
- *Post-acute IS + Post-acute MI,*
- *Post-acute IS + Post-acute IS,*
- *Post-acute IS + Post-acute ICH,*
- *Post-acute ICH + Post-acute MI,*
- *Post-acute ICH + Post-acute IS,*
- *Post-acute ICH + Post-acute ICH.*

Podójście takie pozwoliło na uwzględnienie różnej metody obliczenia kosztów (suma kosztów dla dwóch stanów zdrowia lub wyższy koszt lub koszt drugiego ze zdarzeń) i wartości użyteczności (niższa z dwóch stanów lub użyteczność dla drugiego ze zdarzeń lub iloczyn użyteczności). Jak wskazują autorzy oryginalnego modelu, analogiczną metodę zastosowano w innych analizach ekonomicznych [32–36].

Na poniższym schemacie przedstawiono sposób przechodzenia między stanami zdrowia w modelu dla przyjętych zdarzeń głównych.

Rysunek 3.
Schemat przechodzenia pacjentów pomiędzy stanami zdrowia w modelu



Poniższa tabela przedstawia podsumowanie metodyki wykorzystanej w modelu dla przechodzenia pacjentów między uwzględnionymi stanami zdrowia.

Tabela 46.
Schemat przechodzenia pacjentów pomiędzy stanami zdrowia w modelu – podsumowanie

Przejście	Zdarzenia główne na początku danego cyklu	Zdarzenia główne w trakcie cyklu	Przejście między stanami zdrowia w modelu w danym cyklu
0 → 0		brak	<i>Event free → Event free</i>
0 → 1	Brak zdarzeń głównych w poprzednich cyklach	1 zdarzenie ^a	<i>Event free → 1st event, acute</i>
0 → 2		2 zdarzenia ^b	<i>Event free → 2nd event, acute</i>
1 → 1	Dokładnie jedno w poprzednim 3-miesięcznym cyklu	brak	<i>1st event, acute → 1st event, post-acute</i>
1 → 2		1 zdarzenie ^a	<i>1st event, acute → 2nd event, acute</i>
1 → 1	Dokładnie jedno w poprzednich cyklach, z wyłączeniem ostatniego cyklu	brak	<i>1st event, post-acute → 1st event, post-acute</i>
1 → 2		1 zdarzenie ^a	<i>1st event, post-acute → 2nd event, post-acute</i>
2 → 2	Dokładnie dwa, w tym co najmniej jedno z nich w poprzednim 3-miesięcznym cyklu	- ^c	<i>2nd event, acute → 2nd event, post-acute</i>
2 → 2+	Dokładnie dwa, ale żadne z nich w poprzednim 3-miesięcznym cyklu	- ^c	<i>2nd event, post-acute → 2nd event, post-acute</i>

a) MI lub IS lub ICH; b) zgodnie z metodą przedstawioną wcześniej 9 możliwych sekwencji; c) w modelu maksymalnie 2 zdarzenia główne

Stany zdrowia określone jako zdarzenia dodatkowe

Oprócz 3 zdarzeń głównych, do których zaliczono MI, IS oraz ICH, autorzy oryginalnego modelu uwzględnili możliwość wystąpienia zdarzeń dodatkowych (*extracranial bleed events, limb events*), do których finalnie zaliczono:

- poważne krwawienia pozaczaszkowe,
- mniejsze amputacje,
- poważne amputacje,
- ostre niedokrwienie kończyn,
- ŻChZZ.

Na etapie konstruowania oryginalnego modelu jego autorzy, biorąc pod uwagę pozostałe punkty końcowe / zdarzenia w badaniu COMPASS oraz w innych zidentyfikowanych badaniach klinicznych, rozważali uwzględnienie w modelu większej ilości zdarzeń dodatkowych.

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oceniane w badaniu COMPASS, które były rozważane przez autorów oryginalnego modelu na etapie jego konstrukcji, wraz ze wskazaniem przyczyny ich nieuwzględnienia w finalnej wersji modelu ekonomicznego.

Tabela 47.
Lista zdarzeń z badania COMPASS, które nie zostały uwzględnione w modelu ekonomicznym

Grupa zdarzeń	Zdarzenie / punkt końcowy	Ocena		Uzasadnienie dla braku uwzględnienia w modelu
		COMPASS	Inne badania ^a	
Krwawienia	Krwawienia mniejsze	✓	✓	Znikomy wpływ na koszt i jakość życia
	Inne krwawienia	✓	✓	Uwzględnione w ramach zdarzenia poważne krwawienia pozaczaszkowe
	Krwawienia w przewodzie pokarmowym	✓	✓	
Związane z kończynami	Przewlekłe niedokrwienie kończyn	✓	-	Brak istotnej różnicy pomiędzy RVX+ASA vs ASA w populacji ogólnej badania COMPASS
Pozostałe	Dławica piersiowa, niewydolność serca, resuscytacja, nowotwory, rewaskularyzacja	✓	-	Brak istotnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w badaniu COMPASS
	Poważne neutropenie, ból żołądkowo-jelitowy, nieżyt żołądka, wrzody, wysypka	-	✓	Brak istotnych różnic pomiędzy RVX+ASA vs ASA

a) wg opracowanych wewnętrznie metaanaliz firmy Bayer

W przypadku zdarzeń dodatkowych w modelu istnieje możliwość określenia wartości użyteczności oraz przypisania kosztu leczenia dla cyklu, w którym zdarzenie to wystąpiło. Możliwe jest również wskazanie liczby kolejnych cykli, dla których mogą być naliczane spadki użyteczności lub dodatkowe koszty leczenia następstw tych zdarzeń.

Zgony

W każdym cyklu modelu oraz w każdym ze stanów zdrowia możliwy jest zgon pacjenta. Jest to stan absorbujący, z którego nie ma możliwości powrotu do wcześniejszych stanów zdrowia. Zgodnie z protokołem badania COMPASS uwzględniono przyczyny zgonu z powodu:

- zdarzeń sercowo-naczyniowych, które podzielono na:
 - zgon z powodu MI,
 - zgon z powodu udaru (IS lub ICH),
 - zgon z powodu niewydolności serca,
 - zgon w trakcie procedur sercowo-naczyniowych,
 - nagły zgon sercowo-naczyniowy,
 - zgon sercowo-naczyniowy z innych przyczyn (niż wymienione w poprzednich punktach),
- zgon z powodu krwawień.

Prawdopodobieństwa zgonu różnią się w zależności od stanu zdrowia pacjenta (określonego poprzez przebyte zdarzenia główne).

Oprócz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub krwawień model dopuszcza wystąpienie zgonu z przyczyn naturalnych (określonego wg tablic trwania życia po odjęciu zgonów sercowo-naczyniowych).

Pozostałe założenia

Prawdopodobieństwa zdarzeń i zgonu zostały określone w modelu w następujący sposób (szczegóły w rozdz. 3.2):

- w pierwszym kroku dla terapii referencyjnej (ASA) na podstawie badania COMPASS obliczono prawdopodobieństwo zdarzeń / zgonu dla każdego cyklu,
- w drugim kroku na podstawie wartości HR obliczane jest prawdopodobieństwo zdarzeń / zgonu dla komparatorów.

W każdym cyklu modelu pacjentom naliczany jest koszt leków stosowanych w profilaktyce wtórnej zdarzeń (RVX, ASA). Model dopuszcza, w zależności od wybranych przez użytkownika ustawień, możliwość przerywania stosowanej profilaktyki (szczegóły w rozdz. 3.3):

- czasowe przerwanie terapii w przypadku wystąpienia MI lub ICH,
- trwałe przerwanie terapii w każdym cyklu modelu zgodnie ze zdefiniowanym prawdopodobieństwem.

W przypadku przerwania leczenia nie są naliczane koszty leków. Prawdopodobieństwa zdarzeń są, w zależności od wyboru użytkownika, takie same jak dla terapii referencyjnej (ASA) lub nie zmieniają się. W przypadku uwzględnienia czasowego przerywania terapii istnieje możliwość określenia alternatywnej terapii, dla której naliczane są odpowiednie koszty.

Ponadto w modelu istnieje możliwość określenia maksymalnego czasu prowadzenia profilaktyki. Po tym czasie (jeżeli inny niż dożywni) również nie są naliczane koszty leków, zaś prawdopodobieństwa zdarzeń są zgodne z przypisanymi dla terapii referencyjnej (ASA).

4.2. Dostosowanie do warunków polskich

W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dodane lub zmienione zostały następujące opcje:

- ustawienia analizy:
 - wybór perspektywy: NFZ lub NFZ + pacjent,
 - finansowanie Xarelto 2,5 mg: odrębna grupa limitowa lub grupa z rywaroksabanem, apiksabanem i dabigatranem,
- dane wejściowe:
 - aktualizacja współczynników HR dla terapii RVX + ASA na podstawie wyników analizy klinicznej,
 - aktualizacja danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia,
 - aktualizacja danych kosztowych,
 - aktualizacja tablic trwania życia.
- obliczenia dla ceny progowej.

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 niniejszej 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 48).

Tabela 48.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Intro	Strona tytułowa.
Structure	Arkusz, na którym przedstawiono ilustrację graficzną schematu modelu.
Settings	Arkusz zawierający podstawowe ustawienia modelu.
Health state costs	Arkusz zawierający koszty terapii uwzględnionych w analizie oraz koszty stanów zdrowia.

Arkusz	Charakterystyka
Other direct costs	Arkusz zawierający pozostałe koszty bezpośrednie (koszt związany ze zgonem pacjenta, koszty leczenia zdarzeń dodatkowych).
Main event rates	Arkusz zawierający prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń głównych w poszczególnych stanach modelu.
Health events	Arkusz zawierający prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń dodatkowych oraz czas ich trwania.
Hazard Ratios	Arkusz zawierający parametry wyznaczające efektywność poszczególnych terapii w porównaniu z ASA oraz parametry określające zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń głównych i zgonu z powodów sercowo-naczyniowych ze względu na wiek.
Utilities	Arkusz zawierający użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń dodatkowych oraz mnożniki użyteczności w zależności od wieku pacjenta.
Mortality rates	Arkusz zawierający ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych dla poszczególnych stanów modelu.
Background Mortality	Arkusz zawierający dane na temat śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności ogólnej.
Results	Arkusz z wynikami analizy.
Distributions	Arkusz zawierający wykresy obrazujące rozkład pacjentów pomiędzy poszczególnymi stanami modelu w zależności od stosowanej terapii.
PSA – Inputs	Arkusz zawierający wejściowe dla analizy PSA wraz z możliwością wyboru parametrów uwzględnionych w analizie.
PSA – Results	Arkusz zawierający ogólne wyniki analizy PSA.
PSA – Simulations	Arkusz zawierający wyniki poszczególnych symulacji wyników PSA.

5. Wyniki – analiza 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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

6. Wyniki - analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W poniższej tabeli znajduje się zestawienie scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności. Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach. Na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

Tabela 54.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scen.	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
1	Horyzont czasowy (Dożywność)	4 lata	rozd. 2.6
2	Dyskontowanie (5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne)	0% dla kosztów i 0% efektów zdrowotnych	rozd. 2.10
3	Charakterystyka początkowa populacji (COMPASS, podgrupa CAD + IRF + MI)	COMPASS ogółem	rozd. 3.1
4	Prawdopodobieństwa zdarzeń dla terapii referencyjnej (dane pacjencie COMPASS)	Korekta zerowych prawdopodobieństw	rozd. 3.2
5	Skuteczność RVX + ASA vs ASA (wartości HR zgodnie z analizą kliniczną)	Wartości HR dla RVX+ASA vs ASA jeżeli nie były istotne statystycznie przyjęto jako 1,00 (taka sama skuteczność)	rozd. 3.2
6a		Maksymalny czas RVX + ASA = 5 lat	
6b		Uwzględnione czasowe przerywanie leczenia	
6c	Zasady prowadzenia profilaktyki (czas trwania RVX + ASA bez ograniczeń brak czasowego i trwałego przerywania leczenia)	Uwzględnione trwałe przerywanie leczenia (wpływ na koszty i efekty zdrowotne)	rozd. 3.3
6d		Uwzględnione trwałe przerywanie leczenia (wpływ tylko na koszty)	
7a		COMPASS, normy UK	
7b	Źródło danych dotyczących użyteczności (COMPASS, Golicki 2010)	Użyteczność dla zdarzeń głównych na podstawie badań z systematycznego przeszukania	rozd. 3.4
7c		Brak spadku użyteczności dla zdarzeń dodatkowych	
8a	Użyteczności dla stanów złożonych z dwóch zdarzeń głównych	Wartość dla drugiego ze zdarzeń	rozd. 3.4
8b	(niższa z wartości)	Iloczyn wartości	
9	Finansowanie Xarelto® 2,5 mg (osobna grupa limitowa)	Grup limitowa z rywaroksabanem, apiksabanem i dabiganem	BIA [6]
10	Koszt leczenia zdarzeń głównych (bez dodatkowych hospitalizacji)	Z uwzględnieniem dodatkowych hospitalizacji	rozd. 3.5.2.1
11	Koszt zdarzeń zakończonych zgonem (uwzględniony)	Nieuwzględniony	rozd. 3.5.2.3
12a	Koszt dla stanów złożonych z dwóch zdarzeń głównych	Suma kosztów obu zdarzeń	rozd. 3.5.2.4
12b	(wyższa z wartości)	Koszt drugiego ze zdarzeń	

W poniższej tabeli zestawiono wykaz opcji, jakie należy zmienić w pliku obliczeniowym analizy w celu ustawienia odpowiednich wartości parametrów w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Wszystkie ustawienia znajdują się na arkuszu 'Settings'.

