

Analiza ekonomiczna

EWOLOKUMAB (REPATHA®) [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Kraków, kwiecień 2019

wersja: 2.0

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów.....	6
Streszczenie	9
1. Cel raportu.....	18
2. Strategia analityczna	20
3. Perspektywa	23
4. Horyzont czasowy	24
5. Technika analityczna	26
6. Model	27
6.1. [REDAKTOWANE]	27
6.2. Populacja	31
6.3. Kluczowe założenia.....	31
6.4. [REDAKTOWANE]	33
6.5. Demografia	38
6.5.1. [REDAKTOWANE]	38
6.5.2. [REDAKTOWANE]	39
6.6. Skuteczność	40
6.6.1. Redukcja LDL-C.....	40
6.6.2. Wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na występowanie zdarzeń CV	41
6.7. Działania niepożądane.....	45
6.8. Użyteczności	45
6.9. Parametry kosztowe.....	49
6.9.1. Leki 49	
6.9.1.1. Ewolokumab	49
6.9.1.1.1. Koszt leku	49
6.9.1.1.2. Koszt podania.....	51
6.9.1.1.3. [REDAKTOWANE]	52
6.9.1.1.4. Łączne koszty terapii ewolokumabem.....	53

6.9.1.2. Statyny i ezetymib.....	53
6.9.1.2.1. Koszty leków.....	53
6.9.1.2.2. Koszt podania.....	54
6.9.1.2.3. Koszt monitorowania terapii.....	55
6.9.2. Zdarzenia CV.....	56
[REDAKTOWANE].....	56
[REDAKTOWANE].....	56
[REDAKTOWANE].....	58
[REDAKTOWANE].....	60
[REDAKTOWANE].....	62
[REDAKTOWANE].....	63
[REDAKTOWANE].....	63
[REDAKTOWANE].....	64
[REDAKTOWANE].....	66
[REDAKTOWANE].....	66
[REDAKTOWANE].....	67
[REDAKTOWANE].....	68
[REDAKTOWANE].....	68
6.10. Dyskontowanie.....	69
[REDAKTOWANE].....	69
6.12. Analiza wrażliwości.....	75
6.12.1. Deterministyczna analiza wrażliwości.....	76
6.12.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	78
6.13. Analiza progowa.....	78
7. Wyniki.....	80
7.1. Analiza podstawowa.....	80
7.1.1. Populacja 1.....	80
7.1.1.1. Wyniki kliniczne.....	80
7.1.1.2. Wyniki kosztowe.....	81
7.1.1.3. ICUR, ICER i ceny progowe.....	82
7.1.2. Populacja 2.....	83
7.1.2.1. Wyniki kliniczne.....	83
7.1.2.2. Wyniki kosztowe.....	84

7.1.2.3. ICUR, ICER i ceny progowe	85
7.2. Deterministyczna analiza wrażliwości	87
7.2.1. Populacja 1.....	87
7.2.1.1.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	87
7.2.1.1.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS	88
.....	90
7.2.2.1.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	90
7.2.2.1.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS	91
7.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	93
7.3.1. Populacja 1.....	93
7.3.1.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	93
7.3.1.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS	96
7.3.2. Populacja 2.....	99
7.3.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	99
7.3.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS	102
8. Ograniczenia i dyskusja.....	105
9. Wyniki końcowe	111
10. Wnioski.....	115
11. Aneks	118
Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	118
Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	128
Aneks 3. Koszty jednostkowe leków	136
Aneks 4. Wyniki analizy dla łącznej populacji docelowej	153
Aneks 5. Wyniki analizy w zakresie cen progowych dla nowego progu opłacalności	163
Aneks 6. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	165
Spis tabel	168
Spis rycin.....	171
Piśmiennictwo.....	172

Indeks skrótów

ACS	ostry zespół wieńcowy (ang. <i>acute coronary syndrome</i>)
AEf	analiza efektywności klinicznej (ang. <i>efficacy analysis</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego (ang. <i>decision problem analysis</i>)
ASCVD	arteriosklerotyczna choroba układu krążenia (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>)
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
CABG	pomostowanie tętnic wieńcowych (ang. <i>Coronary Artery Bypass Graft</i>)
CAD	choroba wieńcowa (ang. <i>coronary artery disease</i>)
CHD	choroba niedokrwienna serca (ang. <i>coronary heart disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CTTC	<i>Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration</i>
CV	sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular</i>)
CVD	choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. <i>cardiovascular diseases</i>)
CVE	zdarzenia CV (<i>CV events</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DLCN	<i>Dutch Lipid Clinic Network</i>
DSA	deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i>)
EWO	ewolokumab

EZE	ezetymib
FH	rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HeFH	heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utilities ratio</i>)
IS	udar niedokrwienny (ang. <i>ischemic stroke</i>)
ITT	zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i>)
LDL-C	cholesterol LDL
LLT	terapia obniżająca stężenie lipidów (ang. <i>lipid lowering therapy</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MI	zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	brytyjska agencja oceny technologii medycznych (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NON-HDL-C	różnica stężeń cholesterolu całkowitego i HDL
PAD	choroba tętnic obwodowych (ang. <i>peripheral arterial disease</i>)
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>Percutaneous Coronary Intervention</i>)
PCSK9	konwertaza proproteiny subtilizyny/keksyny typu 9

PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PP	prewencja pierwotna (ang. <i>primary prevention, PP</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
REACH	<i>REduction of Atherothrombosis for Continued Health</i>
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk-sharing scheme</i>)
RV	rewaskularyzacja (ang. <i>revascularization</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SP	prewencja wtórna (ang. <i>secondary prevention, SP</i>)
STA	statyny
TIA	przemijający atak niedokrwienny (ang. <i>transient ischemic attack</i>)
TTO	metoda handlowania czasem (ang. <i>time-trade-off</i>)
WLR	wykaz leków refundowanych

Streszczenie

Cel analizy

Celem raportu jest ocena opłacalności produktu leczniczego Repatha® (ewolokumab, EWO) stosowanego w skojarzeniu z maksymalnymi tolerowanymi dawkami (MTD) statyn i ezetymibem (EZE) u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV) w prewencji wtórej, w populacjach:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

w porównaniu z kontynuacją terapii MTD statyn i EZE.

Metodyka analizy

Definicję populacji docelowej określono zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego dla preparatu Repatha® [1]. Założono, że w przypadku objęcia ewolokumabu refundacją w rozważanej populacji chorych lek ten będzie stosowany zgodnie z zapisami proponowanego programu.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności (względem zyskanych lat życia, ang. *life years gained*, LYG) w dożywotnim horyzoncie czasowym przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (w przypadku współpłacenia

W ramach analizy dostarczony model dostosowano dla rozważanego problemu decyzyjnego w warunkach polskich.

Ponadto obliczenia w modelu dostosowano do obowiązujących w Polsce wymogów w zakresie opracowywania analiz ekonomicznych przedkładanych wraz z wnioskami refundacyjnymi (m.in. w zakresie uwzględnionych stóp dyskontowych, a także prezentowanych wyników analizy).

Wyniki w zakresie skuteczności w postaci względnego obniżenia stężenia LDL-C w przypadku zastosowania terapii EWO + MTD statyn + EZE w odniesieniu do kontynuacji terapii MTD statyn + EZE ustalono w oparciu o wyniki przeprowadzonej Analizy klinicznej, uwzględniając dane dla populacji ogólnej badania FOURIER [4]. Należy podkreślić, że wszystkie dostępne dane wskazują na stałą, bardzo wysoką skuteczność EWO we wszystkich grupach ocenianych w ramach analizy efektywności klinicznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Główne wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (zł/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (zł/LY). Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości (ang. *sensitivity analysis, SA*).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja [REDACTED]. Pomimo iż wszyscy pacjenci wymienieni w ChPL mogą odnieść korzyści ze stosowania ewolokumabu, [REDACTED]

Wybór komparatora podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych. Należy zaznaczyć, że w rozważanej grupie chorych wszystkie dostępne opcje terapeutyczne zostały wyczerpane i nie ma obecnie opcji terapeutycznej umożliwiającej uzyskanie obniżenia ryzyka CV do poziomu celu terapeutycznego właściwego dla tej grupy pacjentów [67].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z powyższym należy zauważyć, że korzyści kliniczne leczenia ewolokumabem wykraczają poza zakres przyjętej w niniejszej analizie perspektywy, tj. płatnika publicznego. Obejmują koszty pośrednie - koszty utraty produktywności związane z występowaniem przewlekłych powikłań i zgonów. Z tego powodu można wnioskować, że oszacowane współczynniki kosztów-użyteczności byłyby niższe w perspektywie społecznej, a brak refundacji ewolokumabu będzie skutkowało utrzymywaniem się straty z perspektywy społecznej, zarówno pod względem zdrowotnym, jak i ekonomicznym.

[REDACTED]

1. Cel raportu

Celem raportu jest ocena opłacalności produktu leczniczego Repatha® (ewolokumab, EWO) stosowanego w skojarzeniu z maksymalnymi tolerowanymi dawkami (MTD) statyn i ezetymibem (EZE)

w porównaniu z kontynuacją terapii MTD statyn i EZE.

Wybór komparatorów podyktowany był istniejącą praktyką kliniczną i dostępnością leczenia pacjentów z bardzo wysokim, wręcz ekstremalnym ryzykiem CV w Polsce, a także wytycznymi i standardami postępowania w terapii tej grupy chorych (zarówno polskimi, jak i zagranicznymi) oraz charakterystykami poszczególnych produktów leczniczych. Szczegółowe omówienie terapii stosowanych w leczeniu dyslipidemii i prewencji zdarzeń CV w Polsce i uzasadnienie dokonanego wyboru komparatorów dla interwencji ocenianej w niniejszej analizie przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* (rozdz. 6) [13].

Mając na uwadze wytyczne postępowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce i wszystkie przytoczone we wskazanym rozdziale argumenty, jako jedyny komparator dla EWO stosowanego w terapii skojarzonej z MTD statyn i EZE w ramach III linii leczenia hipolipemizującego uznano kontynuację terapii MTD statyn w skojarzeniu z EZE, pomimo faktu, że leczenie to nie jest wystarczające do osiągnięcia celu terapeutycznego w tej grupie pacjentów.

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w szczególności w zakresie doboru definicji populacji docelowej dla EWO oraz uzasadnienia wyboru komparatorów przedstawiono w *Analizie problemu*

decyzyjnego (rozdz. 2.1 oraz 6) [13], a w *Analizie klinicznej* [15] przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa EWO w analizowanych wskazaniach.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

TABELA 1. KONTEKST ANALIZY EKONOMICZNEJ WG SCHEMATU PICO.

Obszar		Definicja
P	Populacja (wskazanie)	[REDACTED]
I	Interwencja	Produkt leczniczy Repatha® (ewolokumab) Schemat leczenia: ewolokumab stosowany w dawce 140 mg co dwa tygodnie, jako leczenie dodane do skojarzonej terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem MTD statyn i EZE
C	Komparatory	Placebo jako interwencja dodana do terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem MTD statyn i EZE
O	Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • liczba lat życia skorygowanych jakością (ang. <i>quality adjusted life years</i>, QALY), • liczba lat życia (ang. <i>life years</i>, LY), • koszty całkowite (zł) • inkrementalny koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (zł/QALY) • inkrementalny koszt dodatkowego roku życia (zł/LY)
	Perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> • płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); • wspólna NFZ i chorego
	Horyzont	dożywotni horyzont analizy
	Parametry	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność: na podstawie badań klinicznych (patrz Analiza kliniczna [15]); • koszty: bezpośrednie koszty medyczne ustalone w badaniu kosztowym

2. Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano

Celem analizy jest ocena opłacalności produktu leczniczego Repatha® (ewolokumab, EWO) stosowanego w skojarzeniu z MTD statyn i EZE

w porównaniu z kontynuacją terapii MTD statyn i ezetymibem.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości użyteczności walidowano w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny literatury (patrz Aneks, rozdz. 11 – Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia). Przeprowadzono również przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla EWO – wyniki przeglądu zebrano w Aneksie, rozdz. 11 – Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.” [61]

Odnalezione w ramach Analizy klinicznej [15] badania dowodzą wyższość EWO nad alternatywnymi technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w analizowanych wskazaniach, tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (zł/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (zł/LY). Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości (ang. sensitivity analysis, SA).

[REDACTED]

3. Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0) oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, „analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy” [17, 18].

Z tego względu analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Ponieważ chory nie ponosi kosztów leczenia EWO (w tym kosztu leku, monitorowania w programie, podawania i wydania leku) perspektywę wspólną, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywę wspólną NFZ i chorego, uwzględniono w ramach deterministycznej analizy wrażliwości (niewielkie różnice wyników w perspektywie wspólnej w porównaniu do perspektywy NFZ będą wynikać z kosztów statyn i EZE oraz kosztów leczenia zdarzeń CV) – scenariusz SA 2.

Uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie, ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności w analizowanej populacji.

4. Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (wersja 3.0) [17] a także minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [18], horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwe było odzwierciedlenie i ocena wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami. Przyjęty horyzont powinien być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Technika analityczna

Wyniki opracowanej AEF wskazują na istotne statystycznie różnice w zakresie efektów klinicznych wyrażonych jako względna zmiana poziomu stężenia LDL-C dla porównania EWO z placebo stosowanych w skojarzeniu z MTD statyn i EZE. Występowanie zdarzeń CV wpływa nie tylko na skrócenie przeżycia pacjentów, ale również na jego jakość.

W związku z powyższym techniką analityczną zastosowaną w niniejszym raporcie jest analiza kosztów-użyteczności i zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT dodatkowo kosztów-efektywności (dla lat życia).

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci:

- QALY,
- LY,
- całkowitych kosztów terapii,
- kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (zł/QALY; tj. inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utilities ratio*, ICUR) uzyskanego w wyniku zastąpienia terapii z zastosowaniem komparatora terapią z zastosowaniem interwencji ocenianej,
- kosztu dodatkowego roku życia (zł/LYG; tj. inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) uzyskanego w wyniku zastąpienia terapii z zastosowaniem komparatora terapią z zastosowaniem interwencji ocenianej,
- ceny progowej preparatu Repatha®, wyrażona jako cena zbytu netto, dla której uzyskiwane wyniki analizy w zakresie ICUR/ICER znajdują się na poziomie progu opłacalności (139 953 zł) [19] (dodatkowo, w odpowiedzi na prośbę AOTMiT dotyczącą przedstawienia wyników analizy ekonomicznej w zakresie cen progowych EWO dla progu opłacalności wynoszącego 147 024 zł/QALY (na podstawie Komunikatu Prezesa AOTMiT z dnia 4 listopada 2019 r.), odpowiednie wyniki zestawiono w aneksie).

6. Model

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ASCVD, ang. atherosclerotic cardiovascular disease; CV, ang. cardiovascular disease; IS, ang. ischemic stroke; MI, ang. myocardial infarction; RV, ang. revascularization. W przypadku rozważanych w niniejszej analizie populacji pacjentów stan *No ASCVD* jest pomijany, gdyż dla każdej z nich uwzględniani są wyłącznie pacjenci leczeni w ramach prewencji wtórnej (już po zdarzeniach CV w chwili kwalifikacji do leczenia).




[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]
-	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
+	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

	<p>[Redacted text]</p>
	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	
	<p>[Redacted text]</p>
	<p>[Redacted text]</p>

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.2. POPULACJA

Populacja docelowa analizy obejmuje:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.3. KLUCZOWE ZAŁOŻENIA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych ustalono odpowiednio na poziomie 5% i 3,5%, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań;
- skuteczność leczenia (obniżenie stężenia cholesterolu LDL) przyjęto w oparciu o badania kliniczne (patrz rozdz. 6.6.1); w analizie założono, że osiągnięty efekt terapeutyczny utrzymuje się w czasie, co potwierdzają wyniki skuteczności EWO dodawanego do standardowego leczenia hipolipemizującego w dłuższym horyzoncie czasowym, tj. 48, 168 tyg. [13];

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- w analizie uwzględniono koszty terapii (leków i ich podania oraz monitorowania) oraz koszty stanów zdrowia i procedur uwzględnionych w modelu (rozdz. 6.9);

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

6.5. DEMOGRAFIA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.6. SKUTECZNOŚĆ

6.6.1. Redukcja LDL-C

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej dla populacji ogólnej badania FOURIER założono, że dodanie EWO do terapii standardowej skutkuje spadkiem LDL-C o 59% względem terapii standardowej, niezależnie od analizowanej populacji. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

TABELA 10. REDUKCJA LDL-C NA SKUTEK DODANIA EWO DO TERAPII STANDARDOWEJ

Wartość podstawowa		
59,0%		

6.6.2. Wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na występowanie zdarzeń CV

W badaniach [38] interwencyjnych i epidemiologicznych [38] wykazano, że obniżenie stężenia cholesterolu LDL zmniejsza ryzyko choroby niedokrwiennej serca i zdarzeń CV. Średnio zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o każdy 1 mmol/l (39 mg/dl) obniża roczne ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 20-25%. [39, 40, 41, 42,46] Zależność między obniżaniem stężeniem cholesterolu LDL i redukcją liczby zdarzeń CV stosuje się zarówno do statyn jak i do innych terapii. [43, 44, 45, 46] Leczenie mające na celu obniżenie stężenia cholesterolu LDL jest związane z korzystnym wpływem na zdarzenia CV, niezależnie od leczenia stosowanego w celu obniżenia stężenia cholesterolu LDL. [47] W związku z tym w analizie przyjęto wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na ryzyko zdarzeń CV niezależnie od leczenia w oparciu o metaanalizę badań klinicznych dla statyn

Związek między obniżeniem stężenia LDL-C a zmniejszeniem częstości zdarzeń CV zaobserwowany w metaanalizach był stosowany w poprzednich analizach ekonomicznych dla terapii obniżającej stężenie lipidów i jest uważany za złoty standard oceny wpływu obniżenia stężenia cholesterolu LDL na występowanie zdarzeń CV. Wynik metaanalizy wszystkich 26 badań dla statyn (N=169 138, mediana obserwacji 4,9 roku) - RR (ryzyko względne, ang. *relative risk*) dla większego zdarzenia naczyniowego (zdefiniowanego jako śmierć w wyniku CHD, niezakończony zgonem MI, udar, rewaskularyzacja) na 1 mmol/l redukcji LDL-C oszacowano na 0,78 [95% CI: 0,76; 0,80] wg CTTC 2010 [48]. Jest to zgodne z RR (0,80) na 1 mmol/l redukcji LDL-C oszacowanym w badaniu IMPROVE-IT dla EZE [49], w którym użyto tego samego punktu końcowego. Również leczenie EWO miało bardzo podobny wpływ na ryzyko różnych punktów końcowych CV na 1 mmol/l obniżenia LDL-C, jak pokazano oddzielnie dla roku 0 do 1 i roku 1 do 2 w badaniu FOURIER [16] (patrz rysunek poniżej).

Wyniki badania FOURIER są również bardzo spójne z wynikami niedawnego badania randomizowanego Ference 2016, które pokazało, że warianty genów kodujących PCSK9 i HMGCR (cel statyn) były powiązane z niemal identycznym wpływem na ryzyko zdarzeń CV na jednostkę redukcji LDL -C [50]. Dotyczyło to również zgonów z powodu CHD. Ponadto ostatnia metaanaliza 49 badań porównujących wpływ statyn i LLT innych niż statyny (w tym inhibitorów PCSK9) wykazała, że obniżenie stężenia LDL-C wiązało się ze stałą proporcjonalną redukcją zdarzeń CV [51]. Według Europejskiego Towarzystwa

Miażdżycowego (EAS) "wyniki tych badań silnie sugerują, że inhibitory PCSK9 i statyny mają biologicznie równoważny wpływ na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych na jednostkę zmiany w LDL-C" [52].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

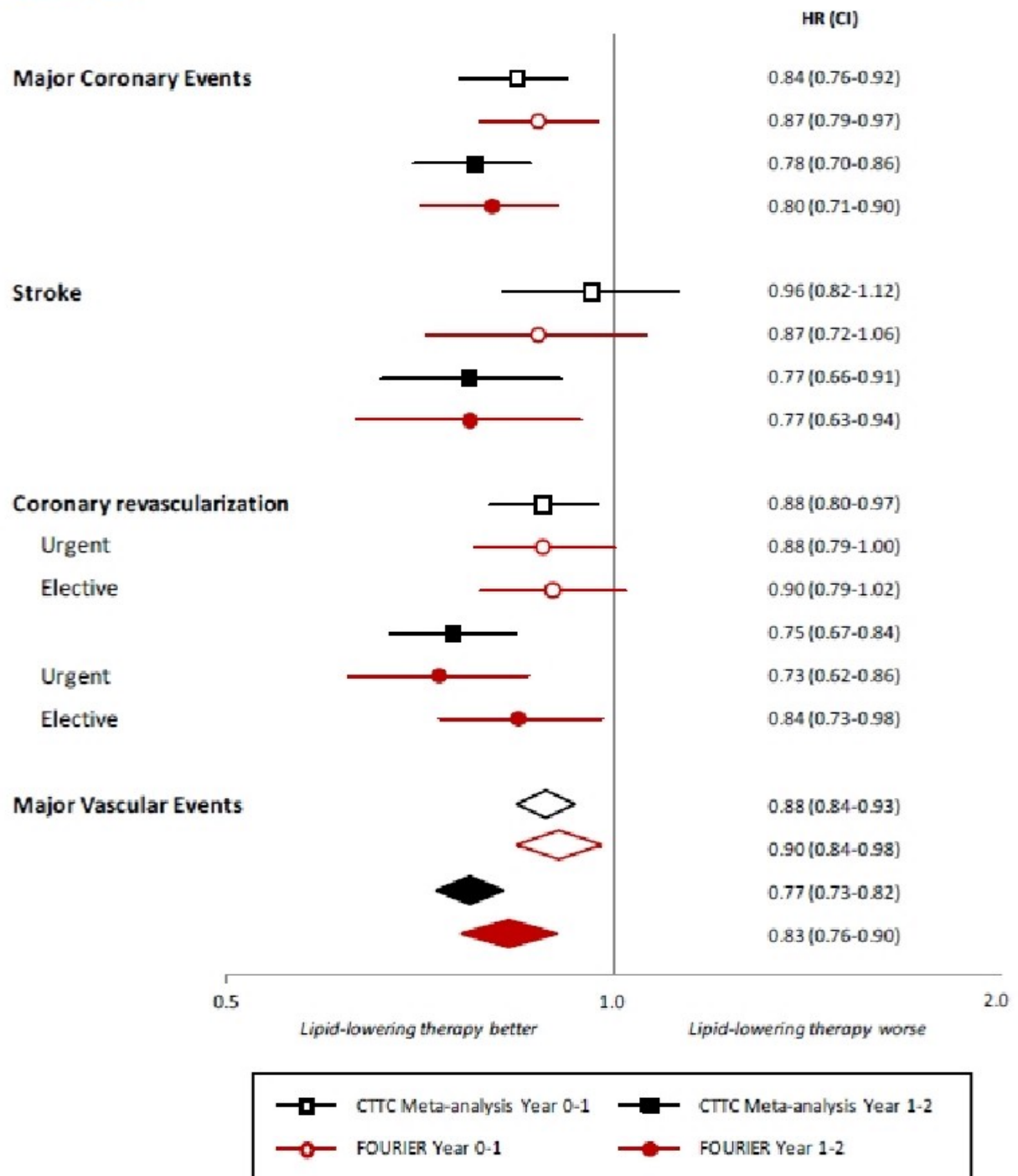
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

RYSUNEK 2. PORÓWNANIE WYNIKÓW BADANIA FOURIER I WYNIKÓW METAANALIZY CTTC: HR (CI) NA 1 MMOL/L REDUKCJI LDL-C.



