

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Wersja 2.0



**RYWAROKSABAN (XARELTO®) W SKOJARZENIU Z KWASEM
ACETYLOSALICYLOWYM U PACJENTÓW Z CHOROBAŃ WIEŃCOWAŃ
I ZABURZENIAMI CZYNNOŚCI 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]

Spis treści

STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Problem zdrowotny	10
1.3. Interwencja oceniana	11
1.4. Stan aktualny	12
1.5. Grupa limitowa	21
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	25
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	25
2.2. Forma analizy	26
2.3. Perspektywa analizy	26
2.4. Horyzont czasowy analizy	26
2.5. Populacja docelowa	27
2.6. Rozpowszechnienie RVX + ASA	36
2.7. Dawkowanie i czas trwania leczenia	40
2.8. Koszty	41
2.9. Analiza wrażliwości	44
2.10. Podsumowanie założeń analizy	45
3. WYNIKI ANALIZY	46
3.1. Populacja docelowa	46
3.2. Wydatki w scenariuszu istniejącym	46
3.3. Wydatki w scenariuszu nowym	48
3.4. Wydatki inkrementalne	50
3.5. Podsumowanie	52
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	54
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	54
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	54
5. PODSUMOWANIE	56

6. WNIOSKI	58
7. OGRANICZENIA.....	59
8. DYSKUSJA	61
9. BIBLIOGRAFIA	64
10. SPIS ELEMENTÓW	67
10.1. Spis tabel	67
10.2. Spis rysunków	69
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	70
ANEKS A.....	72
A.1. Analiza wrażliwości	72
A.2. Populacja docelowa	77

Indeks skrótów

AMI-PL	Narodowa Baza Danych Zawałów Serca
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASA	Kwas acetylosalicylowy
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
CAD	Choroba niedokrwienna serca (<i>Coronary Artery Disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	Dzienna dawka dobową
eGFR	Szacowany/estymowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
IRF	Zaburzenia czynności nerek (<i>Impaired Renal Function</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
LDD	Limitowa dawka dobową
MI	Zawał serca (<i>Myocardial Infarction</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NSTEMI	Zawał serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST
OZW	Ostry Zespół Wieńcowy
PAD	Choroba tętnic obwodowych (<i>Peripheral Artery Disease</i>)
PDD	Najczęściej stosowana dawka dobową

PL-ACS Ogólnopolski Rejestr Ostrego Zespołu Wieńcowych



RVX Rywaroksaban

STEMI Zawał serca z uniesieniem odcinka ST

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych 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 mies.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2020 roku. W analizie założono, że Xarelto® (dawka 2,5 mg, ██████████) będzie finansowany w analizowanym wskazaniu ze środków publicznych w ramach wykazu otwartego na liście refundowanych w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej oraz poziom odpłatności za lek będzie wyznaczać limitowa dawka dobową (LDD) równa jego dawce dobowej, tj. 5 mg.

Interwencją ocenianą (wchodzącą na rynek) 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 (interwencją zastępowaną) jest ASA w niskich dawkach (75–100 mg) jako terapia standardowa w tym wskazaniu.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z chorobą wieńcową i współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie. Do szacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano polskie dane demograficzne, dane epidemiologiczne oraz dane z badań i rejestrów, na podstawie których obliczono kolejno:

- liczbę osób z MI w wywiadzie (czas od jego wystąpienia ≥ 12 mies.),
- liczbę osób z IRF wśród osób z przebyłym MI,
- liczbę pacjentów stosujących długoterminową profilaktykę ASA wśród osób z przebyłym IRF + MI,
- liczbę pacjentów bez przeciwwskazań do terapii RVX + ASA (jako pwskaz. przyjęto wysokie ryzyko krwawień).

W analizie uwzględniono koszty leków (RVX, ASA) oraz koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych (zakrzepowych). Cenę Xarelto® uzyskano od Zamawiającego, cenę ASA obliczono na podstawie danych z portalu Medycyna Praktyczna. Koszt leczenia zdarzeń obliczono na podstawie wyników analizy ekonomicznej [1].

██
██
██

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, czyli brak finansowania Xarelto® w dawce 2,5 mg w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że Xarelto® w dawce 2,5 mg będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej analizy. Na podstawie odnalezionych danych obliczono, że docelowe rozpowszechnienie terapii RVX + ASA wyniesie [REDACTED] i zostanie osiągnięte od początku drugiego roku analizy.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnicę między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. [REDACTED]

■ Wyniki

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wyniesie 142 415 osób w roku 2020 oraz 143 833 osób w roku 2021 i jest taka sama w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym.

W scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują profilaktykę za pomocą ASA oraz żaden z pacjentów nie jest leczony z wykorzystaniem Xarelto® (RVX + ASA) w ramach finansowania ze środków publicznych. [REDACTED]

Wydatki inkrementalne

[REDACTED]

Scenariusz istniejący

[REDACTED]

Scenariusz nowy

[REDACTED]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych 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*) z 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.

1.2. Problem zdrowotny

Choroba wieńcowa (inaczej choroba niedokrwienna serca) to stan chorobowy obejmujący niedokrwienie mięśnia sercowego związany ze zmianami w tętnicach wieńcowych. Istotą choroby jest stała nierównowaga między zapotrzebowaniem serca na tlen i energię, a możliwościami ich dostarczenia. Najczęstszą, bo obejmującą ponad 98% przypadków przyczyną CAD jest miażdżyca tętnic wieńcowych. Stabilna (przewlekła) postać CAD obejmuje zróżnicowane fazy przebiegu CAD:

- brak objawów lub wyciszone objawy CAD,
- uprzednio występujące objawy CAD z istotnymi zwężeniami lub bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, której objawy kliniczne w trakcie wcześniejszego leczenia ustąpiły, ale potrzebna jest dalsza systematyczna kontrola,
- objawy, które występują pierwszy raz, ale utrzymują się od dłuższego czasu.

Stabilną, wtórną CAD stwierdza się u pacjentów, którzy we wcześniejszym przebiegu CAD doświadczyli wystąpienia zdarzenia zakrzepowego, sercowo-naczyniowego (np. zawału serca, udaru mózgu), oraz u pacjentów, którzy przebyli zabieg rewaskularyzacyjny.

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia choroba niedokrwienna serca była przyczyną ponad 518 tysięcy hospitalizacji (chorobowość szpitalna) w 2016 roku, co stanowiło 46,5% wszystkich przyczyn hospitalizacji. Zgodnie z danymi zgromadzonymi przez organizację *European Heart Network*, w 2015 roku chorobę niedokrwienną serca zdiagnozowano u ponad 354 tysięcy osób w Polsce. Łącznie, w 2015 roku w Polsce było 1 658 563 osób ze zdiagnozowaną chorobą niedokrwienną serca. Choroba dotykała częściej mężczyzn niż kobiety.

Rokowanie w stabilnej CAD może być bardzo różne w zależności od wyjściowej charakterystyki klinicznej, anatomicznej i czynnościowej pacjenta. W grupie wysokiego ryzyka (do takiej grupy zaliczają się między innymi pacjenci po przebytym zawałe serca), roczna śmiertelność wynosić może nawet 3,8%, podczas gdy u pacjentów ze stwierdzonymi blaszkami miażdżycowymi, które nie powodują zwężenia tętnic, 1-roczna śmiertelność sięga zaledwie 0,63%. Konsekwencją występowania stabilnej CAD jest zwiększone ryzyko wystąpienia niebezpiecznego zdarzenia sercowo-naczyniowego m.in. zawału serca, udaru mózgu, które mogą prowadzić nawet do zgonu.

Zaburzenie czynności nerek w znaczący sposób wpływa na rokowanie pacjentów z CAD. Śmiertelność z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych jest pięciokrotnie większa u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Celem leczenia pacjentów z rozpoznaniem stabilnej CAD jest złagodzenie objawów i zapobieganie przyszłym zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Metody leczenia stabilnej CAD to, oprócz modyfikacji stylu życia, edukacji pacjenta oraz kontroli czynników ryzyka choroby, interwencje rewaskularyzacyjne i farmakoterapia.

Zabiegi rewaskularyzacyjne, których celem jest poszerzenie i udrożnienie zwężonych naczyń krwionośnych przeprowadzane są u pacjentów ze stabilną CAD należących do grupy wysokiego ryzyka lub u pacjentów z chorobą, której objawy nie są kontrolowane podczas leczenia farmakologicznego. Stosowanymi metodami rewaskularyzacyjnymi u pacjentów z CAD są przezskórna interwencja wieńcowa (PCI, ang. *percutaneous coronary intervention*) lub pomostowanie tętnic wieńcowych (CABG, ang. *coronary artery bypass-grafting*).

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. W przypadku zapobiegania występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych leki są stosowane w prewencji pierwotnej (przed wystąpieniem zdarzenia sercowo-naczyniowego, zabiegiem rewaskularyzacji) i w prewencji wtórnej (po zdarzeniu sercowo-naczyniowym lub po zabiegu rewaskularyzacji).

Podstawą terapii obejmującej prewencję incydentów sercowo-naczyniowych jest leczenie przeciwplatek, standardowo polegające na codziennym przyjmowaniu małych dawek ASA.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [2].

1.3. Interwencja oceniana

Interwencją ocenianą w analizie BIA jest rywaroksaban (Xarelto®) w dawce 2,5 mg podawany dwa razy na dobę w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w niskich dawkach (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 objawową chorobą tętnic obwodowych (PAD, ang. *peripheral artery disease*) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

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

Tabela 1.
Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie BIA

Substancja	Dawka na podanie	Częstotliwość podawania	Łączna dawka dobową
Rywaroksaban (Xarelto®)	2,5 mg	2 razy na dobę	5 mg
Kwas acetylosalicylowy	75–100 mg	1 raz na dobę	75–100 mg

Obecnie produkt leczniczy Xarelto® w dawkach 10 mg, 15 mg lub 20 mg jest refundowany / wskazany do stosowania w innych wskazaniach, które zostały wymienione w rozdziałach 1.4.1 oraz 1.4.2.

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [2].

1.4. Stan aktualny

1.4.1. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Ocenianą technologię w niniejszej analizie stanowi Xarelto® w dawce 2,5 mg. W niniejszym rozdziale przedstawiono oszacowania dla populacji pacjentów stosujących Xarelto®, bez względu na dawkę leku. Wyróżniono osobno grupę osób która otrzymuje Xarelto® w dawce 2,5 mg oraz osobno grupę osób, które stosują inne dawki leku.

1.4.1.1. Xarelto® w dawce 2,5 mg

Xarelto® w dawce 2,5 mg nie znajduje się na wykazie leków refundowanych (ani nie jest finansowany przez płatnika publicznego w inny sposób). Tym samym żaden pacjent z populacji docelowej niniejszej analizy nie stosuje obecnie preparatu Xarelto® (RVX + ASA) w ramach refundacji ze środków publicznych. Od października 2018 r. lek ten jest dostępny w sprzedaży aptecznej do stosowania w ramach profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów, u których występuje stabilna CAD i/lub PAD, obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

1.4.1.2. Xarelto® w innych dawkach

Preparat Xarelto® w dawkach 10, 15 lub 20 mg jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu leków refundowanych w następujących wskazaniach:

- prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce),
- leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) u osób powyżej 18 roku życia, profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej (ZP) - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18. roku życia,
- leczenie ZP oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

Liczbę pacjentów, u których preparat Xarelto® jest obecnie stosowany, oszacowano w oparciu o dane sprzedażowe leku (liczba zrefundowanych opakowań leku w ostatnich 12 miesięcy dla których

dostępne są dane, tj. od XI.2017 r. do X.2018 r.) [3, 4]. Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) określono dawkowanie w każdym z refundowanych wskazań [5]. Następnie wyznaczono liczbę tabletek przypadających na pojedynczego pacjenta w danym wskazaniu.

Zgodnie z ChPL w pierwszym z wymienionych wskazań stosuje się tabletki zawierające 10 mg leku. Opakowania zawierające tabletki w dawce 15 mg powinny być stosowane tylko przez pacjentów w leczeniu ZZG i ZP przez pierwsze trzy tygodnie (faza ostra leczenia). Lek w dawce 20 mg jest stosowany w pozostałych wskazaniach.

Tabela 3.
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Opakowanie (tabletki / dawka)	Dawkowanie, czas podawania	Liczba tabletek na pacjenta na rok	Liczba sprzedanych tabletek w ciągu ostatnich 12 mies.	Liczba pacjentów
10 tabl. / 10 mg	10 mg / dobę 2–5 tygodni ^a	27,7 ^b	102 900	3 713
14 szt. / 15 mg	15 mg / 2 razy na dobę 3 tygodnie ^c	42	4 047 547	96 370
42 szt. / 15 mg		42	1 089 816	25 948
14 szt. / 20 mg	20 mg / dobę w profilakt. długotrwałej 3, 6 lub 12 miesięcy ^d	182,5 ^d	7 674 394	21 026 ^e

a) 2 tyg. po zabiegach stawu kolanowego, 5 tyg. po zabiegach stawu biodrowego; b) średnia ważona danymi z Tabela 7; c) zalecana dawka do początku leczenia ostrej ZZG lub ZP to 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze trzy tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę do kontynuacji leczenia i profilaktyki nawrotowej ZZG i ZP; d) przy założeniu, że średni czas leczenia to 6 miesięcy; e) część pacjentów stosująca dawkę 20 mg mogła stosować wcześniej dawkę 15 mg, w związku z czym łączna liczba pacjentów jest zawyżona

Na podstawie obliczeń z wykorzystaną metodą maksymalna liczba osób stosujących Xarelto® w Polsce wynosi 147 057 osób. W praktyce klinicznej liczba ta będzie niższa, ze względu na:

- pacjenci stosujący dawkę 15 mg / 2 razy dziennie przechodzą po 3 tygodniach na terapię w dawce 20 mg, a zatem część pacjentów jest naliczana dwukrotnie,
- w obliczeniach założono że dawka 15 mg dotyczy tylko 3 tygodniowej terapii rozpoczynającej leczenie. W praktyce część osób może stosować terapię 15 mg przez dłuższy okres czasu [6].

W ramach analizy nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby na dokładniejsze oszacowanie liczby pacjentów obecnie leczonych Xarelto®. Ponieważ obecnie refundowane wskazania dotyczą innej dawki leku niż 2,5 mg zdecydowano się nie przeprowadzać szczegółowych przeszukań, które pozwoliłyby na odnalezienie odpowiednich danych pozwalających na rozbudowanie obliczeń przedstawionych w tym rozdziale. Powyższe oszacowania, ponieważ opierają się na danych refundacyjnych, dotyczą zatem liczby pacjentów, które stosują lek Xarelto® w ramach jego finansowania ze środków publicznych.

1.4.2. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Ocenianą technologię w niniejszej analizie stanowi Xarelto® w dawce 2,5 mg. W niniejszym rozdziale przedstawiono oszacowania dla populacji obejmujących wszystkie osoby, u których możliwe jest stosowanie Xarelto®, bez względu na dawkę leku. W obliczeniach wyróżniono osobno grupę osób które mogłyby otrzymać Xarelto w dawce 2,5 mg oraz osobno grupę osób które mogłyby stosować inne dawki leku. Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami każda z grup dotyczy wyłącznie osób dorosłych.

- Xarelto® w dawce 2,5 mg:
 - z występującą CAD lub PAD obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, którzy mogą stosować Xarelto® (z ASA) w ramach profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym,
 - po OZW z podwyższonymi biomarkerami sercowymi, które mogą stosować Xarelto® (z ASA lub ASA oraz kłopidogrelem lub tyklopidyną) w ramach profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym.
- Xarelto® w innych dawkach (10, 15 lub 20 mg):
 - po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, które mogą stosować Xarelto w ramach profilaktyki ŻChZZ,
 - z rozpoznaniem ZZG i/lub ZP, które mogą stosować Xarelto w leczeniu fazy ostrej lub w ramach profilaktyki nawrotowej,
 - z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze krwi, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienny w wywiadzie, które mogą stosować Xarelto® w ramach profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej.

1.4.2.1. Xarelto® w dawce 2,5 mg

CAD lub PAD z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych

Nie odnaleziono polskich danych epidemiologicznych, na podstawie których byłoby możliwe oszacowanie populacji. W związku z tym wykorzystano dane z przeglądu zagranicznych badań epidemiologicznych otrzymanych od Zamawiającego.

W badaniach epidemiologicznych na CAD składają się przebyty: zawał serca (MI), epizod niestabilnej dławicy piersiowej (UA, ang. *unstable angina*) lub stabilnej dławicy piersiowej (SA, ang. *stable angina*). Dane dotyczące chorobowości z badań zagranicznych skompilowano z danymi demograficznymi Polski [7], uzyskując liczbę pacjentów z UA, SA i MI. W obliczeniach przyjęto, że pacjenci z CAD to tacy, u których wystąpiło jedno ze zdarzeń: UA, SA lub MI. Należy zauważyć, że u części pacjentów UA lub SA mógł wystąpić zawał, więc sumując liczbę pacjentów z UA, SA i MI można przeszacować liczebność omawianej populacji. W celu uniknięcia podwójnego liczenia pacjentów uwzględniono

dodatkowo odsetek pacjentów z UA, u których wystąpił zawał () oraz odsetek pacjentów z SA, u których wystąpił zawał ().

Finalnie oszacowano, że w 2018 roku liczba pacjentów z CAD w Polsce wynosi .

Tabela 4.
Szacowanie liczebności populacji pacjentów z CAD w Polsce

Kategoria wiekowa	Chorobowość [%]						Liczebność populacji Polski		CAD ^a	
	UA		SA		MI		M	K	M	K
	M	K	M	K	M	K				
20-29							-	-		
30-34					■		1 590 083	1 546 286	■	
35-39					■	■	1 596 198	1 557 494	■	■
40-44	■	■	■	■	■	■	1 469 180	1 441 066	■	■
45-49	■	■	■	■	■	■	1 218 927	1 212 357	■	■
50-54	■	■	■	■	■	■	1 145 692	1 164 886	■	■
55-59	■	■	■	■	■	■	1 267 175	1 350 523	■	■
60-64	■	■	■	■	■	■	1 298 329	1 475 016	■	■
65-69	■	■	■	■	■	■	1 050 367	1 303 603	■	■
70-74	■	■	■	■	■	■	602 593	835 703	■	■
75-79	■	■	■	■	■	■	410 114	675 442	■	■
80-84	■	■	■	■	■	■	294 101	577 927	■	■
85+	■	■	■	■	■	■	213 755	556 642	■	■
Łącznie	-	-	-	-	-	-	-	-	■	■

a) Suma liczby pacjentów z UA, SA i MI oraz przy uwzględnieniu odsetek pacjentów z UA u których wystąpił zawał oraz odsetek pacjentów z SA u których wystąpił zawał

W tabeli poniżej (Tabela 5) zestawiono chorobowość związaną z wystąpieniem PAD w zależności od płci i kategorii wiekowej. Podane odsetki skompilowano z danymi demograficznymi Polski za rok 2018. Finalnie oszacowano, że w 2018 roku liczba osób z PAD wynosi .

Tabela 5.
Szacowanie liczebności populacji pacjentów z PAD w Polsce

Kategoria wiekowa	Chorobowość PAD		Liczebność populacji Polski		PAD	
	M	K	M	K	M	K
0-24			-	-		
25-29	■	■	1 365 695	1 317 719	■	■
30-34	■	■	1 590 083	1 546 286	■	■
35-39	■	■	1 596 198	1 557 494	■	■
40-44	■	■	1 469 180	1 441 066	■	■

Kategoria wiekowa	Chorobowość PAD		Liczebność populacji Polski		PAD	
	M	K	M	K	M	K
45-49	■	■	1 218 927	1 212 357	■	■
50-54	■	■	1 145 692	1 164 886	■	■
55-59	■	■	1 267 175	1 350 523	■	■
60-64	■	■	1 298 329	1 475 016	■	■
65-69	■	■	1 050 367	1 303 603	■	■
70-74	■	■	602 593	835 703	■	■
75-79	■	■	410 114	675 442	■	■
80-84	■	■	294 101	577 927	■	■
85-89	■	■	158 010	376 863	■	■
90-94	■	■	46 899	147 113	■	■
95-99	■	■	7 843	28 735	■	■
100+	■	■	1 003	3 931	■	■
Łącznie	-	-	-	-	■	■

Powyższe oszacowania objęły oddzielnie pacjentów z CAD i PAD, należy jednak pamiętać, że u części osób występuje połączenie obu tych jednostek chorobowych. Zgodnie z informacją odnaniezoną w przeglądzie chorobowości CAD/PAD u ■■■■■ pacjentów z CAD występuje także PAD. Uwzględniając ten odsetek oszacowano, że CAD i/lub PAD dotyczy ■■■■■.