Tabela 55.
Zestawienie opcji zmienianych w modelu ekonomicznym dla poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości

Scenariusz	Parametr / opcja	
	Nazwa	Wartość domyślna
1	Model time horizon	Lifetime
2	Discount rate for costs / Discount rate for outcomes	5,0% / 3,5%
3	Population - Characteristic based on	CAD Yes with MI and CKD
4	Null transitions	COMPASS data
5	Efficacy HRs for health states and events	Base case
6a	Treatment duration: RIV+ASA	Lifetime
6b	Apply to Tx interruptions after MI, ICH and major bleed	No
6c	Apply to Tx persistence	No
7	Default source for utility weights	COMPASS, Golicki 2010
8	Utility weights	Lowest value
9	Xarelto reimbursement	New limit group, LDD 5 mg
10	Cost of additional hospitalizations after MI, IS, ICH	No
11	Cost of death	Yes
12	Health state cost	Maximum value

6.2. Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Lp	Wiek			Ciężar ciała			Ciężar ciała					Kategoria	Kategoria
	min	max	średnia	min	max	średnia	min	max	średnia	min	max		
1	65	85	75	60	90	75	60	90	75	60	90	1	1
2	65	85	75	60	90	75	60	90	75	60	90	1	1
3	65	85	75	60	90	75	60	90	75	60	90	1	1
4	65	85	75	60	90	75	60	90	75	60	90	1	1
5	65	85	75	60	90	75	60	90	75	60	90	1	1
6	65	85	75	60	90	75	60	90	75	60	90	1	1
7	65	85	75	60	90	75	60	90	75	60	90	1	1

[Redacted text]

[Redacted text]

Lp	Wiek			Ciężar ciała			Ciężar ciała					Kategoria	Kategoria
	min	max	średnia	min	max	średnia	min	max	średnia	min	max		
1	65	85	75	60	90	75	60	90	75	60	90	1	1
2	65	85	75	60	90	75	60	90	75	60	90	1	1
3	65	85	75	60	90	75	60	90	75	60	90	1	1
4	65	85	75	60	90	75	60	90	75	60	90	1	1
5	65	85	75	60	90	75	60	90	75	60	90	1	1

Lp	Kryterium 1			Kryterium 2			Kryterium 3					Kryterium 4	Kryterium 5
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	5		
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7. Wyniki – analiza probabilistyczna

[Redacted]

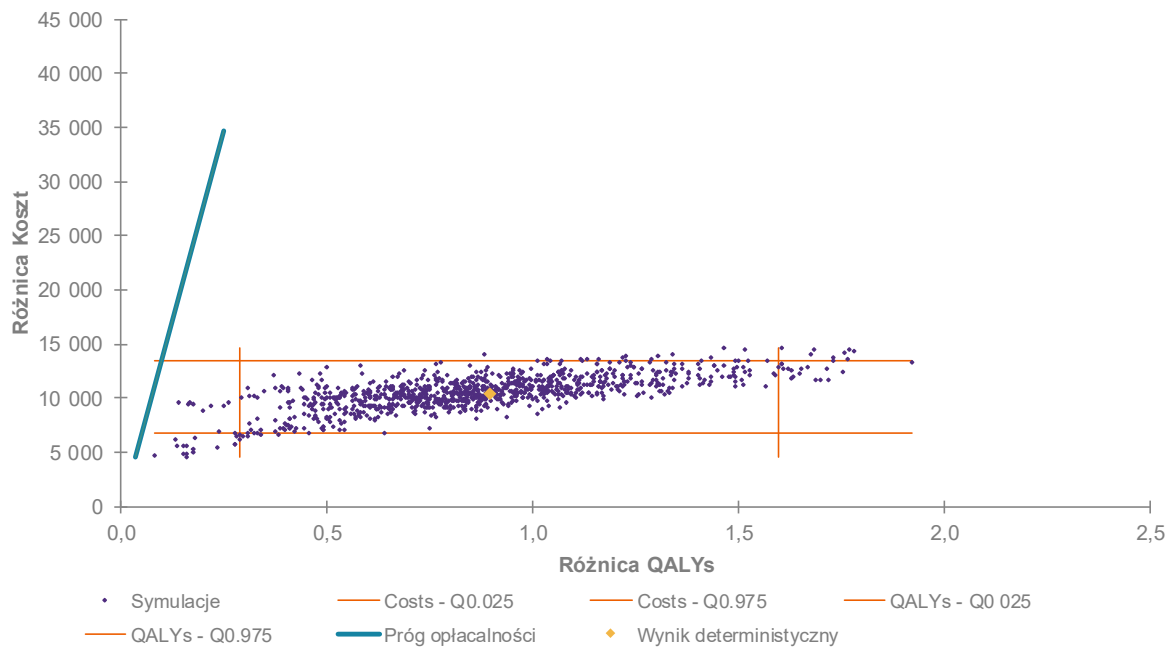
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Płaszczyzna opłacalności
RVX + ASA vs. ASA

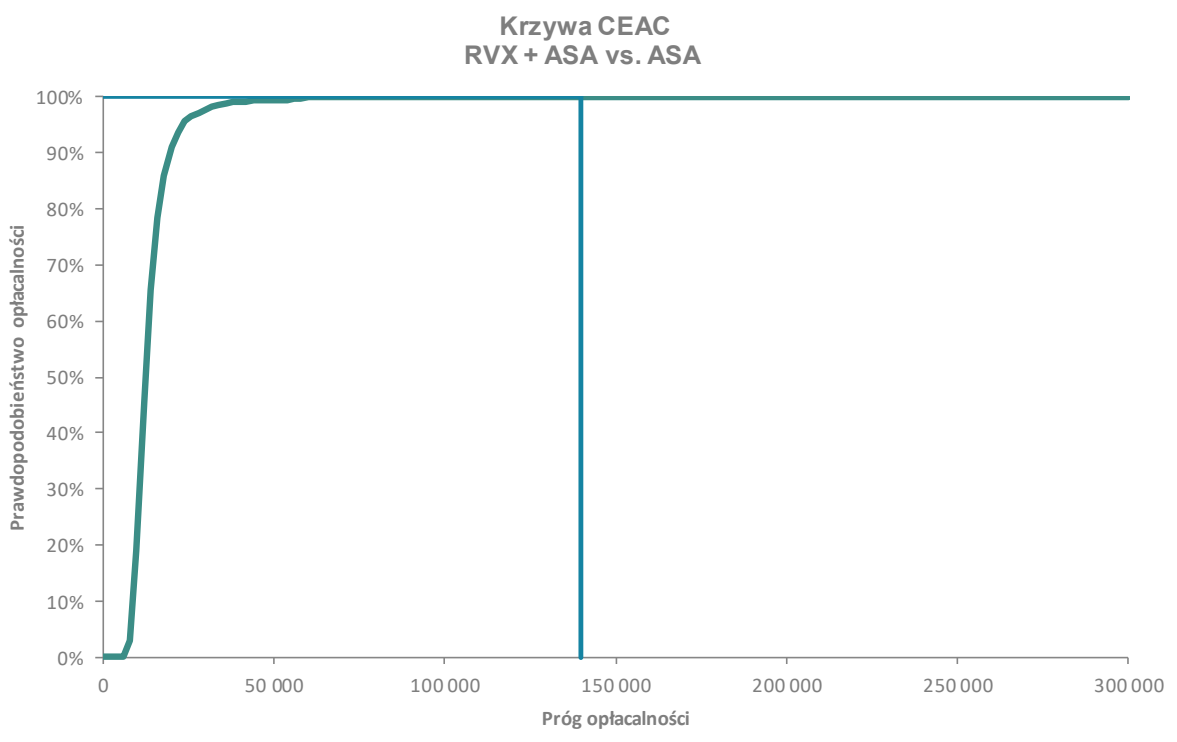


[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

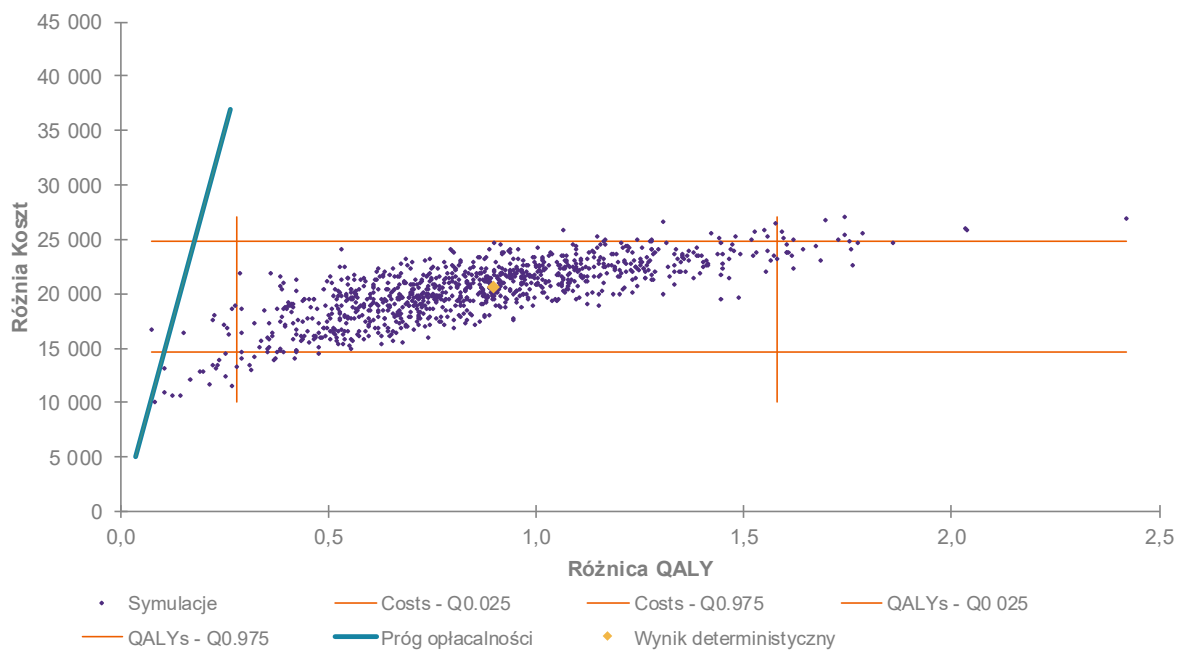
[Redacted text block]



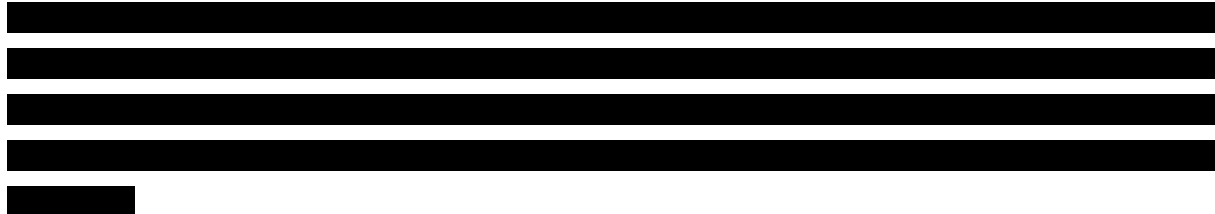
[Redacted text block]



Płaszczyzna opłacalności RVX + ASA vs. ASA

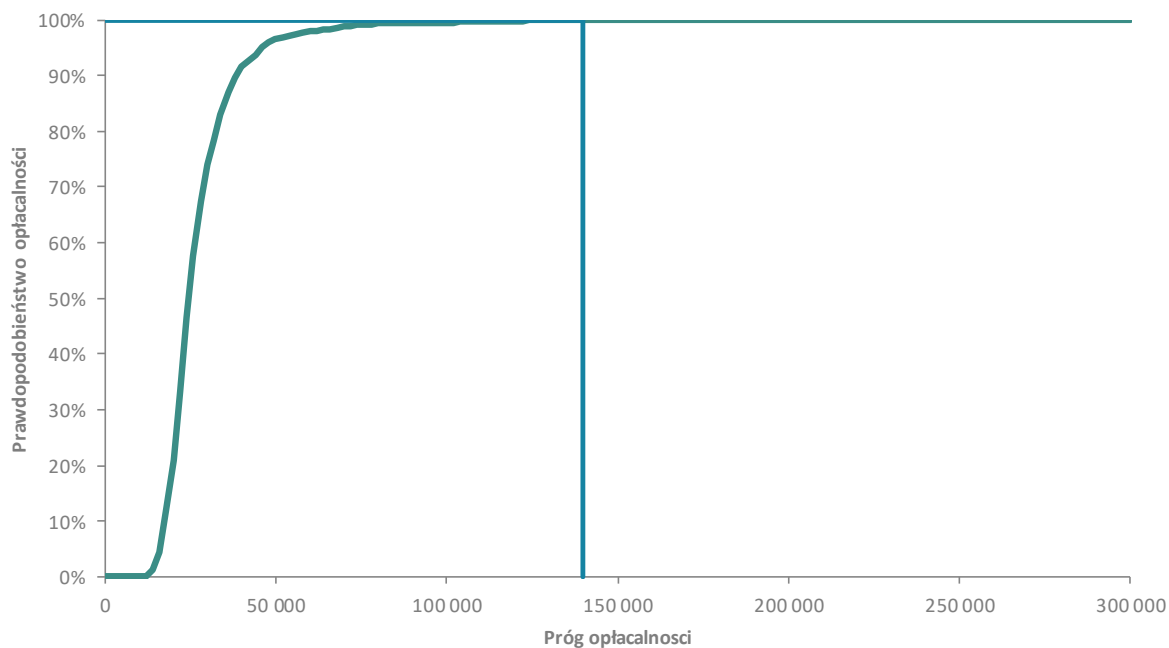


--	--	--	--	--	--



[Redacted text]

Krzywa CEAC
RVX + ASA vs. ASA



[Redacted text]

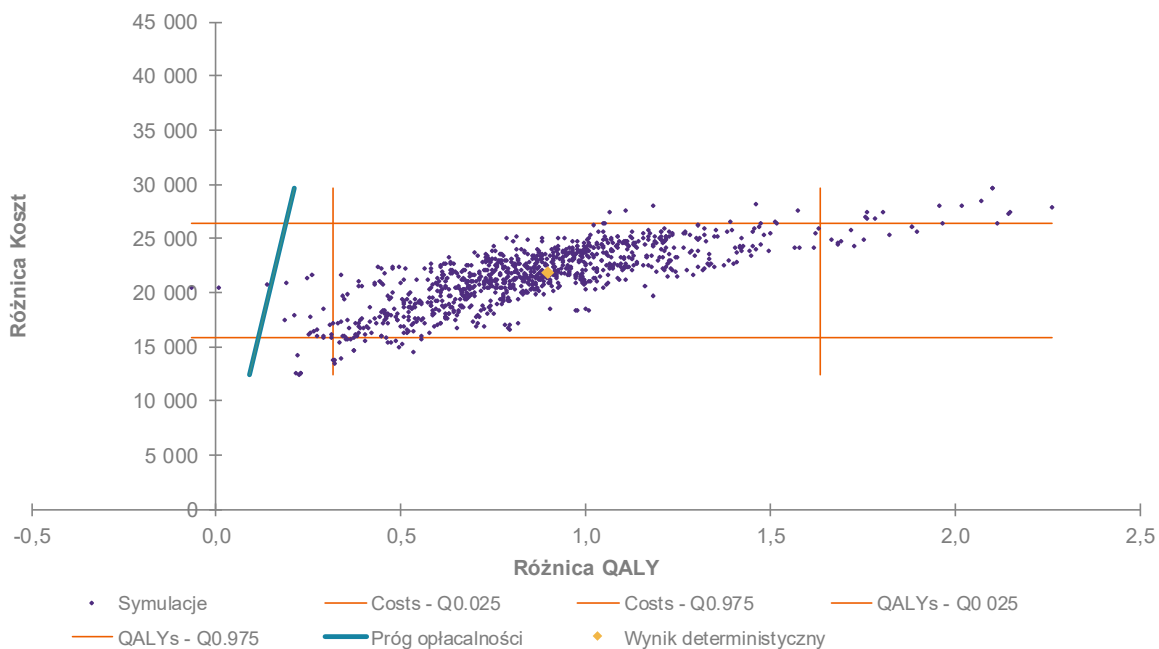
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Płaszczyzna opłacalności RXV + ASA vs. ASA