CI — przedziały ufności (ang. *confidence intervals*); HR — hazard względny (ang. *hazard ratio*). CI 95% dla danych z badania FOURIER oraz 95% i 99% odpowiednio dla większych zdarzeń naczyniowych i indywidualnych zdarzeń z badania CTTC.

6.7. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Wyniki przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej analizy bezpieczeństwa wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa porównywanych terapii. Występowanie istotnych statystycznie różnic na niekorzyść EWO odnotowano jedynie w przypadku reakcji występujących w miejscu wstrzyknięcia (RR=1,35 [95%CI: 1,14; 1,61]) w populacji ogólnej badania FOURIER.

[REDACTED]

6.8. UŻYTECZNOŚCI

Wybór użyteczności zaimplementowanych w modelu został poprzedzony przeglądem systematycznym użyteczności przeprowadzonym przez autorów modelu [57]. Dodatkowo, w ramach adaptacji modelu do warunków polskich przeprowadzono niezależny przegląd użyteczności, celem ewentualnego uzupełnienia rozważanego w analizie zestawu danych (szczegóły w aneksie).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

	I		

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

6.9. PARAMETRY KOSZTOWE

6.9.1. Leki

6.9.1.1. Ewolokumab

6.9.1.1.1. Koszt leku

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]
[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]	[REDAKTOWANA]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

wstrz. – wstrzykiwacz; * dawkowanie 140 mg/2 tyg.; ** dane Wnioskodawcy

6.9.1.1.2. Koszt podania

Zgodnie z ChPL ewolokumab we wstrzyknięciach podskórnych przeznaczony jest do samodzielnego wstrzykiwania przez pacjenta po odpowiednim przeszkoleniu, [14] w związku z czym przyjęto, że ewolokumab będzie wydawany choremu do domu w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu (załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 30/2019/DGL) [62]. Koszt jednej wizyty wynosi 108,16 zł.

Przyjęto, że na jednej wizycie lekarz wydaje receptę na 8 opakowań 140 mg 1 wstrzykiwacz lub 4 opakowania 140 mg 2 wstrzykiwacze (112 dni stosowania, maksymalnie recepta może być wydana na 120 dni stosowania leku [63]). Liczbę wizyt w roku przyjęto zatem na 3,26.

Roczny koszt wizyt związanych z wydaniem ewolokumabu u 1 chorego będzie wynosił 352,60 zł.

TABELA 18. KOSZT PODANIA EWOLOKUMABU

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt z perspektywy NFZ, zł	Koszt z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego), zł
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16	108,16

Źródło: załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 30/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2019 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

TABELA 19. KOSZT PODANIA EWOLOKUMABU UWZGLĘDNIONY W MODELU

Koszt 1 wizyty z perspektywy NFZ/perspektywy wspólnej (NFZ i chorego), zł	Liczba wizyt w ciągu roku	Koszt roczny z perspektywy NFZ/wspólnej (NFZ i chorego), zł/rok
108,16	3,26	352,60

koszt kwalifikacji i monitorowania projektowanego PL przyjęto jak dla PL B.101, na podstawie wyceny procedury: *Diagnostyka w programie leczenia hipercholesterolemii rodzinnej* dostępnej w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (zał. Nr 2 Zarządzenia Nr 30/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [62]).

Roczny koszt monitorowania leczenia EWO będzie wynosił 100,00 zł.

TAB. 1. KOSZT PODANIA EWOLOKUMABU

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Wycena punktu, zł	Koszt roczny z perspektywy NFZ/wspólnej (NFZ i chorego), zł/rok
5.08.08.0000124	Diagnostyka w programie leczenia hipercholesterolemii rodzinnej	100,00	1,00	100,00

Źródło: załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 30/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2019 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

6.9.1.1.4. Łączne koszty terapii ewolokumabem

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

* koszty terapii EWO są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i chorego (ze względu na brak dopłat pacjenta).

6.9.1.2. Statyny i ezetymib

6.9.1.2.1. Koszty leków

Roczny koszt terapii statynami oraz ezetymibem oszacowano na podstawie danych NFZ raportowanych na portalu Ikar Pro [64]. W opcji bez uwzględnienia RSS średni koszt farmakoterapii obliczony został jako średnia cena za tabletkę ważona wielkością sprzedaży w okresie od lutego 2018 do stycznia 2019.

Dodatkowo, w ramach opcji z uwzględnieniem RSS w ramach perspektywy NFZ oszacowano realne koszty, jakie ponosi NFZ za tabletkę poszczególnych leków na podstawie całkowitych kwot refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań raportowanych w komunikatach DGL. Średnie koszty analizowanych leków zostały wyznaczone w oparciu o dane za okres 02.2018 – 01.2019 (szczegóły w rozdz. 11) jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznej sprzedaży liczby tabletek.

Koszt ezetymibu wyznaczony na podstawie komunikatów DGL z okresu od lutego 2018 do stycznia 2019 jest wyższy niż koszt wyznaczony na podstawie obowiązującego obwieszczenia MZ, w konsekwencji przyjęto, że koszt ezetymibu z uwzględnieniem RSS jest jednakowy jak w przypadku braku uwzględnienia RSS.

W analizie założono stałe dawkowanie statyn oraz ezetymibu w czasie. Przyjęto, że pacjent przyjmuje jedną tabletkę dziennie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniżej przedstawiono roczne koszty farmakoterapii uwzględnione w analizie (Tabela 21).

TABELA 21.
ROCZNE KOSZTY STATYN ORAZ EZETYMIBU

Kategoria kosztowa		Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
		NFZ - WLR	NFZ + pacjent - WLR	NFZ - DGL	NFZ + pacjent - DGL
Atorwastatyna		82,74 zł	185,51 zł	77,82 zł	180,60 zł
Rosuwastatyna		102,68 zł	157,37 zł	97,06 zł	151,75 zł
Simwastatyna		48,69 zł	147,22 zł	46,94 zł	145,47 zł
Lowastatyna		32,48 zł	195,19 zł	31,60 zł	194,30 zł
Razem - statyny		82,84 zł	170,31 zł	78,24 zł	165,71 zł
Ezetymib		256,63 zł	384,72 zł	257,20 zł **	385,29 zł **

*W ramach rozpowszechnienia poszczególnych statyn uwzględniono również atorwastatynę w skojarzeniu z ezetymibem, rosuwastatynę w skojarzeniu z ezetymibem oraz simwastatynę w skojarzeniu z ezetymibem.

**Ze względu na wyższy koszt oszacowany na podstawie DGL niż na podstawie WLR, w wariantcie z RSS uwzględniono dane w oparciu o dane WLR.

W ramach analizy założono, że przedstawione w powyższej tabeli koszty statyn i EZE naliczane są wszystkim pacjentom w obu ramionach analizy w całym horyzoncie czasowym (o ile u pacjenta nie wystąpi zgon).

6.9.1.2.2. Koszt podania

Zarówno statyny jak i ezetymib podawane są doustnie w formie tabletek. Przyjęto, że kolejne opakowania przepisywane będą pacjentom w trakcie wizyt u specjalisty, rozliczonych świadczeniem: W-11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu. Lekarz wydaje receptę maksymalnie na 120 dni terapii, co przekłada się średnio na 3,04 wizyty w ciągu roku. Wartość punktu zaczerpnięto z zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ [66], natomiast wycenę punktu oszacowano jako średnią wartość punktu dla produktu kontraktowanego: *świadczenia w zakresie chorób metabolicznych* z umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2019 rok ważoną wielkością poszczególnych kontraktów.

TABELA 22. KOSZT PODANIA STATYN I EZETYMIBU

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu, zł	Liczba wizyt na rok	Koszt roczny z perspektywy NFZ/wspólnej (NFZ i chorego), zł/rok
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1,07	3,04	107,49

6.9.1.2.3. Koszt monitorowania terapii

Zgodnie z Wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (ang. *European Atherosclerosis Society*) dotyczącego monitorowania lipidów i enzymów u pacjentów poddanych leczeniu hipolipemizującemu, zaleca się zbadanie stężenia lipidów, poziomu aminotransferazy alaninowej oraz kinazy kreatynowej [67].

TABELA 23. ZALECENIA DOTYCZĄCE MONITOROWANIA STĘŻENIA LIPIDÓW I ENZYMÓW U PACJENTÓW PODDANYCH LECZENIU HIPOLIPEMIZUJĄCEMU

Badanie	Częstotliwość badań
Przed rozpoczęciem leczenia hipolipemizującego	
Oznaczenie stężenia lipidów	Co najmniej 2 oznaczenia w odstępie 1-12 tygodni ^{a)}
Monitorowanie enzymów wątrobowych i mięśniowych	Jednorazowo
Aktywność CK	Jednorazowo ^{b)}
Po rozpoczęciu leczenia hipolipemizującego	
Oznaczenie stężenia lipidów	Jednorazowo po upływie 8 (±4) tygodni
Monitorowanie enzymów wątrobowych i mięśniowych	Jednorazowo po upływie 8–12 tygodni
Aktywność CK	Nie zaleca się ^{c)}
Po osiągnięciu u pacjenta docelowego lub optymalnego stężenia lipidów	
Oznaczenie stężenia lipidów	1 raz na rok
Monitorowanie enzymów wątrobowych i mięśniowych	Nie zaleca się
Aktywność CK	Nie zaleca się ^{c)}

a) z wyjątkiem stanów, w których proponuje się natychmiastowe leczenie, jak ACS, oraz u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym; b) jeżeli aktywność CK przed rozpoczęciem leczenia przekracza 4-krotnie górną granicę zakresu wartości prawidłowych: nie rozpoczynać leczenia, oznaczyć ponownie; c) zalecane jeśli wystąpią bóle mięśniowe

Założono, że u pacjentów z populacji docelowej leczonych statynami i ezetymibem w ramach monitorowania terapii raz w roku będzie wykonywany lipidogram, podobnie jak u pacjentów, którzy osiągnęli docelowe lub optymalne stężenie lipidów. Do rozliczenia badań przyjęto świadczenie specjalistyczne 2-go typu, zgodnie z Zarządzeniem Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [66]. Natomiast wycenę punktu oszacowano jako średnią wartość punktu dla produktu

kontraktowanego: świadczenia w zakresie chorób metabolicznych z umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2019 rok ważoną wielkością poszczególnych kontraktów (Tabela 24). Roczny koszt monitorowania oszacowano na 69,56 zł.

TABELA 24. KOSZT MONITOROWANIA TERAPII STATYNAMI I EZETYMIBEM

Kod zakresu świadczeń/grupa JGP	Kategoria kosztowa	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt jednej wizyty
5.30.00.0000012	Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65	1,07 zł	69,56 zł

6.9.2. Zdarzenia CV

[Redacted content]

Lp.	Nazwa	Jednostka	Cena	Wartość		
				Wzrost	Waga	Wiek
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

TABELA 43. ZESTAWIENIE ZAŁOŻEŃ I WYNIKÓW ANALIZ EKONOMICZNYCH

Parametr/wynik	Arrieta 2017a	Arrieta 2017b	Villa 2017	Gandra 2016	Korman 2018	Kumar 2018	Toth 2017
Populacja	Zbliżona do populacji z badania FOURIER	Zbliżona do populacji z badania FOURIER	wcześniejsze wystąpienie CVD, przewencja wtórna	wcześniejszym zdarzeniem CV tolerujący leczenie statynami, przewencja wtórna	po MI, przewencja wtórna	objawowa PAD, przewencja wtórna	LDL-C ≥100 mg/dL, przewencja wtórna
Interwencja	EWO + STA	EWO + STA	EWO + maksymalne dawki STA	EWO + średnie i wysokie dawki STA	EWO + STA	EWO + Soc (jak w FOURIER)	EWO + wysokie dawki STA
Komparator	STA	STA	maksymalne dawki STA	średnie i wysokie dawki STA	EZE + STA	Soc (jak w FOURIER)	wysokie dawki STA
Stopa dyskontowa	3%	3%	3%	3%	4%	5%	3%
Horyzont czasowy	dożywni	dożywni	dożywni	dożywni	dożywni	25 lat	dożywni
Użyteczności stanów zdrowia	Sullivan 2006	Sullivan 2006	Matza 2015	Matza 2015	bd	Cobiac 2012	Matza 2015
Interwencja	bd	bd	6,57	10,51	8,69	7,04	9,73
Komparator	bd	bd	5,64	9,39	8,05	6,61	8,77
QALY							
Różnica	0,66	0,36	0,93	1,12	0,64	0,43	0,96
Interwencja	bd	bd	9,28	13,93	11,81	8,56	bd
Komparator	bd	bd	8,26	12,64	10,88	8,1	bd
LY							
Różnica	0,88	0,44	1,02	1,29	0,93	0,46	bd

The table is mostly redacted with black boxes. It appears to be a data table with a blue header row and several rows of data. The redactions cover almost all text within the table cells.

6.12. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej [17, 18].

Stabilność wyników scenariuszy analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 6.12.1), i probabilistyczną analizę (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu wspólnej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 6.12.2).

6.12.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych. Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: skuteczność terapii, koszty komparatora i użyteczności stanów zdrowia.

Wszystkie badane scenariusze analizy wrażliwości wraz z zakresem zmienności parametrów zamieszczono poniżej (patrz Tabela 47). Uzasadnienie wyboru scenariuszy przedstawiono w odpowiednich rozdziałach dotyczących zmienianych parametrów.

TABELA 47. OPIS SCENARIUSZY WRAŻLIWOŚCI ROZPATRYWANYCH W RAMACH ANALIZY KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI (WARTOŚCI ZMIENIONYCH PARAMETRÓW I ŹRÓDŁA).

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość parametru przed zmianą – BC	Wartość parametru po zmianie - SA	Oznaczenie scenariuszy
Dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (wytyczne AOTMIT, patrz rozdz. 6.10)	Alternatywy w oparciu o wytyczne AOTMIT: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych	SA 1
Perspektywa ██████████	Perspektywa NFZ (rozdz. 3)	Perspektywa NFZ + pacjenta ██████████	SA 2 ██████████
		██████████ ██████████	██████████ ██████████
Bazowe stężenie LDL-C	Średni poziom LDL-C z badania FOURIER (rozdz. 6.5.1)	Dolna granica przedziału ufronności ██████████	SA 4a ██████████
		Górna granica przedziału ufronności ██████████	SA 4b ██████████
██████████	██████████	██████████	SA 5 ██████████
		██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
		██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
		██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
		██████████	██████████

6.12.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (tj. przeprowadzono 1 000 symulacji z parametrami modelu wybranymi losowo z ich rozkładów) dla analizy podstawowej (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przedstawiono w postaci graficznej za pomocą:

- wykresów rozrzutu (ang. *scatter plot*) wyników symulacji Monte Carlo na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach;
- krzywych akceptowalności (na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma).

Wykorzystane rozkłady, zgodnie z zalecanymi w publikacji Briggs 2006 [71], zebrano w tabeli poniżej. Przeprowadzono walidację próbkowania poprzez porównanie wartości deterministycznych średniej i błędu standardowego z wartościami probabilistycznymi średniej i odchylenia standardowego z 10 000 losowych wartości z każdego rozkładu.

TABELA 48. ROZKŁADY PRZYJĘTE W PROBABILISTYCZNEJ ANALIZIE WRAŻLIWOŚCI.

Parametry	Rozkład
koszty stanów zdrowotnych	gamma
wartości użyteczności	beta
względna redukcja stężenia cholesterolu LDL	beta
wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych	lognormalny

6.13. ANALIZA PROGOWA

Analiza progowa (analiza graniczna, ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [18], w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt

dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. 139 953 zł/QALY [19].

7. Wyniki

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyłącznie wyniki z perspektywy NFZ. Wyniki z perspektywy NFZ + pacjenta dostępne są w pliku obliczeniowym analizy i nie zostały przedstawione w dokumencie ze względu na brak istotnych różnic w wynikach względem perspektywy NFZ.

[Redacted text block]

7.1. ANALIZA PODSTAWOWA

7.1.1. Populacja 1

7.1.1.1. Wyniki kliniczne

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

7.1.1.2. Wyniki kosztowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

7.1.1.3. ICUR, ICER i ceny progowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█			
█	█	█	█
█			█
█			█
█			█
█			
█	█	█	█
█			█
█			█
█			█
█			
█	█	█	█
█			█
█			█
█			█
█			

7.1.2. Populacja 2

7.1.2.1. Wyniki kliniczne

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

[REDACTED]

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

7.1.2.2. Wyniki kosztowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

7.1.2.3. ICUR, ICER i ceny progowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

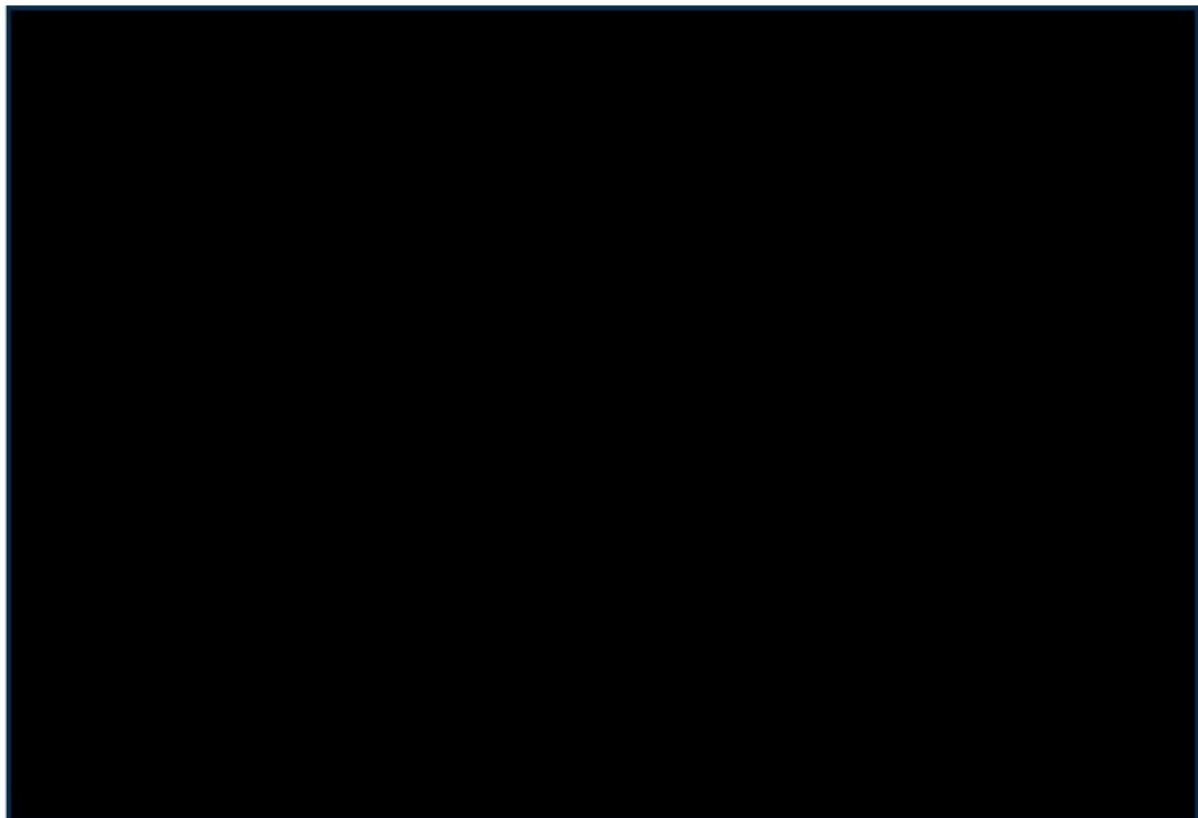
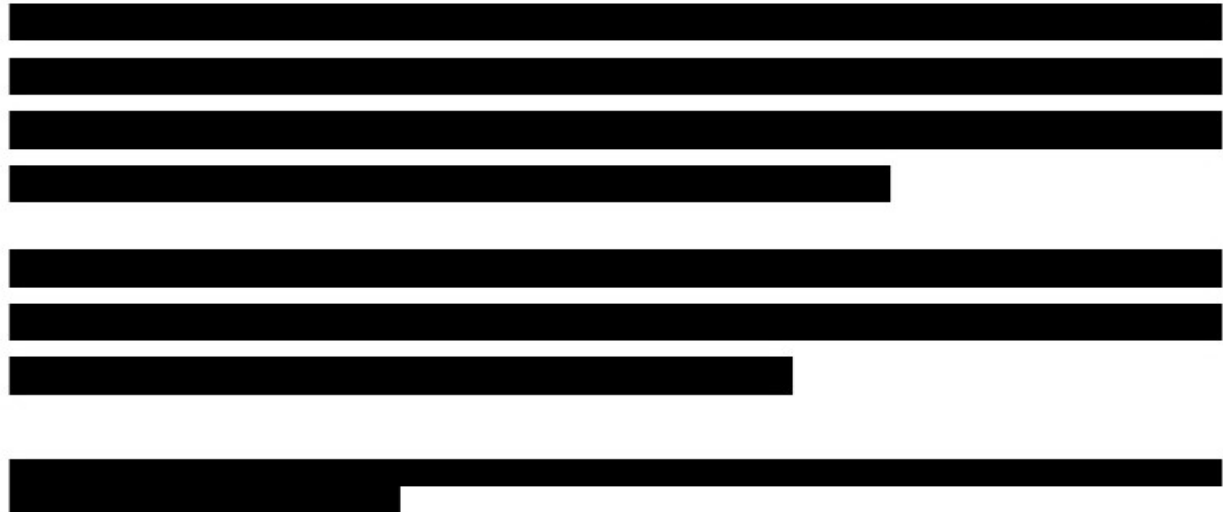
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]			