OZW z podwyższonymi biomarkerami sercowymi

Liczbę osób z OZW w Polsce oszacowano w oparciu o statystyki JGP NFZ. W roku 2017 (ostatnim dla którego dostępne są dane) hospitalizacja w przypadku wystąpienia OZW mogła być rozliczona w ramach jednej z grup 6 grup. Łącznie z rozpoznaniem OZW hospitalizowano 119,5 tys. osób.

Tabela 6.
Szacowanie liczebności populacji pacjentów z OZW

Grupa JGP	Liczba pacjentów
E10 OZW diagnostyka inwazyjna	25 572
E11 OZW leczenie inwazyjne > 3 dni	7 908
E12G OZW leczenie inwazyjne	60 193
E15 OZW leczenie inwazyjne > 7 dni z pw.	4 285
E16 OZW > 69 r.ż. lub z pw.	14 010
E17G OZW leczenie zachowawcze	7 495
Razem	119 463

Nie odnaleziono informacji pozwalających na wskazanie odsetka pacjentów z podwyższonymi biomarkerami sercowymi wśród hospitalizowanych z powodu OZW.

1.4.2.2. Xarelto® w innych dawkach

Przebyta planowa całkowita alloplastyka stawu biodrowego lub kolanowego

Liczbę osób, u których może być stosowana za pomocą Xarelto® profilaktyka ŻChZZ po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego oszacowano w oparciu o liczbę wykonanych zabiegów alloplastyki na podstawie statystyk JGP NFZ [8]. Założono, że profilaktyka może być wdrożona u wszystkich pacjentów po przebytych zabiegach.

Wyboru grup w ramach których rozliczono hospitalizacje dokonano w oparciu o przypisane do nich kody ICD-10 tak, by w możliwie największym stopniu odpowiadały rozpatrywanym zabiegom: całkowitej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego. W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione grupy JGP oraz liczbę pacjentów leczonych w ramach grupy związanych z wykonaniem zabiegu alloplastyki.

W szacowaniu wzięto pod uwagę zabiegi wykonane w roku 2017 (jest to ostatni pełny rok dla którego dostępne są dane). Otrzymano w ten sposób, że liczebność populacji pacjentów po całkowitej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego wynosi 76,6 tys. osób.

Tabela 7.
Szacowanie liczebności populacji pacjentów po przebytej całkowitej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego

Grupa JGP	Liczba pacjentów
H13 Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita biodra	22 327
H14 Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita biodra z rekonstrukcją kostną, endoprotezoplastyka stawu biodrowego z zastosowaniem trzpienia przynasadowego, kapoplastyka stawu biodrowego	27 677
H15 Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita kolana	24 058
H17 Endoprotezoplastyka rewizyjna całkowita biodra	1 964
H19 Endoprotezoplastyka rewizyjna całkowita kolana	545
Razem	76 571

Rozpoznanie ZŻG i/lub ZP (faza ostra lub profilaktyka nawrotowa)

Liczbę pacjentów, u których rocznie dochodzi do rozpoznania ZŻG i ZP przyjęto zgodnie z szacunkami Grupy Roboczej przygotowującej polskie wytyczne praktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [9] i wynosi ona 57 tys. pacjentów z ZŻG oraz 36 tys. pacjentów z ZP. Leczenie farmakologiczne to obecnie podstawa w leczeniu zakrzepicy żył głębokich. Wszyscy chorzy, u których nie stwierdzono przeciwwskazań, otrzymują leki przeciwkrzepliwne [10]. W związku z powyższym,

populacja, w której preparat Xarelto® może być stosowany zgodnie ze wskazaniem leczenia ŻZG i ZP obejmuje ok. 93 tys. pacjentów.

Migotanie przedsionków niezwiązane z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka

W celu oszacowania liczebności populacji pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze krwi, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienny w wywiadzie powyższą grupę utożsamiono z pacjentami z migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi co najmniej 3 punkty w skali CHADS₂. Skala ta służy do oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych i umożliwia wskazanie pacjentów, u których konieczne jest wdrożenie terapii przeciwplatekowej lub przeciwzakrzepowej [11].

Migotanie przedsionków jest najczęstszą utrwaloną arytmia serca i dotyczy od 1% do > 2% osób dorosłych, częściej mężczyzn. Szacuje się, że w Polsce migotanie przedsionków występuje u ok. 600-700 tys. osób. Częstość występowania zwiększa się wraz z wiekiem. W populacji ogólnej ok. 85% chorych z migotaniem przedsionków ma > 65 lat [12]. Nie odnaleziono polskich badań epidemiologicznych, przyjęto zatem że docelowo migotanie przedsionków dotyczy 700 tys. dorosłych w Polsce.

Odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia udaru (co najmniej 3 punkty w skali CHADS₂) oszacowano na podstawie wyników odnalezionych niesystematycznie 3 badań. Wartość tę odniesiono do oszacowanej liczby pacjentów z migotaniem przedsionków otrzymując, że w Polsce migotanie przedsionków z wysokim ryzykiem wystąpienia udaru może dotyczyć 193 320 pacjentów.

Tabela 8.
Odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia udaru (co najmniej 3 punkty w skali CHADS₂)

Badanie	Państwo	Liczba pacjentów	CHADS ₂ ≥3
Cowan 2013 [13]	Wielka Brytania	231 833	27,87%
Nabauer 2009 [14]	Niemcy	8 942	24,43%
Nieuwlaat 2006 [15]	Europa	4 564	21,17%
Średnia	-	-	27,62%

1.4.2.3. Podsumowanie

Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia tj. preparat Xarelto®, może mieć zastosowanie, to około [redacted] pacjentów (Tabela 9). Należy podkreślić, że rywaroksaban stosowany w dawce wnioskowanej (tabletki 2,5 mg) może być zastosowany w pierwszych dwóch omówionych populacjach pacjentów oraz że populacja docelowa niniejszej analizy stanowi podgrupę populacji CAD lub PAD.

Tabela 9.
Oszacowanie populacji pacjentów, u których rywaroksaban może być zastosowany (wg wszystkich zarejestrowanych wskazań)

Populacja	Dawka RVX	Liczebność
CAD lub PAD		██████████
OZW z podwyższonymi biomarkerami sercowymi	2,5 mg	119 463
Przebyta planowa całkowita alloplastyka stawu biodrowego lub kolanowego		76 571
Rozpoznanie ZŻG i/lub ZP	10, 15 lub 20 mg	93 000
Migotanie przedsionków niezwiązane z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka		193 320
Razem	-	██████████

1.4.3. Liczebność populacji docelowej w roku 2018

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowana liczebność populacji docelowej na lata 2020–2021 wskazuje na względnie stabilną liczebność populacji oraz nieznaczny trend wzrostowy.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej w roku 2018 przeprowadzono regresję liniową na podstawie oszacowanej liczby populacji docelowej w horyzoncie właściwym dla niniejszej analizy. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentów z populacji CAD + IRF + MI w 2018 roku wynosi niespełna 139 tys. osób.

Tabela 10.
Liczebność populacji docelowej w 2018 roku

Parametr	Wartość
Populacja docelowa	139 580

1.4.4. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2018 roku (Tabela 11). Zgodnie z definicją problemu zdrowotnego obecną praktyką kliniczną dla profilaktyki wtórnej zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym w populacji CAD + IRF + MI jest stosowanie ASA.

Koszt ASA jest w całości ponoszony przez pacjentów. Jedynymi kosztami dla płatnika publicznego są koszty związane z leczeniem zdarzeń sercowo-naczyniowych (zakrzepowych), których koszt przedstawiono w rozdziale 2.8.2. Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej analizy wynoszą ok. ██████████.

Tabela 11.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	██████████

1.5. Grupa limitowa

Sytuacja obecna

Obecnie na wykazie leków refundowanych w innych wskazaniach [16] refundowane są 4 opakowania rywaroksabanu (Xarelto®), w grupie limitowej 22.0 – *Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych*. Zdefiniowana przez Ministerstwo Zdrowia limitowa dawka dobową (LDD), na podstawie której obliczane są poziomy odpłatności pacjenta dla każdego z opakowań jest równa 10 mg.

Tabela 12.
Finansowanie rywaroksabanu ze środków publicznych – obecnie refundowane produkty Xarelto®

EAN	Dawka	Opak.	Cena detaliczna	Limit finansów.	Typ odpłatności	Dopłata pacjenta	Koszt NFZ
5909990658145	10 mg	10 tabl.	94,99 zł	40,17 zł	ryczałt	58,02 zł	36,97 zł
5909990910601	15 mg	14 szt.	133,99 zł	84,35 zł	30%	74,95 zł	59,04 zł
5909990910663	15 mg	42 szt.	384,65 zł	253,04 zł	30%	207,52 zł	177,13 zł
5909990910700	20 mg	14 szt.	135,58 zł	112,46 zł	30%	56,86 zł	78,72 zł

W ramach grupy limitowej 22.0 oprócz rywaroksabanu refundowane są również leki zawierające substancje czynne: apiksaban, dabigatran (te dwa należą do leków o działaniu heparyn), dalteparyna, enoksaparyna, nadroparyna (te trzy należą do leków z grupy heparyn).

Xarelto 2,5 mg

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- podobnej skuteczności [17].

W analizie wpływu na budżet przyjęto następujące założenia dotyczące finansowania preparatu Xarelto® w dawce 2,5 mg:

- w przypadku rozpoczęcia refundacji będzie on finansowany w nowej odrębnej grupie limitowej,
- limitowa dawka dobowa (LDD) zostanie ustalona na poziomie równym dawce dobowej, czyli 5 mg.

Uzasadnienie

Wśród leków finansowanych obecnie w grupie limitowej 22.0 żaden z nich nie jest refundowany we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej analizy (w tym również w ramach analizy pełnego wskazania rejestracyjnego CAD/PAD dla Xarelto® w dawce 2,5 mg). W związku z tym zachodzą okoliczności pozwalające na refundację Xarelto® w dawce 2,5 mg w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.

Dnia 28 sierpnia 2017 roku Rada Przejrzystości wydała opinię w sprawie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla leków zawierających substancje czynne: apixabanum, dabigatranum etexilatum, rivaroxabanum [18]. Rada Przejrzystości uważa za zasadne utworzenie odrębnej grupy limitowej dla leków zawierających wymienione wyżej substancje, objętych aktualnie refundacją w grupie limitowej 22.0 – Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych. W uzasadnieniu powołano się na odmiennosć mechanizmów działania, wskazań refundacyjnych i drodze podania leków zawierających wymienione substancje i heparyn drobnocząsteczkowych.

W świetle powyższej opinii, zasadnym będzie przyjęcie założenia o niedodawaniu w przypadku rozpoczęcia refundacji w analizowanym wskazaniu do grupy limitowej Xarelto® w dawce 2,5 mg. Jak zauważono wcześniej, w przypadku wyodrębnienia nowej grupy limitowej dla refundowanych obecnie leków zawierających substancje czynne: rywaroksaban, apiksaban lub dabigatran, w tak utworzonej grupie nadal nie znajdowałby się lek, który byłby refundowany w populacji docelowej niniejszej analizy (spośród wymienionych substancji jedynie rywaroksaban w dawce 2,5 mg wskazany jest w analizowanej grupie pacjentów). Zatem, zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji, zachodzą przesłanki o utworzeniu dla Xarelto® w dawce 2,5 mg odrębnej grupy limitowej.

W ramach prac nad analizą zidentyfikowano przykłady substancji czynnych, których produkty są finansowane w ramach więcej niż jednej grupy limitowej. W szczególności są to produkty o takiej samej drodze podania. Potwierdza to możliwość refundacji różnych produktów rywaroksabanu (Xarelto® w dawce 2,5 mg vs obecnie refundowane produkty Xarelto®) w więcej niż jednej grupie limitowej. W poniższej tabeli zestawiono odnalezione przykłady substancji czynnych, których produkty finansowane są w ramach więcej niż jednej grupy limitowej.

Tabela 13.
Wykaz zidentyfikowanych substancji czynnych których preparaty refundowane są w ramach więcej niż jednej grupy limitowej (lista A)

Substancja	Nazwa handlowa	Grupy limitowe	Dawka
Adrenalinum	Adrenalina WZF	32.0, 32.1	1 mg/ml – 300 ug/0,3 ml
Budesonide	Benodil	200.2, 200.3, 200.4	0,125 – 0,5 mg/ml

Substancja	Nazwa handlowa	Grupy limitowe	Dawka
	Pulmicort		
	BDS N		
	Budixon Neb		
	Nebbud		
Budesonidum + Formoterolum	Bufomix Easyhaler	199.2, 199.3	160+4,5 mcg, 320+9 mcg / dawkę
	DuoResp Spiromax		
	Symbicort Turbuhaler	199.1, 199.2, 199.3	80 mcg + 4,5 mcg, 320 mcg + 9 mcg / dawkę
Fluticasone	Flixotide	200.3, 200.4	0,5 – 2,0 mg/ml
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris	199.1, 199.2, 199.3	100+50 mcg, 250+50 mcg, 500+50 mcg / dawkę
	Salmex		
	AirFluSal Forspiro		
	Combaterol	199.2, 199.3	250+50 mcg, 500+50 mcg / dawkę
	Symflusal		

W przypadku utworzenia odrębnej grupy limitowej dla Xarelto® 2,5 mg w analizowanym wskazaniu, do wyznaczenia poziomu odpłatności oraz kosztu dla płatnika publicznego i pacjenta konieczne jest zdefiniowanie LDD. Dla obecnie refundowanych produktów Xarelto® wartość ta wynosi 10 mg i jest równa bądź niższa od dawki dobowej leku (w zależności od wskazania). Jak zaznaczono wcześniej, w ramach niniejszej analizy przyjęto LDD dla nowego wskazania na poziomie jego dawki dobowej (PDD), tj. 5 mg.

Zgodnie z ustawą refundacyjną „w przypadku, gdy DDD jest niższe od najczęściej stosowanej dobowo dawki leku (PDD) podstawę limitu minister właściwy do spraw zdrowia może wyznaczyć na podstawie PDD” (referencja do ustawy). W praktyce jednak zdarzają się też odwrotne przypadki, w których Ministerstwo Zdrowia wyznacza podstawę limitu na podstawie PDD, mimo że jest ono niższe niż zdefiniowana przez WHO wartość DDD. Przykładowo dla obecnie refundowanych produktów Xarelto, DDD wynosi 20 mg, natomiast MZ przyjęło PDD na poziomie 10 mg. Podobnie jest w przypadku leku Pradaxa, gdzie wartość DDD wynosi 0,3 g, natomiast PDD wynosi 220 mg.

W ramach pracy nad analizą zidentyfikowano również przykłady substancji czynnych, których produkty znajdujące się na wykazie leków refundowanych posiadają różne LDD. W szczególności są to produkty o takiej samej drodze podania. Potwierdza to możliwość refundacji różnych produktów rywaroksabanu (Xarelto® w dawce 2,5 mg vs obecnie refundowane produkty Xarelto®) przy różnie zdefiniowanym LDD. W poniższej tabeli zestawiono odnalezione przykłady substancji czynnych z różnymi LDD.

Tabela 14.
Wykaz zidentyfikowanych substancji czynnych z różnymi LDD dla refundowanych preparatów (lista A)

Substancja	Nazwa handlowa	Grupy limitowe	LDD
Triptorelin	Diphereline SR	129.0	0,125 – 0,134 mg
Leuprorelin	Leuprostin	129.0	0,0556 – 0,12 mg
Fenof brate	Fenardin	47.0	160 – 200 mg
	Grofibrat		
	Lipanthyl		
Estradiol + Medroxyprogesterone	Indivina	68.2	1 – 2 mg
Timolol	Oftensin	213.0	0,5 – 1 mg
Tropicamide	Tropicamidum WZF	226.0	2 – 4 mg
Corifollitropin alfa	Elonva	69.1	0,014 – 0,021 mg

Wariant alternatywny

W ramach analizy wrażliwości oraz po uwzględnieniu cytowanej powyżej opinii Rady Przejrzystości [18], przeprowadzono obliczenia w ramach alternatywnego wariantu, w którym Xarelto® w dawce 2,5 mg w analizowanym wskazaniu będzie refundowany w grupie limitowej z lekami zawierającymi substancje czynne: rywaroksaban, apiksaban i dabigatran.

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową jako dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową i współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie (czas od jego wystąpienia ≥ 12 mies.). Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od początku 2020 roku. W dalszych obliczeniach każdy rok podzielono na 4 równe kwartały.
3. Przyjęto następujące założenia dotyczące stosowanego leczenia:
 - a. w scenariuszu istniejącym:
 - i. wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują profilaktykę za pomocą ASA w niskich dawkach,
 - ii. żaden z pacjentów nie stosuje profilaktyki RVX + ASA, [REDACTED].
 - b. w scenariuszu nowym część pacjentów z populacji docelowej rozpocznie leczenie za pomocą schematu RVX + ASA (interwencja oceniana):
 - i. obliczono, że w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, docelowe rozpowszechnienie terapii RVX + ASA w populacji docelowej będzie kształtować się na poziomie [REDACTED],
 - ii. dodatkowo przyjęto, że zostanie ono osiągnięte po pierwszym / od początku drugiego roku refundacji Xarelto 2,5 mg w analizowanym wskazaniu.
4. Określono schematy dawkowania oraz obliczono koszty leków. Na podstawie wyników analizy ekonomicznej w 2-letnim horyzoncie czasowym przyjęto koszty leczenia zdarzeń.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2020–2021 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania rywaroksabanu w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych (scenariusz istniejący).
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2020–2021 dla scenariusza prognozowanego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu rywaroksabanu w analizowanym wskazaniu ze środków publicznych (scenariusz nowy).
7. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem prognozowanym a scenariuszem aktualnym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne,

oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.

- Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B, ...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2016, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [19], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

W przypadku postępowania z pacjentami z populacji docelowej dochodzi do współpłacenia za leki. Pacjenci ponoszą również część kosztów związanych z finansowaniem świadczeń w ramach prywatnej opieki medycznej. W analizie uwzględniono współpłacenie zarówno za leki, jak i za świadczenia medyczne. W przypadku współpłacenia za świadczenia, analiza nie została przeprowadzona w sposób kompleksowy (ze względu na ograniczenia braku danych, przedstawione w analizie ekonomicznej [1]).

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że Xarelto® będzie finansowany ze środków publicznych w populacji docelowej analizy począwszy od 1 stycznia 2020 roku.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [20] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia

nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata [21].

2.5. Populacja docelowa

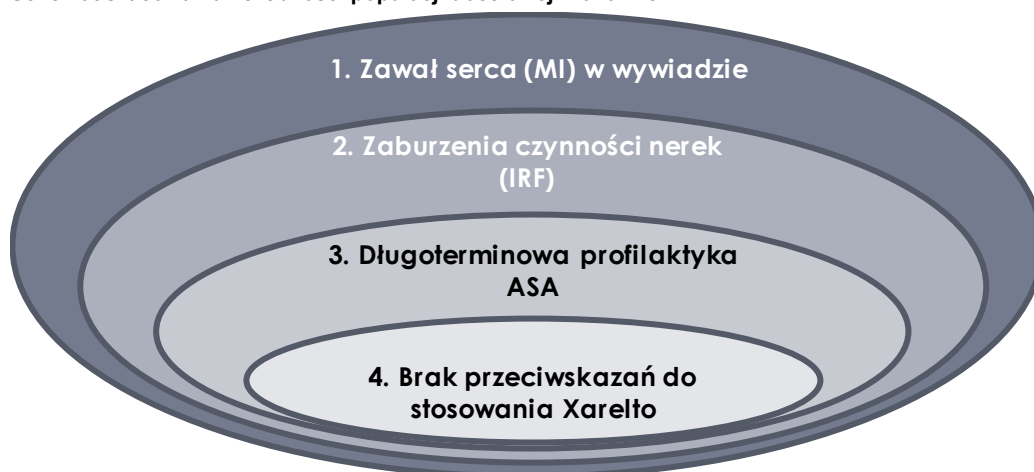
2.5.1. Wprowadzenie

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z chorobą wieńcową (CAD) i współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (IRF) oraz zawałem serca w wywiadzie (MI), gdzie czas od jego wystąpienia ≥ 12 mies.

Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby na bezpośrednie wskazanie liczby pacjentów z populacji docelowej w Polsce. Z tego powodu do jej oszacowania wykorzystano: polskie dane demograficzne, polskie dane epidemiologiczne oraz dane z badań i rejestrów (polskich i zagranicznych) analizujących m.in. stosowaną praktykę kliniczną. W kolejnych krokach oszacowano kolejne grupy pacjentów, składające się na populację docelową analizy.

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat szacowania liczebności populacji docelowej analizy w kolejnych krokach obliczeniowych.

Rysunek 1.
Schemat szacowania liczebności populacji docelowej w analizie



Jak wynika z powyższego schematu, w kolejnych krokach obliczeniowych oszacowano liczbę:

- pacjentów z przebyłym MI w wywiadzie.
 - wg kryteriów kwalifikacji do badania COMPASS [22] włączano pacjentów, u których MI miał miejsce w ostatnich 20 latach. Na potrzeby analizy przyjęto zatem, że populację docelową w roku 2020 stanowią osoby z MI przebyłym w latach 2000–2019, zaś populację docelową w roku 2021 stanowią osoby z MI przebyłym w latach 2001–2020. Biorąc pod uwagę finalnie

odnalezione dane, oszacowania dla tej grupy składają się z trzech kroków, w ramach których wyznaczono:

- liczbę pacjentów hospitalizowanych z powodu MI w danym roku, począwszy od roku 2000 aż do roku 2020.
- liczbę pacjentów hospitalizowanych z powodu pierwszorazowego MI wśród wszystkich hospitalizowanych z tej przyczyny,
- skumulowaną liczbę pacjentów z przebyłym MI w ostatnich 20 latach, którzy nadal żyją w latach właściwych dla horyzontu analizy, tj. 2020–2021;
- pacjentów z IRF wśród osób z przebyłym MI w wywiadzie:
 - w analizie przyjęto, że IRF występuje jeżeli poziom eGFR znajduje się poniżej wartości 60 ml/min/1,73 m²,
 - należy zaznaczyć, że produkt Xarelto® nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z poziomem eGFR poniżej 15 ml/min/1,73 m² oraz że należy zachować ostrożność, stosując go u pacjentów eGFR w zakresie 15–29;
- pacjentów z IRF + MI stosujących długoterminową profilaktykę ASA:
 - zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego oraz wyborem komparatorów przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego [2] podstawowym lekiem stosowanym w Polsce w ramach profilaktyki wtórnej zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym w analizowanej populacji jest ASA.
 - na tej podstawie przyjęto, że do terapii RVX + ASA będą kwalifikować się pacjenci, którzy obecnie stosują monoterapię ASA;
- odsetek pacjentów z brakiem przeciwwskazań do stosowania Xarelto®:
 - zgodnie z ChPL produktu [5] jednym z najważniejszych przeciwwskazań stanowi występowanie wysokiego ryzyka krwawień,
 - na tej podstawie przyjęto, że do terapii RVX + ASA będą mogli się kwalifikować tylko pacjenci z populacji docelowej, u których nie występuje wysokie ryzyko krwawień.

Szczegółowy opis danych przedstawiono w aneksie A.2. W rozdziale podsumowującym założenia analizy (rozd. 2.10) zestawiono źródła danych wykorzystanych w szacowaniu liczebności populacji docelowej. Poniżej opisano kolejne kroki szacowania liczebności populacji.

2.5.2. Obliczenia

2.5.2.1. Zawał serca w wywiadzie (czas od jego wystąpienia ≥ 12 miesięcy)

W pierwszym kroku obliczeniowym konieczne było wyznaczenie liczby pacjentów z przebyłym MI w wywiadzie. Na tą grupę składają się osoby, które w ostatnich 20 latach były hospitalizowane z powodu co najmniej jednego epizodu MI oraz u których do roku 2020 (lub 2021) nie wystąpił zgon.

Szczegółowy opis danych znajduje się w aneksie (A.2.2.1).

Liczba osób hospitalizowanych z powodu MI

Dostępne dane pozwoliły na oszacowanie liczby pacjentów hospitalizowanych z powodu MI w latach 2000-2020 na dwa sposoby:

- Wariant I: na podstawie danych demograficznych skumulowanych z danymi z bazy AMI-PL,
- Wariant II: na podstawie danych z Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące liczby pacjentów hospitalizowanych z powodu MI w latach 2000–2020 wyznaczoną w obu wariantach. W szczegółowych obliczeniach pliku obliczeniowym analizy (arkusz 'Populacja') dane te są podzielone z wyróżnieniem na grupy wiekowe.

Tabela 15.
Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu MI w Polsce w latach 2000–2020

Rok	WARIANT I	WARIANT II
2000	63 974	80 847
2001	65 233	80 847
2002	66 482	80 847
2003	67 774	66 741
2004	69 128	76 448
2005	70 522	79 766
2006	71 978	83 886
2007	73 370	88 619
2008	74 738	90 895
2009	76 035	83 886
2010	78 033	84 292
2011	79 561	77 867
2012	80 982	75 740
2013	82 364	78 097
2014	83 834	82 551
2015	85 133	78 125
2016	86 638	76 939
2017	88 000	88 854
2018	88 000	80 847
2019	88 000	80 847
2020	88 000	80 847

Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu MI po raz pierwszy

Część pacjentów w ostatnich 20 latach przeżyła więcej niż jeden epizod MI. W przypadku uwzględnienia liczby wszystkich hospitalizacji takie osoby byłyby uwzględnione w obliczeniach więcej niż jeden raz i prowadziłyby to do przeszacowania liczebności tej populacji docelowej.

Na podstawie danych z rejestru PL-ACS oraz odpowiednich założeń określono odsetek pacjentów z przeżytym MI wśród wszystkich hospitalizowanych w danym roku z powodu MI.

Tabela 16.
Unikatowi pacjenci hospitalizowani w danym roku z powodu MI w Polsce w latach 2000–2020

Rok	Osoby z przeżytym MI wśród wszystkich hospitalizowanych w danym roku	WARIANT I	WARIANT II
2000	21,4%	50 315	63 586
2001	21,4%	51 306	63 586
2002	21,4%	52 288	63 586
2003	21,4%	53 304	52 492
2004	21,4%	54 369	60 126
2005	21,4%	55 465	62 736
2006	21,4%	56 611	65 976
2007	19,4%	59 120	71 408
2008	19,4%	60 223	73 242
2009	15,7%	64 062	70 677
2010	14,7%	66 599	71 941
2011	13,1%	69 139	67 667
2012	13,5%	70 072	65 536
2013	11,9%	72 545	68 787
2014	11,9%	73 840	72 710
2015	11,9%	74 984	68 812
2016	11,9%	76 310	67 767
2017	11,9%	77 510	78 262
2018	11,9%	77 510	71 209
2019	11,9%	77 510	71 209
2020	11,9%	77 510	71 209

Śmiertelność związana z MI

Zawał serca związany jest z dużą śmiertelnością, zwłaszcza w początkowym okresie od zdarzenia oraz u osób starszych. Dostępne dane z rejestru AMI-PL, tablic trwania życia oraz duńskiego krajowego rejestru pacjentów z przeżytym MI pozwoliły na obliczenie śmiertelności szpitalnej oraz

dalsze skonstruowanie krzywych przeżycia. na tej podstawie obliczono liczbę pacjentów, którzy mieli epizod MI w poprzednich latach oraz żyją odpowiednio w roku 2020 i 2021.

Oszacowaną liczbę pacjentów nowo hospitalizowanych (Tabela 16) pomniejszono o liczbę pacjentów, którzy zmarli w trakcie pobytu w szpitalu (odsetki wykorzystane w obliczeniach zestawiono w aneksie, Tabela 68) oraz o liczbę pacjentów, którzy zmarli rok po wypisie ze szpitala (odsetki wykorzystane w obliczeniach zestawiono w aneksie, Tabela 69). W wyniku tych obliczeń otrzymano liczbę żyjących pacjentów po przebytych zawałach (żyjących przynajmniej rok od wypisu ze szpitala) w latach 2000–2020. Następnie na podstawie skonstruowanych długookresowych krzywych przeżycia wyznaczono liczbę osób w roku 2020 i 2021, która miała MI w ostatnich 20 latach i nadal żyją.

Tabela 17.
Liczba pacjentów z przebytych MI w ostatnich 20 latach w Polsce po uwzględnieniu przeżycia

Rok w momencie MI	WARIANT I		WARIANT II	
	Żyją w roku 2020	Żyją w roku 2021	Żyją w roku 2020	Żyją w roku 2021
2000	12 289	-	14 432	-
2001	13 353	12 480	15 482	14 432
2002	14 587	13 574	16 677	15 482
2003	16 009	14 826	16 071	14 871
2004	17 647	16 251	19 625	18 047
2005	19 553	17 892	21 869	19 955
2006	21 050	19 834	24 239	22 796
2007	23 327	21 890	27 764	26 004
2008	25 355	23 682	30 247	28 192
2009	28 946	26 888	31 997	29 723
2010	32 654	30 150	35 163	32 471
2011	35 669	33 829	34 394	32 607
2012	38 137	36 033	35 134	33 181
2013	41 807	39 329	38 831	36 476
2014	45 269	42 367	43 704	40 814
2015	49 236	45 805	44 531	41 329
2016	52 423	49 893	45 639	43 371
2017	56 029	53 105	55 435	52 450
2018	59 386	56 029	54 655	51 756
2019	63 291	59 386	57 973	54 655
2020	-	63 291	-	57 973
Razem	666 017	676 536	663 861	666 583

Wszystkie obliczenia przeprowadzono równoległe dla dwóch zestawów danych wyjściowych, tj. gdzie liczbę pacjentów hospitalizowanych z powodu MI wyznaczono w oparciu o dane demograficzne + dane z bazy AMI-PL (wariant I) lub w oparciu o dane z Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej (wariant II). Po przeprowadzeniu wszystkich obliczeń można stwierdzić, że wyniki uzyskane w obu wariantach są zbieżne. Z tego względu finalną liczbę osób z przebyłym MI obliczono jako średnią wartość z obu wariantów.

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że w roku 2020 będzie około 665 tysięcy pacjentów z przebyłym MI, zaś w roku 2021 około 672 tysiące. Ponieważ oszacowania tej grupy osób wiązały się z wykorzystaniem wielu źródeł danych oraz przyjmowaniem w obliczeniach upraszczających założeń, wyznaczone wartości mogą odbiegać od rzeczywistej liczby osób.

W celu zbadania szerokiego wpływu ewentualnego przeszacowania lub niedoszacowania liczby osób z przebyłym MI na wyniki analizy, przeprowadzono dodatkowe obliczenia, w których przyjęto większą / mniejszą liczebność tej populacji ($\pm 10\%$, wariant A).

Tabela 18.
Oszacowania populacji docelowej – liczba osób z przebyłym MI

Wariant	2020	2021
Analiza podstawowa	664 939	671 559
Analiza wrażliwości (+10%, wariant A1)	731 433	738 715
Analiza wrażliwości (-10%, wariant A2)	598 445	604 404

2.5.2.2. Zaburzenia czynności nerek u osób z zawałem serca w wywiadzie

W drugim kroku obliczeniowym wśród osób z przebyłym MI w ostatnich 20-latach określono odsetek osób z IRF, określonym jako eGFR w zakresie 15-59 ml/min/1,73 m². Wartość ta zastała obliczona na podstawie danych z rejestru PL-ACS oraz odpowiednich założeń i wynosi 23,4%. Dane z rejestru CLARIFY (w populacji ogólnej CAD) potwierdzają, że wyznaczony na podstawie polskich danych odsetek jest wiarygodny. Szczegóły przedstawiono w aneksie (rozdz. A.2.2.2).

Zgodnie z zapisami ChPL należy zachować ostrożność stosując preparat Xarelto® u pacjentów z eGFR w zakresie 15–29, gdyż jego stosowanie może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. W związku z tym przeprowadzono dodatkowe obliczenia, w których założono, że do populacji docelowej kwalifikują się pacjenci z poziomem eGFR w zakresie 30–59 (wariant B analizy wrażliwości), co docelowo zmniejsza liczebność populacji docelowej.

W tabeli poniżej zestawiono oszacowaną liczbę pacjentów z IRF wśród osób z MI w wywiadzie.

Tabela 19.
Oszacowania populacji docelowej – IRF wśród osób z przebyłym MI

Parametr	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości (wariant B)	
	2020	2021	2020	2021
Osoby z przebyłym MI	664 939	671 559	664 939	671 559
IRF wśród osób z przebyłym MI	23,4%		21,4%	
Liczba osób z IRF + MI	155 663	157 213	142 097	143 512

2.5.2.3. Długoterminowa profilaktyka ASA u osób z zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie

Zgodnie z zapisami ChPL dla produktu leczniczego Xarelto® [5] w populacji docelowej wskazane jest jego stosowanie w skojarzeniu z ASA. W ostatnim kroku oszacowania liczebności populacji docelowej określono odsetek pacjentów stosujących ASA w ramach długoterminowej profilaktyki zdarzeń zakrzepowych (sercowo-naczyniowych). W analizie przyjęto tym samym, że do terapii RVX + ASA będą mogli kwalifikować się wyłącznie pacjenci stosujący obecnie ASA. Osoby, które w warunkach polskich nie otrzymują obecnie ASA (np. z powodu przeciwwskazań), nie będą mogły również otrzymać RVX + ASA. Monoterapia RVX nie jest zalecana.

Nie odnaleziono danych pozwalających na oszacowanie odsetka w grupie osób z IRF + MI. Z tego względu wykorzystano dane od pacjentów z populacji ogólnej CAD + IRF. Szczegóły przedstawiono w aneksie (rozdz. A.2.2.3).

W ramach analizy wrażliwości (wariant C) przeprowadzono obliczenia przy konserwatywnym założeniu, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej są obecnie leczeni ASA i w konsekwencji wszyscy będą się kwalifikować do leczenia RVX + ASA.

Tabela 20.
Oszacowania populacji docelowej – długoterminowa profilaktyka ASA

Parametr	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości (wariant C)	
	2020	2021	2020	2021
Liczba osób z IRF + MI	155 663	157 213	155 663	157 213
Długoterminowa profilaktyka ASA	91,5%		100%	
Liczba osób z IRF + MI + profilaktyka ASA	142 415	143 833	155 663	157 213

2.5.2.4. Brak przeciwwskazań do stosowania Xarelto®

Brak wysokiego ryzyka krwawień

Zgodnie z zapisami ChPL Xarelto® [5] preparat w dawce 2,5 mg jest przeciwwskazany m.in. w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości i stanów stanowiących znaczące ryzyko wystąpienia poważnych krwawień. Zgodnie z przyjętą metodyką (2.5.1) założono, że z populacji docelowej pacjenci, u których takie przeciwwskazanie zostanie zidentyfikowane, nie będą kwalifikować się do populacji docelowej dla terapii RVX + ASA. Nie uwzględniono innych ewentualnych przeciwwskazań wymienionych w ChPL.

Odnalezione dane dla rozważanego parametru przedstawiono w aneksie (rozd. A.2.2). Ze względu na niepewność do co ich wiarygodnego wykorzystania (dane z jednego źródła, uzyskane w populacji szerszej niż populacja CAD + IRF + MI), w wariancie podstawowym analizy zdecydowano się na przyjęcie konserwatywnego założenia o nieuwzględnianiu przeciwwskazań do stosowania Xarelto®.

Wyznaczony odsetek osób z wysokim ryzykiem krwawień wynosi 15,47% w populacji ogólnej badania COMPASS, tj. CAD i/lub PAD. W ramach analizy wrażliwości (wariant D) przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że odsetek ten jest taki sam w populacji CAD + IRF + MI. Tym samym spośród wszystkich osób z tak określonej grupy u 84,53% nie występują przeciwwskazania do stosowania Xarelto®.

Tabela 21.
Oszacowania populacji docelowej – brak przeciwwskazań do stosowania Xarelto®

Parametr	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości (wariant D)	
	2020	2021	2020	2021
Liczba osób z IRF + MI + profilaktyka ASA	142 415	143 833	142 415	143 833
Brak przeciwwskazań do terapii Xarelto®	100%		84,5%	
Populacja docelowa	142 415	143 833	120 386	121 584

2.5.3. Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie obliczeń dla oszacowania populacji docelowej w wariancie podstawowym analizy oraz w wariantach od A do D analiz wrażliwości.

Tabela 22.
Oszacowania populacji docelowej - podsumowanie

Parametr	Odsetek	Liczba osób	
		2020	2021
Analiza podstawowa			
Przebyty MI	-	664 939	671 559
IRF + MI	23,41%	155 663	157 213
IRF + MI + ASA	91,49%	142 415	143 833
Populacja docelowa (IRF + MI + ASA, brak pwskaz. do Xarelto®)	100%	142 415	143 833
Wariant A1			
Przebyty MI	-10%	598 445	604 404
IRF + MI	23,41%	140 097	141 492
IRF + MI + ASA	91,49%	128 174	129 450
Populacja docelowa (IRF + MI + ASA, brak pwskaz. do Xarelto®)	100%	128 174	129 450
Wariant A2			
Przebyty MI	+10%	731 433	738 715
IRF + MI	23,41%	171 230	172 935
IRF + MI + ASA	91,49%	156 657	158 217
Populacja docelowa (IRF + MI + ASA, brak pwskaz. do Xarelto®)	100%	156 657	158 217
Wariant B1			
Przebyty MI	-	664 939	671 559
IRF + MI	21,37%	142 097	143 512
IRF + MI + ASA	91,49%	130 004	131 298
Populacja docelowa (IRF + MI + ASA, brak pwskaz. do Xarelto®)	100%	130 004	131 298
Wariant C1			
Przebyty MI	-	664 939	671 559
IRF + MI	23,41%	155 663	157 213
IRF + MI + ASA	100%	155 663	157 213
Populacja docelowa (IRF + MI + ASA, brak pwskaz. do Xarelto®)	100%	155 663	157 213
Wariant D1			
Przebyty MI	-	664 939	671 559
IRF + MI	23,41%	155 663	157 213
IRF + MI + ASA	91,49%	142 415	143 833
Populacja docelowa (IRF + MI + ASA, brak pwskaz. do Xarelto®)	84,53%	120 386	121 584

W obliczeniach analizy przyjmuje się, że w danym roku liczebność populacji docelowej jest stała i nie uwzględniono jej dynamiki, np. z powodu zgonów lub dołączania nowych pacjentów

zakwalifikowanych jako stabilna CAD. Ponieważ różnica w liczebności populacji pomiędzy analizowanymi latami jest minimalna, przyjęte założenie nie wpływa na końcowe wyniki analizy.

2.6. Rozpowszechnienie RVX + ASA

W celu określenia przewidywanego rozpowszechnienia RVX + ASA w populacji docelowej w pierwszej kolejności przeanalizowano sprzedaż obecnie refundowanych opakowań preparatu Xarelto®. Sprzedaż od początku refundacji preparatu Xarelto® waha się (co spowodowane było dodaniem nowych wskazań, usunięciem wskazań, zmianami cen, a także wejściem na wykaz leków 75+). W związku z brakiem stabilizacji nie wykorzystano tych danych do wyznaczenia udziałów opakowania Xarelto® 2,5 mg.

Rozpowszechnienie RVX + ASA w populacji docelowej w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Xarelto® 2,5 mg oszacowano na podstawie danych z badania ankietowego przeprowadzonego wśród kardiologów i lekarzy pierwszego kontaktu zajmujących się leczeniem pacjentów z problemami kardiologicznymi (Segmenter 2012 [23]). W badaniu tym oceniono, jaka część pacjentów byłaby gotowa ponosić określone koszty miesięczne leczenia jednym lub więcej niż jednym preparatem kardiologicznym (Tabela 23, Tabela 24).