[Redacted text]

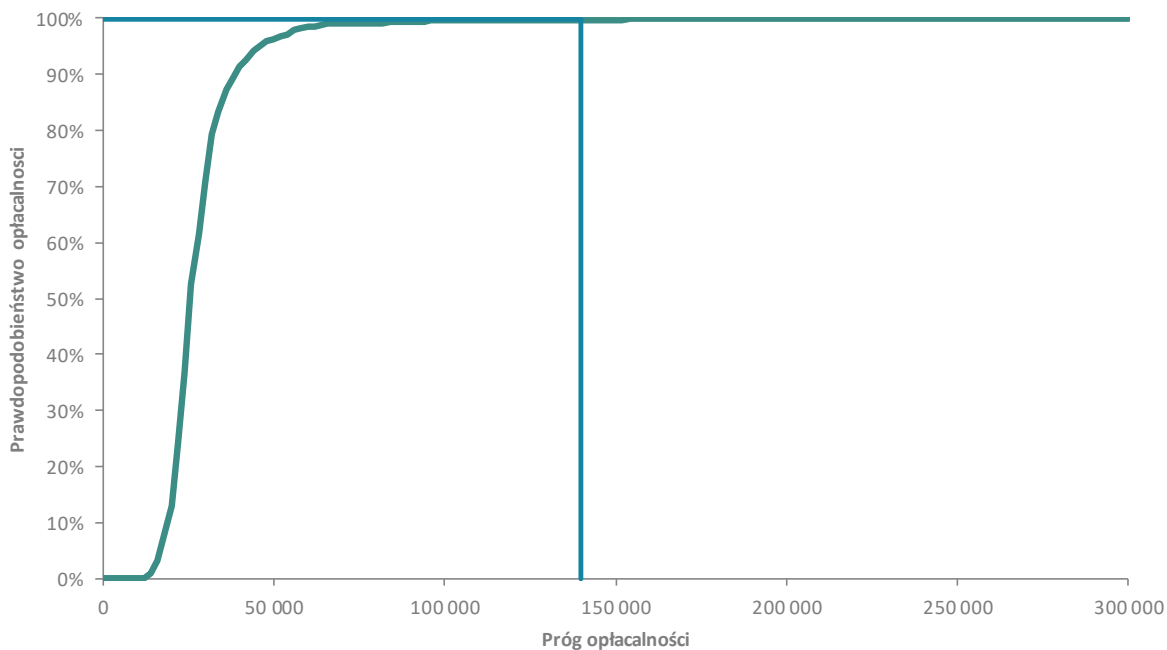
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Krzywa CEAC
RXV + ASA vs. ASA



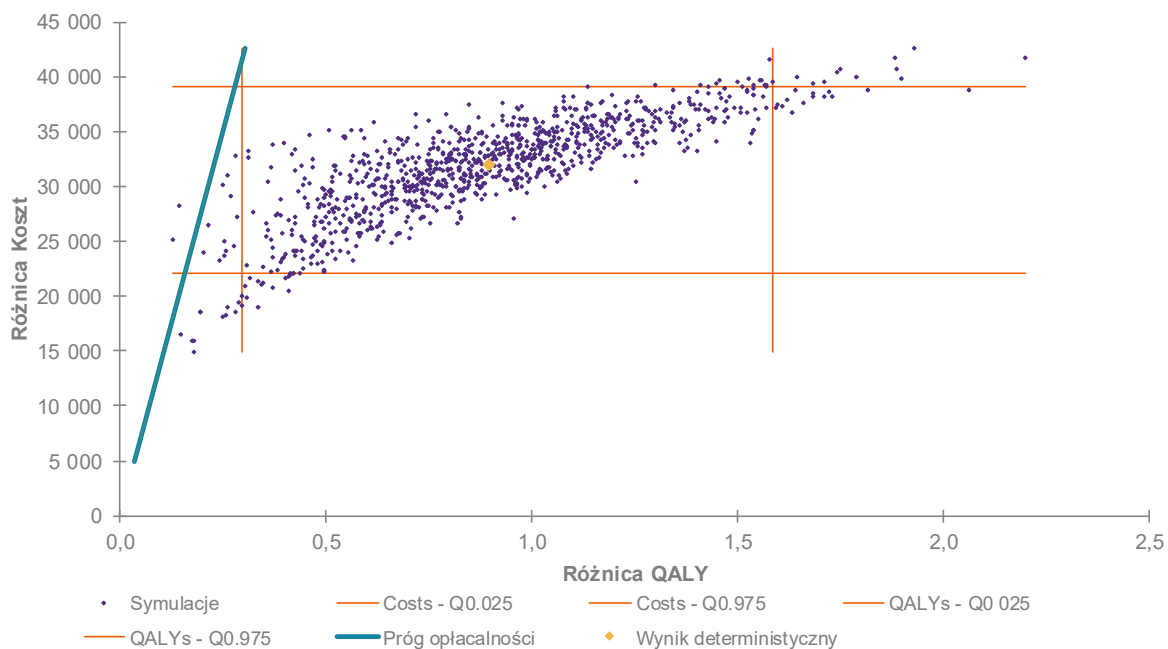
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Płaszczyzna opłacalności RVX + ASA vs. ASA



[Redacted text]

[Redacted text]

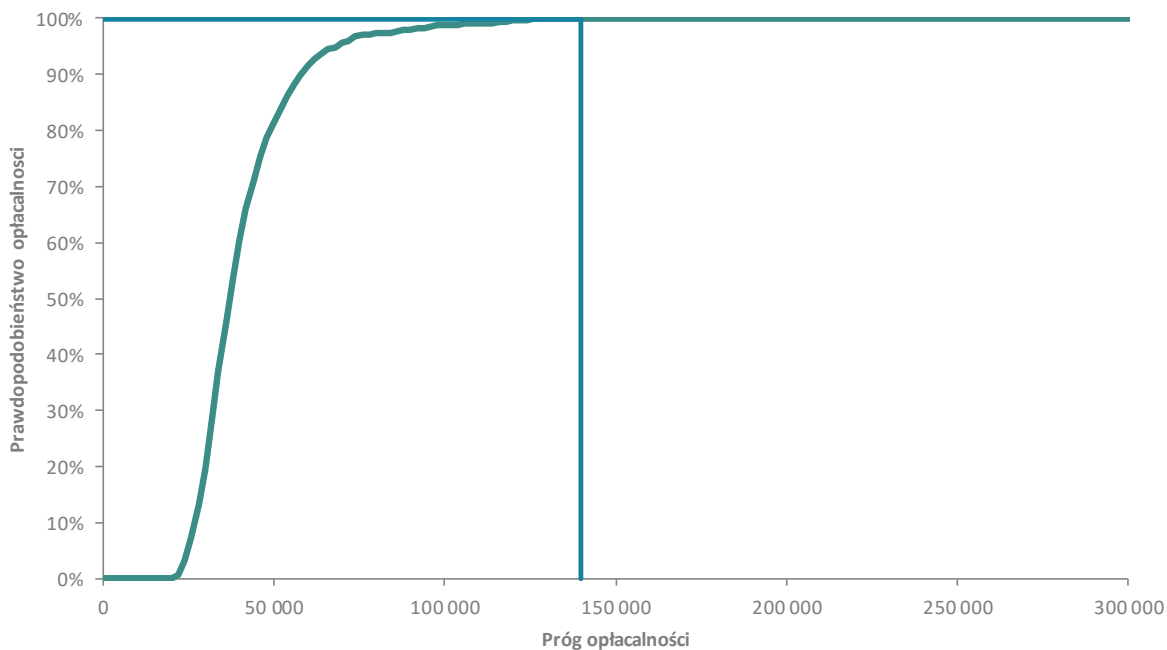
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text]



Krzywa CEAC
RVX + ASA vs. ASA



8. Walidacja

8.1. Walidacja wewnętrzna

Niniejsza analiza została opracowana przez dostosowanie modelu dostarczonego przez Zamawiającego, którego główna walidacja została przeprowadzona przez jego twórców. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano niezbędnych zmian, których poprawność została sprawdzona.

8.2. Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania (rozdz. A.1.1) nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dla interwencji porównywanych w ramach niniejszej analizy oraz w populacji docelowej zgodną z populacją docelową niniejszej analizy.

Odnaleziono 3 analizy ekonomiczne oceniające skuteczność profilaktyki wtórnej zdarzeń u pacjentów po przebytych epizodach OZW za pomocą rywaroksabanu. W każdej z analiz źródłem danych dotyczącym efektywności było badanie kliniczne ATLAS 2 TIMI 51, w ramach którego, zgodnie z opisem odnalezionych analiz, uwzględniono pacjentów po niedawno przebytych epizodach zawału serca lub niestabilnej dławicy piersiowej.

Ze względu na różnice w zakresie populacji (w badaniu COMPASS włączano pacjentów po przebytych zawałach serca w ostatnich 20 latach) nie jest poprawnym bezpośrednio porównywanie wyników uzyskanych w ramach odnalezionych analiz względem niniejszej analizy. Warto natomiast zaznaczyć, że w analizach tych wykorzystano model ekonomiczny, którego struktura (biorąc pod uwagę stany zdrowia oraz możliwe przejścia między nimi) jest zbliżona do struktury wykorzystanej w modelu obliczeniowym niniejszej analizy: uwzględniono występowanie zdarzeń głównych, do których należą MI, IS oraz ICH lub udar niedokrwienny oraz zdarzeń dodatkowych, takich jak krwawienia oraz zabiegi PCI lub CABG.

W odnalezionych analizach uwzględniono możliwość wystąpienia do trzech zdarzeń głównych, w porównaniu do dwóch zdarzeń głównych w modelu niniejszej analizy. Jak przedstawiono wcześniej w niniejszym modelu uwzględnienie występowania maksymalnie dwóch zdarzeń głównych wynikało z danych w badaniu klinicznym COMPASS. Ponadto, biorąc pod uwagę, że oceniana w niniejszej analizie interwencja ma wyższą skuteczność niż komparator, to uwzględnienie mniejszej liczby możliwych zdarzeń należy traktować jako konserwatywne.

W ramach systematycznego przeszukania odnaleziono również dwie analizy ekonomiczne, oceniające opłacalność terapii RVX + ASA względem ASA w populacji docelowej zgodnej z populacją

badania COMPASS. W obu analizach uwzględniono, podobnie jak w niniejszej analizie, możliwość wystąpienia zdarzeń takich jak: zawał serca i udar mózgu. W jednej z nich (Zomer 2018 [37]) uwzględnione są również zdarzenia związane z kończynami, w tym amputacje.

Pomimo wykorzystania jako podstawowego źródła danych w tych analizach wyników badania COMPASS, nie jest możliwe przeprowadzenie szczegółowej walidacji względem niniejszej analizy. W odnalezionych analizach inna jest struktura modelu obliczeniowego - występują w nich tylko 3 stany zdrowia: brak zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdarzenie sercowo-naczyniowe oraz zgon. Na podstawie opisu metodyki analizy nie jest jasne czy dopuszczono możliwość wystąpienia w tych analizach więcej niż jednego zdarzenia. Dodatkowo należy pamiętać na rozbieżność w zakresie populacji docelowej niemniejszej analizy a populacjami w tych dwóch analizach.

8.3. Walidacja zewnętrzna

W trakcie prac nad analizą ekonomiczną nie odnaleziono danych klinicznych z badań obserwacyjnych ani rejestrów, na podstawie których możliwe byłoby porównanie wejściowych danych klinicznych w modelu ekonomicznym, uzyskanych w populacji zgodnej z populacją docelową niniejszej analizy.

Odnaleziono natomiast publikację Darmon 2018 [38], w ramach której uwzględniono dane od pacjentów z rejestru REACH, będącego dużym międzynarodowym prospektywnym rejestrem realizowanym w grupie pacjentów z chorobami o podłożu miażdżycowym (CAD, PAD, choroby sercowo-naczyniowe) oraz z wysokim ryzykiem kolejnych zdarzeń serowo-naczyniowych. W odnalezionej publikacji wyróżniono grupę niemal 17 tys. pacjentów z całego rejestru, którzy spełnialiby kryteria włączenia do badania klinicznego COMPASS (z czego ponad 11 tys. pacjentów to chorzy z populacji CAD).

Na podstawie szczegółowych wyników odnalezionej publikacji możliwe jest porównanie wyników w zakresie występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z CAD z badania COMPASS (grupa otrzymująca terapię ASA jako terapię referencyjną) względem podgrupy CAD z rejestru REACH, w przeliczeniu na 100 pacjentolat. Populacja docelowa niniejszej analizy stanowi podgrupę populacji CAD.

Tabela 64.
Występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych w REACH vs COMPASS w populacji CAD

Punkt końcowy	Częstość występowania na 100 pacjentolat		p-value
	REACH	COMPASS ^b	
Liczba osób	11 192	■	-
Zgon serc-nacz., MI lub udar	4,0	■	< 0,0001
Zgon ogółem	3,0	■	< 0,0001
Zgon serc.nacz.	1,8	■	< 0,0001

Punkt końcowy	Częstość występowania na 100 pacjentolat		p-value
	REACH	COMPASS ^b	
Zgon z innych przyczyn niż serc.-nacz.	1,2	■	< 0,0001
MI ^a	1,1	■	n/a
Udar ^a	1,2	■	n/a

a) niezakończony zgonem; b) otrzymujący ASA

Jak wynika z przedstawionych wyżej danych, w rzeczywistej praktyce klinicznej w populacji chorych z CAD częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych może być ■■■■■, niż wynika z badania COMPASS (w ramach terapii referencyjnej ASA).