7.3. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI (PSA)

7.3.1. Populacja 1

7.3.1.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

QALY



[REDACTED]

[REDACTED]

LY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.3.1.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

QALY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.3.2. Populacja 2

7.3.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

QALY

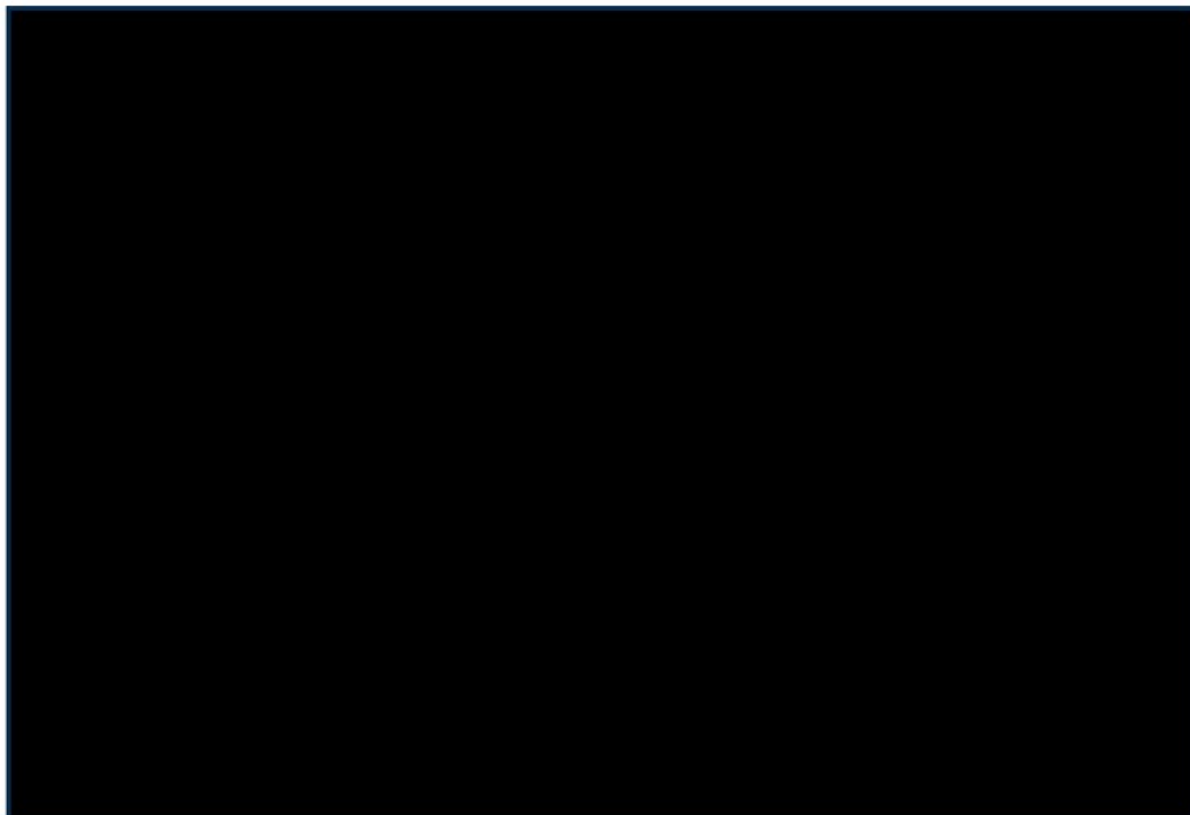
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



LY

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.3.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

QALY

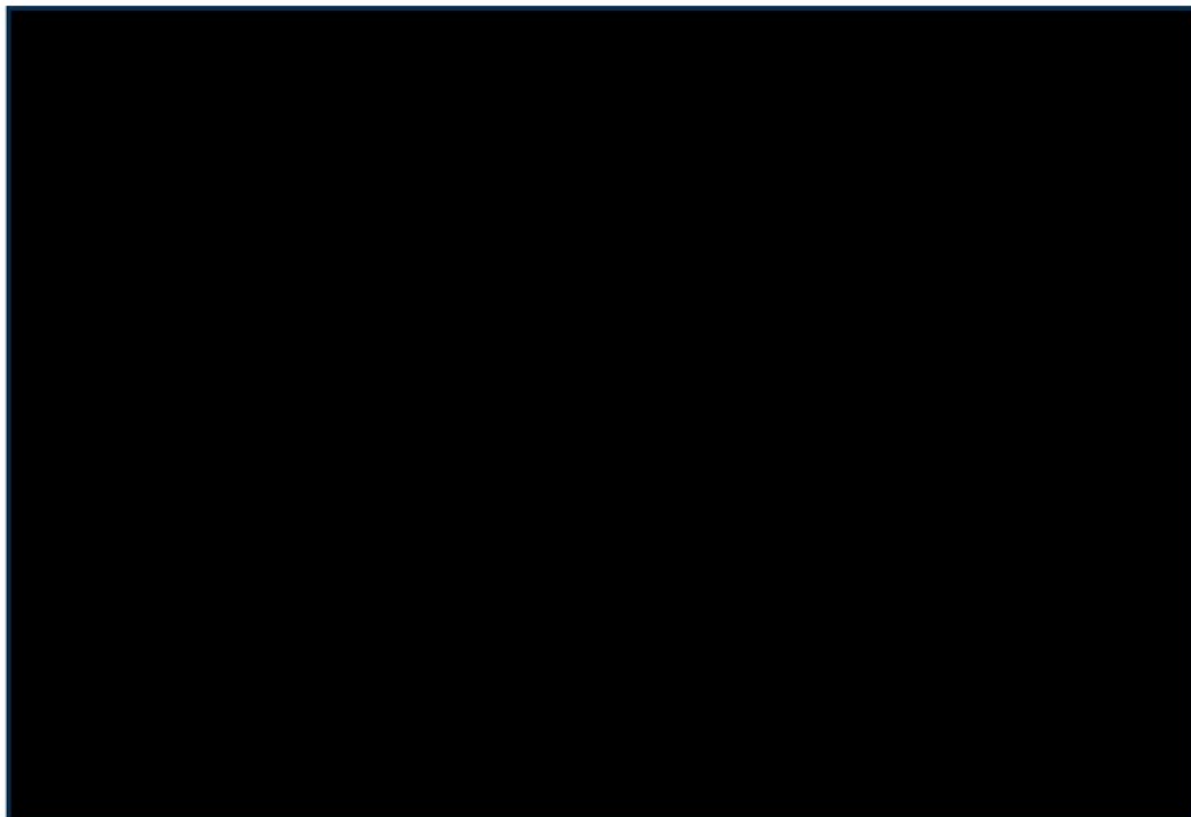
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



LY

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. Ograniczenia i dyskusja

Choroby sercowo-naczyniowe (CVD) stanowią poważny problem zdrowotny i społeczny na całym świecie i pozostają najczęstszą przyczyną zgonów na całym świecie. Obniżenie podwyższonego stężenia cholesterolu LDL prowadzi do zmniejszenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz związanych z nimi kosztów i umieralności. Szacuje się, że zgon w wyniku zdarzenia sercowo-naczyniowego skraca życie o 17 lat [72].

Ewolokumab jest innowacyjną terapią o nowym mechanizmie działania, która pozwala chorym z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowych na obniżenie stężenia cholesterolu LDL.

Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych. Komparatorem w analizie jest kontynuacją terapii MTD statyn i ezetymibem – szczegółowy wybór komparatorów patrz *Analiza problemu decyzyjnego* [13]. Ze względu na to, że terapia MTD statyn i ezetymibem stanowi terapię podstawową (ang. *backbone*) występującą

w obu analizowanych ramionach, pominięto dodatkowy wpływ MTD statyn i ezetymibu na skuteczność leczenia. Należy zauważyć, że analizowane wskazania dotyczą sytuacji braku wystarczającej skuteczności dotychczasowego leczenia przy pomocy MTD statyn i ezetymibu.

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”

[61] Odnalezione w ramach *Analizy klinicznej* badania dowodzą wyższość ewolokumabu nad alternatywnymi technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w analizowanym wskazaniu, tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i chorego łącznie oraz z uwzględnieniem proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka (RSS) i bez jej uwzględnienia. Wariant z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka stanowi analizę podstawową w niniejszym opracowaniu, ponieważ RSS stanowi integralną część pozytywnej decyzji refundacyjnej. Wyniki analizy przedstawiono w postaci kosztu uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) i dodatkowo w postaci zyskanych lat życia (LY).

Ewolokumab przynosi korzyści choremu w postaci wydłużenia życia i wydłużenia lat życia w pełnym zdrowiu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9. Wyniki końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10. Wnioski

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania ewolokumabu (Repatha®, Amgen) w skojarzeniu z maksymalnymi tolerowanymi dawkami (MTD) statyn i ezetymibem w porównaniu z kontynuacją terapii maksymalnymi tolerowanymi dawkami (MTD) statyn i ezetymibem

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wybór komparatora podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych. Należy zaznaczyć, że w rozważanej grupie chorych wszystkie dostępne opcje terapeutyczne zostały wyczerpane i nie ma obecnie opcji terapeutycznej umożliwiającej uzyskanie obniżenia ryzyka CV do poziomu celu terapeutycznego właściwego dla tej grupy pacjentów [67].

[REDACTED]

[REDACTED] Ewolokumab przynosi wymierne korzyści

choremu w postaci wydłużenia życia i wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Podwyższone stężenie cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości jest uznawane za główny modyfikowalny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, które stanowią poważny problem zdrowotny i są najczęstszą przyczyną zgonów na całym świecie. [78] Zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych spowoduje redukcję kosztów medycznych (hospitalizacji, wizyt specjalistycznych, leków itp.) oraz kosztów odległych i pośrednich związanych z utratą produktywności z powodu przedwczesnego zgonu lub przedwczesnej niezdolności do pracy (zwolnienia lekarskie, renty, emerytury, opieka sprawowana nad chorymi przez bliskich [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11. Aneks

ANEKS 1. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY ANALIZ EKONOMICZNYCH

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, „wyniki, założenia, jak i zastosowaną metodykę odnalezionych analiz należy odnieść do wyników otrzymanych w opracowanej analizie ekonomicznej”. W tym celu przeprowadzono wyszukiwania analiz ekonomicznych dla EWO.

Strategia wyszukiwania

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych modeli oceniających opłacalność leczenia ewolokumabem.

W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* [84] Bazę danych *Centre for Reviews and Dissemination* i *Cost-Effectiveness Analysis Registry* przeszukano używając następujących słów kluczowych: „evolocumab”, „repatha”, „AMG-145”, „AMG145”, „AMG 145”.

Poszukiwano analiz ekonomicznych lub raportów oceny technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*, HTA) zawierających wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-żyteczności dla ewolokumabu. Wyszukiwania nie ograniczono do konkretnej jednostki chorobowej, populacji ani komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 21.03.2019 roku. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy.

TABELA 60. STRATEGIA WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH DLA EWOLOKUMABU W SYSTEMIE BAZY MEDLINE (PUBMED); DANE NA DZIEŃ 21.03.2019 R.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	223 038
#2	Cost allocation [MH]	1 992
#3	Cost-benefit analysis [MH]	75 821

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#4	Cost control [MH]	32 231
#5	Cost savings [MH]	11 113
#6	Cost of illness [MH]	24 807
#7	Cost sharing [MH]	4 313
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	223 038
#9	evolocumab [nm]	247
#10	evolocumab [tw]	491
#11	AMG 145 [tw] OR AMG-145 [tw] OR AMG145 [tw]	43
#12	Repatha [TW]	27
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	508
#14	#8 AND #13	29

TABELA 61. STRATEGIA WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH DLA EWOLOKUMABU W SYSTEMIE BAZY EMBASE; DANE NA DZIEŃ 21.03.2019 R.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	79 931
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	139 305
#3	'Cost of illness'/exp	18 028
#4	'Cost control'/exp	64 247
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 265
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	275 878
#7	'evolocumab'/exp	1 405
#8	evolocumab	1 468
#9	'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145'	211
#10	repatha	120
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	1 498
#12	#6 AND #11	123
#13	#12 AND [embase]/lim	121

TABELA 62. STRATEGIA WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH DLA EWOLOKUMABU W SYSTEMIE BAZY THE COCHRANE LIBRARY; DANE NA DZIEŃ 21.03.2019 R.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	9 696
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	3
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	6 331

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	553
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	404
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	785
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	4035
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	9 969
#9	evolocumab (Word variations have been searched)	167
#10	'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145' (Word variations have been searched)	79
#11	repatha (Word variations have been searched)	1
#12	#9 OR #10 OR #11	204
#13	#8 AND #12	1

TABELA 63. STRATEGIA WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH DLA EWOLOKUMABU W SYSTEMIE BAZY THE CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION; DANE NA DZIEŃ 21.03.2019 R.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	evolocumab	2
#2	'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145'	2
#3	repatha	0
#4	#1 OR #2 OR #3	2

TABELA 64. STRATEGIA WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH DLA EWOLOKUMABU W SYSTEMIE BAZY COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS REGISTRY; DANE NA DZIEŃ 21.03.2019 R.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	evolocumab	6
#2	'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145'	0
#3	repatha	0
#4	#1 OR #2 OR #3	6

Wyniki przeglądu

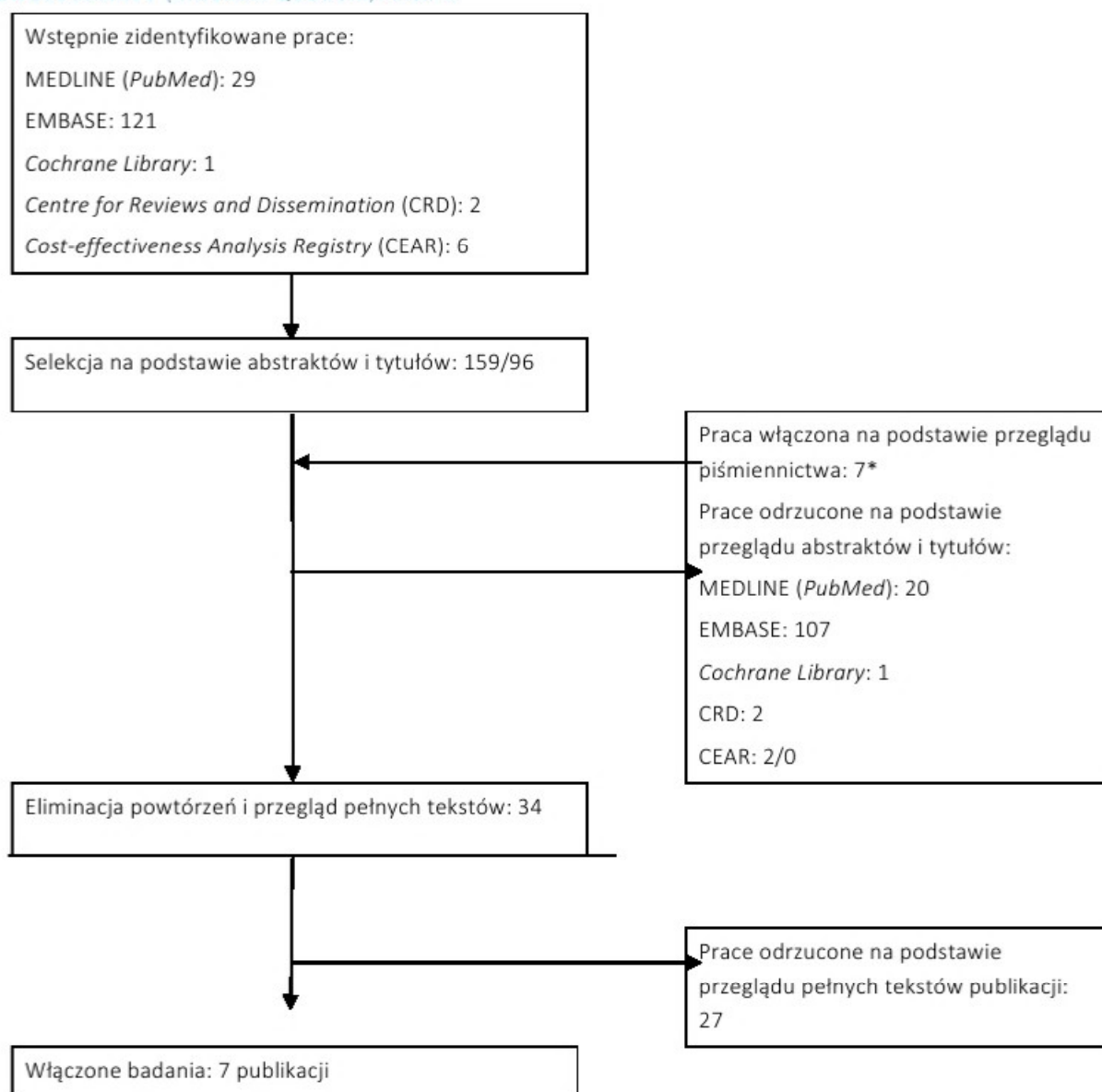
Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 21.03.2019 r. zidentyfikowano 34 prace, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego:

- analizy ekonomiczne oceniające opłacalność terapii ewolokumabem w populacji pacjentów z hipercholesterolemią i/lub podwyższonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych,

- raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY,
- publikacje w języku polskim i angielskim, bez ograniczeń czasowych.

Diagram wg QUOROM [85] / PRISMA [86] przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na poniższym schemacie.

RYSUNEK 3. SCHEMAT KOLEJNYCH ETAPÓW WYSZUKIWANIA I SELEKCJI ANALIZ EKONOMICZNYCH DLA EWOLOKUMABU (DIAGRAM QUOROM/PRISMA).



Do przyczyn odrzucenia należały: brak analizy kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla ewolokumabu, analiza wspólna kosztów dla inhibitorów PCSK9 (uwzględniono koszt łączny leków) / artykuł poglądowy/brak analizy ekonomicznej dla ewolokumabu/artkuł przeglądowy/nie dotyczy HeFH/ nie dotyczy EWO jako terapii dodanej do EZE+STA.

Spis badań włączonych do analizy

TABELA 65. ANALIZY EKONOMICZNE WŁĄCZONE DO ANALIZY NA PODSTAWIE PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.

Publikacja	Populacja	Porównanie	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy	Stoпа dyskontowa	Użyteczności
Arrieta 2017a [87] (USA)	Hipotetyczna kohorta pacjentów o charakterystykach zbliżonych do populacji z badania FOURIER	EWO + SoC (STA) vs SoC	Kohortowy model Markowa, CEA	dożywotni	3% koszty i efekty zdrowotne	Sullivan 2006 [88] MI 0,58 IS 0,46 Inne CVD 0,63 post MI 0,79 post IS 0,79 post inne CVD 0,79
Arrieta 2017b [89] (USA)	Hipotetyczna kohorta pacjentów o charakterystykach zbliżonych do populacji z badania FOURIER	EWO + SoC (STA) vs SoC	Kohortowy model Markowa, CEA	dożywotni	3% koszty i efekty zdrowotne	Sullivan 2006 [88] MI 0,58 IS 0,46 Inne CVD 0,62 post MI 0,73 post IS 0,65 post inne CVD 0,75
Villa 2017 [90] (Hiszpania)	Dorośli pacjenci z LDL-C \geq 100 mg/dL z (1) HF lub u których nie wystąpiły zdarzenia CV lub (2) pacjenci z wcześniejszym wystąpieniem CVD (prewencja wtórna)	EWO + SoC (maksymalne dawki STA) vs SoC	Model Markowa, CEA	dożywotni	3% koszty i efekty zdrowotne	Matza 2015 [5] ACS (UA lub MI) 0,672, IS 0,327, HF 0,602, post-ACS 0,824, post-IS 0,524, post-HF 0,571

Publikacja	Populacja	Porównanie	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy	Stoпа dyskontowa	Użyteczności
Gandra 2016 [91] (USA)	Dorośli pacjenci z LDL-C≥100 mg/dL z (1) HeFH lub (2) z ASCVD z co najmniej jednym wczesniejszym wystąpieniem zdarzenia CV nietolerujący leczenia statynami (prewencja wtórna) lub (3) z ASCVD z co najmniej jednym wczesniejszym wystąpieniem zdarzenia CV tolerujący leczenie statynami (prewencja wtórna)	EWO + SoC (średnie i wysokie dawki STA) vs SoC	Kohortowy model Markowa, CEA	dożywotni	3% koszty i efekty zdrowotne	Matza 2015 [5] ACS (UA lub MI) 0,672, IS 0,327, HF 0,602, post-ACS 0,824, post-IS 0,524, post-HF 0,571
Korman 2018 [92] (Norwegia)	Pacjenci po zawale mięśnia sercowego, prewencja wtórna	EWO + SoC (STA) vs EZE + SoC	Kohortowy model Markowa, CUA	dożywotni	4% koszty i efekty zdrowotne	EQ-5D UK (brak szczegółów)
Kumar 2018 [93] (Australia)	Pacjenci w wieku 40-85 lat z ASCVD lub będących w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia CVD (obławaowa PAD, ACS), z podwyższonym poziomem LDL i/lub HDL pomimo leczenia statynami. (prewencja wtórna, badanie FOURIER)	EWO + SoC (jak w FOURIER) vs SoC	Kohortowy model Markowa, CEA	25 lat	5% koszty i efekty zdrowotne	Cobiac 2012 [94] Bez CVD 0,85, -0,12 MI, -0,24 udar
Toth 2017 [36] (USA)	Pacjenci ≥40 r. ż., z diagnozą MI, IS lub PAD, LDL-C≥70, HDL≥100, TGL≤400 mg/dL, po leczeniu statynami, prewencja wtórna, dane z <i>Clinical Practice Research Datalink, Hospital Episode Statistics, Office for National Statistics</i>	EWO + SoC (wysokie dawki STA) vs SoC	Kohortowy model Markowa, CEA	dożywotni	3% koszty i efekty zdrowotne	Matza 2015 [5] ACS (UA lub MI) 0,672, IS 0,327, HF 0,602, post-ACS 0,824, post-IS 0,524, post-HF 0,571

ASCVD – miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego; CVD – choroby sercowo-naczyniowe; HF – hipercholesterolemia rodzinna; HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; EWO – ewolokumab; SoC – terapia standardowa; PLC – placebo; *Średnia liczba lat bez wystąpienia CVD

TABELA 66. ANALIZY EKONOMICZNE WŁĄCZONE DO ANALIZY NA PODSTAWIE PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO DANE DODATKOWE.