Tabela 23.
Średni % pacjentów, którzy zaakceptowaliby leczenie jednym preparatem kardiologicznym o danym koszcie miesięcznej terapii

Miesięczny koszt	Akceptacja		
	Ocena kardiologów	Ocena lekarzy POZ	Średnia
10 zł	96%	96%	96%
20 zł	85%	80%	83%
30 zł	66%	59%	63%
50 zł	40%	31%	36%
80 zł	21%	14%	18%
100 zł	11%	7%	9%

Tabela 24.
Średni % pacjentów, którzy zaakceptowaliby leczenie więcej niż jednym preparatem kardiologicznym o danym koszcie miesięcznej terapii

Miesięczny koszt	Akceptacja		
	Ocena kardiologów	Ocena lekarzy POZ	Średnia
10 zł	96%	95%	96%
20 zł	85%	82%	84%
30 zł	70%	66%	68%
50 zł	49%	40%	45%

Miesięczny koszt	Akceptacja		
	Ocena kardiologów	Ocena lekarzy POZ	Średnia
80 zł	29%	20%	25%
100 zł	18%	11%	15%

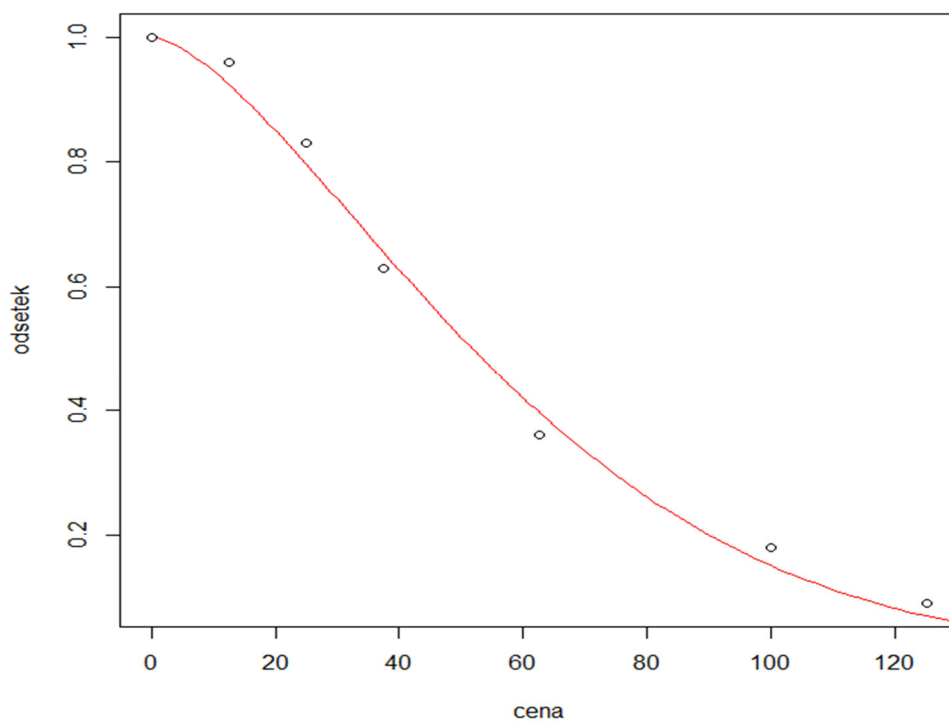
W związku z tym, że badanie zostało przeprowadzone w 2012 roku, przeskalowano miesięczne koszty przez mnożnik oszacowany na podstawie danych GUS o dochodach rozporządzalnych w Polsce [24, 25]. Mnożnik ten wynosi 1,25 (stosunek dochodu rozporządzalnego w 2017 roku do dochodu rozporządzalnego w 2012 roku) (Tabela 25).

Tabela 25.
Miesięczny koszt leczenia

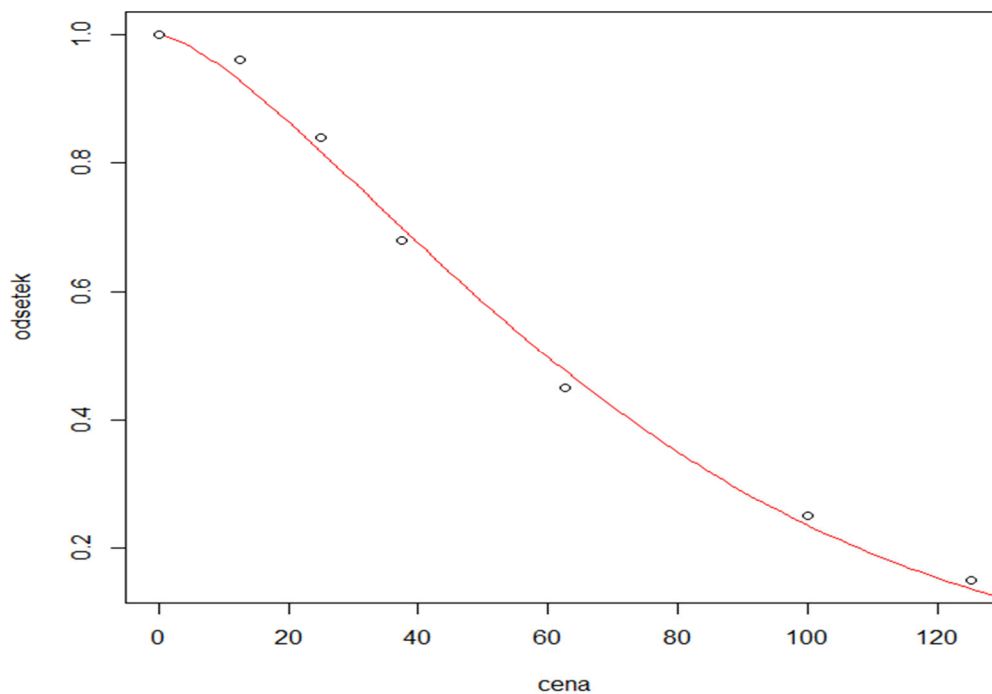
Miesięczny koszt w 2012	Miesięczny koszt w 2017
10 zł	12,50 zł
20 zł	25,01 zł
30 zł	37,51 zł
50 zł	62,52 zł
80 zł	100,03 zł
100 zł	125,04 zł

Powyższe dane (miesięczny koszt w 2017 oraz średni odsetek pacjentów z oszacowań kardiologów i lekarzy POZ) wykorzystano do zbudowania modelu przedstawiającego odsetek pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy, którzy zaakceptowaliby leczenie jednym (albo więcej niż jednym) preparatem kardiologicznym w zależności od miesięcznego kosztu. W tym celu metodą najmniejszych kwadratów dopasowano krzywą $y = \exp\left(-\left(\frac{x}{\lambda}\right)^k\right)$, gdzie x i y to odpowiednio miesięczny koszt leczenia i odsetek osób z populacji docelowej akceptujących leczenie przy miesięcznym koszcie x . Wykorzystano przy tym pakiet statystyczny R. Na poniższych wykresach przedstawiono krzywe dopasowania (Rysunek 2, Rysunek 3).

Rysunek 2.
Krzywa dopasowania o parametrach $k=1,52$ i $\lambda=65,92$ (leczenie jednym preparatem)



Rysunek 3.
Krzywa dopasowania o parametrach $k=1,42$ i $\lambda=77,22$ (leczenie więcej niż jednym preparatem)



W następnym kroku obliczono miesięczny koszt stosowania preparatu Xarelto® dla pacjenta oraz odsetek pacjentów, którzy chcieliby stosować lek przy oszacowanym miesięcznym koszcie w zależności od wariantu analizy (Tabela 26).

Przyjęto założenie, że odsetek osób, którzy zaakceptowałyby leczenie preparatem Xarelto® powyżej 125,04 zł miesięcznie będzie na stałym poziomie i będzie odpowiadał odsetkowi osób akceptujących leczenie przy koszcie równym 125,04 zł.

Tabela 26.
Odsetek pacjentów, którzy zaakceptowałyby leczenie preparatem Xarelto® przy danym miesięcznym koszcie

Grupa limitowa Xarelto®	Cena pacjenta za opak.	Koszt miesięcznej terapii	% pacjentów którzy chcieliby stosować lek przy danej cenie		
			Średnia	Jednym preparatem	Więcej niż jednym preparatem
Nowa osobna grupa limitowa	██████	██████	██████	██████	██████
Grupa limitowa z innymi lekami^a	██████	██████	██████	██████	██████

a) zawierającymi rywaroksaban, apiksaban i dabigatran

W analizie podstawowej założono, że docelowe udziały terapii RVX + ASA w analizowanym wskazaniu wyniosą ██████ (przyjęto średni odsetek pacjentów, którzy chcieliby stosować lek przy danej cenie jednym lub więcej niż jednym preparatem). Ponadto założono, że zostaną one osiągnięte od początku drugiego roku refundacji Xarelto®.

W obliczeniach analizy każdy rok został podzielony na 4 równe części (kwartały). Biorąc pod uwagę, że docelowe udziały terapii RVX + ASA zostaną osiągnięte od początku drugiego roku refundacji (jest to piąty z kolei kwartał w horyzoncie czasowym analizy), to w pierwszych czterech kwartałach roku 2020 będą one stopniowo wzrastać – przyjęto że będzie to wzrost liniowy.

Po uwzględnieniu opisanych założeń udziały RVX + ASA wyniosą w I kwartale 1/5 część docelowych udziałów, w II kwartale 2/5 część, w III kwartale 3/5 oraz w IV kwartale 4/5. Od V kwartału analizy (którym jest I kwartał roku 2021) osiągnięte będą docelowe udziały terapii i udział RVX + ASA będzie stały. Zgodnie z przedstawionym w rozdziale 2.5.3 założeniem, liczba pacjentów z populacji docelowej jest stała w ciągu roku. Tym samym przez cały rok 2021 liczba osób stosujących RVX + ASA nie zmienia się.

W poniższej tabeli przedstawiono dane w zakresie udziałów RVX + ASA w kolejnych kwartałach oraz obliczona na tej podstawie liczbę osób z populacji docelowej, która otrzyma leczenie RVX + ASA.

Tabela 27.
Udziały RVX + ASA w kolejnych kwartałach – analiza podstawowa

Kategoria	2020				2021			
	I kw.	II kw.	III kw.	IV kw.	I kw.	II kw.	III kw.	IV kw.
Populacja docelowa	142 415				143 833			
Udział RVX + ASA	■	■	■	■	■	■	■	■
Leczeni RVX + ASA	■	■	■	■	■	■	■	■

W ramach analizy wrażliwości na podstawie dostępnych danych wygenerowano wyniki w sytuacji, gdy:

- docelowy udział RVX + ASA wynosi ■ (odsetek pacjentów, którzy zaakceptowaliby leczenie jednym preparatem o danym koszcie miesięcznej terapii) – wariant E1,
- docelowy udział RVX + ASA wynosi ■ (odsetek pacjentów, którzy zaakceptowaliby leczenie więcej niż jednym preparatem o danym koszcie miesięcznej terapii) – wariant E2,
- docelowe udziały zostaną osiągnięte od początku (I. kwartału) refundacji – wariant E3.

2.7. Dawkowanie i czas trwania leczenia

Dawkowanie preparatu Xarelto® w ramach profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym w populacji docelowej ustalono w oparciu o jego ChPL [5]. Dawkowanie ASA przyjęto zgodnie z dawkowaniem w badaniu klinicznym COMPASS [22]. W poniższej tabeli zestawiono schematy dawkowania obu leków uwzględnione w obliczeniach analizy. Dawkowanie ASA jest takie samo bez względu na to, czy stosowany jest w monoterapii, czy jako lek dodany do RVX.

Tabela 28.
Dawkowanie w ramach profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym po przebytych zawałach

Substancja	Schemat dawkowania
Rywaroksaban	2,5 mg dwa razy na dobę
Kwas acetylosalicylowy	100 mg raz na dobę

W ramach ChPL Xarelto® [5] nie jest określony maksymalny czas trwania profilaktyki. Ten należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o regularne dokonywanie oceny oraz biorąc pod uwagę ryzyko zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z ryzykiem krwawienia. W analizie przyjęto, że pacjenci z populacji docelowej stosują ASA lub RVX + ASA w całym horyzoncie czasowym analizy i nie uwzględniono możliwości przerywania leczenia.

W analizie ekonomicznej [1] w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości testowano scenariusze, w których dopuszczano możliwość przerywania leczenia przez pacjentów z różnych powodów. Ponieważ wyniki tych scenariuszy wskazały, że zmiana założeń w tym zakresie nie wpływa znacząco

na wyniki analizy ekonomicznej, można stwierdzić że ich wpływ na wyniki BIA również będzie niewielki. Ponadto trzeba zauważyć, że brak możliwości przerywania stosowania Xarelto®, gdy w analizie BIA uwzględnione są przede wszystkim koszty, jest założeniem o charakterze konserwatywnym.

2.8. Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (RVX, ASA),
- koszty leczenia zdarzeń zakrzepowych (sercowo-naczyniowych).

2.8.1. Koszty leków

Rywaroksaban (Xarelto®)

Koszt preparatu Xarelto® w dawce 2,5 mg obliczono na podstawie informacji od Zamawiającego.

[REDACTED]

Przyjęto, że Xarelto® 2,5 mg będzie refundowany w analizowanym wskazaniu w ramach wykazu otwartego listy leków refundowanych:

- w nowej odrębnej grupie limitowej,
- LDD zostanie ustalona na poziomie równym dawce dobowej, czyli 5 mg.

Uzasadnienie dla powyższych założeń przedstawiono w rozdziale 1.5.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 11 września 2018 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2019 r. [26], minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2019 r. wynosi 2 250 zł. Rywaroksaban w analizowanym wskazaniu wymaga stosowania dłużej niż 30 dni. [REDACTED]

[REDACTED]

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]

[REDACTED]

Na podstawie opinii Rady Przejrzystości nr 264/2017 z dnia 28 sierpnia 2017 r. [18] oraz zgodnie z przyjętą metodyką (rozdz. 1.5), w ramach analizy wrażliwości (wariant F) przeprowadzono obliczenia, w których przyjęto, że nowe opakowanie Xarelto® w dawce 2,5 mg byłoby finansowane w ramach grupy limitowej dla leków zawierających substancje czynne: apiksaban, dabigatran oraz rywaroksaban. Zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych [16] lekiem o najniższej cenie za DDD w tej grupie limitowej jest Xarelto® 20 mg, w związku z czym to opakowanie stanowiłoby podstawę limitu w nowo utworzonej grupie. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 portalu Indeks Leków Medycyna Praktyczna (indeks.mp.pl [27]) 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) przedstawiono w analizie ekonomicznej oraz w załączonym pliku obliczeniowym na zakładce *Koszty*.

Tabela 31.
Koszt ASA w analizie BIA

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

Ze względu na sposób dostępności leku w Polsce, koszt związany z jego stosowaniem pokrywany jest w całości przez pacjenta.

2.8.2. Koszty zdarzeń zakrzepowych (sercowo-naczyniowych)

W analizie ekonomicznej możliwe zdarzenia zakrzepowe podzielone są na:

- zdarzenia główne, na które składają się: zawał serca, udar niedokrwieny oraz krwawienie wewnątrzczaszkowe (w tym zdarzenia zakończone zgonem),
- zdarzenia dodatkowe, na które składają się: ostre niedokrwienie kończyn, amputacje kończyn dolnych (mniejsze lub poważne), poważne krwawienie pozaczaszkowe oraz żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Wartości dla powyższych kategorii kosztowych zostały wyznaczone na podstawie modelu ekonomicznego [1]. W poniżej tabeli zestawiono wyniki analizy ekonomicznej w 2-letnim horyzoncie czasowym (właściwym dla analizy BIA) oraz bez uwzględnienia dyskontowania kosztów.

Wyniki wygenerowano w trzech wariantach: analiza podstawowa (scenariusz podstawowy analizy ekonomicznej) i analiza wrażliwości (x2, scenariusze analizy ekonomicznej, gdzie uwzględniono dodatkowe hospitalizacje w długim okresie po wystąpieniu zdarzeń głównych lub przyjmowano zerowy koszt zdarzeń zakończonych zgonem) (Tabela 32).

Tabela 32.
Koszty wygenerowane na podstawie modelu ekonomicznego

Kategoria kosztowa w ramach wyników analizy ekonomicznej	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	RVX + ASA	ASA	RVX + ASA	ASA
Analiza podstawowa				
Koszt zdarzeń 'po fazie ostrej'	████	████	████	████
Koszt zdarzeń 'faza ostra'	████	████	████	████
Koszt zdarzeń zakończonych zgonem	████	████	████	████
Koszt zdarzeń dodatkowych	████	████	████	████
Analiza wrażliwości (wariant G1)				
Koszt zdarzeń 'po fazie ostrej'	████	████	████	████
Koszt zdarzeń 'faza ostra'	████	████	████	████
Koszt zdarzeń zakończonych zgonem	████	████	████	████
Koszt zdarzeń dodatkowych	████	████	████	████

Kategoria kosztowa w ramach wyników analizy ekonomicznej	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	RVX + ASA	ASA	RVX + ASA	ASA
Analiza wrażliwości (wariant G2)				
Koszt zdarzeń 'po fazie ostrej'	■	■	■	■
Koszt zdarzeń 'faza ostra'	■	■	■	■
Koszt zdarzeń zakończonych zgonem	■	■	■	■
Koszt zdarzeń dodatkowych	■	■	■	■

W obliczeniach analizy wpływu na budżet koszty naliczane są kwartalnie, zatem w celu ich implementacji wartości zostały odpowiednio przeskalowane (podzielone przez 8). Koszt zdarzeń głównych wyznaczono jako sumę kosztu 'fazy ostrej', kosztu 'po fazie ostrej' i kosztu zdarzeń zakończonych zgonem. Natomiast koszt „zdarzeń dodatkowych” to koszt zdarzeń dodatkowych.

Tabela 33.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie BIA – koszt kwartalny [zł]

Parametr	Analiza podstawowa		Wariant G1		Wariant G2		Uwagi
	NFZ	NFZ + pacj.	NFZ	NFZ + pacj.	NFZ	NFZ + pacj.	
P_Koszt_ASA_ZdarzeniaGlowne	■	■	■	■	■	■	Koszt 'zdarzeń głównych' w terapii ASA
P_Koszt_ASA_ZdarzeniaDodatkowe	■	■	■	■	■	■	Koszt 'zdarzeń dodatkowych' w terapii ASA
P_Koszt_RVX_ZdarzeniaGlowne	■	■	■	■	■	■	Koszt 'zdarzeń głównych' w terapii RVX + ASA
P_Koszt_RVX_ZdarzeniaDodatkowe	■	■	■	■	■	■	Koszt 'zdarzeń dodatkowych' w terapii RVX + ASA

2.9. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- wariant A: osoby z przebyłym MI,
- wariant B: osoby z IRF wśród osób z przebyłym MI,
- wariant C: osoby stosujące profilaktykę ASA wśród IFR + MI,
- wariant D: uwzględnienie przeciwwskazań do stosowania Xarelto®,
- wariant E: rozpowszechnienie RVX + ASA,
- wariant F: grupa limitowa dla Xarelto® 2,5 mg,
- wariant G: koszty związane z występowaniem zdarzeń.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Aneks A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości parametrów populacyjnych oraz związanych z rozpowszechnieniem RVX + ASA.