Zakładając, że powyższe wyniki / wnioski jakościowe uzyskane w pełnej populacji CAD można przenieść na populację docelową niniejszej analizy, można stwierdzić, że dane kliniczne z badania COMPASS dla terapii ASA ■■■■■

■■■■■
■■■■■
■■■■■

9. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10. Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11. Ograniczenia

- Obliczenia analizy ekonomicznej przeprowadzono z wykorzystaniem modelu dostarczonego przez Zamawiającego. Ewentualne ograniczenia dostosowywanego modelu wynikające z jego struktury (np. w zakresie przejść pomiędzy stanami zdrowia czy założeniem o występowaniu co najwyżej dwóch zdarzeń głównych) przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.
- Autorzy oryginalnego modelu przyjęli na podstawie wyników badania COMPASS, że w całym horyzoncie życia pacjenta z symulowanej kohorty mogą wystąpić maksymalnie 2 zdarzenia główne. Maksymalny okres obserwacji w badaniu COMPASS wyniósł 47 miesięcy i jest znacznie krótszy niż horyzont dożywności. Z tego względu średnia liczba zdarzeń określanych w modelu jako zdarzenia główne może być niedoszacowana.
- Nie odnaleziono polskich danych, na podstawie których byłoby możliwe określenie charakterystyki początkowej populacji docelowej.
- Dane dotyczące prawdopodobieństw występowania zdarzeń i przechodzenia między stanami zdrowia w modelu dla terapii referencyjnej przyjęto zgodnie z wartościami zaimplementowanymi do oryginalnego modelu, które zostały obliczone na podstawie szczegółowych danych z badania COMPASS. Są to dane nieopublikowane.
- Skuteczność terapii RVX + ASA względem terapii referencyjnej ASA określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej. W związku z tym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie stanowią również ograniczenie analizy ekonomicznej. Przykładowo część współczynników HR uzyskano od pacjentów z populacji szerszej niż populacja docelowa analizy.
- Założenia dotyczące czasu / zasad prowadzenia profilaktyki zostały przyjęte arbitralnie.
- Podobnie, jak w analizie wpływu na budżet, przyjęto, że w przypadku rozpoczęcia refundacji Xarelto® w dawce 2,5 mg, będzie on finansowany w ramach osobnej grupy limitowej przy LDD ustalonym na poziomie dawki dobowej równej 5 mg.
- W celu oszacowania kosztów leczenia zdarzeń w modelu konieczne było przyjęcie odpowiednich założeń, np. w zakresie sposobu rozliczania świadczeń. Ponadto, wykorzystywano dane ze statystyk JGP NFZ w zakresie kosztów hospitalizacji, pochodzą z roku 2016. Rzeczywiste koszty związane z leczeniem zdarzeń uwzględnionych w modelu mogą być inne niż oszacowano.
- W przypadku uwzględnienia w analizie perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, współpłacenie dotyczy głównie kosztów ponoszonych przez pacjenta na leki. W przypadku współpłacenia dla procedur medycznych związanych z leczeniem zdarzeń, uwzględniono wyłącznie współpłacenie pacjenta dla rehabilitacji po udarze. W praktyce do współpłacenia może

dochodzić również w przypadku innych zdarzeń i procedur. Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby oszacować ten koszt.

12. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności produktu leczniczego Xarelto® (rywaroksaban) stosowanego w skojarzeniu z ASA w profilaktyce wtórnej zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową i współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie (czas od wystąpienia zawału wynosi ≥ 12 miesięcy).

Populacja docelowa niniejszej analizy stanowi podgrupę pacjentów z badania COMPASS. Na podstawie tego badania Xarelto w dawce 2,5 mg został niedawno zarejestrowany we wskazaniu zgodnym z populacją tego badania, tj. w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów z CAD i/lub PAD obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych. Populacja docelowa niniejszej analizy stanowi podgrupę pacjentów z badania COMPASS.

Zgodnie z danymi pochodzącymi z dostępnych badań i rejestrów, rokowania pacjentów ze stabilną CAD zależą m.in. od wyjściowej charakterystyki klinicznej pacjenta. 1-roczną śmiertelność pacjentów ze stwierdzoną miażdżycą tętnic obwodowych wynosi 0,63%. W grupie chorych wysokiego ryzyka, do których należą m.in. przebyty zawał serca, roczna śmiertelność może wynosić nawet 3,80% [39]. Również zaburzenia czynności nerek w znaczący sposób wpływają na rokowanie pacjentów z CAD. Współczynnik śmiertelności jest 8-krotnie wyższy u pacjentów z CAD oraz CKD 4–5. stopnia w porównaniu do chorych bez CKD [40].

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki nie tylko dla pacjentów z populacji docelowej, ale także dla pacjentów z szerszej grupy, tj. CAD ogółem. [REDACTED]

Obliczenia analizy przeprowadzono z wykorzystaniem modelu dostarczonego przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich. Struktura tego modelu posiada pewne ograniczenia, m.in. możliwe jest wystąpienie w ciągu całego horyzontu czasowego jedynie dwóch zdarzeń głównych. Takie założenie zostało przyjęte przez autorów modelu na podstawie wyników badania COMPASS. Tymczasem horyzont czasowy właściwy dla analizy jest dłuższy niż horyzont badania klinicznego. Ponadto na potrzeby modelu przyjmowano pewne upraszczające założenia, np. brak przerywania

leczenia przez pacjentów. Te oraz inne ewentualne ograniczenia analizy wynikające ze struktury oraz założeń modelu zostały przedstawione w niniejszym dokumencie.

Co należy podkreślić, to że założenia związane bezpośrednio ze strukturą modelu (maksymalnie 2 zdarzenia główne) mają charakter konserwatywny. Wynika to z danych dotyczących prawdopodobieństw występowania zdarzeń oraz przewagi klinicznej interwencji ocenianej względem komparatora. Z kolei dla każdego z założeń, które może nie być spełnione w praktyce klinicznej (brak przerywania leczenia) przeprowadzono obliczenia w ramach analiz wrażliwości. Jak wskazują wyniki tych analiz, zmiana założeń nie wpływa na wyniki jakościowe analizy oraz wnioski końcowe.

Jak wskazują wyniki szczegółowe analizy, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mocną stroną niniejszej analizy jest uwzględnienie wartości użyteczności uzyskanych na podstawie danych z badania COMPASS z wykorzystaniem polskich norm użyteczności. Badania odnalezione w ramach systematycznego przeszukania nie pozwalają na wiarygodne określenie wartości użyteczności dla wszystkich zdarzeń i stanów zdrowia w modelu. W przypadku braku dostępu do danych, jakie wykorzystano w wariantach podstawowym analizy, konieczne byłoby kumulowanie wyników z kilku badań oraz stosujących różne metody pomiaru, co niewątpliwie obniżyłoby wiarygodność końcowych wyników analizy.

W niniejszej analizie nie uwzględniono ewentualnych kosztów społecznych. Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych w 2017 roku, CAD obejmująca kody ICD-10 I20 (dławica bolesna) oraz ICD 10 I25 (przewlekła choroba niedokrwienna serca) były powodem wydania około 127 tys. zaświadczeń lekarskich związanych z absencją chorobową, co przełożyło się na łączną liczbę około 2,4 mln dni absencji chorobowej [41]. Rozpoczęcie finansowania Xarelto 2,5 mg w populacji docelowej może przyczynić się również do spadku kosztów społecznych.

13. Bibliografia

1. [REDACTED]
2. [REDACTED]
3. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, i in. (2017) Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine* 377(14):1319–1330.
4. (2018) Cost-effectiveness of rivaroxaban in combination with aspirin in treatment of patients with CAD or PAD. Report. Creativ-Ceutral.
5. 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://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388>.
6. [REDACTED]
7. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
8. (2019) ChPL Xarelto (rywaroksaban). EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_pl.pdf.
9. Wilson PWF, D'Agostino R, Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, Alberts MJ, Dallongeville J, Goto S, Hirsch AT, Liau C-S, Ohman EM, Röther J, Reid C, Mas J-L, i in. (2012) An International Model to Predict Recurrent Cardiovascular Disease. *The American Journal of Medicine* 125(7):695-703.e1.
10. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJV. (2010) Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. *Value in Health* 13(2):289–297.
11. Indeks leków. Medycyna Praktyczna. Dostęp: <https://indeks.mp.pl/>.
12. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl>.
13. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014-2016. GUS 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-2014-2016,281,5.html>.
14. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
15. [REDACTED]
16. (2018) Trwanie życia w 2017 r. GUS Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-,2,12.html>.
17. Wojtyniak B. (2015) Choroby układu krążenia jako priorytet zdrowia publicznego - Polska, Europa. [w: Zachorowalność i umieralność na choroby układu krążenia a sytuacja demograficzna Polski]. NIZP PZH.
18. Du M, Chase M, Oguz M, Davies G. (2017) State transition model: vorapaxar added to standard antiplatelet therapy to prevent thrombosis post myocardial infarction or peripheral artery disease. *Current Medical Research and Opinion* 33(9):1535–1543.
19. Saini SD, Fendrick AM, Scheiman JM. (2011) Cost-effectiveness analysis: cardiovascular benefits of proton pump inhibitor co-therapy in patients using aspirin for secondary prevention: Cardiovascular benefits of proton pump inhibitor co-therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 34(2):243–251.
20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. Minister Zdrowia Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-grudnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2019-r>.

21. Single study HEOR analyses. EQ-5D utility score (polish value set) – Mixed model analysis. [materiały otrzymane od Zamawiającego].
22. Pockett RD, McEwan P, Ray J, Tran I, Shuttler S, Martin S, Yousef Z, Bakhai A. (2018) Prospective utility study of patients with multiple cardiovascular events. *J Med Econ* 21(6):616–621.
23. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Bull L, Welch S, Cuthbertson F, Rothwell PM. (2013) Quality of life after TIA and stroke. *Neurology* 81(18):1588–1595.
24. Opinia Rady Przejrzystości nr 264/2017 z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla leków zawierających substancje czynne: apixabanum, dabigatranum etexilatam, rivaroxabanum. AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/092/ORP/U_33_343_opinia_264_heparyny_gr_limitowe.pdf.
25. Internetowe Kompendium Analiz Refundacyjnych z Prognozowaniem. IKARPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
26. (2016) Opieka kompleksowa po zawałe mięśnia sercowego. Raport AOTMiT-WT-553-13/2015. AOTMiT Dostęp: http://aotm.gov.pl/nawastrona/wp-content/uploads/2016/08/AOTMiT_WT_553_13_2015_OZW_kompleksowa_raport.pdf.
27. Gierlotka M, Zdrojewski T, Wojtyniak B, Poloński L, Stokwizewski J, Gąsior M, Kozierekiewicz A, Kalarus Z, Wierucki Ł, Chlebus K, Zembala M, Wysocki M, Opolski G. (2015) Zapadalność, leczenie, śmiertelność szpitalna i rokowanie 1-roczone w zawałe serca w Polsce w latach 2009–2012 — ogólnopolska baza danych AMI-PL. *Kardiologia Polska* 73(3):142–158.
28. Gierlotka M, Labuz-Roszak B, Wojtyniak B, Lasek-Bal A, Zdrojewski T, Adamczyk-Sowa M, Chwojnicky K, Skrzypek M, Ciesla D, Gasior M. (2018) Early and One-Year Outcomes of Acute Stroke in the Industrial Region of Poland During the Decade 2006–2015: The Silesian Stroke Registry. *Neuroepidemiology* 50(3–4):183–194.
29. Grochulska A, Jastrzębska M. Poprawa stanu funkcjonalnego osób po przebyłym udarze mózgu — rola pielęgniarki. *Problemy Pielęgniarstwa* 20(3):300–309.
30. Skibicka I, Niewada M, Skowrońska M. (2010) Opieka nad pacjentem po udarze mózgu. Wyniki dwuletniego prospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w województwie mazowieckim w Polsce. *Neurol Neurochir Pol* 44(3):231–237.
31. Tomkowski W, Kuca P, Urbanek T, Chmielewski D, Krasiński Z, Pruszczyk P, Windyga J, Oszkinis G, Jawień A, Burakowski J, Dybowska M, Kęsik J, Zubilewicz T. (2017) Venous thromboembolism — recommendations on the prevention, diagnostic approach and management. The 2017 Polish Consensus Statement. *Acta Angiologica* 23(2):35–71.
32. Berto P, Inzitari D, Scrutinio D, Cimminiello C, Lopatriello S, Rudelli G, Didoni G. (2010) Clopidogrel idrogenosolfato versus aspirina nella riduzione degli eventi aterotrombotici nelle popolazioni a elevato rischio cardiovascolare: un'analisi italiana di costo-efficacia basata sul trial CAPRIE. *PharmacoEconomics Italian Research Articles* 12(1):33–50.
33. Berger K, Hessel F, Kreuzer J, Smala A, Diener HC. (2008) Clopidogrel versus aspirin in patients with atherothrombosis: CAPRIE-based calculation of cost-effectiveness for Germany. *Current Medical Research and Opinion* 24(1):267–274.
34. Begum N, Stephens S, Schoeman O, Frascchke A, Kirsch B, Briere J-B, Verheugt FWA, Hout BA van. (2015) Cost-effectiveness Analysis of Rivaroxaban in the Secondary Prevention of Acute Coronary Syndromes in Sweden. *Cardiology and Therapy* 4(2):131–153.
35. Heeg BMS, Peters RJG, Botteman M, Hout BA van. (2007) Long-Term Clopidogrel Therapy in Patients Receiving Percutaneous Coronary Intervention: *PharmacoEconomics* 25(9):769–782.
36. Kourlaba G, Fragoulakis V, Maniadakis N. (2012) Clopidogrel versus Aspirin in Patients with Atherothrombosis: A CAPRIE-Based Cost-Effectiveness Model for Greece. *Applied Health Economics and Health Policy* 10(5):331–342.
37. Zomer E, Si S, Hird TR, Liew D, Owen AJ, Tonkin A, Reid CM, Ademi Z. (2018) Cost-effectiveness of low-dose rivaroxaban and aspirin versus aspirin alone in people with peripheral or carotid artery disease: An Australian healthcare perspective. *European Journal of Preventive Cardiology* 204748731881791.
38. Darmon A, Bhatt DL, Elbez Y, Aboyans V, Anand S, Bosch J, Branch KR, Connolly SJ, Dyal L, Eikelboom JW, Fox KAA, Keltai K, Probstfield J, Yusuf S, Abtan J, i in. (2018) External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *European Heart Journal* 39(9):750–757a.
39. (2013) Wytyczne ESC dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej w 2013 roku. ESC Dostęp: http://www.ptkardio.pl/Wytyczne_ESC_dotyczace_postepowania_w_stabilnej_chorobie_wiencowej_w_2013_roku-2031.
40. Engelbertz C, Reinecke H, Breithardt G, Schmieder RE, Fobker M, Fischer D, Schmitz B, Pinnschmidt HO, Wegscheider K, Pavenstädt H, Brand E. (2017) Two-year outcome and risk factors for mortality in patients with coronary artery disease and renal failure: The prospective, observational CAD-REF Registry. *Int. J. Cardiol.* 243:65–72.

41. (2017) Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS - wg jednoetek chorobowych (I-IV kwartał 2017 roku). ZUS Dostęp: <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus>.
42. (2015) Rivaroxaban for preventing adverse outcomes after acute management of acute coronary syndrome. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta335>.
43. (2015) Rivaroxaban 2.5mg film-coated tablets (Xarelto®). SMC No. (1062/15). Scottish Medicine Consortium.
44. Ademi Z, Zomer E, Tonkin A, Liew D. (2018) Cost-effectiveness of rivaroxaban and aspirin compared to aspirin alone in patients with stable cardiovascular disease: An Australian perspective. *International Journal of Cardiology* 270:54–59.