Publikacja	Wiek	LDL-C (mg/dL)	Odsetek kobiet	Stan początkowy	Skuteczność	Ryzyko wyjściowe	Redukcja LDL-C
Arrieta 2017a (USA)	58	120	48%	Jak w FOURIER	Ryzyko zdarzeń CV (FOURIER)	Bd	61%

Publikacja	Wiek	LDL-C (mg/dL)	Odsetek kobiet	Stan początkowy	Skuteczność	Ryzyko wyjściowe	Redukcja LDL-C
Arrieta 2017b (USA)	58	120	48%	Jak w FOURIER	Ryzyko zdarzeń CV (FOURIER)	bd	61%
Villa 2017 (Hiszpania)	71	133 (>100)	40%	ECVD 46%, ACS 22%, IS 23%, HF 9%	Redukcja LDL-C; relacja ryzyko zdarzeń CV vs LDL-C na podstawie CTTC 2010	Dane lokalne z rejestru SIDIAF	72,3%
Gandra 2016 (USA)	62,1	141,3 (>100)	34%	ECVD 47%, post-ACS 29%, Post-Is 5%, post-HL 8%, combination 15%	Redukcja LDL-C; relacja ryzyko zdarzeń CV vs LDL-C na podstawie CTTC 2010	Rejestr REACH I skalibrowane, dane z praktyki z UK	71%
Korman 2018 (Norwegia)	65	154,68 ^a	50% ^a	100% po MI	Redukcja LDL-C; relacja ryzyko zdarzeń CV vs LDL-C na podstawie CTTC	Dane lokalne z norweskiego projektu chorób kardiologicznych	63%
Kumar 2018 (Australia)	62	92,03	24,60%	81% po MI, 19% IS, 13% PAD	Ryzyko zdarzeń CV (FOURIER)	bd	bd
Toth 2017 (USA)	67	103,2 (>70)	40%	Jak w FOURIER	Redukcja LDL-C; relacja ryzyko zdarzeń CV vs LDL-C na podstawie CTTC	bd	60%

bd – brak danych, ECVD – wystąpienie CVD, ACS – ostre zespoły wieńcowe, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, UA – dusznica niestabilna, IS – udar niedokrwienny, MI – zawał mięśnia sercowego, HF – niewydolność serca, PAD – choroba tętnic obwodowych
a) obliczenia własne na podstawie danych z analizy

TABELA 67. ANALIZY EKONOMICZNE WŁĄCZONE DO ANALIZY NA PODSTAWIE PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO – WYBRANE EFEKTY ZDROWOTNE

Publikacja	Populacja (dobrana w sposób najbliższy populacji docelowej niniejszej analizy)	Porównane interwencje	QALY				LY			
			Interwencja	Komparator	Interwencja vs Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja vs Komparator		
Arrieta 2017a (USA)	Hipotetyczna kohorta pacjentów o charakterystykach zbliżonych do populacji z badania FOURIER	EWO + Soc (STA) vs Soc	bd	bd	0,66	bd	bd	bd	0,88	

Publikacja	Populacja (dobrana w sposób najbliższy populacji docelowej niniejszej analizy)	Porównane interwencje	QALY			LY		
			Interwencja	Komparator	Interwencja vs Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja vs Komparator
Arrieta 2017b (USA)	Hipotetyczna kohorta pacjentów o charakterystykach zbliżonych do populacji z badania FOURIER	EWO + SoC (STA) vs SoC	bd	bd	0,36	bd	bd	0,44
Villa 2017 (Hiszpania)	Pacjenci z wczesniejszym wystąpieniem CVD, prewencja wtórna	EWO + SoC (maksymalne dawki STA) vs SoC	6,57	5,64	0,93	9,28	8,26	1,02
Gandra 2016 (USA)	Pacjenci z ASCVD z co najmniej jednym wczesniejszym wystąpieniem zdarzenia CV tolerujący leczenie statynami, prewencja wtórna	EWO + SoC (średnie i wysokie dawki STA) vs SoC	10,51	9,39	1,12	13,93	12,64	1,29
Korman 2018 (Norwegia)	Pacjenci po zawale mięśnia sercowego, prewencja wtórna	EWO + SoC (STA) vs EZE + SoC	8,69	8,05	0,64	11,81	10,88	0,93
Kumar 2018 (Australia)	Pacjenci z objawową PAD, prewencja wtórna	EWO + SoC (jak w FOURIER) vs SoC (jak w FOURIER)	7,042	6,607	0,435	8,561	8,103	0,458
Toth 2017 (USA)	Pacjenci z LDL-C ≥ 100 mg/dL, prewencja wtórna	EWO + SoC (wysokie dawki statyn) vs SoC	9,73	8,77	0,96	bd	bd	bd

Przedstawiono zdyskontowane wyniki

bd – brak danych; PAD - choroba tętnic obwodowych; MI – zawał serca; IS – udar mózgu; ACS – ostry zespół wieńcowy
a) oszacowanie własne

Spis badań wykluczonych z analizy

TABELA 68. ANALIZY EKONOMICZNE WYKLUCZONE Z ANALIZY NA PODSTAWIE PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Shah P. Pharmacoeconomics of PCSK9 inhibitors in 103 hypercholesterolemic patients referred for diagnosis and treatment to a cholesterol treatment center. <i>Lipids Health Dis.</i> 2016 Aug 18;15(1):132.	brak analizy kosztów-efektywności/kosztów-żyteczności dla ewolokumabu
2	Tice J A. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors for Treatment of High Cholesterol Levels: Effectiveness and Value. <i>JAMA Intern Med.</i> 2016 Jan; 176(1): 107-8.	przeгляд analiz wykonany przez Institute for Clinical and Economic Review z 2015, brak wyników w zakresie efektów zdrowotnych
3	Bonow R O. Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitors: Proof in the Modeling. <i>JAMA Cardiol.</i> 2017 Dec 1;2(12):1298-1299	artykuł poglądowy
4	Hernandez I. Revisiting Outcomes-Based Pricing Propositions for the PCSK9 Inhibitor Evolocumab. <i>JAMA Intern Med.</i> 2017 Sep 1;177(9):1388-1390.	brak analizy ekonomicznej dla ewolokumabu
5	Virani S S. Estimation of Eligibility for Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors and Associated Costs Based on the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk): Insights From the Department of Veterans Affairs. <i>Circulation.</i> 2017 Jun 20;135(25):2572-2574.	brak analizy kosztów-efektywności/kosztów-żyteczności dla ewolokumabu
6	Wagener G. Hyperlipidaemia and monoclonal antibodies - Paying for outcome. <i>British Journal of Cardiology</i> 2014;21(3):94-5.	brak analizy kosztów-efektywności/kosztów-żyteczności dla ewolokumabu
7	Arbel R. PCSK9 inhibitors may improve cardiovascular outcomes— Can we afford them? <i>Int J Cardiol.</i> 2016 Oct 1;220:242-5.	nie stanowi analizy ekonomicznej kosztów-efektywności/kosztów-żyteczności
8	Tice J, et al. PCSK9 Inhibitors for Treatment of High Cholesterol: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks. Institute for Clinical and Economic Review, 2015.	analiza wspólna dla inhibitorów PCSK9 (ewolokumab i alirokumab)
9	Kazi D S. Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerotic Cardiovascular Disease. <i>JAMA.</i> 2016 Aug 16;316(7):743-53.	analiza wspólna dla inhibitorów PCSK9 (ewolokumab i alirokumab)
10	Kazi D S. Updated Cost-effectiveness Analysis of PCSK9 Inhibitors Based on the Results of the FOURIER Trial. <i>JAMA.</i> 2017 Aug 22;318(8):748-750.	analiza wspólna dla inhibitorów PCSK9 (ewolokumab i alirokumab)
11	Cheng WH, Gaudette É, Goldman DP. PCSK9 Inhibitors Show Value for Patients and the US Health Care System. <i>Value Health.</i> 2017 Dec;20(10):1270-1278. doi: 10.1016/j.jval.2017.05.014. Epub 2017 Jun 17.	analiza wspólna dla inhibitorów PCSK9 (ewolokumab i alirokumab), brak wyników wyodrębnionych dla populacji bez FH leczonej w prewencji wtórnej
12	Gupta S. Development of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and the clinical potential of monoclonal antibodies in the management of lipid disorders. <i>Vasc Health Risk Manag.</i> 2016 Nov 10;12:421-433. eCollection 2016.	analiza wspólna dla inhibitorów PCSK9 (ewolokumab i alirokumab) (analiza <i>Institute for Clinical and Economic Review</i> z 2015)

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
13	Norman R, Watts GF, Weintraub W, Gidding SS. Challenges in the health economics of familial hypercholesterolemia. <i>Curr Opin Lipidol.</i> 2016 Dec;27(6):563-569.	artykuł przeglądowy, brak cech przeglądu systematycznego
14	Hawkes N. Evolocumab "must become cheaper" to be cost effective in enhancing benefits of statins. <i>BMJ</i> 2017;358:j4042 doi: 10.1136/bmj.j4042.	artykuł poglądowy
15	National Institute for Health and Care Excellence. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia – TA394.	populacja pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną
16	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacoeconomic Review Report (Resubmission). Evolocumab (Reaptha). CADTH Common Drug Review, 2017	do przeglądu włączono wyniki dla różnych populacji, nie dotyczy pacjentów po zdarzeniach CV
17	CADTH Canadian Drug Expert Review Committee Final Recommendation. Evolocumab. CADTH Common Drug Review 2016.	brak wyników w zakresie efektów zdrowotnych
18	Janković SM, Tešić D, Anđelković J, Kostić M. Profile of evolocumab and its cost-effectiveness in patients with high cardiovascular risk: literature review. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2018 Oct;18(5):461-474. doi: 10.1080/14737167.2018.1501679. Epub 2018 Jul 25.	przegląd analiz dla EWO - wyłącznie referencje do analiz odnalezionych niezależnie od przeglądu
19	Korman MJ, Retterstøl K, Kristiansen IS, Wisløff T. Are PCSK9 Inhibitors Cost Effective? <i>Pharmacoeconomics.</i> 2018 Sep;36(9):1031-1041. doi: 10.1007/s40273-018-0671-0.	przegląd analiz dla EWO - wyłącznie referencje do analiz odnalezionych niezależnie od przeglądu
20	Baum SJ, Cannon CP. PCSK9 inhibitor valuation: A science-based review of the two recent models. <i>Clin Cardiol.</i> 2018 Apr;41(4):544-550. doi: 10.1002/clc.22924. Epub 2018 Mar 7.	przegląd analiz dla EWO - wyłącznie referencje do analiz odnalezionych niezależnie od przeglądu
21	Cork D., Ralston S., Curry A. A review of health technology assessments (HTA) of PCSK9 inhibitors (PSC9I). <i>Value in Health</i> (2018) 21 Supplement 1 (S68).	praca przeglądowa, wyłącznie abstrakt, brak wyników w zakresie QALY/LY
22	Innis B.D., Hay J.W. Cost effectiveness analysis of evolocumab, a PCSK9 inhibitor, from the US societal perspective. <i>Value in Health</i> (2018) 21 Supplement 1 (S60-S61).	wyłącznie abstrakt, brak informacji o założeniach analizy (umożliwiających walidację)
23	Shah P. Economic Evaluation of the PCSK9 Inhibitors in Prevention of the Cardiovascular Diseases. <i>Curr Cardiol Rep.</i> 2018 May 19;20(7):51. doi: 10.1007/s11886-018-0993-8.	artykuł przeglądowy, nie włączono żadnych badań
24	The Pharmaceutical Benefits Scheme. Evolocumab. Public Summary Document (PSD) March 2015 PBAC meeting.	populacja pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną
25	Olry de Labry A. i in. Cost-effectiveness and Budget Impact of Treatment with Evolocumab Versus Statins and Ezetimibe for Hypercholesterolemia in Spain. <i>Rev Esp Cardiol.</i> 2018; 71 (12): 1027-1035	brak wartości QALY, LY

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
26	Tice J.A. i in. Evolocumab for Treatment of High Cholesterol: Effectiveness and Value. Institute for Clinical and Economic Review, 2017	niezgodność populacji (populacja szersza niż w niniejszej analizie), brak możliwości porównania wyników w odpowiedniej populacji
27	Fonarow GC. i in. Cost-effectiveness of Evolocumab Therapy for Reducing Cardiovascular Events in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA Cardiol. 2017 Oct 1;2(10):1069-1078. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2762.	niezgodność populacji (populacja szersza niż w niniejszej analizie), brak możliwości porównania wyników w odpowiedniej populacji

ANEKS 2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ DOTYCZĄCYCH UŻYTECZNOŚCI STANÓW ZDROWIA

Strategia wyszukiwania

Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dotyczących użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby przedstawiono w poniższej tabeli — baza danych MEDLINE (*PubMed*). Elektroniczny system baz danych był przeszukiwany z datą odcięcia 14.04.2019 roku. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby.

Poszukiwano badań, w których przedstawiono wartości użyteczności dla analizowanych w modelu stanów zdrowia u chorych z hipercholesterolemią lub ryzykiem zdarzeń sercowo naczyniowych. Zgodnie z wytycznymi AOTMIIT preferowanym instrumentem pomiaru jakości życia u dorosłych jest kwestionariusz EQ5D, w związku z tym strategię wyszukiwania ograniczono do tego kwestionariusza. W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji.

TABELA 69. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ DOTYCZĄCYCH UŻYTECZNOŚCI STANÓW ZDROWIA W SYSTEMIE BAZY MEDLINE (*PUBMED*) DO DNIA 14.04.2019 R.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(((utility OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QLY) AND ((eq AND 5d) OR eq-5d OR euroqol)))	7 894
#2	(Angina[Title/Abstract] OR Stroke[Title/Abstract] OR "acute coronary syndrome"[Title/Abstract] OR "myocardial infarction"[Title/Abstract] OR "carotid stenosis"[Title/Abstract] OR "peripheral vascular disease"[Title/Abstract] OR "peripheral arterial disease"[Title/Abstract] OR "revascularization"[Title/Abstract] OR "cardiovascular disease"[Title/Abstract] OR "cardiovascular diseases"[Title/Abstract] OR "cardiovascular event"[Title/Abstract] OR "cardiovascular events"[Title/Abstract] OR "coronary artery disease"[Title/Abstract] OR "coronary artery diseases"[Title/Abstract] OR hypercholesterolemia[Title/Abstract])	665 917
#3	#1 AND #2	613

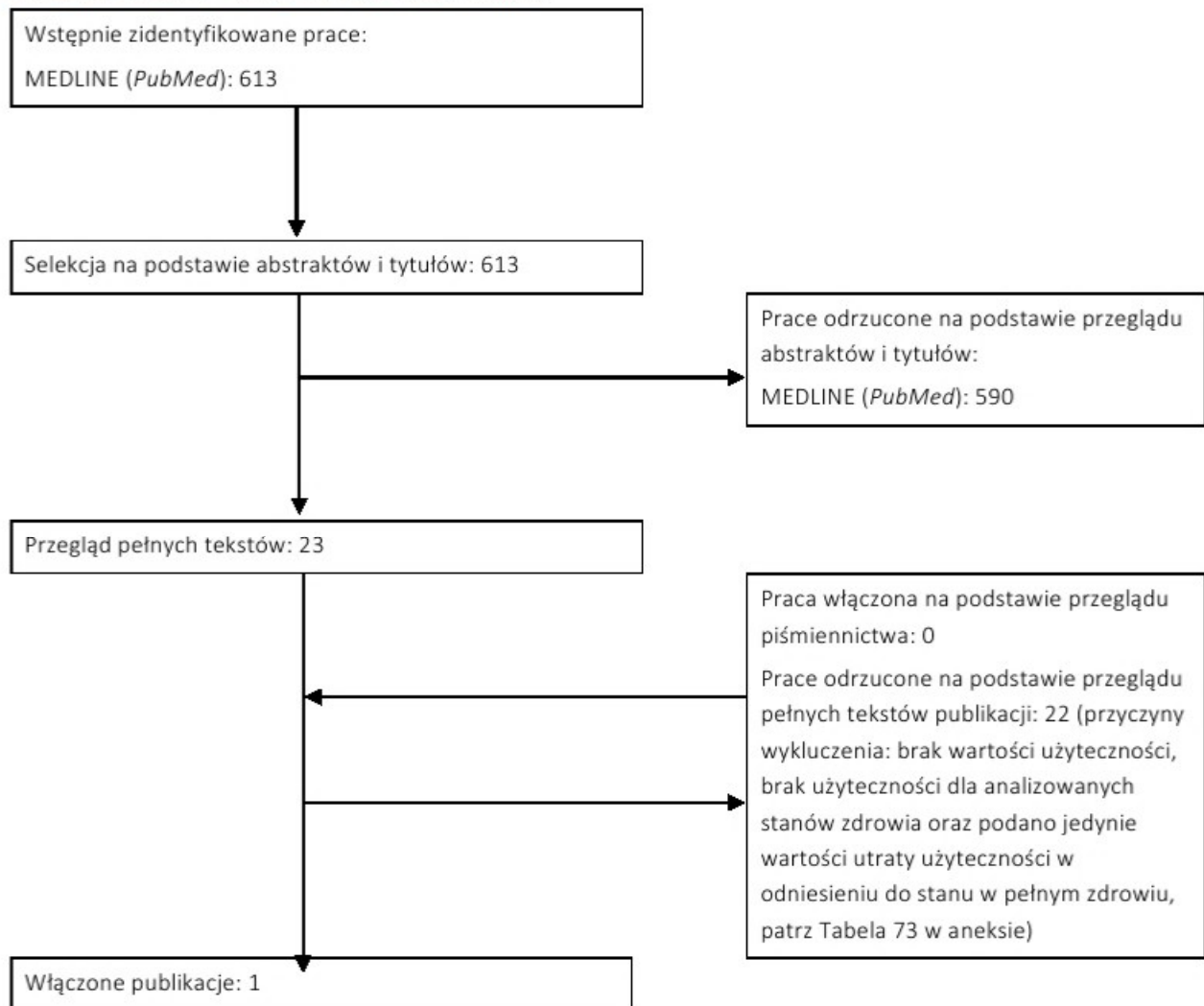
Wyniki przeglądu

Dnia 14.04.2019 r przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu. Poszukiwano badań pełnotekstowych spełniających następujące kryteria:

- wartości użyteczności odpowiadające analizowanym w modelu stanom zdrowia u chorych z hipercholesterolemią lub ryzykiem zdarzeń sercowo naczyniowych,
- pomiar użyteczności z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D,
- użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w analizie (w szczególności MI i IS), oceniane w rozróżnieniu na okres od wystąpienia zdarzenia CV (w szczególności pierwszy rok i kolejne po zdarzeniu),
- badania przeprowadzone na populacji rasy kaukaskiej,
- publikacje w języku polskim i angielskim, bez ograniczeń czasowych.

Diagram wg QUOROM [85]/PRISMA [86], przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rysunku.

RYSUNEK 4. SCHEMAT KOLEJNYCH ETAPÓW WYSZUKIWANIA I SELEKCJI BADAŃ DOTYCZĄCYCH UŻYTECZNOŚCI STANÓW ZDROWIA – (DIAGRAM QUOROM/PRISMA).



W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 613 publikacji. Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 23 publikacje. Finalnie do analizy włączono 1 publikację (Ara 2010 [58]).

W badaniu Ara 2010 [58] wartości użyteczności oszacowano z wykorzystaniem danych z badania ankietowego przeprowadzonego w Anglii (*Health Survey for England*) w latach 2003 i 2006, obejmującego pytania dotyczące historii chorób CV, w którym losowa próba pacjentów wypełniała kwestionariusz EQ-5D. Użyteczności stanów zdrowia wyznaczono przy użyciu metody handlowania czasem (TTO, ang. *time trade off*) przy użyciu norm brytyjskich. W badaniu opisano dostosowane do wieku równania regresji umożliwiające oszacowanie wartości mnożników użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, w możliwie najlepszy sposób spośród dostępnych danych.