2.10. Podsumowanie założeń analizy

W poniższej tabeli (Tabela 34) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 34.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło
	Liczebność populacji Polski w podziale na płeć i kategorie wiekowe w latach 2000-2017	Bank Danych Lokalnych (GUS) [7]
	Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu MI w Polsce	Gierlotka 2015 [28], dane o chorobowości szpitalnej [29]
	Odsetek pacjentów z ponownym zawałem w momencie hospitalizacji	Trzeciak 2017 [30], Hawranek 2017 [31] oraz Poloński 2007 [32]
Dane populacyjne	Śmiertelność szpitalna, roczna po wyjściu ze szpitala oraz długookresowa	Gierlotka 2015 [28], Norgaard 2010 [33], dane GUS [34]
	Odsetek pacjentów z MI i zaburzeniami czynności nerek	Hawranek 2017 [31]
	Odsetek pacjentów z MI i zaburzeniami czynności nerek, u których stosowane jest obecnie leczenie z wykorzystaniem ASA	Kalra 2014 [35], Stępińska 2014 [36]
	Odsetek pacjentów z CAD i wysokim ryzykiem krwawień	Darmon 2018 [37]
Rozpowszechnienie Xarelto	Odsetek pacjentów wyrażających chęć stosowania preparatu kardiologicznego vs cena leku	Badania ankietowe [23], dane GUS [24, 25]
	Dawkowanie RVX + ASA	ChPL [5]
Zużycie zasobów	Dawkowanie ASA	Badanie COMPASS [22]
	Czas trwania profilaktyki RVX + ASA / ASA	Założenie, analiza ekonomiczna [1]
Koszty	Leki	Dane Zamawiającego, założenia, indeks leków medycyna praktyczna [27]
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna [1]

3. Wyniki analizy

3.1. Populacja docelowa

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wyniesie 142 415 osób w roku 2020 oraz 143 833 osób w roku 2021. Liczebność populacji docelowej jest taka sama w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym.

Zgodnie z metodyką analizy (rozdz. 2.1) w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują profilaktykę za pomocą ASA oraz żaden z pacjentów nie jest leczony z wykorzystaniem Xarelto® (RVX + ASA) w ramach finansowania ze środków publicznych. ■■■

Tabela 35.
Liczebność populacji docelowej

Kategoria	2020	2021
Scenariusz istniejący		
Populacja docelowa, w tym terapia:	142 415	143 833
ASA	142 415	143 833
RVX + ASA	0	0
Scenariusz nowy		
Populacja docelowa, w tym terapia:	142 415	143 833
ASA ^a	■■■■	■■■■
RVX + ASA ^a	■■■■	■■■■

a) liczba pacjentów na koniec roku

3.2. Wydatki w scenariuszu istniejącym

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 48.
Podsumowanie wyników analizy – liczebność populacji docelowej

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2020	2021
Liczebność populacji docelowej	142 415	143 833
Liczba pacjentów z populacji docelowej stosujących RVX + ASA (Xarelto®)		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Preparat Xarelto® podawany jest pacjentom w formie doustnej. Podawanie leku nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Podawanie leku Xarelto® nie generuje kosztów (Xarelto® stosowany jest przez pacjenta samodzielnie).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania RVX ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię chorób serca. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie chorób serca będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Xarelto®.

Podjęcie decyzji o finansowaniu RVX ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Xarelto® zwiększyłyby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie preparatu Xarelto® w terapii dorosłych pacjentów chorobą wieńcową serca i zaburzeniami czynności nerek, po przebytych zawałach serca.

Tabela 51.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Xarelto® ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie ekonomicznej nie wyróżniano podgrup pacjentów. [Redacted]
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finasowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń dla osób z populacji docelowej.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Biorąc pod uwagę przebieg choroby oraz efekt kliniczny RVX+ASA względem ASA można stwierdzić, że korzyści uzyskane ze stosowania ocenianej terapii w populacji docelowej analizy będą [REDACTED]
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finasowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Ryzyko negatywnego wpływu na prawa pacjenta lub prawa człowieka jest znikome.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Ryzyko stygmatyzacji chorych jest niewielkie.
Możliwość wywołania lęku	Ryzyko możliwości wywołania lęku jest niewielkie.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Ryzyko możliwości powodowania dylematów moralnych jest niewielkie.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Ryzyko stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych jest niewielkie.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.

5. Podsumowanie

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wyniesie 142 415 osób w roku 2020 oraz 143 833 osób w roku 2021 i jest taka sama w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym.

W scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują profilaktykę za pomocą ASA oraz żaden z pacjentów nie jest leczony z wykorzystaniem Xarelto® (RVX + ASA) w ramach finansowania ze środków publicznych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Ograniczenia

- Nie odnaleziono danych pozwalających na bezpośrednie wskazanie lub oszacowanie liczebności populacji docelowej. Z tego powodu do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane z wielu źródeł danych oraz konieczne było przyjęcie kilku założeń. To wszystko wpływa na poziom niepewności związany z oszacowaniem wielkości populacji.
- W analizie przyjęto, że populację docelową w danym roku analizy stanowią pacjenci z przebyłym zawałem serca w ostatnich 20 latach, zgodnie z kryteriami włączenia do badania COMPASS. Tym samym nie uwzględniono potencjalnych osób, które przebyły zawał serca > 20 lat wcześniej.
- W oszacowaniach populacji docelowej na rok 2021 nie są uwzględnieni pacjenci z przebyłym MI w roku 2000, którzy stanowią populację docelową w roku 2020. Założenie to może prowadzić do niedoszacowania pacjentów leczonych RVX + ASA w scenariuszu nowym w drugim roku analizy, bowiem pacjenci z przebyłym MI w roku 2000 którzy w scenariuszu nowym rozpoczną terapię RVX + ASA nie będą uwzględnieni w obliczeniach w roku 2021.
- W scenariuszu istniejącym nie uwzględniono możliwości stosowania terapii RVX + ASA przez pacjentów z populacji docelowej. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].
- Prognozowane docelowe rozpowszechnienie schematu RVX + ASA obliczono na podstawie danych z odnalezionego badania ankietowego z roku 2012 [23], które pozwala na określenie zależności pomiędzy kosztem terapii dla pacjenta a jej przewidywanym rozpowszechnieniem. Wyniki tego badania skorygowano po uwzględnieniu danych o dochodzie rozporządzalnym publikowanych przez GUS, który w ostatnich latach zwiększył się. Badanie to nie dotyczyło przewidywanego rozpowszechnienia terapii RVX, a innych leków kardiologicznych.
- Przyjęto arbitralnie, że docelowe rozpowszechnienie RVX + ASA zostanie osiągnięte od początku drugiego roku refundacji.
- Ze względu na charakter dostępnych danych prognozowane rozpowszechnienie RVX + ASA zależne jest wyłącznie od poziomu odpłatności pacjenta za leczenie. Nie są uwzględnione ewentualne preferencje pacjenta wynikające z możliwości zastosowania schematu charakteryzującego się wyższą skutecznością niż terapia obecnie dostępna.
- W analizie przyjęto, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Xarelto® 2,5 mg w analizowanym wskazaniu będzie on refundowany w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej oraz poziom odpłatności za lek zostanie wyznaczony dla LDD równego 5 mg. W przypadku braku

spełnienia tego założenia, wyniki analizy z perspektywy NFZ w zakresie prognozowanym wydatków inkrementalnych oraz w scenariuszu nowym mogą być inne niż oszacowano. W przypadku perspektywy wspólnej ewentualne rozbieżności nie będą duże.

- Koszty związane z występowaniem zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym przyjęto zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej [1] w 2-letnim horyzoncie czasowym. Wszelkie ograniczenia analizy ekonomicznej związane z oszacowaniem tych kosztów są również ograniczeniami niniejszej analizy.

8. Dyskusja

Celem niniejszej analizy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xarelto® (rywaroksaban) w profilaktyce wtórnej zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u pacjentów z chorobą wieńcową i współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek oraz z zawałem serca w wywiadzie (gdzie czas od wystąpienia zawału ≥ 12 mies).

Zgodnie z obliczeniami przeprowadzonymi w niniejszej analizie, w latach 2020–2021 liczebność populacji docelowej wyniesie około 142 tys. pacjentów rocznie. W celu jej oszacowania wykorzystano dane z wielu źródeł oraz konieczne było przyjęcie kilku założeń. Wpływa to na niepewność oszacowanej liczebności. Liczebność populacji jest jednym z głównych parametrów wpływającym na końcowe wyniki analizy – wraz z jej wzrostem wzrastają wydatki inkrementalne. Z tego powodu, w kilku krokach obliczeniowych, przyjmowano założenia o charakterze neutralnym, które zazwyczaj zawiązały oszacowaną liczbę pacjentów, m.in.: nie zmniejszono wśród osób hospitalizowanych po roku 2013 z powodu MI, odsetka przeżytych MI w przeszłości oraz nie wykluczono pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania Xarelto®.

Część z przyjętych w analizie założeń posiada charakter niekonserwatywny i stanowi ograniczenia analizy, np. uwzględnienie osób z przebyłym MI w ciągu ostatnich 20 lat, co prowadzi do sytuacji w której w scenariuszu nowym liczba osób stosujących RVX + ASA może być zaniżona. Z drugiej strony takich pacjentów jest prawdopodobnie niewiele oraz można przypuszczać, że po tak długim czasie od zdarzenia wiele osób nie będzie regularnie kontrolować swojego stanu zdrowia, a tym samym prowadzić jakiegokolwiek profilaktyki.

W ramach prac nad niniejszą analizą związanych z szacowaniem liczebności populacji dołożono wszelkich starań, aby uzyskane wyniki inkrementalne było wiarygodne. Wykorzystano możliwe najlepsze z odnalezionych danych, a w wielu miejscach obliczeń przyjmowano założenia o charakterze konserwatywnym. Ponadto dla każdej z 4 grup (kroków obliczeniowych, Rysunek 1) składających się finalnie na populację docelową przeprowadzono analizę wrażliwości.

W rozdziale 1.4.2.1 (Tabela 4) przedstawione są dane dotyczące chorobowości CAD, na podstawie danych z zagranicznych źródeł danych. Jedną ze składowych CAD jest przebyty zawał serca i dane dotyczące chorobowości MI na podstawie danych zagranicznych są tam przedstawione. Wykorzystanie danych dotyczących chorobowości MI istotnie uprościłoby oszacowania populacji docelowej analizy i podejście takie było rozważane przez autorów niniejszej analizy. Uwzględnienie danych z Tabela 4 dotyczących wyłącznie MI wskazuje, że populacja osób z przebyłym MI w Polsce

może wynosić [REDAKTOWANE] i jest to wartość niższa niż obliczona na podstawie polskich źródeł danych oraz wg metody przyjętej w ramach niniejszego opracowania.

W tym samym opracowaniu, z którego pochodzą dane o chorobowości MI, możliwe jest również określenie liczby zawałów serca w ciągu roku. Zagraniczne dane o zapadalności skompilowane z danymi demograficznymi w Polsce za rok 2017 wskazują, że liczba MI w ciągu roku to niespełna 70 tys. nowych przypadków. Jest to wartość niższa niż wskazują na to polskie dane epidemiologiczne (rozdz. 2.5.2.1 oraz A.2.2.1). Niższa zapadalność przekłada się na niższą chorobowość.

Biorąc powyższe pod uwagę uznano, że wykorzystanie w obliczeniach w warunkach polskich zagranicznych danych epidemiologicznych może skutkować niedoszacowaniem liczby osób z przebytym MI. O ile wykorzystanie danych zagranicznych w obliczeniach przedstawionych w rozdziale 1.4.2.1 uznano za akceptowalne (znaczące uproszczenie obliczeń), to w oszacowaniach populacji docelowej ewentualne niedoszacowanie liczby osób z przebytym MI z powodu wyboru niewłaściwego źródła danych będzie wpływać na wiarygodność analizy BIA. Tym samym na wstępnym etapie prac wykluczono możliwość wykorzystania w obliczeniach zagranicznych danych epidemiologicznych.

W ramach oszacowania rozpowszechnienia RVX + ASA wykorzystano dane z badania ankietowego, w ramach którego określono zależność pomiędzy kosztem terapii, a chęcią pacjentów do jej rozpoczęcia. W trakcie prowadzonych na potrzeby niniejszej analizy przeszukań, odnaleziono analizę BIA dla produktu leczniczego Anoro Ellipta [38] w grupie chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Lek ten, podobnie jak Xarelto®, wymaga ciągłego stosowania oraz charakteryzuje się wyższą skutecznością względem terapii opcjonalnych [39]. Na podstawie dokumentów analizy nie jest znany dokładny koszt leku dla którego przygotowano obliczenia, ale na podstawie założeń analizy można stwierdzić, że nie przekraczał on 5% wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w roku 2014.

W cytowanej analizie, podobnie jak w niniejszej, do oszacowania udziałów Anoro Ellipta wykorzystano wyniki badania ankietowego, na podstawie którego określono zależność pomiędzy miesięcznym kosztem leczenia a chęcią pacjentów do rozpoczęcia terapii. Korzystając z parametrów dla krzywej oszacowanej w analizie BIA Anoro Ellipta można oszacować przewidywane rozpowszechnienie terapii RVX + ASA w populacji docelowej niniejszej analizy. Związane jest to z pewnymi ograniczeniami, wynikającymi m.in. z różnic w zakresie problemu zdrowotnego, niemniej jednak istnieją ważne cechy wspólne, takie jak stosowanie leku w chorobie przewlekłej czy brak maksymalnego czasu trwania leczenia.

Finalnie obliczone przewidywane rozpowszechnienie terapii RVX + ASA w populacji docelowej niniejszej analizy, przy uwzględnieniu krzywej wykładniczej z analizy BIA Anoro Ellipta wskazuje, że przy miesięcznym koszcie terapii dla pacjenta wynoszącym [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszt zaopatrzenia w leki przez pacjentów jest niejednokrotnie znaczącym obciążeniem finansowym dla świadczeniobiorców. Na podstawie danych wykorzystanych w niniejszej analizie (rozdz. A.2.2) widoczna jest zależność pomiędzy przewidywanym rozpowszechnieniem terapii a miesięcznym kosztem jej stosowania. Istnieją również badania wskazujące, że wysoki koszt zalecanej terapii wpływa negatywnie na procedurę przestrzegania zaleceń przez pacjentów [40, 41].

Należy pamiętać, że spośród wskazania rejestracyjnego CAD i/lub PAD dla Xarelto® w dawce 2,5 mg podgrupa CAD + IRF + MI stanowi podgrupę pacjentów wysokiego ryzyka. Korzyści kliniczne wynikające ze stosowania terapii RVX + ASA zamiast ASA [REDACTED]

[REDACTED]

9. Bibliografia

3. Internetowe Kompendium Analiz Refundacyjnych z Prognozowaniem. IKARPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
4. Komunikat DGL. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych według kodów EAN od stycznia do października 2018 – refundacja apteczna. NFZ Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7280.html>.
5. (2019) ChPL Xarelto (rywaroksaban). EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_pl.pdf.
6. Imberti D, Barillari G, for the eXperience VTE Italian Group. (2018) Real-Life Management of Venous Thromboembolism With Rivaroxaban: Results From EXperience VTE, an Italian Epidemiological Survey. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 24(2):241–247.
7. Bank Danych Lokalnych. Dostęp: <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start>.
8. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl>.
9. Zawilska K. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2012. *Medycyna Praktyczna* Dostęp: https://adst.mp.pl/s/www/zakrzepica/ws_wytyczne_zchzz_2012.pdf.
10. Ludwikowska K. Sposoby leczenia zakrzepicy żył głębokich. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/zakrzepica/wszystkoozakrzepicy/zakrzepicazylna/155114,sposoby-leczenia-zakrzepicy-zyl-glebokich>.
11. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Authors/Task Force Members, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, i in. (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 31(19):2369–2429.
12. (2018) Raport Agencji (Nr: OT.4311.16.2018). Rythmodan, Rythmodan Retard (dyzopiramid). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/048/RPT/48_OT.4311.16_Rythmodan_disopyramidu_m_26.06.2018.pdf.
13. Cowan C, Healicon R, Robson I, Long WR, Barrett J, Fay M, Tyndall K, Gale CP. (2013) The use of anticoagulants in the management of atrial fibrillation among general practices in England. *Heart* 99(16):1166–1172.
14. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. (2008) The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 11(4):423–434.
15. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GYH, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, Lopez-Sendon J, Vardas PE, Aliot E, Santini M, Crijns HJGM, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. (2006) Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *European Heart Journal* 27(24):3018–3026.
16. 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-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2019-r>.
17. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696>.

18. 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 etexilatium, rivaroxabanum. AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/092/ORP/U_33_343_opinia_264_heparyny_gr_limitowe.pdf.
19. 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://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (16.10.2018).
20. Wytoczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (16.10.2018).
21. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696). Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (16.10.2018).
22. 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.
23. (2012) Antagoniści wapnia. Raport ogólny (Wrażliwość cenowa SEGMENTER Kardio 2012). SEQUENCE HC Partners Sp. z o.o.
24. Budżety gospodarstw domowych w 2012 r. GUS Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/warunki-zycia/dochody-wydatki-i-warunki-zycia-ludnosci/budzety-gospodarstw-domowych-w-2012-r-,9,7.html>.
25. Budżety gospodarstw domowych w 2017 r. GUS Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/warunki-zycia/dochody-wydatki-i-warunki-zycia-ludnosci/budzety-gospodarstw-domowych-w-2017-r-,9,12.html>.
26. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2018 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2019 r. Dostęp: <http://dziennikustaw.gov.pl/DU/2018/1794>.
27. Indeks leków. Medycyna Praktyczna. Dostęp: <https://indeks.mp.pl/>.
28. Gierlotka M, Zdrojewski T, Wojtyniak B, Poloński L, Stokwiszewski 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.
29. Tabele wynikowe Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej. Dostęp: <http://www.statystyka1.medstat.waw.pl/wyniki/wyniki.htm>.
30. Trzeciak P, Gierlotka M, Poloński L, Gąsior M. (2017) Treatment and outcomes of patients under 40 years of age with acute myocardial infarction in Poland in 2009-2013 (analysis from PL-ACS Registry). *Polish Archives of Internal Medicine*.
31. Hawranek M, Gierlotka M, Gąsior M, Hudzik B, Desperak P, Ciślak A, Tajstra M, Osadnik T, Rozentryt P, Poloński L. (2017) Funkcja nerek przy przyjęciu wpływa na strategię leczenia i wyniki długoterminowe pacjentów z zawałem serca (dane z Polskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych). *Kardiologia Polska* 75(4):332–343.
32. Poloński L, Gąsior M, Gierlotka M, Kalarus Z, Cieśliński A, Dubiel JS, Gil RJ, Rużyło W, Trusz-Gluza M, Zembala M, Opolski G. (2007) Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland. *Kardiol Pol* 65(8):861–872; discussion 873-874.
33. Norgaard ML, Andersen SS, Schramm TK, Folke F, Jørgensen CH, Hansen ML, Andersson C, Bretler DM, Vaag A, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. (2010) Changes in short- and long-term cardiovascular risk of incident diabetes and incident myocardial infarction—a nationwide study. *Diabetologia* 53(8):1612–1619.
34. Rocznik Demograficzny 2018. GUS Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2018,3,12.html>.
35. Kalra PR, García-Moll X, Zamorano J, Kalra PA, Fox KM, Ford I, Ferrari R, Tardif J-C, Tendera M, Greenlaw N, Ph. Gabriel Steg for the CLARIFY Investigators. (2014) Impact of Chronic Kidney Disease on Use of Evidence-Based Therapy in Stable Coronary Artery Disease: A Prospective Analysis of 22,272 Patients. *PLoS ONE* 9(7):e102335.
36. Stępińska J, Marona M, Greenlaw N, Steg G, Polish CLARIFY Investigators O behalf of the. (2014) Częstotliwość rytmu serca i farmakoterapia beta-adrenolitykami u pacjentów ambulatoryjnych ze stabilną chorobą wieńcową: charakterystyka wyjściowa polskiej populacji rejestru CLARIFY. *Kardiologia Polska* 72(11):1156–1164.