14. Spis tabel, wykresów i rysunków

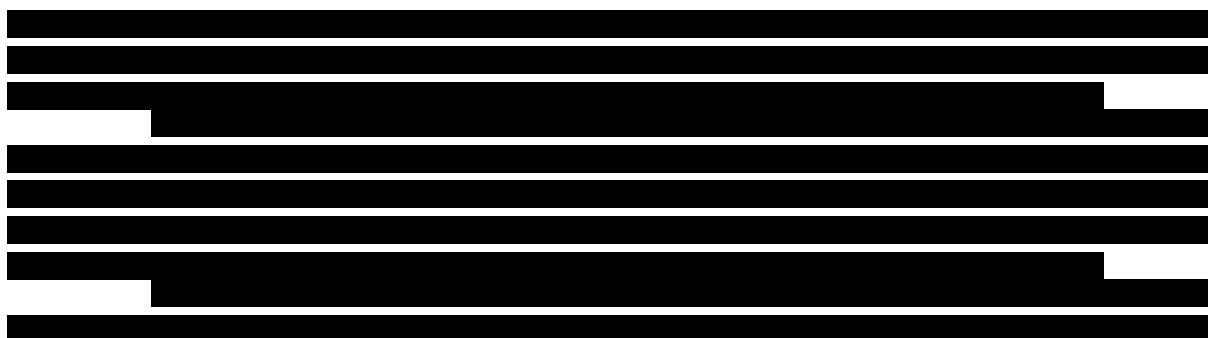
Spis tabel

Tabela 1.	Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie ekonomicznej.....	21
Tabela 2.	Charakterystyka początkowa pacjentów – dane w analizie ekonomicznej (analiza podstawowa).....	28
Tabela 3.	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń głównych dla terapii referencyjnej (ASA) u pacjentów w stanie 'brak zdarzeń'.....	30
Tabela 4.	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń głównych w kolejnych cyklach dla terapii referencyjnej (ASA) u pacjentów w stanie 'faza ostra (pierwsze zdarzenie główne)' lub w stanie 'po fazie ostrej (po pierwszym zdarzeniu głównym)'.....	31
Tabela 5.	Współczynniki HR dla prawdopodobieństw zdarzeń głównych – RVX + ASA vs ASA.....	32
Tabela 6.	Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń dodatkowych dla terapii referencyjnej (ASA).....	33
Tabela 7.	Współczynniki HR dla prawdopodobieństw zdarzeń dodatkowych dla pozostałych schematów.....	33
Tabela 8.	Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn CV dla terapii referencyjnej (ASA) u pacjentów w stanie 'brak zdarzeń'.....	35
Tabela 9.	Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn CV dla terapii referencyjnej u pacjentów w stanie 'faza ostra (pierwsze zdarzenie główne)'.....	35
Tabela 10.	Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn CV dla terapii referencyjnej u pacjentów w stanie 'po fazie ostrej (po pierwszym zdarzeniu głównym)'.....	36
Tabela 11.	Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn CV dla terapii referencyjnej u pacjentów w stanie 'faza ostra' oraz 'po fazie ostrej (drugie zdarzenie główne)'.....	37
Tabela 12.	Współczynniki HR dla prawdopodobieństw zgonu dla pozostałych schematów.....	38
Tabela 13.	Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej.....	39
Tabela 14.	Odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród wszystkich zgonów.....	39
Tabela 15.	Liczba uzyskanych kwestionariuszy EQ-5D w badaniu COMPASS.....	44
Tabela 16.	Użyteczności dla stanów zdrowia / zdarzeń uwzględnionych w modelu na podstawie COMPASS.....	45
Tabela 17.	Użyteczności dla stanów zdrowia związane ze zdarzeniami głównymi na podstawie danych z odnalezionych badań.....	46
Tabela 18.	Wartości użyteczności stanów zdrowia w obliczeniach analizy.....	48
.....		
Tabela 21.	Koszt ASA w analizie ekonomicznej.....	50
Tabela 22.	Koszt CLO w analizie ekonomicznej.....	50
Tabela 23.	Statystyki JGP dotyczące powikłań kardiologicznych – liczba i wartość hospitalizacji.....	52
Tabela 24.	Koszt opieki ambulatoryjnej pacjenta po zawale serca.....	52
Tabela 25.	Koszt rehabilitacji pacjenta po zawale serca.....	53
Tabela 26.	Przyjęcia do szpitala w ciągu roku po zawale serca i ich koszt.....	53
Tabela 27.	Koszt związany z zawałem serca – dane w analizie ekonomicznej.....	54
Tabela 28.	Statystyki JGP dotyczące udarów – liczba i wartość hospitalizacji.....	55
Tabela 29.	Statystyki JGP dotyczące udarów – rozpoznania ICD-10.....	55
Tabela 30.	Statystyki JGP dotyczące udarów – typu udarów.....	56
Tabela 31.	Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem udaru mózgu – dane w analizie ekonomicznej.....	56
Tabela 32.	Koszt opieki ambulatoryjnej pacjenta po udarze mózgu.....	57
Tabela 33.	Koszt kwartalny rehabilitacji pacjenta po udarze mózgu – pierwsze 3 miesiące.....	57
Tabela 34.	Koszt kwartalny rehabilitacji pacjenta po udarze mózgu – powyżej 3 miesięcy.....	58

Tabela 35.	Przyjęcia do szpitala w ciągu roku po udarze mózgu i ich koszt	58
Tabela 36.	Koszt związany z udarem mózgu – dane w analizie podstawowej	59
Tabela 37.	Koszt leczenia ostrego niedokrwienia kończyn na podstawie statystyki JGP	60
Tabela 38.	Koszt mniejszej amputacji na podstawie statystyki JGP	60
Tabela 39.	Koszt poważnej amputacji na podstawie statystyki JGP	60
Tabela 40.	Koszt wyrobów medycznych wydawanych na zamówienie po amputacji w obrębie podudzia / uda	61
Tabela 41.	Statystyki JGP dotyczące poważnych krwawień pozaczaszkowych – liczba i wartość hospitalizacji	62
Tabela 42.	Statystyki JGP dotyczące ŻChZZ – liczba i wartość hospitalizacji	62
Tabela 43.	Statystyki JGP związane z dużymi krwawieniami pozaczaszkowymi – liczba i wartość hospitalizacji	63
Tabela 44.	Statystyki JGP związane z niewydolnością serca – liczba i wartość hospitalizacji	63
Tabela 45.	Koszty związane z leczeniem / występowaniem zdarzeń – dane w analizie ekonomicznej (wariant podstawowy)	64
Tabela 46.	Schemat przechodzenia pacjentów pomiędzy stanami zdrowia w modelu – podsumowanie	68
Tabela 47.	Lista zdarzeń z badania COMPASS, które nie zostały uwzględnione w modelu ekonomicznym	69
Tabela 48.	Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy	71
[Redacted content]		
Tabela 54.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	77
Tabela 55.	Zestawienie opcji zmienianych w modelu ekonomicznym dla poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości	78
[Redacted content]		
Tabela 64.	Występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych w REACH vs COMPASS w populacji CAD	95
Tabela 65.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	110
Tabela 66.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed	114
Tabela 67.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library	114
Tabela 68.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach informacji medycznej	114
Tabela 69.	Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia	116
Tabela 70.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – PubMed	116
Tabela 71.	Wartości użyteczności zaprezentowane w publikacji Pockett 2018	118
Tabela 72.	Wartości użyteczności zaprezentowane w publikacji Luengo-Fernandez 2013	118

Tabela 73.	Strategia wyszukiwania polskich źródeł danych w bazie Medline	119
Tabela 74.	Strategia wyszukiwania polskich źródeł danych w bazie GBL.....	119
Tabela 75.	Ceny preparatów zawierających kwas acetylosalicylowy w Polsce na podstawie danych z portalu Medycyna Praktyczna	119
Tabela 76.	Ceny leków zawierających kłopidogrel – wykaz otwarty.....	121
Tabela 77.	Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym	123
Tabela 78.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	133

Spis wykresów



Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat modelu wykorzystanego w analizie	19
Rysunek 2.	Stany przejściowe dla stanu zdrowia ' <i>po fazie ostrej</i> ' w modelu.....	67
Rysunek 3.	Schemat przechodzenia pacjentów pomiędzy stanami zdrowia w modelu.....	68
Rysunek 4.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego	115
Rysunek 5.	Schemat selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia	117

15. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 65.

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.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6 i 6.3
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1 i A.4
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
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;	Rozdz. 5
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;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 1.5, 2 i 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 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:	<ol style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	[REDACTED]
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 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 oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 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. 	Nie dotyczy, okoliczności nie zachodzą
§ 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.		Rozdz. 2.10 rozd. 5–6.3
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Rozdz. 3.4.2 i A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań		
2. uzasadnienie zakresów zmienności		Rozdz. 6
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		Rozdz. 2.5 rozd. 5–6.3
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.		Rozdz. 2.6 rozd. 5–6.3

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.	Rozdz. A.1.1 i A.1.2
§ 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;	Rozdz. 13
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu dokonania systematycznego przeglądu analiz ekonomicznych dotyczących stosowania ocenianej interwencji w populacji docelowej analizy przeprowadzono przeszukanie następujących baz danych medycznych oraz stron internetowych agencji HTA:

- PubMed (w tym Medline),
- Cochrane Library,
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukanie przez CRD, *Centre for Reviews and Dissemination*),
- CEA Registry (CEAR, *Cost-Effectiveness Analyses Registry*),
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*),
- NHS Evidence oraz NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AOTMiT.

Przeszukanie przeprowadzono w dniu 5 grudnia 2018. Zaimplementowane strategie zawierały słowa kluczowe określające rozważaną interwencję. W bazach PubMed i Cochrane Library zaimplementowano słowa klucze pozwalające zawęzić wyszukiwanie do analiz ekonomicznych lub kosztowych.

Ze względu na brak analiz w populacji docelowej niniejszej analizy przeszukanie rozszerzono o analizy, w których oceniono opłacalność rywaroksabanu w populacjach zbliżonych swoją charakterystyką do populacji docelowej niniejszej analizy.

Szczegółowe strategie oraz wyniki wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 66.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

Indeks	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów
#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 "Markow 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"	1 136 396
#2	Xarelto OR Rivaroxaban	4 465
#3	#1 AND #2	352
Data przeszukania: 5 grudzień 2018		

Tabela 67.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library

Indeks	Zapytanie / słowo klucz	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 "Markow 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"	44 988
#2	Xarelto OR Rivaroxaban	1 135
#3	#1 AND #2	72
Data przeszukania: 5 grudnia 2018		

Tabela 68.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach informacji medycznej

Zapytanie / słowo klucz	Wynik								
	ISPOR ^a	CEAR	CADTH	NICE	SMC	NHS Evidence ^b	CRD	PBAC	AOTMI ^c
Xarelto	0 (2)	1	31	7	7	22	5	108	8
Rivaroxaban	75 (144)	53	56	54	7	80	91	176	2

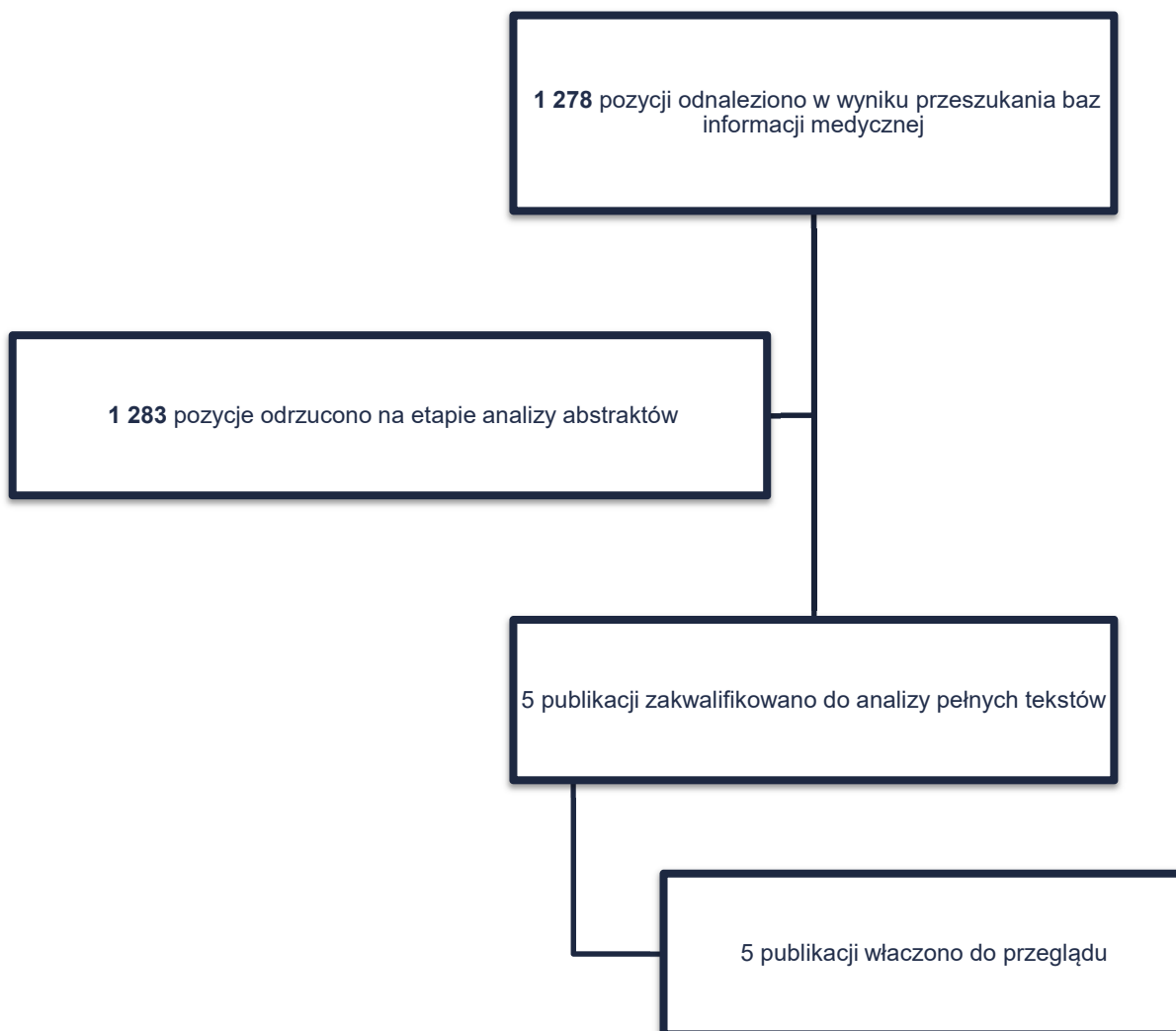
Data przeszukania: 5 grudnia 2018

a) przeszukanie zawężone do kategorii *Cost Studies* (CS), liczba wyników podana dla wyszukania słowa klucz w kategorii *Title* (Abstract)
b) przeszukanie zawężone do kategorii *Guidance* c) w przeszukaniu użyto słowa klucz *rywaroksaban* zamiast *rivaroxaban*

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono łącznie 1 278 publikacji, z których 5 zostało włączonych do analizy na poziomie pełnego tekstu. W wyniku analizy pełnych tekstów zostały włączone wszystkie publikacje. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych wraz z ich charakterystyką znajdują się w rozdziale A.4.