TABELA 70. WARTOŚCI UŻYTECZNOŚCI STANÓW ZDROWIA RAPORTOWANE W PUBLIKACJI ARA 2010

Stany zdrowia	N	Średnia	SE
Brak zdarzeń CV	25 080	0,872	0,001
Zdarzenia występujące w ciągu 1 roku			
Niestabilna dusznica bolesna – pierwsze zdarzenie	271	0,615	0,019
Zawał serca niezakończony zgonem – pierwsze zdarzenie	31	0,721	0,045
Udar mózgu niezakończony zgonem – pierwsze zdarzenie	76	0,626	0,038
Niestabilna dusznica bolesna – kolejne zdarzenia	245	0,541	0,022
Zawał serca niezakończony zgonem – kolejne zdarzenia	36	0,431	0,066
Udar mózgu niezakończony zgonem – kolejne zdarzenia	18	0,479	0,087
Dusznica bolesna i zawał serca	23	0,400	0,073
Zdarzenia występujące powyżej 1 roku			
Dusznica bolesna i zawał serca	154	0,585	0,030
Zdarzenia występujące kiedykolwiek			
Dusznica bolesna	517	0,691	0,013
Zawał serca	237	0,739	0,018
Udar mózgu	367	0,660	0,016
Dusznica bolesna i zawał serca	323	0,624	0,019
Dusznica bolesna i udar mózgu	63	0,596	0,043
Zawał serca i udar mózgu	32	0,538	0,065

SE – błąd standardowy

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również publikację Pockett 2018 [95], w której przedstawiono wyniki wieloośrodkowego, nieinterwencyjnego badania użyteczności wśród pacjentów po ostrym zespole wieńcowym lub udarze. Do udziału w badaniu kwalifikowano pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z trzech brytyjskich ośrodków, u których wystąpił zawał serca, niestabilna dusznica bolesna lub udar mózgu z historią choroby sercowo-naczyniowej oraz wcześniejszym zdarzeniu zdefiniowanym jako ostry zespół wieńcowy. Ankiety EQ-5D-3L zostały wysłane do pacjentów 1 miesiąc po wypisaniu ze szpitala z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego, a następnie w ciągu 6, 12, 18 i 24 miesięcy, aby prospektywnie zmierzyć jakość życia. Średnie wartości użyteczności, wyznaczone przy użyciu norm brytyjskich, dla poszczególnych zdarzeń zamieszczono poniżej.

TABELA 71. WARTOŚCI UŻYTECZNOŚCI STANÓW ZDROWIA RAPORTOWANE W PUBLIKACJI POCKET 2018

Punkt czasowy	Pacjenci po zawale mięśnia sercowego			Pacjenci po udarze			Pacjenci z niestabilną dusznicą bolesną		
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD
1 miesiąc	702	0,690	0,290	20	0,496	0,362	535	0,623	0,290
6 miesięcy	733	0,702	0,309	13	0,525	0,427	552	0,637	0,327
12 miesięcy	817	0,708	0,322	21	0,498	0,374	635	0,625	0,339
18 miesięcy	844	0,692	0,337	17	0,448	0,524	647	0,622	0,344
24 miesiące	888	0,706	0,336	16	0,527	0,403	635	0,611	0,352

SD – odchylenie standardowe

Jak zaznaczyli autorzy badania, ze względu na niską liczebność grupy pacjentów po udarze, wyciąganie wniosków dla tej grupy pacjentów na podstawie dostępnych danych nie jest uprawnione. Z tego względu oraz z uwagi na stosunkowo krótki okres obserwacji w badaniu, potencjalnie uniemożliwiający właściwą ocenę użyteczności dla stanów przewlekłych w modelu, dane z badania Pocket 2018 nie zostały uwzględnione w analizie. W przypadku implementacji w analizie danych z badania Pocket 2018 (użyteczności dla ostrych faz MI i IS oszacowane jako średnia ważona z pomiarów w 1, 6 i 12 miesiącu po zdarzeniu, dla przewlekłych faz MI i IS – jako średnia z pomiarów w 18 i 24 miesiącu, użyteczność dla stanu Inne ASCVD jako maksimum z użyteczności dla MI i IS w fazie przewlekłej), uzyskiwane w zakresie ICUR wyniki są bardziej korzystne dla EWO niż w przypadku wykorzystania danych z badania Ara 2010. W kontekście powyższego, nieuwzględnienie danych z badania Pocket 2018 jest założeniem konserwatywnym.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również przeglądy systematyczne: Batóg 2018 [96], Blieden 2017 [97] oraz Dyer 2010 [98] oceniające jakość życia pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. W publikacji Batóg 2018 zestawiono badania oceniające jakość życia pacjentów w 8 krajach Europy środkowo-wschodniej, w tym również z Polski. Do wspomnianego przeglądu włączono tylko badania wykorzystujące kwestionariusz EQ-5D (17 z 36 zidentyfikowanych publikacji). Celem badania Blieden 2017 było porównanie wartości użyteczności pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi uzyskanymi za pomocą różnych metod służących ocenie jakości życia: EQ-5D, SF-6D, TTO, SG (ang. *standard gamble*), HUI-2, HUI-3. Do przeglądu Dyer 2010 włączono 60 publikacji oceniających jakość życia pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi w oparciu o kwestionariusz EQ-5D i/lub VAS. Żadna z publikacji opisanych w przeglądzie Batóg 2018, Blieden 2017 ani Dyer 2010 nie została włączona do analizy ze względu na niezgodność populacji lub brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu.

W odnalezionych analizach ekonomicznych: Villa 2017, Toth 2017, Fonarow 2017, Gandra 2016 jako źródło wykorzystanych wartości użyteczności wskazano publikację Matza 2015. Badanie Matza 2015,

uwzględnione również w modelu dostosowywanym w ramach niniejszej analizy, przeprowadzono na 200 osobach z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii przy użyciu TTO. W badaniu oceniono 6 stanów zdrowotnych dla udaru, ostrego zespołu wieńcowego i niewydolności serca:

- trzy ostre stany zdrowia dotyczą roku, w którym nastąpiło zdarzenie sercowo-naczyniowe. W przypadku opisu ostrego udaru i ACS uwzględniono również: zdarzenie, pobyt w szpitalu, pierwsze 6 miesięcy po wystąpieniu zdarzenia oraz 7 do 12 miesięcy po wystąpieniu zdarzenia. Dla ostrej niewydolności serca w opisie uwzględniono: wcześniejsze zdarzenie przed rokiem wystąpienia ACS, aktualny stan zdrowia i zdarzenie w bieżącym roku;
- trzy przewlekłe stany zdrowia użyto do opisu aktualnego stanu zdrowia osób, które wcześniej doświadczyły zdarzenia sercowo-naczyniowego: przewlekły udar, ACS, i niewydolność serca - wszystkie trzy obejmują wcześniejsze zdarzenie i aktualny stan zdrowia.

Wyniki rozróżniono w zależności od stanu pacjenta (ostry/przewlekły): 1-roczną metodę TTO użyto do oszacowania ostrych stanów zdrowia, a 10-letnią metodę TTO – do stanów przewlekłych.

TABELA 72.
ŚREDNIE WARTOŚCI UŻYTECZNOŚCI RAPORTOWANE W BADANIU MATZA 2015

Stan zdrowia	Ostre stany zdrowia	Przewlekłe stany zdrowia
Udar mózgu	0,327 (0,46)	0,524 (0,38)
Ostry zespół wieńcowy	0,672 (0,34)	0,824 (0,17)
Niewydolność serca	0,602 (0,38)	0,571 (0,32)

W nawiasach podano wartości odchyłeń standardowych

Spis badań wykluczonych z analizy

TABELA 73. BADANIA WYKLUCZONE Z PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO BADAŃ DOTYCZĄCYCH UŻYTECZNOŚCI STANÓW ZDROWIA.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Dinc H. G. Health-related quality of life and perceived health status of Turkish population. Qual Life Res. 2019 Mar 21.	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
2	Batóg P. EQ-5D studies in cardiovascular diseases in eight Central and Eastern European countries: a systematic review of the literature. Kardiologia Pol. 2018;76(5):860-870. doi: 10.5603/KP.a2018.0033. Epub 2018 Jan 19.	Przegląd systematyczny, nie włączono żadnych badań
3	Peña-Longobardo LM. Is quality of life different between diabetic and non-diabetic people? The importance of cardiovascular risks. PLoS One. 2017 Dec 14;12(12):e0189505.	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
4	Blieden Betts M. Differences in utility elicitation methods in cardiovascular disease: a systematic review. J Med Econ. 2018 Jan;21(1):74-84. doi: fdar10.1080/13696998.2017.1379410. Epub 2017 Oct 10.	Przegląd systematyczny, nie włączono żadnych badań
5	Barton GR. Economic Evaluation of Complete Revascularization for Patients with Multivessel Disease Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention.	Niezgodność populacji

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Value Health. 2017 Jun;20(6):745-751. doi: 10.1016/j.jval.2017.02.002. Epub 2017 Mar 22.	
6	Seidl H. The 3-Year Cost-Effectiveness of a Nurse-Based Case Management versus Usual Care for Elderly Patients with Myocardial Infarction: Results from the KORINNA Follow-Up Study. Value Health. 2017 Mar;20(3):441-450. doi: 10.1016/j.jval.2016.10.001. Epub 2016 Dec 1.	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
7	Stevanović J. Multivariate Meta-Analysis of Preference-Based Quality of Life Values in Coronary Heart Disease. PLoS One. 2016 Mar 24;11(3):e0152030. doi: 10.1371/journal.pone.0152030. eCollection 2016.	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
8	Peters M. Change in health status in long-term conditions over a one year period: a cohort survey using patient-reported outcome measures. Health Qual Life Outcomes. 2014 Aug 12;12:123. doi: 10.1186/s12955-014-0123-2.	Dane jedynie dla udaru mózgu, brak danych dla pozostałych stanów zdrowia
9	Little MH. The impact of differences between patient and general population EQ-5D-3L values on the mean tariff scores of different patient groups. Value Health. 2014 Jun;17(4):364-71. doi: 10.1016/j.jval.2014.02.002. Epub 2014 Apr 19.	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
10	Wijeyesundera HC. Conversion of the Seattle Angina Questionnaire into EQ-5D utilities for ischemic heart disease: a systematic review and catalog of the literature. Clinicoecon Outcomes Res. 2014 May 19;6:253-68. doi: 10.2147/CEOR.S63187. eCollection 2014.	Przegląd systematyczny dotyczący mapowania skali SAQ na EQ-5D dla choroby niedokrwiennej serca
11	Lewis EF. Impact of cardiovascular events on change in quality of life and utilities in patients after myocardial infarction: a VALIANT study (valsartan in acute myocardial infarction). JACC Heart Fail. 2014 Apr;2(2):159-65. doi: 10.1016/j.jchf.2013.12.003.	Brak pomiaru użyteczności w różnych punktach czasowych
12	Peters M. The routine collection of patient-reported outcome measures (PROMs) for long-term conditions in primary care: a cohort survey. BMJ Open. 2014 Feb 21;4(2):e003968. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003968.	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
13	Smith DW. A systematic literature review of cardiovascular event utilities. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2013 Dec;13(6):767-90. doi: 10.1586/14737167.2013.841545. Epub 2013 Nov 1.	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
14	Luengo-Fernandez R. Quality of life after TIA and stroke: ten-year results of the Oxford Vascular Study. Neurology. 2013 Oct 29;81(18):1588-95. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a9f45f. Epub 2013 Oct 9.	Dane jedynie dla udaru mózgu, brak danych dla pozostałych stanów zdrowia
15	De Smedt D. Health related quality of life in coronary patients and its association with their cardiovascular risk profile: results from the EUROASPIRE III survey. Int J Cardiol. 2013 Sep 30;168(2):898-903. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.053. Epub 2012 Nov 30.	Brak użyteczności dla stanów określonych w modelu, podano wartości dla poszczególnych domen kwestionariusza EQ-5D
16	Martikainen JA. Health economic consequences of reducing salt intake and replacing saturated fat with polyunsaturated fat in the adult Finnish population: estimates based on the FINRISK and FINDIET studies. Eur J Clin Nutr. 2011 Oct;65(10):1148-55. doi: 10.1038/ejcn.2011.78. Epub 2011 May 18.	Analiza ekonomiczna, nie włączono badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia
17	Dyer MT. A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. Health Qual Life Outcomes. 2010 Jan 28;8:13. doi: 10.1186/1477-7525-8-13.	Przegląd systematyczny, nie włączono żadnych badań
18	Erickson SR. Satisfaction with current health status in patients with a history of acute coronary syndrome. Curr Med Res Opin. 2009 Mar;25(3):683-9. doi: 10.1185/03007990802714473 .	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
19	Borowiak E. Influence of chronic cardiovascular disease and hospitalisation due to this disease on quality of life of community-dwelling elderly. Qual Life Res. 2006 Sep;15(7):1281-9. Epub 2006 Sep 14.	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
20	van Schoor NM. Impact of vertebral deformities, osteoarthritis, and other chronic diseases on quality of life: a population-based study. Osteoporos Int. 2005 Jul;16(7):749-56. Epub 2004 Oct 12.	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
21	Burström K. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Qual Life Res. 2001;10(7):621-35.	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
22	Pockett RD, McEwan P, Ray J, Tran I., Shutler S, Martin S., Yousef Z, Bakhai A. Prospective utility study of patients with multiple cardiovascular events. J Med Econ. 2018 Jun;21(6):616-621. doi: 10.1080/13696998.2018.1454453. Epub 2018 Apr 3	Brak wiarygodnych danych dla udaru mózgu, krótki okres badania (dotyczy danych dla fazy przewlekłej)

ANEKS 3. KOSZTY JEDNOSTKOWE LEKÓW

TABELA 74.
KOSZTY STATYŃ ORAZ EZETYMIUBU UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy, zł	Odpłatność NFZ, zł	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba sprzedanych tabletek 02.2018 – 01.2019	Kwota refundacji 02.2018 – 01.2019 zł
Średnie dawki statyn							
Apo-Atorwa	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990787647	19,71	12,00	30	1679370	635047,51
Apo-Atorwa	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990787609	11,61	6,01	30	5693190	1075417,24
Apo-Atorwa	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990787586	6,41	3,00	30	1797330	169814,01
Atoris	60 tabl.	5909990623471	27,72	24,02	60	7007700	2632719,17
Atoris	90 tabl. (9 blisterów x 10)	5909990623488	43,75	36,02	90	3430650	1297212,71
Atoris	30 tabl.	5909990885374	29,99	24,02	30	1791060	1347222,49
Atoris	30 tabl.	5909990885336	23,66	18,01	30	2196630	1236781,94
Atoris	30 tabl.	5909990885282	9,48	9,01	30	8657190	2436237,43
Atoris	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	590999091914	7,77	6,01	30	52449420	9873452,22
Atoris	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	590999091815	6,52	3,00	30	26064150	2467802,07
Atoris	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	5909990336647	19,01	9,01	90	14165160	1335443,1
Atoris	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	5909990419173	21,39	18,01	90	26330760	4938477,32
Atoris	60 szt.	5909990885299	15,95	18,01	60	7029540	1970657,12
Atoris	60 tabl.	5909991013806	14,77	12,00	60	26310240	4933213,21
Atoris	30 tabl.	5909990623464	14,54	12,00	30	19477035	7328329,97

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy, zł	Odpłatność NFZ, zł	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba sprzedanych tabletek 02.2018 – 01.2019	Kwota refundacji 02.2018 – 01.2019 zł
Atorvagen	28 tabl.	5909991385675	4,43	10,32	28	0	0
Atorvagen	30 tabl.	5909990938995	8,42	12,00	30	2806410	1045120,17
Atorvagen	28 tabl.	5909991385699	2,41	5,61	28	0	0
Atorvagen	30 tabl.	5909990938926	4,59	6,01	30	7951920	1481531,01
Atorvastatin Aurovitas	90 tabl.	5909991321659	7,02	16,39	90	0	0
Atorvastatin Aurovitas	30 tabl.	5909991321611	2,53	5,91	30	0	0
Atorvastatin Bluefish	30 szt.	5909990887286	5,07	11,83	30	5278980	1978019,03
Atorvastatin Bluefish	30 tabl.	5909990887262	1,53	3,00	30	2467860	229366,8
Atorvastatin Bluefish	30 szt.	5909990887279	3,00	6,01	30	9748110	1818472,58
Atorvastatin Bluefish AB	30 tabl.	5909991382896	1,37	3,00	30	0	0
Atorvastatin Bluefish AB	30 tabl.	5909991382926	4,90	11,43	30	12330	4409,19
Atorvastatin Bluefish AB	30 tabl.	5909991382902	2,57	5,99	30	19350	3428,86
Atorvastatin Genoptim	60 tabl.	5909990899951	5,04	11,76	60	152100	26842,71
Atorvastatin Genoptim	30 tabl.	5909990899920	3,69	6,01	30	5997960	1122598,83
Atorvastatin Genoptim	30 tabl.	5909990900459	9,67	22,57	30	563790	421583,95
Atorvastatin Genoptim	90 tabl.	5909990900336	13,93	32,50	90	43590	15413,25
Atorvastatin Genoptim	60 tabl.	5909990900305	9,53	22,25	60	77670	27534,78
Atorvastatin Genoptim	90 tabl.	5909990899975	7,33	17,10	90	85860	15127,36
Atorvastatin Genoptim	30 tabl.	5909990900275	6,83	12,00	30	3392220	1272243,88
Atorvastatin Genoptim	30 tabl.	5909990900053	1,90	3,00	30	1955400	182532,15

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy, zł	Odpłatność NFZ, zł	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba sprzedanych tabletek 02.2018 – 01.2019	Kwota refundacji 02.2018 – 01.2019 zł
Atorvastatinum 123ratio (Atorvastatin Teva Pharma)	30 tabl.	5909990849246	8,30	12,00	30	208050	78238,53
Atorvastatinum 123ratio (Atorvastatin Teva Pharma)	30 tabl.	5909990848904	2,78	3,00	30	292680	27327,37
Atorvastatinum 123ratio (Atorvastatin Teva Pharma)	30 tabl.	5909990849086	4,59	6,01	30	496530	93028,53
Atorvastatin Vitama	30 szt.	5909991200787	2,82	6,01	30	1071930	200491,69
Atorvastatin Vitama	30 szt.	5909991201050	5,04	11,76	30	225900	86495,74
Atorvasterol	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990077939	13,20	6,01	30	33470520	6332957,46
Atorvasterol	30 szt.	5909991041298	12,03	24,02	30	1224180	907721,47
Atorvasterol	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990077847	6,68	3,00	30	8584950	809763,71
Atorvasterol	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990078028	25,65	12,00	30	9864450	3746809,86
Atorvox	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990573530	9,36	6,01	30	8140260	1532602,27
Atorvox	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990573400	5,90	3,00	30	2334840	221339,95
ATORVOX	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990573547	15,90	12,00	30	2163420	815258,97
Attractin	30 tabl. (blist.)	5909990078356	15,67	12,00	30	733080	276774,22
Attractin	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990078141	4,26	3,00	30	1480260	139078,66
Attractin	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990078264	8,22	6,01	30	4022610	757050,14
Atrox	30 szt.	5909991011383	16,83	24,02	30	550680	415737,02
Atrox 10	60 tabl.	5907695215137	3,09	6,01	60	4872870	454489,49

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy, zł	Odpłatność NFZ, zł	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba sprzedanych tabletek 02.2018 – 01.2019	Kwota refundacji 02.2018 – 01.2019 zł
Atrox 10	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909991124618	6,34	3,00	30	5152710	487155,26
Atrox 10	90 szt.	5907695215359	4,02	9,01	90	762180	70199,7
Atrox 20	60 tabl.	5907695215144	5,40	12,00	60	16863190	3151813,33
Atrox 20	90 szt.	5907695215366	7,38	17,23	90	2545830	470908,58
Atrox 20	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909991124717	8,97	6,01	30	15726710	2964565,06
Atrox 40	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909991124816	17,19	12,00	30	5302620	2003853,03
Atrox 40	90 szt.	5907695215373	14,04	32,75	90	746550	271011,47
Atrox 40	60 tabl.	5907695215151	9,90	23,11	60	5402640	2024808,78
Corator	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909991151119	12,84	12,00	30	1236990	465364,17
Corator	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909991150914	5,78	3,00	30	1583460	148967,9
Corator	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909991151010	9,06	6,01	30	5047170	948881,63
Lambrinex	30 tabl.	5909990905508	3,40	3,00	30	3110760	290394,37
Lambrinex	60 tabl.	5909990905539	2,90	6,01	60	192660	17782,71
Lambrinex	90 tabl.	5909990905676	7,40	17,26	90	672660	124521,11
Lambrinex	60 tabl.	5909990905652	5,11	11,91	60	1245720	231337,74
Lambrinex	90 tabl.	5909990905553	4,09	9,01	90	193950	17875,65
Lambrinex	30 tabl.	5909990905782	8,40	12,00	30	5132790	1925856,89
Lambrinex	30 tabl.	5909990905638	4,59	6,01	30	10861500	2031054,73
Lambrinex	60 tabl.	5909990905805	9,62	22,45	60	453180	167621,39
Lambrinex	90 tabl.	5909990905867	14,07	32,82	90	260730	94830,87

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy, zł	Odpłatność NFZ, zł	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba sprzedanych tabletek 02.2018 – 01.2019	Kwota refundacji 02.2018 – 01.2019 zł
Larus	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990078707	3,40	6,01	30	2055180	383853,93
Olvastim	30 tabl.	5909991345969	1,37	3,00	30	0	0
Olvastim	30 tabl.	5909991346379	4,90	11,43	30	0	0
Olvastim	30 tabl.	5909991346195	2,57	5,99	30	0	0
Storvas CRT (Atovastatin Ranbaxy)	30 szt.	5909991042134	9,50	12,00	30	1043910	389866,75
Storvas CRT (Atovastatin Ranbaxy)	30 szt.	5909991042097	2,66	3,00	30	3054120	284673,56
Storvas CRT (Atovastatin Ranbaxy)	30 szt.	5909991042103	5,03	6,01	30	5967990	1114536,84
Storvas CRT (Atovastatin Ranbaxy)	30 szt.	5909991042141	16,83	24,02	30	57690	43347,65
Torvacard	30 tabl.	5909990957071	23,93	24,02	30	234870	176865,76
TORVACARD 10	30 tabl. (3 blist. al. po 10 szt.)	5909990338290	6,35	3,00	30	3704850	348323,69
TORVACARD 20	30 tabl. (3 blist. al. po 10 szt.)	5909990338368	8,00	6,01	30	17939550	3370598,69
TORVACARD 40	30 tabl. (3 blist. al. po 10 szt.)	5909990338436	12,55	12,00	30	6239610	2346412,21
TORVACARD 40	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	5909990338443	34,30	36,02	90	1098600	413871,13
Torvalipin	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990053179	5,90	3,00	30	3703440	348252,44
Torvalipin	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990053278	12,39	12,00	30	3183993	1197912,59
Torvalipin	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990053230	8,22	6,01	30	13505070	2537251,07