37. 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.
 38. Analiza wpływu na budżet. Anoro Ellipta w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/001/AW/001_AW_OT_4350_01_Anoro_BIA_2015.03.12.pdf.
 39. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 1/2015 (Anoro Ellipta). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/001/AWA/001_AWA_OT_4350_1_Anoro_pochp_2015.03.12.pdf.
 40. Kocurek B. Jak wpłynąć na poprawę przestrzegania przyjmowania przepisanych leków przez starszych chorych... i nas wszystkich. *podyplomie.pl*.
 41. Stuart B, Zacker C. (1999) Who Bears The Burden Of Medicaid Drug Copayment Policies?: Copayment requirements, however modest, might be preventing vulnerable beneficiaries from acquiring needed drug therapies. *Health Affairs* 18(2):201-212.
- [REDACTED]
43. Chlebus K, Gąsior M, Gierlotka M, Kalarus Z, Kozierekiewicz A, Opolski G. (2014) Raport. Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce. Ocena na podstawie Narodowej bazy Danych Zawałów Serca AMI-PL 2009-2012. NIZP-PZH, Uniwersytety Medyczne: Śląski, Warszawski, Gdański Dostęp: <http://www.rehabilitacjakardiologicznaptk.pl/wp-content/uploads/2015/02/2014-05-11-Raport-ZS-w-PL-ost.pdf>.
 44. Gierlotka M, Zdrojewski T, Wojtyniak B, Poloński L, Stokwiszewski 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.
 45. (<https://pl-ac.sccs.pl/>) Ogólnopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych (PL-ACS).
 46. Rejestr CLARIFY. Dostęp: <https://www.clarify-registry.com/>.
 47. Kalra PR, García-Moll X, Zamorano J, Kalra PA, Fox KM, Ford I, Ferrari R, Tardif J-C, Tendera M, Greenlaw N, Steg PG, CLARIFY Investigators. (2014) Impact of chronic kidney disease on use of evidence-based therapy in stable coronary artery disease: a prospective analysis of 22,272 patients. *PLoS ONE* 9(7):e102335.
 48. Stępińska J, Marona M, Greenlaw N, Steg G, Polish CLARIFY Investigators O behalf of the. (2014) Częstotliwość rytmu serca i farmakoterapia beta-adrenolitykami u pacjentów ambulatoryjnych ze stabilną chorobą wieńcową: charakterystyka wyjściowa polskiej populacji rejestru CLARIFY. *Kardiologia Polska* 72(11):1156-1164.
 49. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liao C-S, Mas J-L, Richard A-J, Röther J, Wilson PWF, REACH Registry Investigators. (2006) The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am. Heart J.* 151(4):786.e1-10.
 50. (2016) Opieka kompleksowa po zawałe mięśnia sercowego. Raport AOTMiT-WT-553-13/2015. AOTMiT Dostęp: http://aotm.gov.pl/nowastrona/wp-content/uploads/2016/08/AOTMiT_WT_553_13_2015_OZW_kompleksowa_raport.pdf.

10. Spis elementów

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie BIA	12
Tabela 3.	Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	14
Tabela 4.	Szacowanie liczebności populacji pacjentów z CAD w Polsce	16
Tabela 5.	Szacowanie liczebności populacji pacjentów z PAD w Polsce	16
Tabela 6.	Szacowanie liczebności populacji pacjentów z OZW	17
Tabela 7.	Szacowanie liczebności populacji pacjentów po przebytej całkowitej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	18
Tabela 8.	Odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia udaru (co najmniej 3 punkty w skali CHADS2)	19
Tabela 9.	Oszacowanie populacji pacjentów, u których rywaroksaban może być zastosowany (wg wszystkich zarejestrowanych wskazań)	20
Tabela 10.	Liczebność populacji docelowej w 2018 roku	20
Tabela 11.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku	21
Tabela 12.	Finansowanie rywaroksabanu ze środków publicznych – obecnie refundowane produkty Xarelto®	21
Tabela 13.	Wykaz zidentyfikowanych substancji czynnych których preparaty refundowane są w ramach więcej niż jednej grupy limitowej (lista A)	22
Tabela 14.	Wykaz zidentyfikowanych substancji czynnych z różnymi LDD dla refundowanych preparatów (lista A)	24
Tabela 15.	Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu MI w Polsce w latach 2000–2020	29
Tabela 16.	Unikatowi pacjenci hospitalizowani w danym roku z powodu MI w Polsce w latach 2000–2020	30
Tabela 17.	Liczba pacjentów z przebyłym MI w ostatnich 20 latach w Polsce po uwzględnieniu przeżycia	31
Tabela 18.	Oszacowania populacji docelowej – liczba osób z przebyłym MI	32
Tabela 19.	Oszacowania populacji docelowej – IRF wśród osób z przebyłym MI	33
Tabela 20.	Oszacowania populacji docelowej – długoterminowa profilaktyka ASA	33
Tabela 21.	Oszacowania populacji docelowej – brak przeciwwskazań do stosowania Xarelto®	34
Tabela 22.	Oszacowania populacji docelowej - podsumowanie	35
Tabela 23.	Średni % pacjentów, którzy zaakceptowaliby leczenie jednym preparatem kardiologicznym o danym koszcie miesięcznej terapii	36
Tabela 24.	Średni % pacjentów, którzy zaakceptowaliby leczenie więcej niż jednym preparatem kardiologicznym o danym koszcie miesięcznej terapii	36
Tabela 25.	Miesięczny koszt leczenia	37
Tabela 26.	Odsetek pacjentów, którzy zaakceptowaliby leczenie preparatem Xarelto® przy danym miesięcznym koszcie	39
Tabela 27.	Udziały RVX + ASA w kolejnych kwartałach – analiza podstawowa	40
Tabela 28.	Dawkowanie w ramach profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym po przebyłym zawale	40
Tabela 31.	Koszt ASA w analizie BIA	43
Tabela 32.	Koszty wygenerowane na podstawie modelu ekonomicznego	43
Tabela 33.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie BIA – koszt kwartalny [zł]	44

Tabela 34.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	45
Tabela 35.	Liczebność populacji docelowej	46
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
Tabela 48.	Podsumowanie wyników analizy – liczebność populacji docelowej	52
Tabela 49.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika publicznego	53
Tabela 50.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika publicznego i pacjentów	53
Tabela 51.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Xarelto® ze środków publicznych	54
Tabela 52.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet	70
Tabela 53.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	72
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
[Redacted]		
Tabela 58.	Strategia wyszukiwania polskich badań epidemiologicznych CAD w bazie Medline	77
Tabela 59.	Strategia wyszukiwania polskich badań obserwacyjnych i kosztowych oraz rejestrów dotyczących CAD i zdarzeń zakrzepowych w bazie Medline	78
Tabela 60.	Strategia wyszukiwania polskich źródeł danych w bazie GBL	78
Tabela 61.	Ludność wg wieku i płci w latach 2000-2017 [tysiące]	81
Tabela 62.	Hospitalizacje z powodu MI w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców na podstawie danych z bazy AMI-PL	83
Tabela 63.	Łączna liczba hospitalizacji z powodu MI w Polsce w latach 2000–2020 na podstawie AMI-PL i danych demograficznych	83
Tabela 64.	Liczba hospitalizacji z powodu MI w Polsce w latach 2000–2020 na podstawie Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej w podziale na płeć i wiek	84
Tabela 65.	Łączna liczba hospitalizacji z powodu MI w Polsce w latach 2000–2020 na podstawie Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej	85
Tabela 66.	Odsetek pacjentów z ponownym MI w momencie hospitalizacji z powodu MI	86
Tabela 67.	Odsetek pacjentów z przebytych MI (co najmniej drugi epizod) wśród wszystkich hospitalizowanych z powodu MI	86
Tabela 68.	Śmiertelność szpitalna pacjentów hospitalizowanych z powodu MI	87
Tabela 69.	Śmiertelność roczna od momentu wypisu ze szpitala	87
Tabela 70.	Współczynnik RR dla podwyższonego ryzyka zgonu osób z przebytych MI względem populacji ogólnej	88
Tabela 71.	Roczne ryzyko zgonu w populacji ogólnej w Polsce	88
Tabela 72.	Roczne ryzyko zgonu u osób z przebytych MI od drugiego roku od zdarzenia	89

Tabela 73.	Charakterystyka pacjentów w momencie hospitalizacji z powodu MI oraz śmiertelność z powodu MI w zależności od poziomu eGFR – dane z rejestru PL-ACS.....	91
Tabela 74.	Odsetek pacjentów z IRF wśród osób z MI oraz z przebyłym MI do 3. lat od zdarzenia	92
Tabela 75.	Charakterystyka pacjentów ze stabilną CAD ze względu na poziom eGFR – dane z rejestru CLARIFY	93
Tabela 76.	Dane z rejestru CLARIFY dotyczące leczenia przeciwplatekowego pacjentów ze stabilnym CAD	94
Tabela 77.	Odsetek pacjentów ze stabilną CAD oraz IRF stosujących profilaktykę długoterminową ASA w Polsce na podstawie danych z rejestru CLARIFY	94
Tabela 78.	Odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem krwawień	95

10.2. Spis rysunków


Rysunek 1.	Schemat szacowania liczebności populacji docelowej w analizie	27
Rysunek 2.	Krzywa dopasowania o parametrach $k=1,52$ i $\lambda=65,92$ (leczenie jednym preparatem).....	38
Rysunek 3.	Krzywa dopasowania o parametrach $k=1,42$ i $\lambda=77,22$ (leczenie więcej niż jednym preparatem).....	38
Rysunek 4.	Krzywe przeżycia pacjentów po zawale w 5-letnich grupach wiekowych	90
Rysunek 5.	Krzywe przeżycia pacjentów po zawale grupach wiekowych: 0-64 lata, 65-79 lat, więcej niż 80 lat.....	91

11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 52.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>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.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 1.4.2
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.4.3
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.4.1
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.5, 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.4.4
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy

Wymaganie	Rozdział
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4, 3
§ 6.3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
§ 6.4	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 1.5
§ 6.6	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
3. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 9
4. 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. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością. Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 53.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
		2020	2021		
Liczba pacjentów po przebyciu zawału serca	Wariant A0	664 939	671 559	Rozdz. 2.5	Populacja_MI_Opcja_Ustawienia
	Wariant A1	+10%			
	Wariant A2	-10%			
Odsetek pacjentów z IRF	Wariant B0	eGFR 15-59: 23,4%		Rozdz. 2.5	Populacja_Nerki_Opcja_Ustawienia
	Wariant B1	eGFR 30-59: 21,4%			
Odsetek pacjentów leczonych obecnie ASA	Wariant C0	91,5%		Rozdz. 2.5	Populacja_ASA_Opcja_Ustawienia
	Wariant C1	100%			
Przeciwwskazania do stosowania Xarelto®	Wariant D0	Nieuwzględnione		Rozdz. 2.5	Populacja_Pwskaz_Opcja_Ustawienia
	Wariant D1	Uwzględnione (15,5%)			
Rozpowszechnienie RVX + ASA	Wariant E0	Segmenter 2012		Rozdz. 2.6	Rozpowszechnienie_RVX_Opcja_Ustawienia
	Wariant E1	Segmenter 2012 (1 lek)			
	Wariant E2	Segmenter 2012 (> 1 lek)			Docelowe_RVX_Opcja_Ustawienia
	Wariant E3	Od początku (I. kwartału) refundacji			
Finansowanie Xarelto® (grupa limitowa)	Wariant F0	Nowa osobna grupa limitowa		Rozdz. 1.5, 2.8.1	GrupaLimitowa_Opcja_Ustawienia
	Wariant F1	Grupa limitowa z NOAC			
Koszt leczenia zdarzeń głównych	Wariant G0	Analiza podstawowa		Rozdz.2.8.2	Koszt_ZdarzeniaGlowne_Opcja_Ustawienia
	Wariant G1	Z uwzględnieniem hospitalizacji w długim okresie			
	Wariant G2	Zero koszt dla zdarzeń zakończonych zgonem			

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

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

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

A.2. Populacja docelowa

A.2.1. Źródła danych

Dane demograficzne Polski

Odpowiednie dane populacyjne zaczerpnięto z Banku Danych Lokalnych GUS [7], w którym dostępne są dane o liczbie i strukturze ludności Polski wg płci i wieku. Dane raportowane są w 5-letnich grupach wiekowych. W analizie wykorzystano dane z lat 2000–2017 (ostatni rok, dla którego dostępne są dane).

Tablice trwania życia

Odpowiednie dane zaczerpnięto z danych publikowanych przez GUS. Na potrzeby wyznaczenia śmiertelności w długim okresie (> 1. roku od MI) przeanalizowano dane z tablic za rok 2000, 2010 oraz 2018 [34].

Badania epidemiologiczne, rejestry

W celu odnalezienia doniesień naukowych umożliwiających oszacowanie wielkości populacji docelowej przeprowadzono przeszukanie następujących źródeł danych:

- bazy danych medycznych: Medline oraz Głównej Biblioteki Lekarskiej za pomocą skonstruowanej strategii wyszukiwania lub za pomocą słów kluczowych. Strategie wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 58.
Strategia wyszukiwania polskich badań epidemiologicznych CAD w bazie Medline

L.p.	Zapytani / słowo klucz	Wynik
#7	(#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND #5 Filters: Publication date from 2010/01/01	517
#6	(#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND #5	818
#5	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	2 548
#4	poland OR polish	322 845
#3	prevalence OR incidence OR morbidity OR epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological	3 145 564

L.p.	Zapytani / słowo klucz	Wynik
#2	Myocardial infarction OR coronary disease OR angina OR percutaneous coronary intervention OR coronary artery bypass OR PCI OR CABG	525 330
#1	coronary AND (artery OR arterial) AND disease	204 786

Data przeszukania: 12 czerwiec 2018

Tabela 59.
Strategia wyszukiwania polskich badań obserwacyjnych i kosztowych oraz rejestrów dotyczących CAD i zdarzeń zakrzepowych w bazie Medline

L.p.	Zapytani / słowo klucz	Wynik
#6	#1 AND (#2 OR #3) AND #4 Filters: Publication date from 2010/01/01	1 845
#5	#1 AND (#2 OR #3) AND #4	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 przeszukania: 30 listopad 2018

Tabela 60.
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

- strony internetowe AOTMiT oraz MZ w poszukiwaniu opracowań i publikacji związanych z tematyką analizowanego problemu zdrowotnego.
- katalog czasopisma Kardiologia Polska dostępny on-line,
- przeprowadzono również niesystematyczne przeszukanie zasobów sieci Internet.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono liczne publikacje oraz opracowania naukowe na podstawie których możliwe było oszacowanie liczebności populacji docelowej niniejszej analizy. W pierwszej kolejności skupiono się na odnalezieniu polskich źródeł danych, a w przypadku ich braku korzystano z danych zagranicznych.

Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę odnalezionych i wykorzystanych w obliczeniach źródeł danych.

Narodowa Baza Danych Zawałów Serca (AMI-PL)

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono dwa opracowania [43, 44] w których przedstawiono wyniki ogólnopolskiego projektu AMI-PL, którego celem było utworzenie bazy danych obejmującej wszystkich chorych z MI w Polsce w latach 2009–2012. Wyniki badania dostarczają informacji na temat współczynników zapadalności, sposobów leczenia, rokowania wczesnego i odległego w skali całego kraju.

W niniejszej analizie wykorzystano dane przedstawione w publikacji Gierlotka 2015 [28]. Pozwoliły one na oszacowanie:

- liczby osób hospitalizowanych z powodu MI (razem z danymi demograficznymi),
- liczby osób, u których nie nastąpi zgon z powodu MI (śmiertelność szpitalna, roczna),

Ogólnopolski Rejestr Ostrego Zespołu Wieńcowego (PL-ACS)

Rejestr PL-ACS od swego powstania w roku 2003 pozwolił zgromadzić jedną z największych w Europie baz danych chorych hospitalizowanych z powodu niestabilnej choroby wieńcowej i zawału serca. Liczba zarejestrowanych ostrego zespołu wieńcowego do maja 2016 roku wyniosła ponad 626 tysięcy. Pod względem ilości, jakości i zakresu danych, czasu nieprzerwanego trwania, mogą z nim konkurować tylko nieliczne krajowe rejestry z innych państw: USA – CRUSADE i NRMI, Wielka Brytania – MINAP, Szwecja RIKS-HIA [45].

W ramach przeprowadzonych przeszukań odnaleziono kilkanaście publikacji, które powstały na podstawie danych z rejestru PL-ACS. W ramach niniejszej analizy wykorzystano dane z następujących publikacji: Hawranek 2017 [31], Poloński 2007 [32] oraz Trzeciak 2017 [30].

Publikacje te pozwoliły na oszacowanie:

- liczby osób z pierwszorazowym MI wśród wszystkich epizodów MI (wszystkie z wymienionych),
- liczby osób z przebytym MI, u których występują IRF [31].

Badanie Chorobowości Szpitalnej Ogólnej

Baza Wiedzy jest ogólnodostępnym portalem internetowym dostarczającym informacji związanych ze zdrowiem. W tabelach wynikowych Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej [6] odnaleziono dane na temat liczby pacjentów hospitalizowanych w latach 2003–2017 w podziale na płeć i rozpoznania ICD-10. W analizie wykorzystano dane dotyczące liczby hospitalizacji z rozpoznaniem *I21. Ostry zawał serca* lub *I22. Ponowny zawał serca*, wg klasyfikacji ICD-10.

Dane są prezentowane łącznie dla obu rozpoznań i nie wyróżniono osobno liczby hospitalizacji z rozpoznaniem tylko I21 lub tylko I22.

Rejestr CLARIFY

Rejestr CLARIFY (*Prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease*) jest międzynarodowym prospektywnym rejestrem zbierającym dane o pacjentach ze stabilną CAD leczonych w warunkach ambulatoryjnych. Zbierane dane dotyczą m.in.: charakterystyki pacjentów, stosowanej praktyki klinicznej oraz określenia długoterminowych czynników prognostycznych dla uzyskiwanych efektów zdrowotnych w różnych grupach pacjentów [46].

W ramach przeprowadzonych przeszukań, odnaleziono kilkanaście publikacji, które powstały na podstawie danych z rejestru CLARIFY. W ramach niniejszej analizy wykorzystano dane z dwóch publikacji: Kalra 2014 [47] oraz Stępińska 2014 [48].

Na ich podstawie określono odsetek pacjentów z CAD + IRF (populacja szersza niż MI + IRF), u których stosowana jest długoterminowa profilaktyka ASA. Ponadto dokonano walidacji obliczonego na podstawie danych z rejestru PL-ACS odsetka z IRF wśród osób z przebyłym MI.

Rejestr REACH

Rejestr REACH (*Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*) jest dużym międzynarodowym prospektywnym rejestrem realizowanym w grupie pacjentów z chorobami o podłożu miażdżycowym (CAD, PAD, choroby sercowo-naczyniowe) oraz otrzymujących leczenie w warunkach ambulatoryjnych. Do rejestru włączonych jest około 68 tysięcy pacjentów z 44 krajów, w wieku ≥ 45 lat oraz z co najmniej trzema czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowych lub udokumentowaną historią przebytego zdarzenia sercowo-naczyniowego, CAD lub PAD [49].

W ramach przeprowadzonych przeszukań odnaleziono kilka publikacji, które powstały na podstawie danych z rejestru REACH. W ramach niniejszej analizy wykorzystano dane z jednej z nich (Darmon 2018 [37]) do określenia odsetka z brakiem przeciwwskazań do terapii Xarelto® w dawce 2,5 mg.

Pozostałe źródła

W ramach oszacowań populacji docelowej wykorzystano przygotowane przez AOTMiT opracowanie „Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego” [50]. Jednym z prezentowanych w raporcie wyników jest prognozowana liczba hospitalizacji z powodu MI w latach 2017-2020.

Na potrzeby wyznaczenia śmiertelności w długim okresie (> 1 . roku od MI) oprócz tablic trwania życia uwzględniono wyniki z duńskiego narodowego rejestru w grupie osób ≥ 30 r.ż., którzy byli hospitalizowani z powodu MI w latach 1997-2006. Dane z rejestru zostały opisane w publikacji Norgaard 2010 [33] i wyróżniono w niej dodatkowe wyniki dla osób hospitalizowanych od połowy 2001 r., które to wykorzystano w obliczeniach niniejszej analizy. W ramach odnalezionej publikacji porównano za pomocą współczynników ryzyka względnego (RR, ang. *risk ratio*) zależność między śmiertelnością w populacji ogólnej a śmiertelnością osób po przebyłym MI do 5 lat od zdarzenia.

A.2.2. Analiza danych

A.2.2.1 Oszacowanie liczby osób z przebytym MI

(a) Dane demograficzne GUS

W obliczeniach dotyczących liczebności populacji docelowej wykorzystano dane demograficzne GUS [7] dotyczące liczby ludności Polski z podziałem na kobiety i mężczyzn oraz poszczególne grupy wiekowe. Posłużyły one, wraz z danymi z rejestru PL-ACS do oszacowania liczby osób hospitalizowanych z powodu MI w latach 2000-2020. Zgodnie z danymi z tego rejestru hospitalizacja MI dotyczy osób w wieku powyżej 25 lat. W obliczeniach wykorzystano dane demograficzne dotyczące osób w wieku 25 lat i więcej.