Na poniższym diagramie znajduje się proces selekcji analiz ekonomicznych.

Rysunek 4.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego



A.1.2. Użyteczności

Celem zidentyfikowania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z populacji docelowej oraz wartości użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń uwzględnionych w modelu, dokonano systematycznego wyszukiwania w bazie PubMed (w tym Medline). Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji oraz strategię wyszukiwania zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 69, Tabela 70).

Na etapie przygotowywania strategii wyszukiwania w przypadku populacji nie zawężano się wyłącznie do badań przeprowadzonych w populacji docelowej niniejszej analizy.

Tabela 69.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia

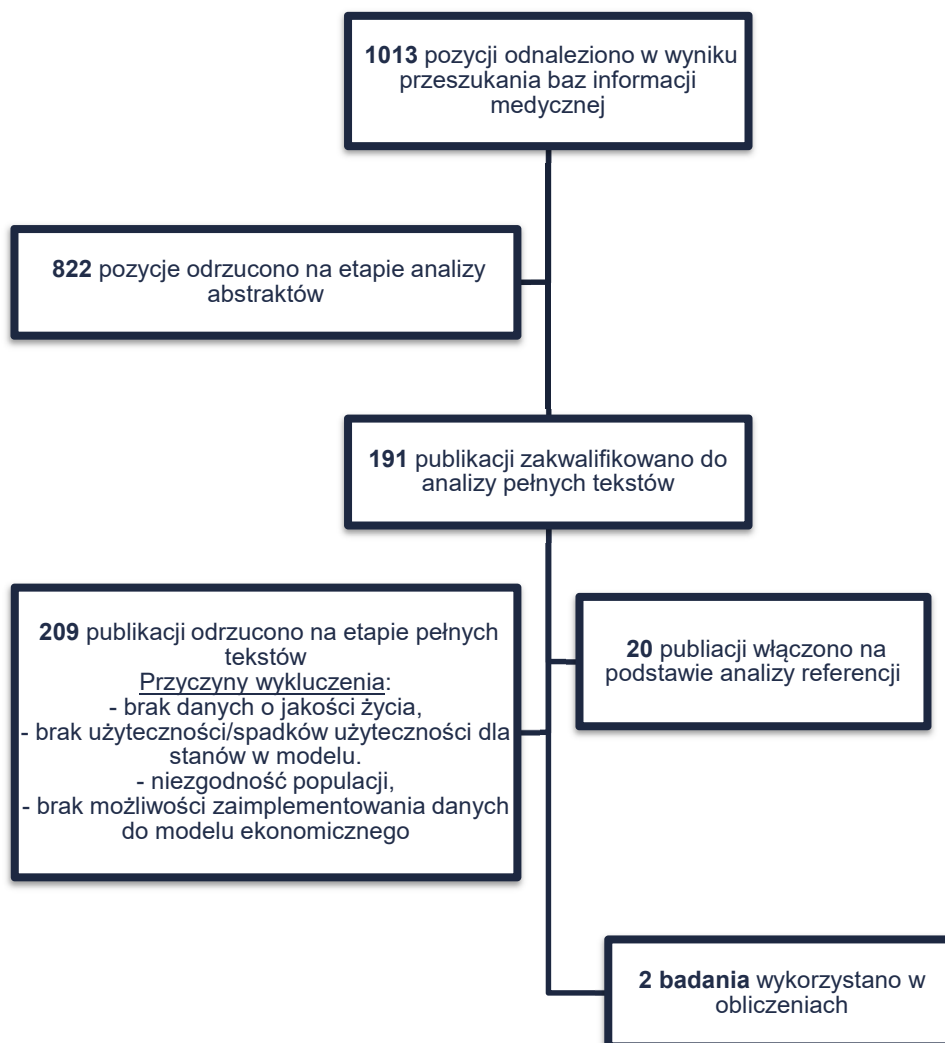
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja dorosłych pacjentów z CAD/PAD lub zbliżona, • Ocena jakości życia dla zdarzeń głównych uwzględnionych w modelu (MI, IS, ICH); • Ocena jakości życia dla zdarzeń dodatkowych uwzględnionych w modelu (niedokrwienie kończyn, amputacja, krwawienia, VTE); • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą skali EQ-5D, SF-6D, <i>standard gamble</i> lub <i>time trade-off</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących jakości życia, • Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu, • Brak możliwości implementacji danych do modelu.

Tabela 70.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – PubMed

L.p.	Zapytanie	Liczba rekordów
#1	coronary AND (artery OR arterial) AND disease	204 301
#2	peripheral AND (artery OR arterial) AND disease	31 978
#3	Myocardial Infarction OR Stroke OR Haemorrhage OR Hemorrhage OR limb ischaemia OR Limb Ischemia OR Amputation OR Venous Thromboembolism OR Bleeding OR Bleed OR Angina OR Heart Failure	1 207 406
#4	#1 OR #2 OR #3	1 340 727
#5	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR euroqol5d OR euroqol-5d OR sf-6d OR "sf 6d" OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble"	9 741
#6	#4 AND #5	1 013
Data wyszukiwania: 24.05.2018		

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1013 pozycji. Po analizie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 191 publikacji. Na podstawie analizy referencji do analizy włączono dodatkowo 20 pozycji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono łącznie 211 prac. Finalnie w analizie wykorzystano dane z 2 badań. Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań z wyszczególnieniem liczby opracowań wykluczonych na poszczególnych etapach.

Rysunek 5.
Schemat selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia



Opis publikacji włączonych do przeglądu oraz uwzględnionych w analizie zamieszczono poniżej.

W publikacji Pockett 2018 [22] opisującej wieloośrodkowe badanie nieinterwencyjne dokonano oceny użyteczności u pacjentów z zawałem serca, niestabilną dusznicą bolesną i udarem. Ankiety EQ-5D-3L zostały wysłane do pacjentów (wiek ≥ 18 lat) z trzech brytyjskich ośrodków 1 miesiąc po wypisaniu ze szpitala z powodu zawału serca, niestabilnej dusznicy bolesnej lub udaru mózgu. W pierwszej ankiecie zebrano dane demograficzne pacjentów, dane odnośnie stylu życia i jakości życia. Kolejne ankiety zostały wysłane w ciągu 6, 12, 18 i 24 miesięcy, aby prospektywnie zmierzyć jakość życia. Przyjęto dwie metody identyfikacji pacjentów – prospektywną (zdarzenia kwalifikujące pacjenta wystąpiły po rozpoczęciu badania) oraz retrospektywną (zdarzenie kwalifikujące pacjenta wystąpiło przed rozpoczęciem badania). Średnie wartości użyteczności, wyznaczone przy użyciu norm brytyjskich, dla poszczególnych zdarzeń zamieszczono poniżej. Finalnie w analizie ekonomicznej wykorzystano dane z tego badania dla stanu zdrowia zawał serca (w ramach analizy wrażliwości).

Tabela 71.
Wartości użyteczności zaprezentowane w publikacji Pockett 2018

Zdarzenie	1 miesiąc		6 miesięcy		12 miesięcy		18 miesięcy		24 miesiące	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)
MI	702	0,690 (0,290)	733	0,702 (0,309)	817	0,708 (0,322)	844	0,692 (0,337)	888	0,706 (0,336)
Udar mózgu	20	0,496 (0,362)	13	0,525 (0,427)	21	0,498 (0,374)	17	0,448 (0,425)	16	0,527 (0,403)
UA	535	0,623 (0,290)	552	0,637 (0,327)	635	0,625 (0,339)	647	0,622 (0,344)	635	0,611 (0,352)

UA – niestabilna dusznica bolesna (ang. *unstable angina*)

W badaniu OXVASC (*Oxford Vascular Study*), opartym na populacji Wielkiej Brytanii, którego wyniki przedstawiono w publikacji Luengo-Fernandez 2013 [23], oceniono wpływ udaru i przemijającego ataku niedokrwienego na jakość życia pacjentów. Pacjenci zostali włączeni do badania w latach 2002–2007, a następnie byli obserwowani do 2012 roku. Do badania włączono 618 pacjentów z IS, 54 pacjentów z ICH, 38 pacjentów z krwotokiem podpajęczynówkowym, 38 pacjentów z nieokreślonym udarem mózgu oraz 440 z przemijającym atakiem niedokrwienym. Jakość życia oceniano w ciągu 5 lat za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L, a użyteczności oszacowano przy użyciu norm brytyjskich. Pomiaru użyteczności dokonano w 5 punktach czasowych: 1 miesiąc, 6 miesięcy, 12 miesięcy, 24 miesiące oraz 60 miesięcy od wystąpienia udaru lub przemijającego ataku niedokrwienego. Wartości użyteczności zamieszczono poniżej. Finalnie w analizie ekonomicznej wykorzystano dane z tego badania dla stanu zdrowia udar niedokrwieny oraz krwotok wewnątrzczaszkowy.

Tabela 72.
Wartości użyteczności zaprezentowane w publikacji Luengo-Fernandez 2013

Zdarzenie	1 miesiąc		6 miesięcy		12 miesięcy		24 miesiące		60 miesięcy	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)
IS	404	0,64 (0,33)	301	0,70 (0,29)	382	0,70 (0,27)	246	0,66 (0,29)	244	0,67 (0,31)
ICH	23	0,56 (0,37)	18	0,65 (0,32)	17	0,67 (0,36)	6	0,81 (0,18)	11	0,79 (0,25)
SAH	9	0,70 (0,28)	12	0,81 (0,14)	13	0,73 (0,26)	9	0,83 (0,17)	12	0,85 (0,21)
TIA	314	0,78 (0,25)	244	0,76 (0,27)	305	0,78 (0,26)	173	0,76 (0,26)	210	0,80 (0,22)

SAH – krwotok podpajęczynówkowy (ang. *subarachnoid hemorrhage*), TIA – przemijający atak niedokrwieny (ang. *transient ischemic attack*)

A.1.3. Polskie dane

Na potrzeby opracowania ekonomicznej części raportu HTA (niniejsza analiza ekonomiczna oraz wpływu na budżet [6]) poszukiwano polskich źródeł danych pozwalających na określenie m.in.:

- charakterystyki pacjentów,
- zasad postępowania z pacjentami w przypadku wystąpienia zdarzeń uwzględnionych w modelu,
- kosztów leczenia zdarzeń uwzględnionych w modelu.

W tym celu dokonano przeszukania bazy PubMed (w tym Medline) oraz bazy Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL). W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania zastosowane w tych

bazach. Ponadto przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie zasobów sieci Internet. Opis danych z odnalezionych badań, które zostały wykorzystane w analizie znajduje się w rozdziale 3.

Tabela 73.
Strategia wyszukiwania polskich źródeł danych w bazie Medline

L.p.	Zapytanie	Liczba rekordów
#6	#1 AND (#2 OR #3) AND #4 Filters: Publication date from 2010/01/01	1 845
#5	#1 AND (#2 OR #3) AND #	2 792
#4	poland OR polish	330 377
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR pharmaco-economic OR cost OR costs	1 187 446
#2	cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	2 499 404
#1	Myocardial Infarction OR Stroke OR Haemorrhage OR Hemorrhage OR limb ischaemia OR Limb Ischemia OR Amputation OR Venous Thromboembolism OR Bleeding OR Bleed OR Angina OR Heart Failure	1 239 713
Data wyszukiwania: 30.11.2018		

Tabela 74.
Strategia wyszukiwania polskich źródeł danych w bazie GBL

Zapytania
krwotok mózgowy, krwotok podpajęczynówkowy, udar mózgu, leczenie przeciwzakrzepowe, Rehabilitacja po udarze mózgu, Krwotoki wewnątrzczaszkowe - leczenie, leki przeciwkrzepliwe, udar mózgu - rehabilitacja, niedokrwienie mózgu, choroby układu krążenia, profilaktyka wtórna, kwas acetylosalicylowy, Krwotoki wewnątrzczaszkowe, rehabilitacja neurologiczna, zawał mózgu
Data wyszukiwania: listopad 2018

A.2. Cena preparatów

A.2.1. Kwas acetylosalicylowy

W poniższej tabeli zebrano dane z portal Indeks Leków Medycyna Praktyczna (indeks.mp.pl [11]), na podstawie których oszacowano koszt dawki dobowej ASA.