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy, zł	Odpłatność NFZ, zł	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba sprzedanych tabletek 02.2018 – 01.2019	Kwota refundacji 02.2018 – 01.2019 zł
Tulip	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	5909990998937	22,76	18,01	90	14755380	2771753
Tulip	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990998920	15,90	12,00	60	19612440	3687312,33
Tulip	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990998913	9,36	6,01	30	19693896	3722687,65
Tulip	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	5909990998838	18,78	9,01	90	5151600	485958,38
Tulip	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990998821	12,99	6,01	60	5857500	552744,13
Tulip	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990998814	6,57	3,00	30	6735720	636900,21
Tulip 40 mg	60 tabl.	5909990810178	11,46	24,02	60	3176290	1187378,84
Tulip 40 mg	90 tabl.	5909990810185	15,94	36,02	90	3096560	1158804,4
Tulip 40 mg	30 tabl.	5909990810161	9,33	12,00	30	6080820	2279389,15
Tulip 80 mg	30 szt.	5909990810208	27,72	24,02	30	412410	310855,02
Liprox	28 tabl.	5909990842315	11,97	2,49	28	728308	62752,82
Lovasterol	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990422159	13,22	2,49	28	660688	57681,45
Lovastin	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990756629	11,18	2,49	28	98364	8226,65
Rosutrox	56 szt.	5909991085773	9,14	21,31	56	2306920	859389,91
Rosutrox	56 szt.	5909991085698	4,87	11,21	56	3287312	612051,93
Rosutrox	28 szt.	5909991085599	1,43	2,80	28	2401056	223911,31
Rosutrox	56 szt.	5909991085636	2,78	5,61	56	1777020	165256,81
Rosutrox	56 szt.	5909991085865	17,39	40,57	56	496636	360615,08
Astrium	30 tabl.	5909991264857	1,37	3,00	30	147630	14052,13
Astrium	30 tabl.	5909991264925	2,57	5,99	30	159300	30366,62

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy, zł	Odpłatność NFZ, zł	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba sprzedanych tabletek 02.2018 – 01.2019	Kwota refundacji 02.2018 – 01.2019 zł
Astrum	28 tabl.	5909991264918	2,41	5,61	28	1777804	332456,15
Astrum	28 tabl.	5909991264840	1,27	2,80	28	244916	23336,96
Astrum	28 tabl.	5909991264994	4,61	10,74	28	821968	313706,08
Astrum	30 tabl.	5909991265007	4,90	11,43	30	179220	68346,08
Astrum	28 tabl.	5909991265076	8,70	20,29	28	115416	83510,2
Astrum	30 tabl.	5909991265083	9,27	21,62	30	40860	29339,22
Crosovo	28 szt.	5909991021375	8,98	20,94	28	717472	530983,66
Crosovo	28 szt.	5909991021184	2,69	5,61	28	6268920	1168246,58
Crosovo	28 szt.	5909991021337	4,85	11,21	28	4222330	1575158,54
Ridlip	28 szt.	5909991000158	9,18	11,21	28	5415704	2025582,07
Ridlip	28 szt.	5909991000141	5,12	5,61	28	10067694	1878663,71
Ridlip	28 szt.	5909991000103	3,35	2,80	28	5524512	515346,74
Ridlip	28 szt.	5909991000165	9,12	21,28	28	1844892	1385660,33
Romazic	30 szt.	5909990919673	9,64	22,49	30	1530840	1131967,49
Romazic	30 szt.	5909990919604	2,86	6,01	30	20575050	3826072,84
Romazic	30 szt.	5909990919574	1,52	3,00	30	15021300	1396047,53
Romazic	30 szt.	5909990919659	5,14	11,99	30	20308560	7575347,19
Rosugen	28 szt.	5909990922406	8,70	20,29	28	70084	50731,1
Rosugen	28 szt.	5909990921805	1,27	2,80	28	193368	17865,79
Rosugen	28 szt.	5909990922185	4,61	10,74	28	392532	146090,49

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy, zł	Odpłatność NFZ, zł	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba sprzedanych tabletek 02.2018 – 01.2019	Kwota refundacji 02.2018 – 01.2019 zł
Rosugen	28 szt.	5909990921997	2,41	5,61	28	493808	91492,05
Rosutrox	28 tabl.	5909991085841	9,14	21,31	28	840112	629290,54
Rosutrox	28 tabl.	5909991085759	4,87	11,21	28	3969532	1482089,62
Rosutrox	28 tabl.	5909991085674	2,78	5,61	28	4885020	910748,49
Roswera	56 szt.	5909990895403	14,84	16,81	56	9054836	2540558,53
Roswera	90 tabl.	5909990895892	27,07	63,17	90	1379340	974972,07
Roswera	90 tabl.	5909990895724	20,65	48,17	90	2160630	1158243,69
Roswera	90 tabl.	5909990895588	14,20	33,12	90	6181526	2256284,4
Roswera	90 tabl.	5909990895458	10,83	25,28	90	4070790	1123445,51
Roswera	90 tabl.	5909990895304	7,46	17,42	90	10531708	1951709,59
Roswera	90 tabl.	5909990895182	4,15	9,01	90	8102310	749152,65
Roswera	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990895106	1,95	2,80	28	25223576	2374090,1
Roswera	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990895533	6,85	11,21	28	18867492	7079769,5
Roswera	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990895786	12,02	22,41	28	3698212	2776657,63
Roswera	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990895380	5,42	8,41	28	8779736	2470072,26
Roswera	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990895663	9,53	16,81	28	5752628	3236060,62
Roswera	56 szt.	5909990895687	27,39	33,62	56	3202976	1799700,44
Roswera	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990895250	3,77	5,61	28	32016484	6018019,83
Suwardio	84 tabl.	5909990792061	24,46	57,08	84	0	0
Suwardio	28 szt.	5909990791873	4,82	11,21	28	18137924	6776297,11

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy, zł	Odpłatność NFZ, zł	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba sprzedanych tabletek 02.2018 – 01.2019	Kwota refundacji 02.2018 – 01.2019 zł
Suwardio	28 szt.	5909990791743	2,76	5,61	28	27843424	5192294,33
Suwardio	28 szt.	5909990792009	9,03	21,08	28	1074080	795936,92
Suwardio	84 tabl.	5909990791927	12,85	29,98	84	0	0
Suwardio	28 szt.	5909990791606	1,40	2,80	28	2658712	246397,41
Suwardio	84 tabl.	5909990791781	6,77	15,80	84	84	24,04
Zahron	28 szt.	5909990802623	2,70	5,61	28	22802696	4255170,53
Zahron	56 szt.	5909990802777	17,09	39,87	56	1869672	1338093,62
Zahron	28 tabl.	5909990802685	6,22	11,21	28	22463672	8410766,52
Zahron	56 szt.	5909991334086	13,20	30,79	56	763056	416599,58
Zahron	56 szt.	5909990802708	8,98	20,96	56	11102392	4098809,96
Zahron	56 szt.	5909990802647	4,80	11,21	56	10473624	1946240,72
Zahron	28 szt.	5909991333959	3,83	8,41	28	962360	267854,65
Zahron	56 szt.	5909991333973	6,95	16,21	56	995904	276598,98
Zahron	28 szt.	5909991334062	6,95	16,21	28	974344	543480,74
Zahron	28 tabl.	5909990802753	8,98	20,96	28	6587420	4891007,05
Zahron	28 szt.	5909990802562	1,41	2,80	28	12376420	1154600,09
Zahron	56 szt.	5909990802586	2,70	5,61	56	4876704	452211,2
Zaranta	56 tabl.	5997001369333	6,94	16,19	56	70336	18802,62
Zaranta	28 tabl. (4 blistr. po 7)	5909990777839	5,88	11,21	28	10569552	3954196,12
Zaranta	90 tabl.	5909991347109	20,45	47,71	90	180900	96051,39

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy, zł	Odpłatność NFZ, zł	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba sprzedanych tabletek 02.2018 – 01.2019	Kwota refundacji 02.2018 – 01.2019 zł
Zaranta	90 tabl.	5909991347079	10,74	25,05	90	297630	81212,2
Zaranta	28 tabl (4 blistr. po 7)	5909990777785	3,27	5,61	28	20937672	3907035,43
Zaranta	56 tabl.	5997001369340	13,17	30,74	56	58352	31176,78
Apo-Simva 10	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990618279	5,33	2,00	30	1300410	81751,75
Apo-Simva 20	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990618286	9,52	4,00	30	4484520	566919,88
Apo-Simva 40	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990618293	14,69	8,01	30	402150	101846,55
Simcovas	28 tabl. (2 blist. x 14)	5909990649655	8,16	7,47	28	582288	145789,77
Simcovas	30 szt.	5909991048495	2,42	5,66	30	869160	165444,05
Simcovas	30 szt.	5909991048488	1,27	2,95	30	4282080	423540,58
Simcovas	28 tabl. (2 blist. x 14)	5909990649532	4,22	3,74	28	3754800	468901,43
Simorion	28 tabl. (blister)	5909990793853	2,73	1,87	28	1036448	64890,71
Simorion	98 tabl.	5909990794157	10,52	13,08	98	139328	17310,84
Simorion	28 tabl.	5909990794140	4,11	3,74	28	2130632	266132,51
Simorion	28 tabl.	5909990794089	6,79	7,47	28	299768	74656,96
SIMRATIO 10	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909991019723	4,88	1,87	28	385644	24349,41
SIMRATIO 20	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909991019822	9,21	3,74	28	1324400	169078,66
SIMRATIO 40	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909991019945	18,13	7,47	28	100744	26133,91
SIMVACARD 10	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990940110	4,48	1,87	28	3103912	195386,25
SIMVACARD 20	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990940219	8,31	3,74	28	13765724	1746751,35
SIMVACARD 40	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990940318	16,30	7,47	28	1884246	480782,09

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy, zł	Odpłatność NFZ, zł	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba sprzedanych tabletek 02.2018 – 01.2019	Kwota refundacji 02.2018 – 01.2019 zł
Simvachol	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990941025	2,67	1,87	28	1123472	70275,29
Simvachol	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990941124	5,37	3,74	28	2717596	340612,15
Simvachol	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990941223	10,42	7,47	28	177632	44778,22
SIMVACOR	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990336623	4,41	2,00	30	665430	41798,64
SIMVACOR	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990336630	8,95	4,00	30	1289940	163132,24
Simvagama 20	30 tabl.	5909991146115	6,24	4,00	30	297090	37251,64
Simvagen 20	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990743650	3,21	3,74	28	10682000	1332124,45
Simvagen 40	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990743667	6,11	7,47	28	1669416	416598,35
SimvaHEXAL 10	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990623273	4,76	2,00	30	520020	32723,44
SimvaHEXAL 20	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990623297	9,52	4,00	30	2133120	272655,91
SimvaHEXAL 40	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990623334	16,06	8,01	30	493380	124782,74
Simvastatin Aurovitas	28 szt.	5909990731671	2,10	4,90	28	0	0
Simvastatin Aurovitas	28 szt.	5909990731565	1,10	2,55	28	0	0
Simvastatin Bluefish	30 tabl.	5909990723829	2,50	4,00	30	1305630	162761,48
Simvastatin Bluefish	28 tabl.	5909990724031	4,52	7,47	28	1046444	261563,59
Simvastatin Bluefish	28 tabl.	5909990723812	2,41	3,74	28	4888016	610548,5
Simvastatin Bluefish	28 tabl.	5909990723591	2,11	1,87	28	93352	5683,63
Simvastatin Genoptim	28 szt. (2 blist. po 14szt.)	5907553016029	4,52	7,47	28	508732	127426,86
Simvastatin Genoptim	28 szt. (2 blist. po 14szt.)	5907553016012	2,86	3,74	28	2262400	283139,22
Simvastatinum Accord	30 szt.	5909990706549	1,20	2,79	30	316230	29595,9

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy, zł	Odpłatność NFZ, zł	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba sprzedanych tabletek 02.2018 – 01.2019	Kwota refundacji 02.2018 – 01.2019 zł
Simvastatinum Accord	100 szt.	5909990706594	3,58	8,35	100	9800	822,86
Simvastatinum Accord	30 szt.	5909990706402	0,59	1,39	30	122910	5729,63
Simvastatinum Accord	100 szt.	5909990706464	1,93	4,51	100	9800	443,92
Simvastatinum Accord	28 szt.	5909990706396	0,58	1,34	28	151732	7545,75
Simvastatinum Accord	28 szt.	5909990706532	1,16	2,71	28	699412	68344,4
Simvastatinum Accord	28 szt.	5909990706631	2,24	5,21	28	101108	18977,04
Simvastatinum Accord	30 szt.	5909990706648	2,29	5,33	30	215760	38605,63
Simvastatinum Accord	100 szt.	5909990706693	6,58	15,36	100	9600	1501,1
Simvastaterol	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990927715	10,25	3,74	28	29844108	3828724,71
Simvastaterol	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990927616	5,17	1,87	28	5945352	378010,16
Simvastaterol	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990927838	18,58	7,47	28	2598232	665961,76
Sistat	28 szt.	5909991261184	1,11	2,60	28	4190704	391040,8
Sistat	28 szt.	5909991261139	0,55	1,29	28	743344	34363,4
Sistat	28 szt.	5909991261238	2,13	4,98	28	383376	68615,54
Vasilip	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990982714	14,16	7,47	28	1346856	338853,35
Vasilip	28 tabl.	5909990914012	4,37	1,87	28	3247804	205507,02
Vasilip	28 tabl.	5909990914111	9,66	3,74	28	7923468	1013984,9
Vastan	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909991073213	8,64	3,74	28	8015700	1008074,05
Vastan	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909991073114	4,03	1,87	28	3402756	213448,69
Ximve	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990935215	9,64	4,00	30	4083660	511548,95

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy, zł	Odpłatność NFZ, zł	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba sprzedanych tabletek 02.2018 – 01.2019	Kwota refundacji 02.2018 – 01.2019 zł
Ximve	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990935314	15,04	8,01	30	740370	186351,63
Ximve	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990935116	4,86	2,00	30	1124790	70783,21
Ximve	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990055722	8,98	3,74	28	2445492	307151,82
ZOCOR 10	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990365913	4,60	1,87	28	4931528	342746,28
ZOCOR 20	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990366026	9,20	3,74	28	21598276	2965541,86
ZOCOR 40	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990769124	18,11	7,47	28	4059188	1080976,76
Ezetymib							
Ezebron	28 tabl.	5909991347161	10,53	19,70	28	643020	452410,50
Ezen	28 szt.	5909991096229	8,45	19,70	28	719600	506290,00
Ezetimibe Mylan	28 szt.	5909991189822	11,10	19,70	28	48496	34120,40
Ezoleta	30 szt.	5909991311407	9,00	21,00	30	571170	399819,00
Ezolip	30 tabl.	5909991304416	8,94	20,85	30	15330	10654,35
Mizetib	28 tabl.	5903060613973	15,63	19,70	28	166516	117155,90
Symezet	30 szt.	5909991347529	15,60	21,11	30	70050	49291,85

TABELA 75.
DZIENNE KOSZTY FARMAKOTERAPII PACJENTÓW Z CVE W RAMACH OPIEKI STANDARDOWEJ UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy, zł	Odpłatność NFZ, zł	LDD	Liczba sprzedanych LDD 12.2017 – 11.2018	Kwota refundacji 12.2017 – 11.2018
Tiklopidyna							

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy, zł	Odpłatność NFZ, zł	LDD	Liczba sprzedanych LDD 12.2017 – 11.2018	Kwota refundacji 12.2017 – 11.2018
Aclostin	20 tabl. (1 blist. a 20 szt.)	5909990667116	4,95	7,85	10	142660	113 639,16
Aclostin	60 tabl. (3 blist. po 20 szt.)	5909990334971	11,35	23,56	30	2159960	1 717 918,27
Apo-Clodin	60 tabl. (butel.)	5909990646616	10,10	23,56	30	607920	484 388,84
Apo-Clodin	30 tabl. (butel.)	5909990938315	5,99	11,78	15	94470	75 307,71
Ifapidin	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990694853	4,55	7,85	10	17700	14 065,30
Ifapidin	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990694846	11,68	23,56	30	385470	307 344,59
Inne leki przeciwaritmiczne							
Polfenon	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990034123	3,20	4,52	20	24767855	11 307 666,86
Bixebra	56 szt.	5909991286927	14,98	152,44	42	72716	428 585,21
Bixebra	56 szt.	5909991286613	13,92	100,56	28	160720	938 143,23
Ivabradine Anpharm	56 szt.	5909991264734	3,20	148,30	42	8820	46 972,85
Ivabradine Anpharm	56 szt.	5909991264710	3,20	100,56	28	29344	158 926,28
Procoralan	56 tabl.	5909990340477	153,40	152,44	42	491316	5 201 873,15
Procoralan	56 tabl.	5909990340439	105,94	100,56	28	1413029,333	14 934 524,34
Raenom	56 tabl.	5909991307370	3,20	137,97		0,00	0,00
Raenom	56 tabl.	5909991307349	3,20	93,76		0,00	0,00
Nitraty							
Sustonit	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990183036	4,16	0,60	39	1508013	28 079,88
Nitromint	11 g (200 daw.)	5909991223649	3,41	14,22	32	4639936	2 077 526,50
Nitromint	11 g (200 daw.)	5909990156825	3,41	14,22	32	3618208	1 620 823,68

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy, zł	Odpłatność NFZ, zł	LDD	Liczba sprzedanych LDD 12.2017 – 11.2018	Kwota refundacji 12.2017 – 11.2018
Effox long 50	30 tabl.	5909990368624	4,41	7,35	37,5	27190575	5 602 494,47
Effox long 75	30 tabl.	5909990452118	6,00	11,02	56,25	4546743,75	906 166,37
Mono Mack Depot	28 tabl.	5909990669028	11,12	13,71	70	7244195	1 507 344,72
Mono Mack Depot	14 tabl.	5909990669011	5,83	6,86	35	258685	54 145,59
Mononit 10	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990010516	4,20	1,34	15	1564740	159 695,21
Mononit 100 retard	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909991011727	8,00	14,19	75	6186300	1 190 442,12
Mononit 20	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990010622	4,38	5,88	30	3342570	690 441,35
Mononit 40	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990010714	3,77	5,88	30	1291530	266 691,17
Mononit 60 retard	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909991011529	6,74	8,82	45	18683865	3 853 250,34
Klopidogrel							
Agregex	28 szt.	5909991298319	6,59	15,36	28	6608	3 627,32
Agregex	28 szt.	5909991251949	7,08	16,52	28	96740	57 599,67
Agregex	28 szt.	5909991318543	6,46	15,06	28	168	90,42
Agregex	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990754748	7,68	17,91	28	1579648	1 020 820,13
Agregex	28 szt.	5909991271602	6,52	15,20	28	1148	623,61
AREPLEX	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909991167011	15,83	17,91	28	11367566	7 360 319,76
Clopidix	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990625826	7,68	17,91	28	2513448	1 622 498,41
Clopidogrel Apotex	28 tabl. (PVC/PE/PVDC/Alu)	5909990774401	7,79	17,91	28	435596	281 955,41
Clopidogrel Bluefish (Clopinovo 75 mg x 28 tabletek)	28 tabl.	5909990768141	6,25	14,57	28	96964	50 559,29

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność świadczeniobiorcy, zł	Odpłatność NFZ, zł	LDD	Liczba sprzedanych LDD 12.2017 – 11.2018	Kwota refundacji 12.2017 – 11.2018
Clopidogrel Genoptim (TROGRAN)	28 tabl.	5909990762194	6,58	15,35	28	596932	328 747,35
Clopidogrel KRKA	28 szt.	5909991029388	7,06	16,48	28	122668	74 531,95
GREPID	28 tabl. (PVC/PVDC/alu)	5909990727667	6,59	15,38	28	174608	96 242,18
Pegorel	28 tabl.	5909990793730	6,60	15,41	28	947464	523 887,88
Plavocorin	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990762729	8,24	17,91	28	453824	293 476,48
Vixam	30 tabl.	5909990866533	9,10	19,19	30	270	172,98
Zylit	28 tabl. (blist. OPA/AL/PVC)	5909991109219	7,10	16,55	28	751072	485 912,69
Zylit	28 szt.	5901878600475	6,23	14,54	28	1232	646,43

TABELA 76.
DZIENNY KOSZT TERAPII KWASEM ACETYLOSALICYLOWYM

Preparat	Nazwa, postać i dawka leku	Cena za opakowanie [zł]	Cena za 1 tabletkę [zł]
Abrea	tabletki dojelitowe; 75 mg;	8,48	0,09
Acard	tabletki dojelitowe; 75 mg; 120 tabl.	25,11	0,21
Acard	tabletki dojelitowe; 75 mg; 30 tabl.	8,28	0,28
Acard	tabletki dojelitowe; 75 mg; 60 tabl.	12,48	0,21
Acard 150 mg	tabletki dojelitowe; 150 mg; 30 tabl.	11,15	0,37
Acard 150 mg	tabletki dojelitowe; 150 mg; 60 tabl.	19,43	0,32
Acesan	tabletki 30 mg 63 tabl.	9,72	0,15