W poniższych tabelach przedstawiono dane demograficzne wykorzystane w analizie.

Tabela 61.
Ludność wg wieku i płci w latach 2000-2017 [tysiące]

Grupa wiekowa / rok	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
Mężczyźni													
2000	1406	1219	1278	1535	1519	1258	743	762	691	534	328	154	81
2001	1456	1237	1246	1479	1532	1320	795	744	683	554	340	160	84
2002	1492	1268	1222	1413	1541	1365	877	719	677	571	351	165	86
2003	1524	1305	1205	1351	1542	1397	973	699	672	570	364	184	83
2004	1553	1351	1196	1296	1529	1423	1070	683	668	567	382	195	87
2005	1576	1395	1204	1253	1486	1448	1174	672	660	560	399	207	94
2006	1581	1442	1221	1221	1431	1461	1231	720	645	557	415	217	101
2007	1606	1477	1252	1197	1368	1469	1273	796	624	553	425	225	110
2008	1640	1508	1288	1181	1308	1469	1303	883	608	551	426	235	120
2009	1662	1537	1334	1173	1256	1457	1328	971	595	549	426	248	127
2010	1658	1588	1400	1198	1237	1450	1384	1087	592	547	424	261	135
2011	1644	1593	1451	1216	1207	1400	1399	1143	640	538	424	274	145
2012	1602	1613	1490	1246	1186	1339	1410	1184	711	523	425	283	154
2013	1545	1640	1522	1284	1169	1281	1413	1215	792	512	426	286	165
2014	1488	1648	1551	1331	1162	1230	1405	1242	874	505	428	288	179
2015	1440	1645	1571	1378	1170	1192	1368	1270	961	499	426	289	192
2016	1405	1631	1576	1430	1188	1165	1322	1286	1012	541	421	292	205
2017	1366	1590	1596	1469	1219	1146	1267	1298	1050	603	410	294	214

Grupa wiekowa / rok	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
Kobiety													
2000	1366	1185	1255	1542	1572	1345	845	934	918	813	635	344	230
2001	1414	1203	1222	1484	1579	1410	901	909	911	836	653	354	237
2002	1449	1233	1197	1414	1585	1458	988	877	902	859	671	363	243
2003	1480	1270	1179	1349	1583	1491	1090	851	899	852	682	409	236
2004	1509	1314	1170	1290	1565	1519	1195	829	894	846	696	439	245
2005	1532	1360	1177	1243	1522	1543	1309	812	882	834	710	469	260
2006	1538	1406	1195	1210	1464	1551	1373	867	859	831	722	493	278
2007	1562	1440	1226	1186	1396	1557	1420	951	830	825	734	503	303
2008	1596	1471	1261	1168	1331	1554	1452	1049	805	825	731	516	329
2009	1615	1498	1305	1159	1274	1537	1479	1150	784	821	729	529	353
2010	1611	1543	1364	1177	1235	1504	1509	1265	767	809	723	547	385
2011	1596	1549	1413	1195	1204	1449	1518	1328	820	790	722	561	411
2012	1555	1568	1452	1224	1182	1381	1526	1373	903	764	720	573	434
2013	1497	1595	1483	1262	1164	1318	1524	1406	998	741	721	574	458
2014	1441	1604	1511	1306	1157	1260	1511	1431	1095	724	720	576	486
2015	1392	1600	1532	1353	1164	1216	1469	1457	1200	709	713	574	512
2016	1355	1586	1538	1402	1183	1186	1416	1466	1261	759	698	577	538
2017	1318	1546	1557	1441	1212	1165	1351	1475	1304	836	675	578	557

Dane Lokalnego Banku Danych z lat 2000–2001 raportują liczbę osób w 5-letnich grupach wiekowych dla wieku 25–69 lat oraz skumulowaną liczbę osób w wieku 70+. W obliczeniach analizy liczebności w grupach wiekowych 70–74, 75–79, 80–84 i 85+ w latach 2000-2001 wyznaczono przy założeniu, że rozkład liczebności w powyższych kategoriach jest taki sam, jak w roku 2002.

(b) Liczba hospitalizacji z powodu MI

Finalnie na podstawie dostępnych danych liczbę pacjentów hospitalizowanych z powodu MI w kolejnych latach wyznaczono na dwa sposoby:

1. na podstawie danych z bazy AMI-PL oraz danych demograficznych,
2. na podstawie danych z Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej.

W analizie założono, że u pacjentów z MI, u których nie miała miejsca hospitalizacja w momencie zdarzenia, nastąpił zgon przed przyjęciem do szpitala. Zasadność przyjęcia takiego założenia potwierdzają założenia autorów bazy AMI-PL [43, 44].

AMI-PL + dane demograficzne

W tabeli poniżej zestawiono wyniki bazy AMI-PL, przedstawione w pracy Gierlotka 2015 [28], dotyczące liczby hospitalizacji z powodu MI w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców w podziale na płeć i wiek.

Tabela 62.
Hospitalizacje z powodu MI w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców na podstawie danych z bazy AMI-PL

Grupa wiekowa	Liczba hospitalizacji	
	Mężczyźni	Kobiety
25-29	4,70	0,60
30-34	12,70	1,90
35-39	36,80	7,80
40-44	104,20	23,40
45-49	219,70	53,20
50-54	375,10	101,00
55-59	557,00	166,60
60-64	727,10	260,30
65-69	877,60	375,40
70-74	1 067,50	534,40
75-79	1 303,60	737,90
80-84	1 446,30	917,10
85+	1 484,10	1 018,30

W dalszych obliczeniach przyjęto, że częstość występowania MI w przeliczeniu liczbę mieszkańców jest stała na przestrzeni lat i powyższe wyniki skumulowano z danymi epidemiologicznymi (Tabela 61), uzyskując liczbę pacjentów hospitalizowanych z powodu MI w latach 2000–2017. Ponadto w obliczeniach przyjęto upraszczające założenie, że w latach 2018–2020 liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu MI będzie taka sama, jak w roku 2017. Szczegółowe obliczenia znajdują się w pliku obliczeniowym na arkuszu 'Populacja'. W tabeli poniżej zestawiono skumulowaną liczbę hospitalizacji z powodu MI w Polsce w latach 2000–2020.

Tabela 63.
Łączna liczba hospitalizacji z powodu MI w Polsce w latach 2000–2020 na podstawie AMI-PL i danych demograficznych

Rok	Kolejne lata									
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Liczba hospitalizacji	63 974	65 233	66 482	67 774	69 128	70 522	71 978	73 370	74 738	76 035
Rok	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018-2020	
Liczba hospitalizacji	78 033	79 561	80 982	82 364	83 834	85 133	86 638	88 000	88 000	

W szczegółowych obliczeniach analizy (arkusz 'Populacja' pliku obliczeniowego) pacjentów hospitalizowanych z powodu MI podzielono na grupy wiekowe zgodnie z danymi dla grup wiekowych jak w przypadku liczby hospitalizacji w przeliczeniu na 100 tys. osób.

Powyższe szacunki porównano z szacunkami przedstawionymi w raporcie „Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego” [50]. Jego autorzy wskazują, że przewidywana liczba pacjentów, którzy będą hospitalizowani z powodu MI w latach 2017-2020 wyniesie około 78 tys. rocznie, a więc jest niższa o około 10 tys. osób względem przedstawionych oszacowań. Zwraca uwagę również znaczny wzrost (wg przyjętej w niniejszej analizie metodyki) liczby hospitalizacji w analizowanym okresie.

Z tego powodu przeanalizowano alternatywne dane z Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej i porównano je z wynikami oszacowań z Tabela 63.

Badanie Chorobowości Szpitalnej Ogólnej

W poniższej tabeli zestawiono tabele wynikowe Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej [29] w zakresie łącznej liczby hospitalizacji z powodu jednego z rozpoznań: I21 (zawał serca) lub I22 (ponowny zawał serca) wg klasyfikacji ICD-10.

Tabela 64.
Liczba hospitalizacji z powodu MI w Polsce w latach 2000–2020 na podstawie Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej w podziale na płeć i wiek

Rok	Ogółem	< 1	1-4	5-14	15-19	20-34	35-44	45-54	55-64	65 +
Mężczyźni										
2017	55 487	0	0	0	1	289	1 604	5 919	16 742	30 932
2016	48 130	0	0	0	4	273	1 511	5 477	14 907	25 958
2015	49 216	0	0	0	13	256	1 597	6 065	15 758	25 527
2014	51 465	0	0	0	16	301	1 653	6 575	16 520	26 400
2013	48 386	0	0	0	6	266	1 524	6 548	15 735	24 307
2012	46 961	0	0	0	6	251	1 575	6 798	15 303	23 028
2011	47 971	0	0	0	11	259	1 546	7 479	15 574	23 102
2010	52 800	0	0	0	16	289	1 930	8 874	16 887	24 804
2009	52 008	0	0	0	16	257	1 755	9 253	16 332	24 395
2008	55 797	0	0	0	10	321	1 977	10 148	16 298	27 043
2007	54 587	0	0	0	10	278	2 058	10 307	15 411	26 523
2006	52 726	0	0	0	13	318	2 180	10 546	14 225	25 444
2005	50 306	0	0	0	12	314	2 105	10 454	13 279	24 142
2004	48 626	0	0	0	11	274	2 273	11 013	12 457	22 598
2003	42 685	0	0	0	11	311	2 363	10 042	10 548	19 410
Kobiety										
2017	33 367	0	0	0	0	48	374	1 605	5 800	25 540
2016	28 809	0	0	0	0	30	310	1 382	5 158	21 929
2015	28 909	0	0	0	0	35	353	1 435	5 631	21 455
2014	31 086	0	0	0	2	47	329	1 639	6 010	23 059

Rok	Ogółem	< 1	1-4	5-14	15-19	20-34	35-44	45-54	55-64	65 +
2013	29 711	0	0	0	0	29	329	1 697	5 774	21 882
2012	28 779	0	0	0	0	37	349	1 775	5 827	20 791
2011	29 896	0	0	0	4	43	338	2 012	5 789	21 710
2010	31 492	0	0	0	0	34	368	2 270	6 052	22 768
2009	31 878	0	0	0	3	39	410	2 561	5 778	23 087
2008	35 098	0	0	0	0	56	324	2 535	6 054	26 129
2007	34 032	0	0	0	2	54	394	2 836	5 795	24 951
2006	31 160	0	0	0	8	55	448	2 738	4 939	22 972
2005	29 460	0	0	0	2	43	351	2 681	4 808	21 575
2004	27 822	0	0	0	2	36	397	2 853	4 488	20 046
2003	24 056	0	0	0	0	42	446	2 615	3 901	17 052

Dane z Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólne dostępne są dla lat 2003–2017. W dalszych obliczeniach przyjęto, że w latach 2000–2002 oraz 2018–2020 liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu MI jest równa średniej liczbie osób hospitalizowanych w latach 2003–2017.

W szczegółowych obliczeniach analizy (arkusz 'Populacja' pliku obliczeniowego) pacjentów hospitalizowanych z powodu MI podzielono na 3 grupy wiekowe: do 65 r.ż., 65-79 lat oraz w wieku 80 lat i więcej. Jest to związane z możliwością późniejszego uwzględnienia śmiertelności szpitalnej oraz rocznej. Ponieważ nie jest możliwe bezpośrednio z danych wyznaczenie liczby osób z dwóch ostatnich grup wiekowych, przyjęto że udział pacjentów z MI jest taki sam jak na podstawie danych z bazy AMI-PL.

Tabela 65.
Łączna liczba hospitalizacji z powodu MI w Polsce w latach 2000–2020 na podstawie Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej

Rok	Kolejne lata									
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Liczba hospitalizacji	80 847	80 847	80 847	66 741	76 448	79 766	83 886	88 619	90 895	83 886
Rok	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018-2020	
Liczba hospitalizacji	84 292	77 867	75 740	78 097	82 551	78 125	76 939	88 854	80 847	

Porównując wyniki uzyskane na podstawie obu źródeł danych (Tabela 63, Tabela 65) można stwierdzić, że liczba hospitalizacji z powodu MI w kolejnych latach jest różna w zależności od wybranego źródła danych. Ponieważ na tym etapie analizy nie ma możliwości stwierdzenia, które ze źródeł danych podaje bardziej wiarygodne wyniki, zdecydowano się na kontynuację obliczeń z wykorzystaniem obu zestawów danych.

(c) Odsetek pacjentów z pierwszorazowym MI w momencie hospitalizacji

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z przebyłym MI w wywiadzie, bez względu na liczbę epizodów. Przedstawione wcześniej dane dotyczą liczby hospitalizacji ogółem, co oznacza że w raportowanych liczbach znajdują się zarówno osoby z zarówno pierwszym epizodem MI jak i z co najmniej drugim zdarzeniem.

Dane dotyczące odsetka pacjentów, dla których powodem hospitalizacji był ponowny zawał serca, odnaleziono w trzech publikacjach opracowanych na podstawie danych z rejestru PL-ACS. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66.
Odsetek pacjentów z ponownym MI w momencie hospitalizacji z powodu MI

Badanie	Liczba osób z MI		Odsetek	Uwagi
	Obecnie	W przeszłości		
Trzeciak 2017	25 199	3 004	11,9%	MI w roku 2013
Trzeciak 2017	29 683	3 999	13,5%	MI w roku 2012
Trzeciak 2017	26 695	3 497	13,1%	MI w roku 2011
Trzeciak 2017	27 934	4 093	14,7%	MI w roku 2010
Trzeciak 2017	21 885	3 446	15,7%	MI w roku 2009
Hawranek 2017	22 431	-	19,4%	MI w latach 2008-2007
Poloński 2007	57 961	-	21,4%	MI w latach 2003-2006

Odsetek pacjentów, u których powodem hospitalizacji był ponowny MI na przestrzeni lat 2003–2011 zmniejszał się (za wyjątkiem zmiany 2011→2012). Wynikać to może z faktu, iż w ostatnich latach dostępne są coraz to skuteczniejsze metody leczenia pacjentów po zawale. Na podstawie dostępnych danych ciężko przewidzieć, czy trend spadkowy utrzymywał się po roku 2013. Z tego względu w analizie przyjęto założenie, że w latach 2014–2020 odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu ponownego MI wśród wszystkich hospitalizacji z tego powodu będzie stały równy wartości w 2013 roku (11,9%), natomiast w latach 2000-2002 będzie on taki sam jak w okresie 2003-2006.

W tabeli poniżej zestawiono odsetki uwzględnione w kolejnych latach.

Tabela 67.
Odsetek pacjentów z przebyłym MI (co najmniej drugi epizod) wśród wszystkich hospitalizowanych z powodu MI

Rok	Kolejne lata									
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Odsetek	21,4%	21,4%	21,4%	21,4%	21,4%	21,4%	21,4%	19,4%	19,4%	15,7%
Rok	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	20018-2020	
Odsetek	14,7%	13,1%	13,5%	11,9%	11,9%	11,9%	11,9%	11,9%	11,9%	

(d) Śmiertelność związana z MI

W celu oszacowania liczby osób z przebyłym MI w ciągu ostatnich 20 lat konieczne jest uwzględnienie śmiertelności krótko i długookresowej osób hospitalizowanych z powodu MI. Na śmiertelność składają się:

- zgony w szpitalu,
- zgony w kolejnych latach od momentu wypisu ze szpitala.

Śmiertelność szpitalna

Najlepsze dane dotyczące śmiertelności szpitalnej, w podziale na grupy wiekowe, pochodzą z bazy AMI-PL (Gierlotka 2015 [28]) z okresu 2009-2012 i zostały one przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 68.
Śmiertelność szpitalna pacjentów hospitalizowanych z powodu MI

Grupa wiekowa	2009	2010	2011	2012
< 65	4,00%	4,00%	3,60%	3,60%
65-79	9,50%	8,90%	8,70%	8,30%
≥ 80	20,00%	18,90%	17,40%	17,10%

Jak wynika z powyższych danych, w latach 2009-2012 obserwowano spadek śmiertelności szpitalnej z powodu MI w każdej z wyróżnionych grup wiekowych. Jednocześnie na podstawie powyższych danych trudno powiedzieć czy taki trend utrzymywał się w latach 2000-2008 oraz 2013-2020. Z tego względu w obliczeniach analizy przyjęto, że w latach 2000–2008 śmiertelność szpitalna była równa śmiertelności z roku 2009 zaś w latach 2013–2020 równa śmiertelności z roku 2012.

Śmiertelność roczna od momentu wypisu ze szpitala

Najlepsze dane dotyczące śmiertelności w okresie pierwszego roku od momentu wypisu ze szpitala, w podziale na grupy wiekowe, pochodzą z bazy AMI-PL (Gierlotka 2015 [28]). W obliczeniach przyjęto założenie, że raportowane wartości są stałe w latach 2000–2020.

Tabela 69.
Śmiertelność roczna od momentu wypisu ze szpitala

Grupa wiekowa	Wartość
< 65	4,10%
65-79	11,40%
≥ 80	24,80%

Śmiertelność długookresowa, po wypisie ze szpitala

Największe ryzyko zgonu związane z zawałem serca występuje u pacjentów przez kilka dni po zawale. W dłuższym okresie ryzyko to jest mniejsze, jednak większe niż u osób bez historii MI. Świadczą o tym m.in. wyniki badania Norgaard 2010 [33], zgodnie z którym ryzyko zgonu pacjentów po przebytym MI jest około 1,5 razy większe wśród mężczyzn oraz około dwukrotnie większe wśród kobiet w porównaniu do populacji ogólnej (Tabela 70).

Tabela 70.
Współczynnik RR dla podwyższonego ryzyka zgonu osób z przebytym MI względem populacji ogólnej

Czas po MI	Mężczyźni	Kobiety
1-2 lata po MI	1,47	2,02
3-5 lat po MI	1,46	1,80

W celu określenia ryzyka zgonu u pacjentów z przebytym MI powyższe współczynniki skompilowano z danymi o śmiertelności w populacji ogólnej Polski. W obliczeniach wykorzystano wartości współczynników RR z okresu 3-5 lat po MI. Otrzymane współczynniki (Tabela 72) wykorzystano do określenia ryzyka zgonu po przebytym MI w długim okresie, tj. od drugiego roku od zdarzenia.

Dane dotyczące śmiertelności ogólnej zaczerpnięto z danych z tablic trwania życia GUS [34]. Roczne ryzyko zgonu w populacji ogólnej w 5-letnich grupach wiekowych w zależności od płci zestawiono poniżej.

Tabela 71.
Roczne ryzyko zgonu w populacji ogólnej w Polsce

Grupa wiekowa	2000		2010		2017	
	M	K	M	K	M	K
25-29	0,14%	0,04%	0,11%	0,03%	0,10%	0,03%
30-34	0,19%	0,05%	0,15%	0,04%	0,14%	0,04%
35-39	0,30%	0,09%	0,23%	0,07%	0,19%	0,06%
40-44	0,49%	0,17%	0,38%	0,12%	0,31%	0,11%
45-49	0,77%	0,29%	0,61%	0,22%	0,51%	0,19%
50-54	1,15%	0,45%	1,00%	0,38%	0,79%	0,30%
55-59	1,70%	0,66%	1,50%	0,57%	1,25%	0,49%
60-64	2,55%	0,99%	2,11%	0,86%	1,96%	0,81%
65-69	3,73%	1,63%	3,05%	1,28%	2,92%	1,31%
70-74	5,51%	2,77%	4,39%	2,05%	4,23%	2,08%
75-79	8,16%	4,91%	6,55%	3,61%	5,69%	3,05%
80-84	12,02%	8,62%	9,96%	6,84%	9,15%	5,82%
85+	21,04%	18,20%	18,17%	15,18%	17,93%	15,13%

Roczne ryzyko zgonu w populacji ogólnej nieznacznie spadło na przestrzeni lat 2000–2017. Jest to jednak bardzo niewielka zmiana. W obliczeniach przyjęto upraszczające założenie, że w każdym roku roczne ryzyko zgonu jest takie samo. W celu oszacowania rocznego ryzyka zgonu wykorzystano dane GUS z roku 2010 (średniowy rok w okresie 2000-2020).