Tabela 75.
Ceny preparatów zawierających kwas acetylosalicylowy w Polsce na podstawie danych z portalu Medycyna Praktyczna

Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	Producent	Cena
Abrea	tabl. dojelitowe	75 mg	90 tabl.	Krka	8,48
Acard	tabl. dojelitowe	75 mg	120 tabl.	Polfa Warszawa	25,11
Acard	tabl. dojelitowe	75 mg	30 tabl.	Polfa Warszawa	8,28
Acard	tabl. dojelitowe	75 mg	60 tabl.	Polfa Warszawa	12,48
Acard 150 mg	tabl. dojelitowe	150 mg	30 tabl.	Polfa Warszawa	11,15

Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	Producent	Cena
Acard 150 mg	tabl. dojelitowe	150 mg	60 tabl.	Polfa Warszawa	19,43
Acard 300 mg	tabl.	300 mg	1 tabl.	Polfa Warszawa	4,74
Acard 300 mg	tabl.	300 mg	10 tabl.	Polfa Warszawa	3,56
Acesan	tabl.	30 mg	63 tabl.	Sun-Farm	9,26
Acesan	tabl.	50 mg	63 tabl.	Sun-Farm	9,26
Acesan	tabl.	75 mg	63 tabl.	Sun-Farm	9,26
Alka-Prim	tabl. mus.	330 mg	10 tabl.	Polpharma	10,55
A ka-Seltzer	tabl. mus.	324 mg	10 tabl.	Bayer	17,49
Anacard medica protect	tabl. dojelitowe	75 mg	60 tabl.	Hasco-Lek	8,30
Aspifox	tabl. dojelitowe	150 mg	60 tabl.	Actavis Polska	6,50
Aspifox	tabl. dojelitowe	75 mg	100 tabl.	Actavis Polska	6,50
Aspifox	tabl. dojelitowe	75 mg	56 tabl.	Actavis Polska	5,90
Aspirin	tabl.	500 mg	10 tabl.	Bayer	9,48
Aspirin Cardio	tabl. powl.	100 mg	28 tabl.	Bayer	10,02
Aspirin Effect	gran.	500 mg	10 saszetek	Bayer	17,49
Aspirin musująca	tabl. mus.	500 mg	12 tabl.	Bayer	13,50
Aspirin Pro	tabl. powl.	500 mg	20 tabl.	Bayer	19,31
Aspirin Pro	tabl. powl.	500 mg	8 tabl.	Bayer	8,50
Aspirin Pro	tabl. powl.	500 mg	80 tabl.	Bayer	78,65
Cardiopirin	tabl. dojelitowe	75 mg	60 tabl.	PharmaSwiss/Val eant	2,00
Encopirin Cardio 81	tabl. dojelitowe	81 mg	100 tabl.	Medicofarma	16,77
Hascopiryn cardio	tabl. dojelitowe	75 mg	60 tabl.	Hasco-Lek	6,80
Lecardi	tabl. dojelitowe	75 mg	60 tabl.	Espefa	12,42
Polocard	tabl. dojelitowe	150 mg	120 tabl.	Pfizer Europe	33,90
Polocard	tabl. dojelitowe	150 mg	30 tabl.	Pfizer Europe	10,83
Polocard	tabl. dojelitowe	150 mg	60 tabl.	Pfizer Europe	18,90
Polocard	tabl. dojelitowe	75 mg	120 tabl.	Pfizer Europe	18,50
Polocard	tabl. dojelitowe	75 mg	30 tabl.	Pfizer Europe	7,18
Polocard	tabl. dojelitowe	75 mg	60 tabl.	Pfizer Europe	10,50
Polopiryna Max	tabl. dojelitowe	500 mg	10 tabl.	Polpharma	9,16
Polopiryna Max	tabl. dojelitowe	500 mg	20 tabl.	Polpharma	14,21
Polopiryna S	tabl.	300 mg	20 tabl.	Polpharma	8,69
Proficar	tabl. dojelitowe	75 mg	60 tabl.	Adamed	5,99
Pyramidon fast	proszek doustny	500 mg	10 saszetek	Adamed	10,34
Pyramidon fast	proszek doustny	500 mg	10 saszetek	Adamed	9,48

A.2.2. Kłopidogrel

Ceny poszczególnych leków zawierających substancję kłopidogrel wyznaczono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku [20].

Tabela 76.
Ceny leków zawierających kłopidogrel – wykaz otwarty

Preparat	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Odpłatność NFZ [zł]	Odpłatność pacjenta [zł]	Cena za mg - NFZ - Obw.MZ [zł]	Cena za mg - pacjent [zł]	Cena za mg - NFZ - DGL [zł]
Agregex, 75 mg, 28 szt.	5909991298319	21,95	21,95	15,36	6,59	0,0073	0,0031	0,0073
Agregex, 75 mg, 28 szt.	5909991251949	23,6	23,6	16,52	7,08	0,0079	0,0034	0,0079
Agregex, 75 mg, 28 szt.	5909991318543	21,52	21,52	15,06	6,46	0,0072	0,0031	0,0072
Agregex, 75 mg, 28 szt.	5909991318543	21,52	21,52	15,06	6,46	0,0072	0,0031	0,0072
Agregex, 75 mg, 28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990754748	25,59	25,59	17,91	7,68	0,0085	0,0038	0,0086
Agregex, 75 mg, 28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990754748	25,59	25,59	17,91	7,68	0,0085	0,0038	0,0086
Agregex, 75 mg, 28 szt.	5909991271602	21,72	21,72	15,20	6,52	0,0072	0,0031	0,0072
Agregex, 75 mg, 28 szt.	5909991271602	21,72	21,72	15,20	6,52	0,0072	0,0031	0,0072
Agregex, 75 mg, 28 szt.	5909991251949	23,60	23,60	16,52	7,08	0,0079	0,0034	0,0079
Agregex, 75 mg, 28 szt.	5909991298319	21,95	21,95	15,36	6,59	0,0073	0,0031	0,0073
AREPLEX, 75 mg, 28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909991167011	33,74	25,59	17,91	15,83	0,0085	0,0076	0,0086
AREPLEX, 75 mg, 28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909991167011	33,74	25,59	17,91	15,83	0,0085	0,0076	0,0086
Clopidix, 75 mg, 28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990625826	25,59	25,59	17,91	7,68	0,0085	0,0037	0,0086
Clopidix, 75 mg, 28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990625826	25,59	25,59	17,91	7,68	0,0085	0,0037	0,0086

Preparat	Kod EAN	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Odpłatność NFZ [zł]	Odpłatność pacjenta [zł]	Cena za mg - NFZ - Obw.MZ [zł]	Cena za mg - pacjent [zł]	Cena za mg - NFZ - DGL [zł]
Clopidogrel Apotex, 75 mg, 28 tabl. (PVC/PE/PV DC/Alu)	5909990774401	25,7	25,59	17,91	7,79	0,0085	0,0039	0,0086
Clopidogrel Apotex, 75 mg, 28 tabl. (PVC/PE/PV DC/Alu)	5909990774401	25,7	25,59	17,91	7,79	0,0085	0,0039	0,0086
Clopidogrel Bluefish (Clopinovo 75 mg x 28 tabletek), 75 mg, 28 tabl.	5909990768141	20,82	20,82	14,57	6,25	0,0069	0,0030	0,0070

A.3. Parametry modelu

W poniższej tabeli przedstawiono zebrane wartości parametrów wejściowych, wraz z ich przedziałami ufności. W modelu obliczeniowym szczegółowe zestawienie znajduje się na arkuszu 'PSA – Inputs'. Dodatkowo w poniższej tabeli wskazano wartości parametrów w obliczeniach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 77.
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

	Parametr	Średnia	CI-	CI+	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Population	Percentage of male	████	████	████	Beta	78,0%	Odsetek mężczyzn w populacji docelowej
	Age of patients	████	████	████	Normalny	68,00	Średni wiek pacjentów w populacji docelowej
Koszty stanów zdrowia (NFZ / NFZ + pacjent)							
Health state costs	Acute MI	11 258,99	9 160,76	13 570,34	Gamma	rozd. 3.5.2	Koszt stanu 'faza ostra' związanego z MI
	Post MI	42,50	34,58	51,22	Gamma		Koszt stanu 'po fazie ostrej' związanego z MI
	Acute IS	11 748,52 / 11 948,52	9 559,06 / 9 721,79	14 160,36 / 14 401,42	Gamma		Koszt stanu 'faza ostra' związanego z IS
	Post IS	100,44 / 204,12	81,72 / 166,08	121,06 / 246,02	Gamma		Koszt stanu 'po fazie ostrej' związanego z IS
	Acute ICH	10 293,41 / 10 493,41	8 375,13 / 8 537,85	12 406,53 / 12 647,59	Gamma		Koszt stanu 'faza ostra' związanego z ICH
	Post ICH	100,44 / 204,12	81,72 / 166,08	121,06 / 246,02	Gamma		Koszt stanu 'po fazie ostrej' związanego z ICH
Pozostałe koszty bezpośrednie (NFZ / NFZ + pacjent)							
Mortality costs	MI	9 342,60	7 601,51	11 260,53	Gamma	przypisano zerowy koszt zdarzeń związanych	Koszt związany ze zgonem z powodu MI
	Stroke	5 130,46	4 174,35	6 183,69	Gamma		Koszt związany ze zgonem z powodu udaru
	Bleeding	4 059,65	3 303,09	4 893,05	Gamma		Koszt związany ze zgonem z powodu krwawienia

Parametr	Średnia	CI-	CI+	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Heart failure	3 626,09	2 950,33	4 370,49	Gamma	ze zgonem	Koszt związany ze zgonem z powodu niewydolności serca
CV procedure	5 130,46	4 174,35	6 183,69	Gamma		Koszt związany ze zgonem w trakcie procedur CV
Sudden cardiac event	0,00	NA	NA	Gamma		Koszt związany z nagłym zgonem CV
Other CV death	3 626,09	2 950,33	4 370,49	Gamma		Koszt związany ze zgonem z innych przyczyn CV
All CV death	3 177,19	2 585,09	3 829,43	Gamma		Średni koszt związany ze zgonem z przyczyn CV
Non-CV death	0,00	NA	NA	Gamma		Koszt związany ze zgonem z innych przyczyn niż CV
ALI 0-3m (PLN)	2 551,61	2 076,09	3 075,43	Gamma	-	Koszt leczenia - ostre niedokrwienie kończyn; pierwsze 3 miesiące oraz > 3 mies.
ALI 3+m (PLN)	0,00	NA	NA	Gamma	-	
Minor amputation 0-3m (PLN)	1 484,77	1 208,07	1 789,58	Gamma	-	Koszt leczenia - mniejsza amputacja; pierwsze 3 miesiące oraz > 3 mies.
Minor amputation 3+m (PLN)	0,00	NA	NA	Gamma	-	
Major amputation 0-3m (PLN)	11 518,71	9 372,08	13 883,38	Gamma	-	Koszt leczenia - poważna amputacja; pierwsze 3 miesiące oraz > 3 mies.
Major amputation 3+m (PLN)	0,00	NA	NA	Gamma	-	
Major non-fatal extracranial bleed (modified ISTH criteria) 0-3m (PLN)	3 386,78	2 755,62	4 082,05	Gamma	-	Koszt leczenia - poważne krwawienie pozaczaskowe bez zgonu; pierwsze 3 miesiące oraz > 3 mies.
Major non-fatal extracranial bleed (modified ISTH criteria) 3+m (PLN)	0,00	NA	NA	Gamma	-	
VTE 0-3m (PLN)	3 953,75	3 216,93	4 765,42	Gamma	-	Koszt leczenia - żylna choroba zakrzepowatozatorowa; pierwsze 3 miesiące oraz > 3 mies.
VTE 3+m (PLN)	0,00	NA	NA	Gamma	-	
Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń głównych w terapii referencyjnej ASA w poszczególnych stanach						
Event free transitions ASA	MI	■	■	■	Beta	Prawdopodobieństwo MI w stanie 'brak zdarzeń'
	IS	■	■	■	Beta	Prawdopodobieństwo IS w stanie 'brak zdarzeń'
	ICH	■	■	■	Beta	Prawdopodobieństwo ICH w stanie 'brak zdarzeń'
Three-month risk of second events	Second event risk - Following an MI – MI 0-3 months	■	■	■	Beta	Prawdopodobieństwo dwóch MI w jednym cyklu

	Parametr	Średnia	CI-	CI+	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
in patients with event history	Second event risk - Following an MI – MI 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	██████	██████	Beta		Prawdopodobieństwo drugiego MI po 3 miesiącach od wystąpienia pierwszego MI
	Second event risk - Following an MI – IS 0-3 months	██████	██████	██████	Beta		Prawdopodobieństwo IS w przebiegu 3 miesięcy po wystąpieniu MI
	Second event risk - Following an MI – IS 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo IS po 3 miesiącach od wystąpieniu MI
	Second event risk - Following an MI – ICH 0-3 months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo ICH w przebiegu 3 miesięcy po wystąpieniu MI
	Second event risk - Following an MI – ICH 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo ICH po 3 miesiącach od wystąpieniu MI
	Second event risk - Following an IS – MI 0-3 months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo wystąpienia MI w przebiegu 3 miesięcy po wystąpieniu IS
	Second event risk - Following an IS – MI 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo wystąpienia MI po 3 miesiącach od wystąpieniu IS
	Second event risk - Following an IS – IS 0-3 months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo dwóch IS w jednym cyklu
	Second event risk - Following an IS – IS 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	██████	██████	Beta		Prawdopodobieństwo wystąpienia drugiego IS po 3 miesiącach od wystąpieniu IS
	Second event risk - Following an IS – ICH 0-3 months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo wystąpienia ICH w przebiegu 3 miesięcy po wystąpieniu IS
Second event risk - Following an IS – ICH 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo wystąpienia ICH po 3 miesiącach od wystąpieniu IS	

Parametr	Średnia	CI-	CI+	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Second event risk - Following an ICH – MI 0-3 months	██████	█	█	Beta		Prawdopodobieństwo wystąpienia MI w przebiegu 3 miesięcy po wystąpieniu ICH
Second event risk - Following an ICH – MI 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	█	█	Beta		Prawdopodobieństwo wystąpienia MI po 3 miesiącach od wystąpieniu ICH
Second event risk - Following an ICH – IS 0-3 months	██████	█	█	Beta		Prawdopodobieństwo wystąpienia IS w przebiegu 3 miesięcy po wystąpieniu ICH
Second event risk - Following an ICH – IS 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	█	█	Beta		Prawdopodobieństwo wystąpienia IS po 3 miesiącach od wystąpieniu ICH
Second event risk - Following an ICH – ICH 0-3 months	██████	█	█	Beta		Prawdopodobieństwo dwóch ICH w jednym cyklu
Second event risk - Following an ICH – ICH 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	█	█	Beta		Prawdopodobieństwo drugiego ICH po 3 miesiącach od wystąpienia pierwszego ICH
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń dodatkowych w terapii referencyjnej ASA oraz czas ich trwania						
ALI - 3m risk	██████	██████	██████	Beta		Prawdopodobieństwo wystąpienia ostrego niedokrwienia kończyn dla terapii ASA
ALI - Duration	██████			-		Czas trwania ostrego niedokrwienia kończyn (lata)
Minor amputation - 3m risk	██████	██████	██████	Beta		Prawdopodobieństwo wystąpienia mniejszej amputacji dla terapii ASA
Minor amputation - Duration	██████			-	rozd. 3.2.3	Czas trwania mniejszej amputacji (lata)
Major amputation - 3m risk	██████	██████	██████	Beta		Prawdopodobieństwo wystąpienia poważnej amputacji dla terapii ASA
Major amputation - Duration	██████			-		Czas trwania poważnej amputacji (lata)
Major non-fatal extracranial bleed (modified ISTH criteria) - 3m risk	██████	██████	██████	Beta		Prawdopodobieństwo wystąpienia poważnego krwawienia pozaczaszkowego dla terapii ASA