Preparat	Nazwa, postać i dawka leku	Cena za opakowanie [zł]	Cena za 1 tabletkę [zł]
Acesan	tabletki 50 mg 63 tabl.	9,72	0,15
Acesan	tabletki 75 mg 63 tabl.	9,72	0,15
Anacard medica protect	tabletki dojelitowe 75 mg 60 tabl.	8,30	0,14
Aspirin Cardio	tabletki powlekane 100 mg 28 tabl.	10,02	0,36
Cardiopirin	tabletki dojelitowe 75 mg 60 tabl.	2,00	0,03
Encopirin Cardio 81	tabletki dojelitowe 81 mg 100 tabl.	16,77	0,17
Hascopiryn cardio	tabletki dojelitowe 75 mg 60 tabl.	6,80	0,11
Lecardi	tabletki dojelitowe 75 mg 60 tabl.	12,42	0,21
Polocard	tabletki dojelitowe 150 mg 120 tabl.	33,90	0,28
Polocard	tabletki dojelitowe 150 mg 30 tabl.	10,83	0,36
Polocard	tabletki dojelitowe 150 mg 60 tabl.	18,90	0,32
Polocard	tabletki dojelitowe 75 mg 120 tabl.	18,50	0,15
Polocard	tabletki dojelitowe 75 mg 30 tabl.	7,18	0,24
Polocard	tabletki dojelitowe 75 mg 60 tabl.	10,50	0,18
Proficar	tabletki dojelitowe 75 mg 60 tabl.	5,99	0,10

ANEKS 4. WYNIKI ANALIZY DLA ŁĄCZNEJ POPULACJI DOCELOWEJ

Wyniki kliniczne

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

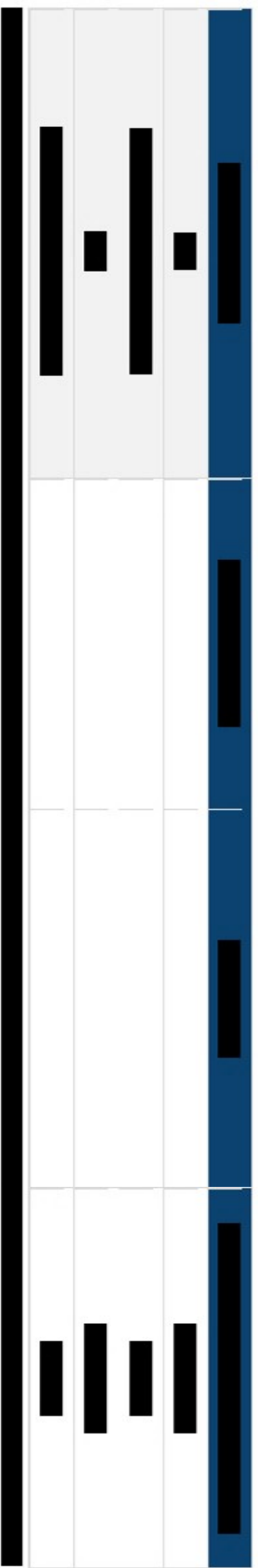
Wyniki kosztowe

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

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

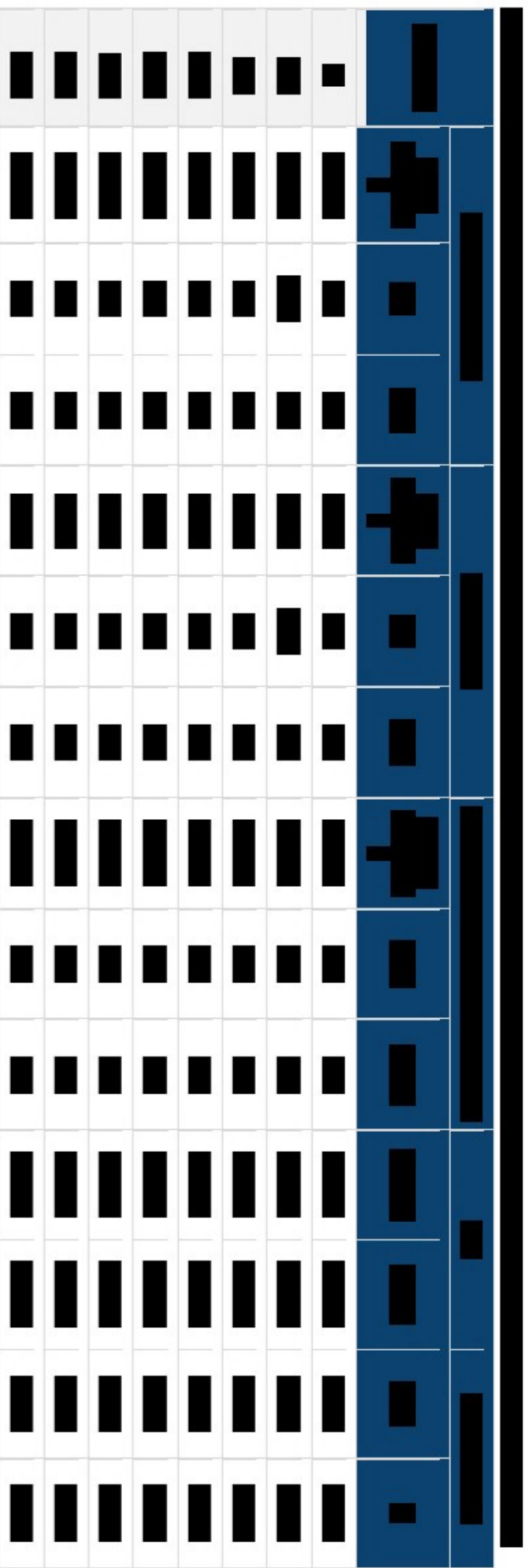
ICUR i cena progowa

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



Deterministyczna analiza wrażliwości

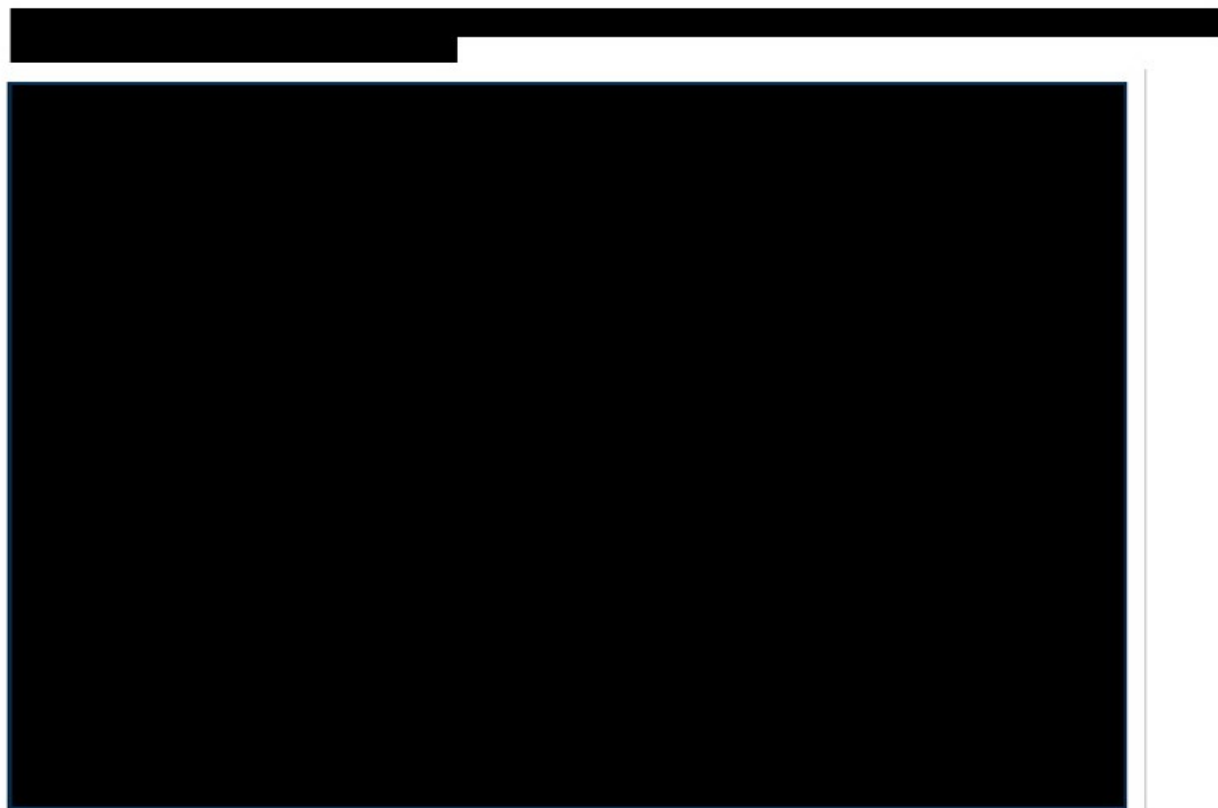
Wyniki z uwzględnieniem RSS

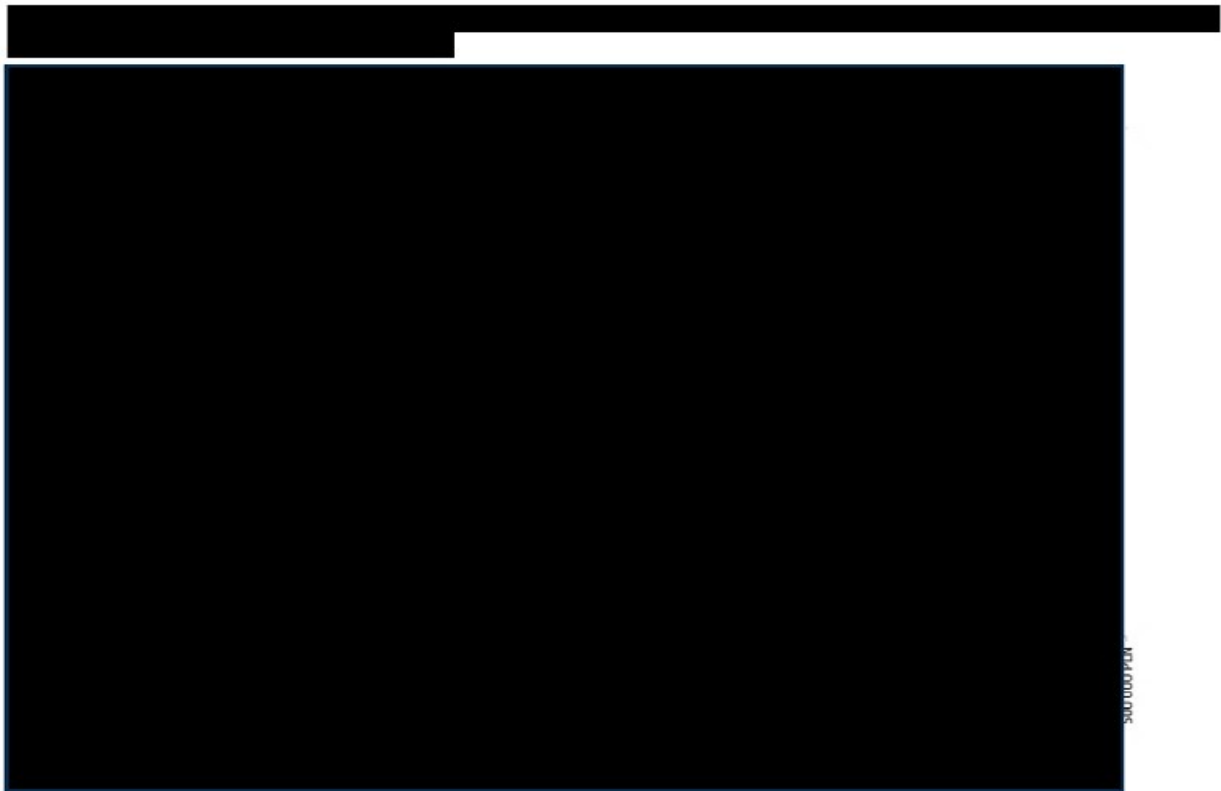


Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Wyniki z uwzględnieniem RSS

QALY

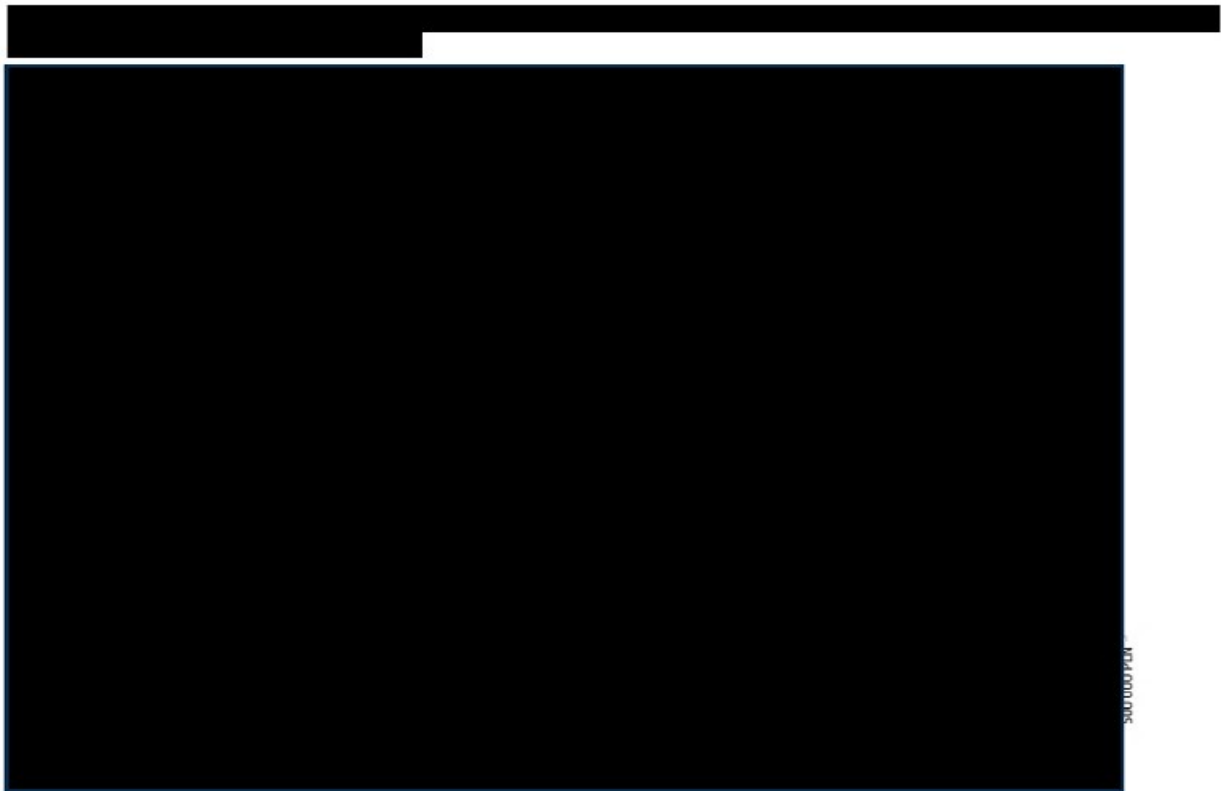




50101001.005

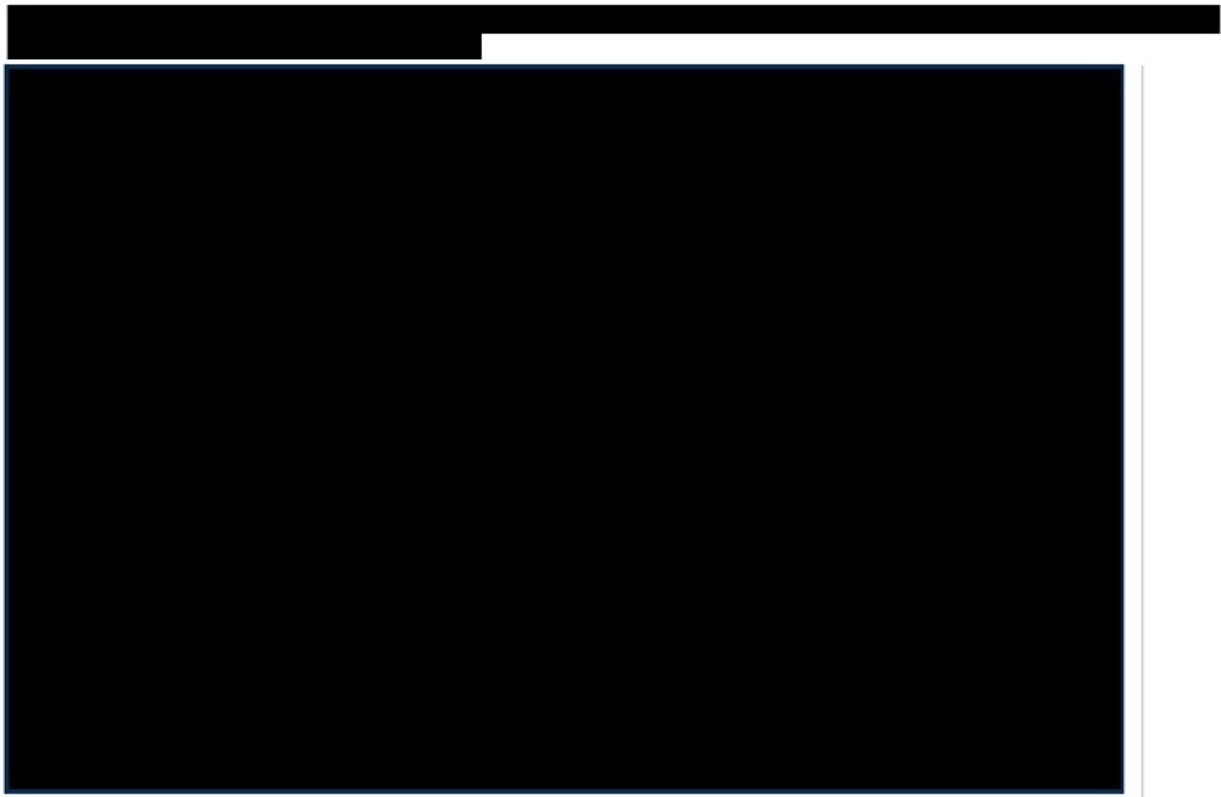
LY

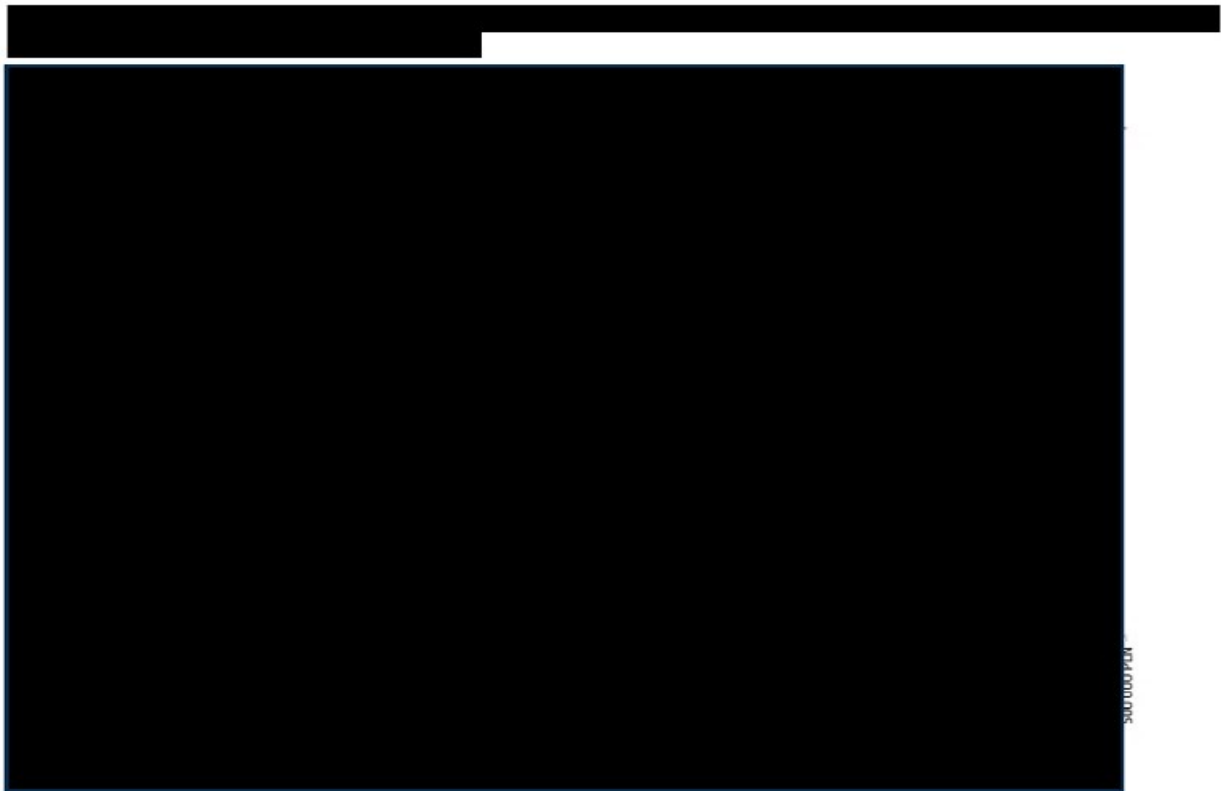




Wyniki bez uwzględnienia RSS

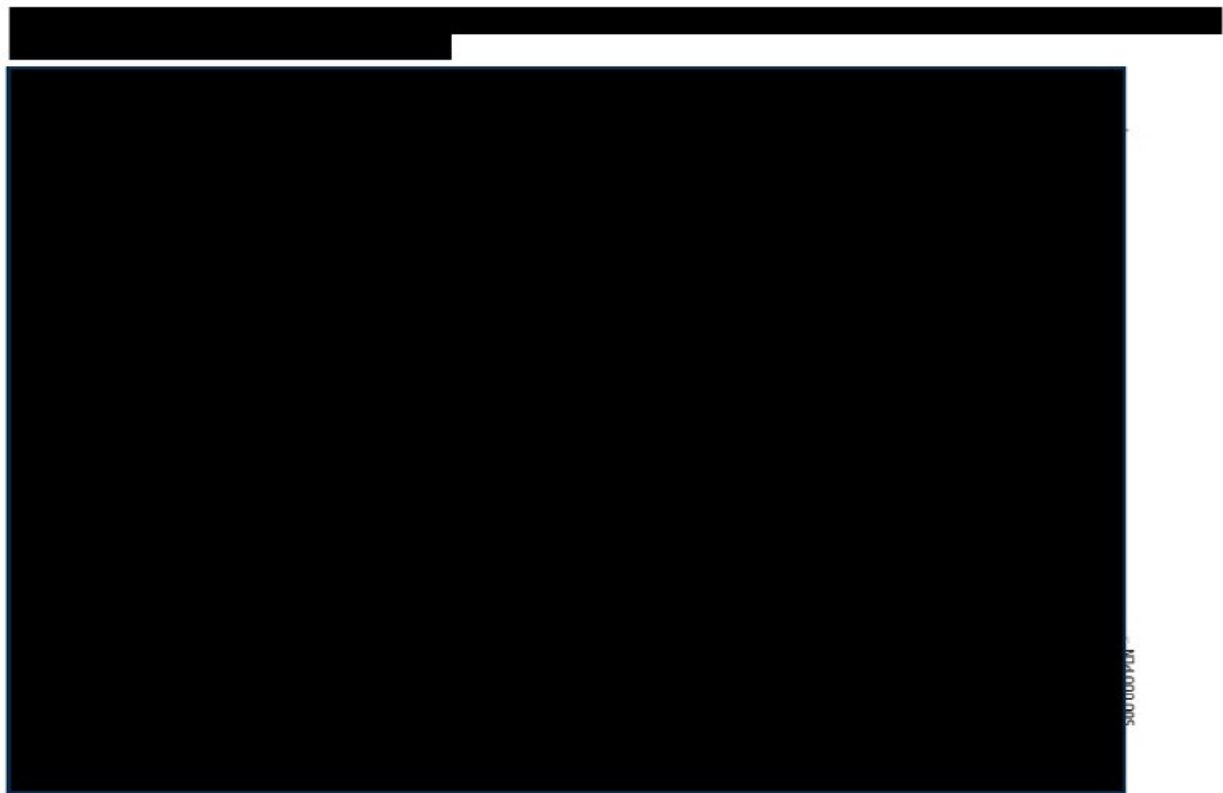
QALY





LY





K041000.D05

ANEKS 5. WYNIKI ANALIZY W ZAKRESIE CEN PROGOWYCH DLA NOWEGO PROGU OPŁACALNOŚCI

W odpowiedzi na prośbę AOTMiT dotyczącą przedstawienia wyników analizy ekonomicznej w zakresie cen progowych EWO dla progów opłacalności wynoszącego 147 024 zł/QALY (na podstawie Komunikatu Prezesa AOTMiT z dnia 4 listopada 2019 r.), w poniższej tabeli zestawiono odpowiednie wyniki.