Poniżej przedstawiono oszacowane roczne ryzyko zgonu u osób z przebytym MI w długim okresie, tj. od drugiego roku od wystąpienia zdarzenia.

Tabela 72.
Roczne ryzyko zgonu u osób z przebytym MI od drugiego roku od zdarzenia

Grupa wiekowa	Mężczyźni	Kobiety
25-29	0,16%	0,05%
30-34	0,22%	0,07%
35-39	0,34%	0,13%
40-44	0,55%	0,22%
45-49	0,89%	0,40%
50-54	1,46%	0,68%
55-59	2,19%	1,03%
60-64	3,08%	1,55%
65-69	4,45%	2,30%
70-74	6,41%	3,69%
75-79	9,56%	6,50%
80-84	14,54%	12,31%
85+	26,53%	27,32%

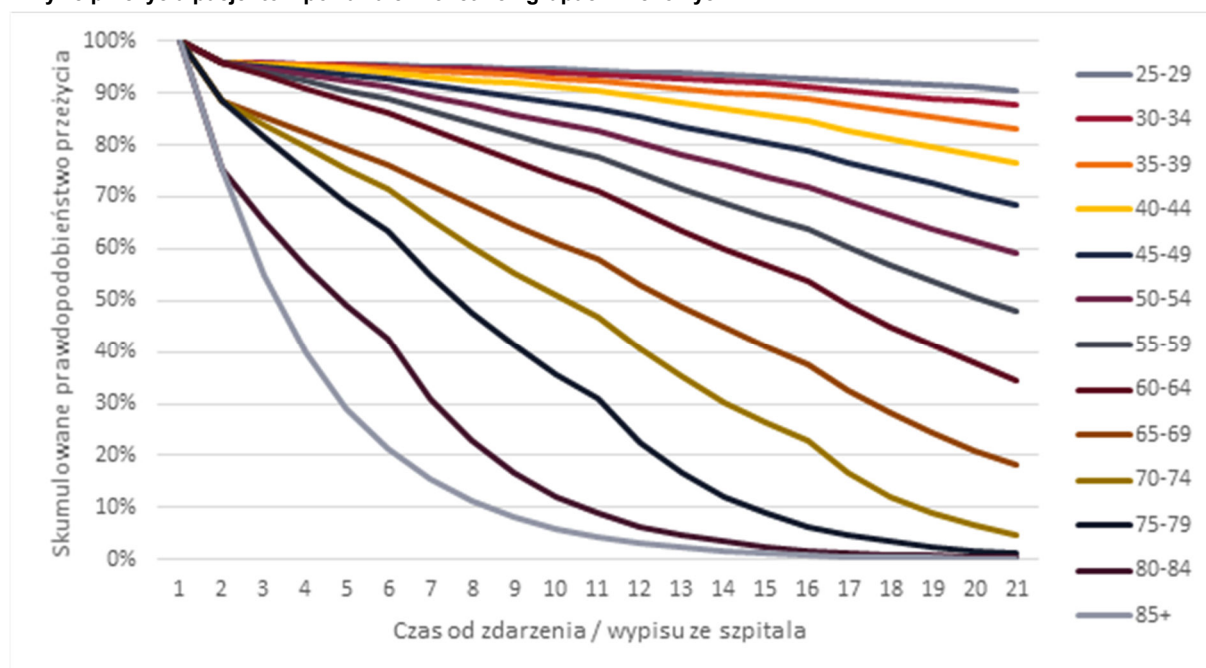
Na podstawie danych o liczbie hospitalizacji z powodu MI, śmiertelności szpitalnej oraz rocznej od momentu wypisu ze szpitala w obliczono liczbę osób z przebytym MI, którzy żyją rok po zdarzeniu. Wyjściową liczbę pacjentów hospitalizowanych z powodu MI przyjęto na jako średnią liczbę hospitalizacji obliczoną na podstawie danych demograficznych oraz bazy AMI-PL za okres 2009-2012. (uznano, że te liczby są obarczone najmniejszym ryzykiem błędu).

W kolejnym kroku obliczono, wykorzystując powyższe prawdopodobieństwa (Tabela 72), liczbę osób po przebytym MI którzy żyją w kolejnych latach aż do 20 roku od zdarzenia. Na tej podstawie skonstruowano krzywe przeżycia w zależności od wieku pacjenta w momencie epizodu MI. Krzywe te wygenerowano osobno dla 5-letnich grup wiekowych (razem 13 grup) zgodnie z danymi o liczbie hospitalizacji w bazie AMI-PL oraz osobno dla 3 grup wiekowych zgodnie z danymi o liczbie hospitalizacji w Badaniu Chorobowości Szpitalnej Ogólnej.

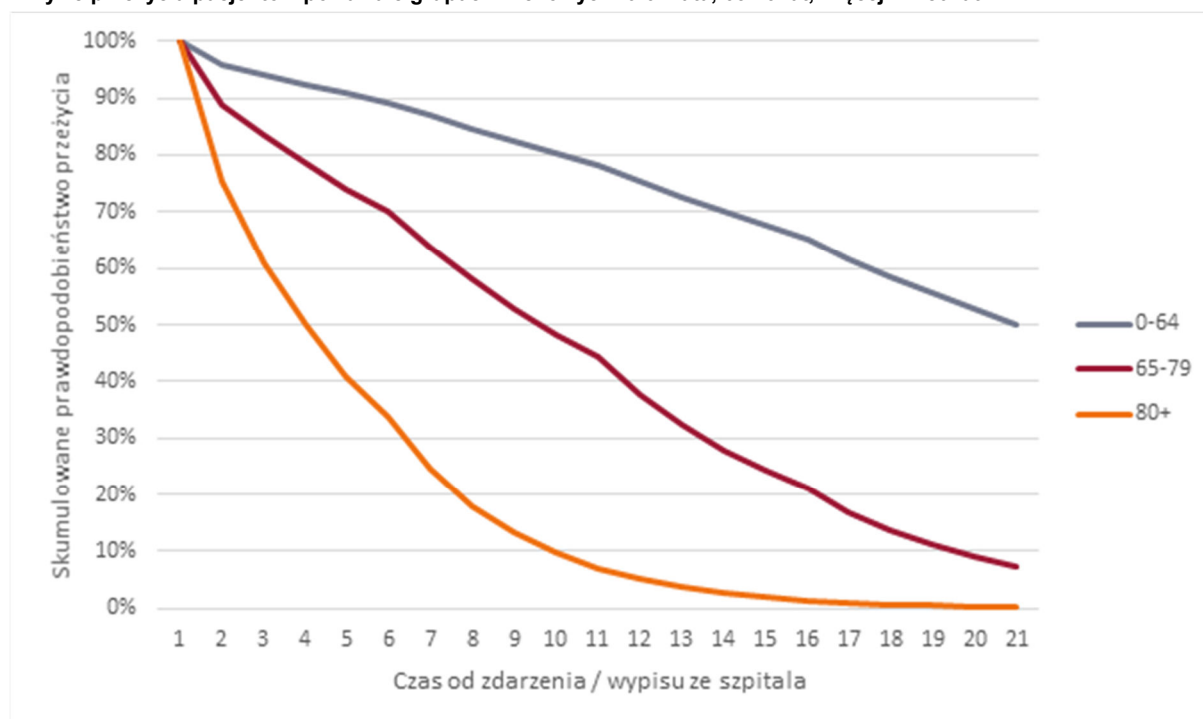
Szczegółowe obliczenia znajdują się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Krzywe przeżycia'. Na poniższych wykresach przedstawiono oszacowane krzywe przeżycia.

Średnią liczbę osób wypisanych ze szpitala po przebytych zawałach (średnia wg grup wiekowych i płci na podstawie danych z lat 2009–2012) określono liczbę osób żyjących od roku do dwudziestu lat po zawałach. Liczebności te posłużyły następnie do określenia krzywych przeżycia w 5-letnich grupach wiekowych oraz w grupach wiekowych: 0–64 lata, 65–79 lat, więcej niż 80 lat (szczegółowe wyniki znajdują się w pliku obliczeniowym na zakładce *Krzywe przeżycia*).

Rysunek 4.
Krzywe przeżycia pacjentów po zawałach w 5-letnich grupach wiekowych



Rysunek 5.
Krzywe przeżycia pacjentów po zawale grupach wiekowych: 0-64 lata, 65-79 lat, więcej niż 80 lat



A.2.2.2 Oszacowanie odsetka pacjentów z IRF wśród osób z przebyłym MI

Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby na bezpośrednie wskazanie odsetka osób z IRF wśród osób z przebyłym MI. W oszacowaniach wykorzystano dane z rejestru PL-ACS, przedstawione w publikacji Hawranek 2017 [31]. W publikacji tej przedstawiono dane w zakresie określenia wpływu IRF na wybór strategii leczenia pacjentów z MI oraz związku z rokowaniem wewnątrzszpitalnym i długoterminowym w zależności od stopnia IRF.

W ramach publikacji przeanalizowano dane kolejnych pacjentów z rejestru PL-ACS hospitalizowanych z powodu MI w latach 2007–2008 z dostępnym wynikiem eGFR przy przyjęciu. Jednym z analizowanych punktów końcowych było przeżycie pacjentów z MI w zależności od poziomu eGFR w momencie MI do 3 lat od zdarzenia. Szczegółowe dane z publikacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 73.
Charakterystyka pacjentów w momencie hospitalizacji z powodu MI oraz śmiertelność z powodu MI w zależności od poziomu eGFR – dane z rejestru PL-ACS

Parametr	NSTEMI, eGFR					STEMI, eGFR				
	≥ 90	60-89	30-59	15-29	< 15	≥ 90	60-89	30-59	15-29	< 15
Liczba hospitalizacji MI	2 514	4 516	3 263	553	168	3 681	4 766	2 508	344	118
Śmiertelność 1-roczną	6,0%	12,3%	24,9%	47,7%	45,8%	4,5%	10,5%	29,4%	53,5%	58,5%
Śmiertelność 2-letnią	8,3%	16,9%	33,3%	59,1%	57,7%	6,4%	13,1%	34,7%	59,9%	61,9%
Śmiertelność 3-letnią	10,9%	20,3%	38,9%	67,3%	66,7%	8,6%	16,0%	39,4%	67,2%	64,4%

NSTEMI – zawał serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST; STEMI – zawał serca z uniesieniem odcinka ST

Na podstawie danych z publikacji przedstawionych powyżej możliwe jest obliczenie odsetka pacjentów z MI oraz IRF zarówno w momencie hospitalizacji jak i w okresie do 3 lat od zdarzenia. Zgodnie z metodyką niniejszej analizy (rozdz. 2.5.1) IRF zdefiniowane jest jako eGFR < 60 ale nie mniej niż 15. Ponadto w przypadku eGFR w zakresie 15-29 należy zachować ostrożność podczas stosowania Xarelto®.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań dla poziomów eGFR w momencie MI oraz do 3. lat od zdarzenia, na podstawie danych z rejestru PL-ASC.

Tabela 74.
Odsetek pacjentów z IRF wśród osób z MI oraz z przebyłym MI do 3. lat od zdarzenia

Parametr	IRF określone jako					
	eGFR 15-59			eGFR 30-59		
	NSTEMI	STEMI	ogółem	NSTEMI	STEMI	ogółem
IRF w momencie MI	34,6%	25,0%	29,7%	29,6%	22,0%	25,7%
IRF 1 rok od MI	29,9%	19,8%	24,7%	26,8%	18,1%	22,3%
IRF 2 lata po MI	28,2%	18,9%	23,3%	25,5%	17,4%	21,3%
IRF 3 lata po MI	26,9%	18,1%	22,2%	24,7%	16,8%	20,5%
Średnia	28,3%	18,9%	23,4%	25,7%	17,5%	21,4%

Jak wynika z powyższych wartości udział osób z przebyłym MI oraz IRF do trzech lat od zdarzenia zmniejsza się. Wynika to z wyższego ryzyka zgonu wraz ze spadkiem eGFR (Tabela 74). Na podstawie analizowanych danych nie jest możliwe jednoznaczne stwierdzenie, czy odsetek IRF wśród osób z przebyłym MI > 3. lat nadal będzie zmniejszać się. Z jednej strony uwzględniając wyłącznie dane o śmiertelności jest to prawdopodobne, z drugiej należy mieć na uwadze, że wraz z wiekiem mogą pojawiać się nowe przypadki IRF wśród osób, o których eGFR w momencie MI miał wartość powyżej 60 ml/min/1,73 m².

Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby na dokładne oszacowanie występowania IRF wśród osób z przebyłym MI w ciągu ostatnich 20 lat. W analizie przyjęto upraszczające założenie, że odsetek osób z IRF wśród osób z przebyłym MI będzie równy średniej z wyznaczonych odsetków po 1., 2. i 3. roku od MI na podstawie danych z rejestru PL-ACS. W wariacie podstawowym analizy przyjęto, że IRF jest równoznaczny eGFR w zakresie 15-59 (średnio 23,4%). Alternatywnie, ze względu na zalecenia zawarte w ChPL przyjęto, że do populacji docelowej analizy kwalifikują się osoby z IRF w zakresie 30-59.

W publikacji Kalra 2014 [35] przedstawiono charakterystykę pacjentów ze stabilną CAD (szersza populacja niż osoby z przebyłym MI) z rejestru CLARIFY, ze względu na występowanie IRF. Na podstawie danych z tej publikacji można stwierdzić, że IRF, definiowane jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m² występują u ok. 22% pacjentów ze stabilną CAD oraz leczonych ambulatoryjnie i jest on zbliżony

do odsetka wyznaczonego na podstawie danych z rejestru PL-ACS przedstawionych w publikacji Hawranek 2017 [31].

Tabela 75.
Charakterystyka pacjentów ze stabilną CAD ze względu na poziom eGFR – dane z rejestru CLARIFY

Parametr	Stabilna CAD, eGFR			
	< 45	45-59	60-89	≥ 90
Liczba osób	1 570	3 443	11 958	5 589
eGFR < 60	22,22%			

A.2.2.3 Oszacowanie odsetka pacjentów stosujących długoterminową profilaktykę ASA

W ramach przeprowadzonych przeszukań nie odnaleziono danych pozwalających na oszacowanie odsetka pacjentów stosujących długoterminową profilaktykę ASA w populacji osób z IRF oraz przebyłym MI w wywiadzie. Z tego względu oraz biorąc pod uwagę dostępne dane odpowiedni odsetek obliczono na podstawie danych pacjentów z populacji stabilnej CAD ogółem, która jest szersza niż populacja docelowa niniejszej analizy.

W publikacji Stępińska 2014 [36] opisano charakterystykę polskich pacjentów włączonych do rejestru CLARIFY, m.in. ze względu na stosowane leczenie. Terapia ASA była stosowana przez 95,1% osób ze stabilną CAD. W polskim opracowaniu wyników rejestru CLARIFY nie raportowano danych w zależności od poziomu eGFR, takie informacje uzyskano jedynie w odniesieniu do wszystkich pacjentów w rejestrze (publikacja Kalra 2014 [35]).

Analizując dane z całego rejestru CLARIFY należy pamiętać, że w innych krajach dostępne są również inne leki przeciwplatekcyjne oprócz ASA – stąd w publikacji globalnej odsetek leczonych ASA wynosi ok. 89% w porównaniu z 95% w Polsce. W przypadku porównania odsetka osób leczonych przeciwplatekowo w całym rejestrze względem odsetka leczonych ASA w Polsce otrzymujemy zbliżone wartości (94 vs 95%). Poniżej zestawiono dane dotyczące stosowanego leczenia przeciwplatekowego w rejestrze CLARIFY oraz porównano je z danymi polskimi (stosowanie ASA).

Tabela 76.
Dane z rejestru CLARIFY dotyczące leczenia przeciwplatekowego pacjentów ze stabilnym CAD

eGFR	Dane z całego rejestru Kalra 2014 [35]			Polskie dane Sępińska 2014 [36]		
	N	n (leki p-platekowe)	Odsetek	N	n (ASA)	Odsetek
<45	1 570	1 385	88,2%	-	-	-
45-59	3 443	3 152	91,5%	-	-	-
60-89	11 958	11 288	94,4%	-	-	-
>90	5 589	5 403	96,7%	-	-	-
Razem	22 560	21 228	94,1%	1 004	955	95,1%

W rejestrze CLARIFY (Kalra 2014) analogiczna zależność w przypadku terapii ASA, będącej częścią leczenia przeciwplatekowego; szczegółowe dane w pliku obliczeniowym analizy

Jak wskazują wyniki opracowania Kalra 2014, wraz ze spadkiem eGFR (pogorszenie funkcjonowania czynności nerek) w populacji stabilnej CAD zmniejsza się odsetek osób stosujących leczenie przeciwplatekowe. Z uwagi na fakt, iż populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z IRF oraz ze względu na zaobserwowaną zależność, właściwym będzie przeskalowanie odsetka pacjentów ze stabilną CAD otrzymujących terapię ASA w Polsce o wyniki globalne rejestru CLARIFY, z których wynika że wśród osób z eGFR < 60 leczenie przeciwplatekowe stosuje 90,5% osób, w porównaniu z 94,1% wszystkich osób.

W związku z powyższym w obliczeniach analizy wykorzystano odsetek pacjentów stosujących ASA oszacowany na podstawie raportowanej polskiej wartości (95,1%) przeskalowany względem populacji z całego rejestru oraz eGFR < 60.

Tabela 77.
Odsetek pacjentów ze stabilną CAD oraz IRF stosujących profilaktykę długoterminową ASA w Polsce na podstawie danych z rejestru CLARIFY

Parametr	Wartość
Długoterminowa profilaktyka ASA w populacji stabilna CAD + IRF	91,5%

A.2.2.4 Brak przeciwwskazań do stosowania Xarelto®

Zgodnie z przyjętą metodyką w oszacowaniu populacji (rozdz. 2.5.1) poszukiwano odsetka pacjentów z brakiem przeciwwskazań do stosowania Xarelto®, który utożsamiono brakiem występowania wysokiego ryzyka krwawień. Jest to ostatni krok obliczeniowy składający się na oszacowania populacji docelowej analizy.

W ramach przeprowadzonych przeszukań nie odnaleziono badań, które pozwoliłyby na określenie odsetka osób w populacji CAD + IRF + MI z wysokim ryzykiem krwawień. Zidentyfikowano natomiast publikację Darmon 2018 [37], w ramach której uwzględniono dane od pacjentów z rejestru REACH.

W odnalezionej publikacji wyróżniono grupę 31,9 tys. pacjentów z CAD i/lub PAD, dla których było możliwe określenie szczegółowej charakterystyki pozwalającej na określenie, czy pacjenci z rejestru REACH kwalifikowaliby się badania klinicznego COMPASS, wraz ze wskazaniem przyczyny wykluczenia. Na tej podstawie obliczono, że wśród osób z rejestru REACH oraz z populacji CAD i/lub PAD, do badania COMPASS nie zakwalifikowałoby się 29,86% osób (9 518 z 31 873), z czego 51,80% z powodu wysokiego ryzyka krwawień. Oznacza to, że wysokie ryzyko krwawień występuje u ok. 15,47% (29,86% x 51,80%) osób z CAD i/lub PAD (tym samym brak przeciwwskazań do terapii Xarelto® 2,5 mg występuje u 84,53% osób z CAD i/lub PAD).

Tabela 78.
Odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem krwawień

Parametr	Wartość
Pacjenci z rejestru REACH dla których można określić charakterystykę wg kryteriów badania COMPASS	31 873
Pacjenci z rejestru REACH, którzy zostaliby wykluczeni z badania COMPASS, w tym ze względu na	9 518
<i>Wysokie ryzyko krwawień</i>	51,80%
Odsetek pacjentów z CAD i/lub PAD z wysokim ryzykiem krwawień	15,47%

Ponieważ powyższe dane nie dotyczą pacjentów z populacji CAD + IRF + MI, którzy stanowią populację docelową analizy, a całą populację z badania COMPASS, nie jest jasne czy oszacowany odsetek będzie reprezentatywny na potrzeby niniejszej analizy. Z tego powodu, jak przedstawiono w rozdziale 2.5.2.4, w wariantcie podstawowym analizy zdecydowano się na przyjęcie założenia, że brak przeciwwskazań występuje u 100% osób z populacji docelowej.