Parametr	Średnia	CI-	CI+	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis	
Major non-fatal extracranial bleed (modified ISTH criteria) - Duration	■	■	■	-		Czas trwania poważnego krwawienia pozaczaszkowego (lata)	
VTE - 3m risk	■	■	■	Beta		Prawdopodobieństwo wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej dla terapii ASA	
VTE - Duration	■	■	■	-		Czas trwania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (lata)	
Współczynniki HR dla RVX + ASA vs ASA							
Age HR	Next CV event	■	■	■	Log-normalny	-	HR określający zależność dla występowania zdarzeń głównych vs wiek
	CV death	■	■	■	Log-normalny	-	Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z powodów sercowo-naczyniowych vs wiek
HR	MI - RIV + ASA	■	■	■	Log-normalny	rozd. 3.2.2	Współczynnik HR dla prawdopodobieństwa zdarzenia MI dla schematu RVX + ASA
	IS - RIV + ASA	■	■	■	Log-normalny		Współczynnik HR dla prawdopodobieństwa zdarzenia IS dla schematu RVX + ASA
	ICH - RIV + ASA	■	■	■	Log-normalny		Współczynnik HR dla prawdopodobieństwa zdarzenia ICH dla schematu RVX + ASA
HR	ALI - RIV + ASA	■	■	■	Log-normalny	rozd. 3.2.3	Współczynnik HR dla prawdopodobieństwa wystąpienia niedokrwienia kończyn dla schematu RVX + ASA
	Minor amputation - RIV + ASA	■	■	■	Log-normalny		Współczynnik HR dla prawdopodobieństwa wystąpienia mniejszej amputacji dla schematu RVX + ASA
	Major amputation - RIV + ASA	■	■	■	Log-normalny		Współczynnik HR dla prawdopodobieństwa wystąpienia poważnej amputacji dla schematu RVX + ASA
	Major non-fatal extracranial bleed (modified ISTH criteria) - RIV + ASA	■	■	■	Log-normalny		Współczynnik HR dla prawdopodobieństwa wystąpienia poważnego krwawienia pozaczaszkowego dla schematu RVX + ASA
	VTE - RIV + ASA	■	■	■	Log-normalny		Współczynnik HR dla prawdopodobieństwa wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej dla schematu RVX + ASA
HR (mortality)	MI - RIV + ASA	■	■	■	Log-normalny	rozd. 3.2.4	Współczynnik HR dla prawdopodobieństwa zgonu z powodu MI dla schematu RVX + ASA

Parametr	Średnia	CI-	CI+	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Stroke - RIV + ASA	■	■	■	Log-normalny		Współczynnik HR dla prawdopodobieństwa zgonu z powodu udaru dla schematu RVX + ASA
HF - RIV + ASA	■	■	■	Log-normalny		Współczynnik HR dla prawdopodobieństwa zgonu z powodu niewydolności serca dla schematu RVX + ASA
CV procedure - RIV + ASA	■	■	■	Log-normalny		Współczynnik HR dla prawdopodobieństwa zgonu w trakcie procedury sercowo-naczyniowej dla schematu RVX + ASA
Sudden cardiac death - RIV + ASA	■	■	■	Log-normalny		Współczynnik HR dla prawdopodobieństwa nagłego zgonu sercowo-naczyniowego dla schematu RVX + ASA
Other CV death - RIV + ASA	■	■	■	Log-normalny		Współczynnik HR dla prawdopodobieństwa zgonu z innych przyczyn sercowo-naczyniowych dla schematu RVX + ASA
All CV death - RIV + ASA	■	■	■	Log-normalny		Współczynnik HR dla prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych dla schematu RVX + ASA
Bleeding - RIV + ASA	■	■	■	Log-normalny		Współczynnik HR dla prawdopodobieństwa zgonu z powodu krwawienia dla schematu RVX + ASA
Background mortality - RIV + ASA	1,0000	NA	NA	-		Współczynnik HR dla prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn naturalnych
Użyteczności						
Utility	Event-free	■	■	■	Beta	Użyteczność – stan 'brak zdarzeń'
	MI - 0-3m	■	■	■	Beta	Użyteczność – MI faza ostra
	MI - 3-6m, 6-9m, 9-12m, 12+m	■	■	■	Beta	Użyteczność – MI po fazie ostrej
	IS - 0-3m	■	■	■	Beta	Użyteczność – IS faza ostra
	IS - 3-6m, 6-9m, 9-12m, 12+m	■	■	■	Beta	Użyteczność – IS po fazie ostrej
	ICH - 0-3m	■	■	■	Beta	Użyteczność – ICH faza ostra
	ICH - 3-6m, 6-9m, 9-12m, 12+m	■	■	■	Beta	Użyteczność – ICH po fazie ostrej
Utility decrement	ALI - 0-3m	■	■	■	Beta	Spadek użyteczności – niedokrwienie kończyn w przebiegu 3 miesięcy
	ALI - 3+m	■	■	■	-	Spadek użyteczności – niedokrwienie kończyn po 3 miesiącach

rozdz. 3.4

Parametr	Średnia	CI-	CI+	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Minor amputation - 0-3m	████	████	████	Beta		Spadek użyteczności – mniejsza amputacja w przeciągu 3 miesięcy
Minor amputation - 3+m	████	████	████	Beta		Spadek użyteczności – mniejsza amputacja po 3 miesiącach
Major amputation - 0-3m	████	████	████	Beta		Spadek użyteczności – poważna amputacja w przeciągu 3 miesięcy
Major amputation - 3+m	████	████	████	Beta		Spadek użyteczności – poważna amputacja po 3 miesiącach
Major non-fatal extracranial bleed (modified ISTH criteria) - 0-3m	████	████	████	Beta		Spadek użyteczności – poważne krwawienie pozaczaszkowe w przeciągu 3 miesięcy
Major non-fatal extracranial bleed (modified ISTH criteria) - 3+m	████	██	██	-		Spadek użyteczności – poważne krwawienie pozaczaszkowe po 3 miesiącach
VTE - 0-3m	████	████	████	Beta		Spadek użyteczności – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w przeciągu 3 miesięcy
VTE - 3+m	████	██	██	-		Spadek użyteczności – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa po 3 miesiącach
Ryzyko zgonu dla terapii referencyjnej ASA						
Event-free mortality risk - ASA	MI	████	████	████	Beta	Prawdopodobieństwo zgonu z powodu MI w stanie 'brak zdarzeń'
	Stroke	████	████	████	Beta	Prawdopodobieństwo zgonu z powodu udaru w stanie 'brak zdarzeń'
	HF	████	████	████	Beta	Prawdopodobieństwo zgonu z powodu niewydolności serca w stanie 'brak zdarzeń'
	CV procedure	████	████	████	Beta	rozd. 3.2.4 Prawdopodobieństwo zgonu w trakcie procedur CV w stanie 'brak zdarzeń'
	Sudden cardiac death	████	████	████	Beta	Prawdopodobieństwo nagłego CV w stanie 'brak zdarzeń'
	Other CV death	████	████	████	Beta	Prawdopodobieństwo zgonu z innych przyczyn CV w stanie 'brak zdarzeń'
	Bleeding	████	████	████	Beta	Prawdopodobieństwo zgonu z powodu krwawienia w stanie 'brak zdarzeń'

Parametr	Średnia	CI-	CI+	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Mortality risk after MI - MI 0-3 months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu MI w przebiegu 3 miesięcy od wystąpienia MI
Mortality risk after MI – MI 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu MI po 3 miesiącach od wystąpienia MI
Mortality risk after MI - Stroke 0-3 months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu udaru w przebiegu 3 miesięcy od wystąpienia MI
Mortality risk after MI – Stroke 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu po 3 miesiącach od wystąpienia MI
Mortality risk after MI - HF 0-3 months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu niewydolności serca w przebiegu 3 miesięcy od wystąpienia MI
Mortality risk after MI – HF 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu niewydolności serca po 3 miesiącach od wystąpienia MI
Mortality risk after MI - CV procedure 0-3 months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu w trakcie procedur CV w przebiegu 3 miesięcy od wystąpienia MI
Mortality risk after MI – CV procedure ¹ 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu w trakcie procedur CV po 3 miesiącach od wystąpienia MI
Mortality risk after MI - Sudden cardiac death 0-3 months	██████	██████	██████	Beta		Prawdopodobieństwo nagłego zgonu CV w przebiegu 3 miesięcy od wystąpienia MI
Mortality risk after MI – Sudden cardiac death 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo nagłego zgonu CV po 3 miesiącach od wystąpienia MI
Mortality risk after MI - Other CV death 0-3 months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z innych przyczyn CV w przebiegu 3 miesięcy od wystąpienia MI
Mortality risk after MI – Other CV death 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	██████	██████	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z innych przyczyn CV po 3 miesiącach od wystąpienia MI
Mortality risk after MI - Bleeding 0-3 months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu u pacjentów w przebiegu 3 miesięcy od wystąpienia MI
Mortality risk after MI – Bleeding 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu krwawień po 3 miesiącach od wystąpienia MI

Three-month mortality risk in patients with a 1 MI history

	Parametr	Średnia	CI-	CI+	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Three-month mortality risk in patients with a 1 IS history	Mortality risk after IS - MI 0-3 months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu MI w przeciągu 3 miesięcy od wystąpienia IS
	Mortality risk after IS – MI 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu MI po 3 miesiącach od wystąpienia IS
	Mortality risk after IS - Stroke 0-3 months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu udaru w przeciągu 3 miesięcy od wystąpienia IS
	Mortality risk after IS – Stroke 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	██████	██████	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu udaru po 3 miesiącach od wystąpienia IS
	Mortality risk after IS - HF 0-3 months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu niewydolności serca w przeciągu 3 miesięcy od wystąpienia IS
	Mortality risk after IS – HF 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	██████	██████	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu niewydolności serca po 3 miesiącach od wystąpienia IS
	Mortality risk after IS - CV procedure 0-3 months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu w trakcie procedur sercowo-naczyniowych w przeciągu 3 miesięcy od wystąpienia IS
	Mortality risk after IS – CV procedure 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu w trakcie procedur CV po 3 miesiącach od wystąpienia IS
	Mortality risk after IS - Sudden cardiac death 0-3 months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo nagłego zgonu CV w przeciągu 3 miesięcy od wystąpienia IS
	Mortality risk after IS – Sudden cardiac death 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	██████	██████	Beta		Prawdopodobieństwo nagłego zgonu CV u pacjentów po 3 miesiącach od wystąpienia IS
	Mortality risk after IS - Other CV death 0-3 months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z innych przyczyn CV w przeciągu 3 miesięcy od wystąpienia IS
	Mortality risk after IS – Other CV death 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	██████	██████	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z innych przyczyn CV po 3 miesiącach od wystąpienia IS
Mortality risk after IS - Bleeding 0-3 months	██████	██	██	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu krwawień w przeciągu 3 miesięcy od wystąpienia IS	

	Parametr	Średnia	CI-	CI+	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Three-month mortality risk in patients with a 1 ICH history	Mortality risk after IS – Bleeding 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	■	■	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu krwawień po 3 miesiącach od wystąpienia IS
	Mortality risk after ICH - MI 0-3 months	██████	■	■	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu MI w przebiegu 3 miesięcy od wystąpienia ICH
	Mortality risk after ICH – MI 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	■	■	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu MI po 3 miesiącach od wystąpienia ICH
	Mortality risk after ICH - Stroke 0-3 months	██████	■	■	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu udaru w przebiegu 3 miesięcy od wystąpienia ICH
	Mortality risk after ICH – Stroke 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	■	■	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu udaru po 3 miesiącach od wystąpienia ICH
	Mortality risk after ICH - HF 0-3 months	██████	■	■	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu niewydolności serca w przebiegu 3 miesięcy od wystąpienia ICH
	Mortality risk after ICH – HF 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	■	■	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu niewydolności serca po 3 miesiącach od wystąpienia ICH
	Mortality risk after ICH - CV procedure 0-3 months	██████	■	■	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu w trakcie procedur CV w przebiegu 3 miesięcy od wystąpienia ICH
	Mortality risk after ICH – CV procedurel 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	■	■	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu w trakcie procedur CV po 3 miesiącach od wystąpienia ICH
	Mortality risk after ICH - Sudden cardiac death 0-3 months	██████	■	■	Beta		Prawdopodobieństwo nagłego zgonu CV w przebiegu 3 miesięcy od wystąpienia ICH
	Mortality risk after ICH – Sudden cardiac death 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	■	■	Beta		Prawdopodobieństwo nagłego zgonu CV po 3 miesiącach od wystąpienia ICH
	Mortality risk after ICH - Other CV death 0-3 months	██████	■	■	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z innych przyczyn CV w przebiegu 3 miesięcy od wystąpienia ICH
Mortality risk after ICH – Other CV death 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	██████	■	■	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z innych przyczyn CV po 3 miesiącach od wystąpienia ICH	

Parametr	Średnia	CI-	CI+	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis	
Mortality risk after ICH - Bleeding 0-3 months	█	█	█	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu krwawień w przeciągu 3 miesięcy od wystąpienia ICH	
Mortality risk after ICH – Bleeding 3-6, 6-9, 9-12, 12+ months	█	█	█	Beta		Prawdopodobieństwo zgonu z powodu krwawień u pacjentów po 3 miesiącach od wystąpienia ICH	
Mortality assumption							
Mortality assumption	% of deaths from stroke that occur in IS patients	█	█	█	Beta	-	Odsetek zgonów spowodowanych udarem niedokrwiennym wśród wszystkich zgonów z powodu udaru

A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 78.
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
NICE TA335, 2015 [42]	OZW	1. RVX+ASA lub RVX+CLO+ASA 2. ASA lub CLO+ASA 3. RVX+CLO+ASA 4. CLO+ASA	Model Markowa, CUA	Dożywotni (40 lat), 12 tygodni – faza obserwacji (2 lata), 6 miesięcy – faza ekstrapolacji (kolejne lata)	Wielka Brytania, płatnik publiczny	Inkrementalne QALY: 1 vs. 2: 0,12 3 vs. 4: 0,12	3,5%
SMC 1062/15, 2015 [43]	OZW	1. RVX+ASA lub RVX+CLO+ASA 2. ASA lub CLP+ASA	Model Markowa, CUA	Dożywotni (40 lat), 12 tygodni przez pierwsze 2 lata, brak danych na temat długości cyklu w kolejnych latach	Szkocja, płatnik publiczny	Inkrementalne QALY: 1 vs. 2: 0,11	Brak danych
Begum 2015 [34]	OZW	1. RVX+ASA lub RVX+CLO+ASA lub RVX+tiklopidyna+ASA 2. ASA lub CLO+ASA lub tiklopidyna+ASA	Model Markowa, CUA	Dożywotni (40 lat), 12 tygodni przez pierwsze 2 lata, 6 miesięcy w kolejnych latach	Szwecja, perspektywa społeczna	Inkrementalne QALY: 1 vs. 2: 0,14	3%
Ademi 2018 [44]	Stabilna CAD	1. RVX+ASA 2. ASA	Model Markowa	Dożywotni (20 lat), 1 rok	Australia, płatnik publiczny	Inkrementalne QALY: 1 vs. 2: 0,386	5%

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Zomer 2018 [37]	PAD lub choroba tętnic szyjnych	1. RVX+ASA 2. ASA	Model Markowa, CUA	Dożywni, 1 rok	Australia	Inkrementalne QALY: 1 vs. 2: 0,30	5%