TABELA 82. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ W ZAKRESIE CEN PROGOWYCH (PRÓG OPŁACALNOŚCI: 147 024 ZŁ/QALY): EWO+MTD STA+EZE VS MTD STA+EZE – ANALIZA Z PERSPEKTYWY NFZ (ZŁ)

Scenariusz	Populacja 1				Populacja 2				Populacja łączna			
	Z RSS		Bez RSS		Z RSS		Bez RSS		Z RSS		Bez RSS	
	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY
BC	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 3a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 3b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 3c	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 4a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 4b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 6a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 6b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 8a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Populacja 1				Populacja 2				Populacja łączna			
	Z RSS		Bez RSS		Z RSS		Bez RSS		Z RSS		Bez RSS	
	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY
SA 8b	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
SA 9	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
SA 10	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

a) cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto za opakowanie EWO zawierające 1 wstrzykiwacz 140 mg; dla opakowania EWO zawierającego 2 wstrzykiwacze 140 mg cena progowa 2-krotnie wyższa niż dla opakowania EWO zawierającego 1 wstrzykiwacz 140 mg; BC – analiza podstawowa

ANEKS 6. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI MZ

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	7.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	7.2	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	11	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	7	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	7	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	7	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	Nie dotyczy	Nie dotyczy
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	7	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	Tabela 3 - Tabela 42	tak; parametry skuteczności przedstawiono oddzielnie w różnych tabelach ze względu na ich zróżnicowanie
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	3, 4, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 6.10	tak	
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony	

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	7	tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	7	tak
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	6.10, 7	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	11	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	6.12.1	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	6.12.1	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	7.1	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
10	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	7	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	7	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	11	tak
	Ogólne adnotacje		
	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
13	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	w tekście	

BC – analiza podstawowa; DSA – deterministyczna analiza wrażliwości; PSA – probabilistyczna analiza wrażliwości.

Spis tabel

Tabela 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.	19
.....	29
.....	35
.....	36
.....	37
.....	37
.....	39
.....	39
.....	40
Tabela 10. redukcja LDL-C na skutek dodania EWO do terapii standardowej	41
.....	43
.....	46
.....	48
.....	48
.....	50
.....	50
.....	51
Tabela 18. Koszt podania ewolokumabu	52
Tabela 19. Koszt podania ewolokumabu uwzględniony w modelu	52
.....	53
Tabela 21. Roczne koszty statyn oraz ezetymibu	54
Tabela 22. Koszt podania statyn i ezetymibu.....	55
Tabela 23. Zalecenia dotyczące monitorowania stężenia lipidów i enzymów u pacjentów poddanych leczeniu hipolipemizującemu	55
Tabela 24. Koszt monitorowania terapii statynami i ezetymibem	56
.....	57
.....	58
.....	58
.....	59
.....	59
.....	60
.....	61
.....	62
.....	63
.....	63
.....	64
.....	65
.....	65
.....	66
.....	67
.....	67
.....	68
.....	68

Tabela 43. Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych.....	73
Tabela 44. [REDAKTOWANE].....	74
[REDAKTOWANE].....	74
[REDAKTOWANE].....	75
Tabela 47. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	77
Tabela 48. Rozkłady przyjęte w probabilistycznej analizie wrażliwości.....	78
[REDAKTOWANE].....	81
[REDAKTOWANE].....	81
[REDAKTOWANE].....	83
[REDAKTOWANE].....	84
[REDAKTOWANE].....	84
[REDAKTOWANE].....	85
[REDAKTOWANE].....	87
[REDAKTOWANE].....	89
[REDAKTOWANE].....	90
[REDAKTOWANE].....	92
[REDAKTOWANE].....	116
Tabela 60. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy MEDLINE (<i>PubMed</i>); dane na dzień 21.03.2019 r.	118
Tabela 61. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 21.03.2019 r.	119
Tabela 62. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 21.03.2019 r.	119
Tabela 63. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 21.03.2019 r.	120
Tabela 64. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 21.03.2019 r.	120
Tabela 65. Analizy ekonomiczne włączone do analizy na podstawie przeglądu systematycznego.....	122
Tabela 66. ANALIZY EKONOMICZNE WŁĄCZONE DO ANALIZY NA PODSTAWIE PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO dane dodatkowe.....	123
Tabela 67. ANALIZY EKONOMICZNE WŁĄCZONE DO ANALIZY NA PODSTAWIE PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO – wybrane efekty zdrowotne.....	124
Tabela 68. Analizy ekonomiczne wykluczone z analizy na podstawie przeglądu systematycznego.....	126
Tabela 69. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (<i>PubMed</i>) do dnia 14.04.2019 r.....	128
Tabela 70. Wartości użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Ara 2010.....	131
Tabela 71. Wartości użyteczności stanów zdrowia raportowane w publikacji Pocket 2018.....	132
Tabela 72. Średnie wartości użyteczności raportowane w badaniu Matza 2015.....	133
Tabela 73. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	133
Tabela 74. Koszty statyn oraz ezetymibu uwzględnione w analizie.....	136
Tabela 75. Dzielne koszty farmakoterapii pacjentów z CVE w ramach opieki standardowej uwzględnione w analizie.....	148
Tabela 76. Dzienny koszt terapii kwasem acetylosalicylowym.....	151

[REDACTED]	153
[REDACTED]	153
[REDACTED]	154
[REDACTED]	155
[REDACTED]	156

Tabela 82. Wyniki analizy Ekonomicznej w zakresie cen progowych (próg opłacalności: 147 024 zł/QALY):
EWO+MTD STA+EZE vs MTD STA+EZE – analiza z perspektywy NFZ [zł] 163

Spis rycin

[REDACTED]	28
Rysunek 2. Porównanie wyników badania FOURIER i wyników metaanalizy CTTC: HR (CI) na 1 mmol/l redukcji LDL-C.....	44
Rysunek 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla ewolokumabu (diagram QUOROM/PRISMA).....	121
Rysunek 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – (diagram QUOROM/PRISMA).	130

Piśmiennictwo

- 1 Projekt programu lekowego. Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej.
2. Agencja Oceny i Technologii Medycznych (2015). Zlecenie 136/2015. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4188-136-2015-zlc> [stan na 30.09.2018 r.].
3. Agencja Oceny i Technologii Medycznych i Taryfikacji (2018). Zlecenie 37/2019. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5927-37-2019-zlc> [stan na 15.05.2019 r.].
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. Epub 2017 Mar 17.
5. Matza LS, Stewart KD, Shrivanthi RG, Delio PR, Fenster BE, Daviews EW, Jordan JB, Lothgren M, Feenty DH. Acute and Chronic Impact of Cardiovascular Events on Health State Utilities. *BMC Health Services Research* 2015;15:173.
6. HTA Consulting (2017). Analiza ekonomiczna. Alirokumab (Praluent) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej.
7. World Health Organization (WHO). Global status report on non-communicable diseases 2014. <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/> [stan na 25.09.2018 r.].
8. Chlebus K, Gąsior M, Gierlotka M, Kalarus Z, Kozierekiewicz A, Opolski G, Poloński D, Stokwiszewski J, Wierucki Ł, Wojtyniak B, Wysocki M, Zdrojewski T. Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce. Warszawa, Zabrze, Gdańsk 2014. http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/aktualnosci/raport/2014-05-11%20Raport%20ZS%20w%20Pl%20ost.pdf [stan na 25.09.2018 r.].
9. Kotseva K., Gerlier L., Sidelnikov E., Kutikova L., Lamotte M., Amarenco P., Annemans L. Patient and caregiver productivity loss and indirect costs associated with cardiovascular events in Europe. *European Journal of Preventive Cardiology* 2019; 0(00) 1–8
10. Bresseleers J., De Sutter J. Return to work after acute coronary syndrome: Time for action. *European Journal of Preventive Cardiology* 2019;0(00) 1–3
11. Pogosova N. Costs associated with cardiovascular disease create a significant burden for society and they seem to be globally underestimated. *European Journal of Preventive Cardiology* 2019;0(00) 1–3
12. Portal Rynek Zdrowia, Badanie: koszty pośrednie OZW i udaru podwajają wydatki na leczenie <http://www.rynekzdrowia.pl/Badania-i-rozwoj/Badanie-koszty-posrednie-OZW-i-udaru-podwajaja-wydatki-na-leczenie,193888,11.html>, dostęp 2019-04-18
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Repatha®. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/> [stan na 27.09.2017 r.].
16. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. Epub 2017 Mar 17.
17. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) Warszawa, sierpień 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
18. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 poz. 388).
19. GUS. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014-2016. Dostęp: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html> (03.04.2019).
20. Agencja Oceny i Technologii Medycznych (2015). Zlecenie 136/2015. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4188-136-2015-zlc> [stan na 30.09.2018 r.].

21. Agencja Oceny i Technologii Medycznych i Taryfikacji (2018). Zlecenie 37/2019. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5927-37-2019-zlc> [stan na 15.05.2019 r.]
22. NICE Clinical guideline [CG181]. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification
23. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
24. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
25. Ara R, Basarir H, Ward SE. Principles of health economic evaluations of lipid-lowering strategies. *Curr Opin Lipidol* 2012;23:271-81. doi:10.1097/MOL.0b013e32835423d9.
26. Ara R, Brazier J. Health related quality of life by age, gender and history of cardiovascular disease: results from the Health Survey for England. HEDS Discussion Paper 09/12 2009:28.
27. Dyrbus K, Gasior M, Desperak P, Nowak J, Osadnik T, Banach M. Characteristics of lipid profile and effectiveness of management of dyslipidaemia in patients with acute coronary syndromes - Data from the TER CET registry with 19,287 patients. *Pharmacol Res* 2019;139:460-6.
28. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2016. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [stan na 30.09.2018 r.].
29. Wilson PW, D'Agostino R, Sr., Bhatt DL, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med* 2012;125:695-703 e1.
30. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
31. D'Agostino RB, Sr., Pencina MJ, Massaro JM, Coady S. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. *Glob Heart* 2013;8:11-23.
32. Taylor B, Lothgren M, Villa G, Lindgren P, Van Hout B, Danese M. Differences Between Observed and Predicted Cardiovascular Event Rates Using the Framingham and REACH Equations: The Case of High-intensity Statin Users in the United Kingdom. *Circulation* 2015;132:A18114.
33. Danese M, Gleeson M, Kutikova L, et al. Lipid Modifying Therapy Treatment Patterns And Cholesterol Control After Cardiovascular Events In The United Kingdom. Abstract presented at the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 18th Annual European Congress (PCV183). Milan, Italy; November 7-11, 2015 2015.
34. Danese MD, Sidelnikov E, Kutikova L. The prevalence, low-density lipoprotein cholesterol levels, and treatment of patients at very high risk of cardiovascular events in the United Kingdom: a cross-sectional study. *Current medical research and opinion* 2018:1-7.
35. Journath G, Hambraeus K, Hagström E, Pettersson B, Löthgren M. (2017) Predicted impact of lipid lowering therapy on cardiovascular and economic outcomes of Swedish atherosclerotic cardiovascular disease guideline. *BMC Cardiovasc. Disord.* 17:
36. Toth PP, Danese M, Villa G, Qian Y, Beaubrun A, Lira A, Jansen JP. Estimated burden of cardiovascular disease and value-based price range for evolocumab in a high-risk, secondary-prevention population in the US payer context. *J Med Econ.* 2017 Jun;20(6):555-564. doi: 10.1080/13696998.2017.1284078. Epub 2017 Jan 25.
37. Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2018. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2018,3,12.html>.
38. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
39. Baigent C, Blackwell L, Emberson J. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
40. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.
41. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35.
42. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33, 1635-701.
43. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation*. 1998;97:946-52.
44. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease? *Br Med J*. 1994;308:367-72.

45. Law MR, NJ Wald, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2003;326:1423–7.
46. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: Benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1855–62.
47. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia. NICE technology appraisal guidance 132. November 2007.
48. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTTC). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
49. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
50. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, Catapano AL, Chapman MJ, Neff DR, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:2144–53. doi:10.1056/NEJMoa1604304.
51. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association between lowering ldl-c and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-97.
52. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Kausik K, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Hear J* 2017; ehx144. doi:https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144.
53. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012 Aug 11;380(9841):581-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5. Epub 2012 May 17.
54. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015 Apr 11;385(9976):1397-405. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4. Epub 2015 Jan 9.
55. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248.
56. Agencja Oceny i Technologii Medycznych (2015). Zlecenie 136/2015. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4188-136-2015-zlc> [stan na 30.09.2018 r.].
57. Amgen Inc. (2019). Evolocumab (Repatha®) in treatment for prevention of cardiovascular events in adults with familial and non-familial hypercholesterolemia. Cost-Effectiveness and Budget Impact Analysis from the National Health-Care Payer Perspective in Belgium based upon the FOURIER cardiovascular outcomes trial. Technical Report.
58. Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 13(5):509–518.
59. Golicki D, Niewada M. (2015) General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 125(1–2):18–26.
60. Ara R., Wailoo A. (2011) NICE DSU Technical Support Document 12: The use of health state utility values in decision models. Report by the Decision Support Unit
61. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zmianami).
62. Zarządzenie Nr 30/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2019 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. <http://nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-302019dgl,6898.html> [stan na 01.04.2019 r.].
63. Narodowy Fundusz Zdrowia. Ogólne zasady wystawiania recept. <http://www.nfz-warszawa.pl/dla-swiaadczeniodawcow/recepty-leki-apteki/informacje-ogolne/ogolne-zasady-wystawiania-recept/> [stan na 25.09.2018 r.].
64. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/pl> (20.3.2019).
65. Badanie Economedica. Dostęp: https://issuu.com/pexpharmasequence/docs/pex_mylan_analiza_pacjent__w_z_dysl (20.03.2019)
66. Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-642018dsoz,6786.html> (20.03.2019)
67. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. (2016) Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 74:1234–1318.

68. Statystyki JGP - Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (20.03.2019).
69. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-lutego-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2019-r> (20.03.2019)
70. Zarządzenie Nr 13/2019/DSOZ Prezesa Narodowego funduszu Zdrowia z dnia 6 lutego 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-132019dsoz,6878.html> (20.03.2019)
71. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006.
72. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics— 2014 Update. A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:e28-e292.
73. NICE Clinical guideline [CG181]. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. July 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence> [stan na 30.09.2018 r.]
74. Kotseva K., Gerlier L., Sidelnikov E., Kutikova L., Lamotte M., Amarenco P., Annemans L. Patient and caregiver productivity loss and indirect costs associated with cardiovascular events in Europe. *European Journal of Preventive Cardiology* 2019; 0(00) 1–8
75. Bresseleers J., De Sutter J. Return to work after acute coronary syndrome: Time for action. *European Journal of Preventive Cardiology* 2019;0(00) 1–3
76. Pogosova N. Costs associated with cardiovascular disease create a significant burden for society and they seem to be globally underestimated. *European Journal of Preventive Cardiology* 2019;0(00) 1–3
77. Portal Rynek Zdrowia, Badanie: koszty pośrednie OZW i udaru podwajają wydatki na leczenie <http://www.rynekzdrowia.pl/Badania-i-rozwoj/Badanie-koszty-posrednie-OZW-i-udaru-podwajaja-wydatki-na-leczenie,193888,11.html>, dostęp 2019-04-18
78. World Health Organization (WHO). Global status report on non-communicable diseases 2014. <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/> [stan na 25.09.2018 r.]
79. Chlebus K, Gąsior M, Gierlotka M, Kalarus Z, Kozierkiewicz A, Opolski G, Poloński D, Stokwiszewski J, Wierucki Ł, Wojtyniak B, Wysocki M, Zdrojewski T. Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce. Warszawa, Zabrze, Gdańsk 2014. http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/aktualnosci/raport/2014-05-11%20Raport%20ZS%20w%20Pl%20ost.pdf [stan na 25.09.2018 r.]
80. Kotseva K., Gerlier L., Sidelnikov E., Kutikova L., Lamotte M., Amarenco P., Annemans L. Patient and caregiver productivity loss and indirect costs associated with cardiovascular events in Europe. *European Journal of Preventive Cardiology* 2019; 0(00) 1–8
81. Bresseleers J., De Sutter J. Return to work after acute coronary syndrome: Time for action. *European Journal of Preventive Cardiology* 2019;0(00) 1–3
82. Pogosova N. Costs associated with cardiovascular disease create a significant burden for society and they seem to be globally underestimated. *European Journal of Preventive Cardiology* 2019;0(00) 1–3
83. Portal Rynek Zdrowia, Badanie: koszty pośrednie OZW i udaru podwajają wydatki na leczenie <http://www.rynekzdrowia.pl/Badania-i-rozwoj/Badanie-koszty-posrednie-OZW-i-udaru-podwajaja-wydatki-na-leczenie,193888,11.html>, dostęp 2019-04-18
84. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/search-filters.html> [stan na 25.09.2018 r.]
85. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999;354:1896-900.
86. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009;6(7):e1000097.
87. Arrieta A. Economic Evaluation of PCSK9 Inhibitors in Reducing Cardiovascular Risk from Health System and Private Payer Perspectives. *PLoS One*. 2017; 12(1).
88. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Medical Decision Making*. 2006; 26: 410±420. doi: 10.1177/0272989X06290495
89. Arrieta A, Hong JC, Khera R, Virani SS, Krumholz HM, Nasir K. Updated Cost-effectiveness Assessments of PCSK9 Inhibitors From the Perspectives of the Health System and Private Payers: Insights Derived From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol*. 2017 Dec 1;2(12):1369-1374. doi: 10.1001/jamacardio.2017.3655.
90. Villa G. Cost-effectiveness of Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in Spain. *Clin Ther*. 2017 Apr;39(4):771-786.

91. Gandra S R. Cost-Effectiveness of LDL-C Lowering With Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in the United States. *Clin Cardiol.* 2016 Jun;39(6):313-20.
92. Korman M, Wisløff T. Modelling the cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C reductions in a Norwegian setting. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2018 Jan 1;4(1):15-22. doi: 10.1093/ehjcvp/pvx010.
93. Kumar R, Tonkin A, Liew D, Zomer E. The cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors - The Australian healthcare perspective. *Int J Cardiol.* 2018 Sep 15;267:183-187. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.122. Epub 2018 Apr 26.
94. L.J. Cobiac, A. Magnus, J.J. Barendregt, R. Carter, T. Vos, Improving the costeffectiveness of cardiovascular disease prevention in Australia: a modelling study, *BMC Public Health* 12 (2012) 398.
95. Pockett RD, McEwan P, Ray J, Tran I., Shutler S, Martin S., Yousef Z, Bakhai A. Prospective utility study of patients with multiple cardiovascular events. *J Med Econ.* 2018 Jun;21(6):616-621. doi: 10.1080/13696998.2018.1454453. Epub 2018 Apr 3.
96. Batóg P. EQ-5D studies in cardiovascular diseases in eight Central and Eastern European countries: a systematic review of the literature. *Kardiol Pol.* 2018;76(5):860-870. doi: 10.5603/KP.a2018.0033. Epub 2018 Jan 19.
97. Blieden Betts M. Differences in utility elicitation methods in cardiovascular disease: a systematic review. *J Med Econ.* 2018 Jan;21(1):74-84. doi: fdar10.1080/13696998.2017.1379410. Epub 2017 Oct 10.
98. Dyer MT. A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2010 Jan 28;8:13. doi: 10.1186/1477-7525-8-13.