



IGNORANTIA NOCET

Lojuxta[®] (lomitapid) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Swixx BioPharma Sp. z o.o.

Warszawa, 18.10.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 18 października 2022 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.35.2022.KP.3 z dnia 22.09.2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 08 lutego 2022.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Wnioski i dyskusja; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Analiza wrażliwości; • Opracowanie wyników; • Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Analiza wrażliwości; • Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx BioPharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	14
3. Perspektywa	15
4. Ocena wyników zdrowotnych.....	15
4.1. Skuteczność kliniczna	15
4.2. Profil bezpieczeństwa.....	18
5. Technika analityczna.....	20
6. Modelowanie.....	21
6.1. Struktura modelu.....	21
6.2. Szczegóły dotyczące modelu	26
6.2.1. Charakterystyka populacji	26
6.2.2. Modelowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych	27
6.2.3. Skuteczność oraz dawkowanie interwencji.....	37
6.2.4. Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	42
6.3. Jakość życia w modelu Markowa	43
6.4. Horyzont czasowy w modelu	48
6.5. Dyskontowanie.....	49
7. Analiza kosztów.....	50

7.1. Koszt leków	51
7.1.1. Dawkowanie leków	51
7.1.2. Ceny leków	54
7.1.3. Zestawienie kosztów leków	58
7.2. Koszt zabiegu LDL–aferezy.....	59
7.3. Koszty zdarzeń sercowo naczyniowych	59
7.3.1. Koszty zawału mięśnia sercowego	60
7.3.2. Koszty udaru mózgu.....	67
7.3.3. Koszty rewaskularyzacji	74
7.3.4. Podsumowanie kosztów zdarzeń sercowo naczyniowych	76
7.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	79
7.5. Koszty kwalifikacji do <i>Programu lekowego</i> oraz diagnostyki i monitorowania chorych	81
8. Założenia i dane wejściowe	86
9. Wyniki analizy	99
9.1. Analiza kosztów-użyteczności	99
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	100
9.3. Analiza CUR	102
9.4. Wyniki analizy scenariuszy – D’Erasmus 2021a oraz D’Erasmus 2021b	102
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	103
10.1. Analiza wartości skrajnych	104
11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	114

11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	117
11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	118
12. Walidacja modelu	121
12.1. Walidacja wewnętrzna.....	121
12.2. Walidacja konwergencji.....	123
12.3. Walidacja zewnętrzna	123
13. Ograniczenia i założenia	127
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	129
15. Dyskusja	130
16. Załączniki	132
16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	132
16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	132
16.1.2. Strategia wyszukiwania	132
16.1.3. Selekcja badań.....	133
16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeгляdu systematycznego i włączone do analizy	135
16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	135
16.2. Dodatkowy przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	135
16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	136
16.2.2. Strategia wyszukiwania	136
16.2.3. Selekcja badań.....	137

16.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	139
16.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	150
16.3. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	164
16.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	164
16.3.2. Strategia wyszukiwania	165
16.3.3. Selekcja badań.....	166
16.3.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	168
16.3.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	168
16.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	169
16.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	169
16.6. Ceny uwzględnionych substancji.....	173
17. Spis tabel	182
18. Spis rysunków	189
19. Bibliografia.....	191

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ALAT	aminotransferaza alaninowa
ALK	ang. <i>alkaline phosphatase</i> - fosfataza alkaliczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMIIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARFI	ang. <i>acoustic radiation force impulse imaging</i> - badanie rozprzestrzeniania się impulsu akustycznego
AS	ang. acute stroke – ostry udar mózgu
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AST	aminotransferaza asparaginowa
AVR	ang. <i>aortic valve replacement</i> - wymiana zastawki aortalnej
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
CABG	ang. <i>coronary artery bypass grafting</i> - pomostowanie tętnic wieńcowych
CAS	ang. <i>carotid artery stenting</i> - stentowanie tętnicy szyjnej
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CK	ang. <i>creatine kinase</i> – kinaza kreatynowa
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> - białko C-reaktywne
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
CV	ang. <i>cardiovascular</i> – sercowo-naczyniowy
CVD	ang. <i>cardiovascular disease</i> – choroba sercowo-naczyniowa
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
FH	ang. <i>familial hypercholesterolaemia</i> - hipercholesterolemia rodzinna
GGTP	ang. <i>gamma-glutamyltransferase</i> - transpeptydaza gamma-glutamylowa
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HbA1c	ang. <i>glycated hemoglobin</i> - hemoglobina glikowana
HDL	ang. <i>high density lipoprotein</i> – lipoproteina wysokiej gęstości

Skrót	Rozwinięcie
HDL-C	ang. <i>high-density lipoprotein</i> cholesterol – cholesterol lipoprotein wysokiej gęstości
HoFH	ang. <i>homozygous familial hypercholesterolaemia</i> - homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
HR	ang. hazard ratio – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> - Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IPC	ang. <i>interpersonal counselling</i> – interpersonalne doradztwo
IQR	ang. <i>interquartile range</i> - przedział międzykwartyłowy
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> - lipoproteiny niskiej gęstości
LDL-C	ang. <i>low-density lipoprotein</i> cholesterol – cholesterol lipoprotein niskiej gęstości
LOM	lomitapid
LY	ang. <i>life years</i> - lata życia
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
MACE	ang. <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> - poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe
MI	ang. <i>myocardial infarction</i> - zawał mięśnia sercowego
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NSTEMI	ang. <i>non-ST elevation myocardial infarction</i> - zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST
PAD	ang. <i>peripheral arterial disease</i> - choroba tętnic obwodowych
PER	ang. <i>peripheral endovascular revascularization</i> – obwodowa rewaskularyzacja wewnątrznaczyniowa
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
Pw	powikłania

Skrót	Rozwinięcie
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SEK	ang. <i>swedish krona</i> – korona szwedzka
SoC	ang. <i>standard of care</i> – standard leczenia
STEMI	ang. <i>ST elevation myocardial infarction</i> - zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
TC	ang. <i>total cholesterol</i> – cholesterol całkowity
TK	tomografia komputerowa
TTO	ang. <i>time trade-off</i> – kompromis czasowy
USG	ultrasonografia
VLDL	ang. <i>very low density lipoprotein</i> – lipoproteina bardzo niskiej gęstości
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
ZS	zawał serca

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce lomitapidu (Lojuxta®, LOM) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HoFH). Należy zawsze potwierdzić genetycznie występowanie HoFH, jeśli jest to możliwe. Należy wykluczyć inne postacie hiperlipoproteinemii pierwotnej i wtórne przyczyny hipercholesterolemii (np. zespół nerczycowy, niedoczynność tarczycy). Dodatkowo rozpatrywana populacja docelowa dla leku Lojuxta® jest ograniczona względem wskazania z Charakterystyki Produktu Leczniczego zawężającymi zapisami *Programu lekowego*.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Dostępne obecnie terapie obniżające poziom lipidów wiążą się z ograniczeniami lub są nieskuteczne w leczeniu chorych z HoFH. Nowe terapie z innym mechanizmem działania mogą poprawić efekty leczenia w rozpatrywanym wskazaniu. LOM jest jednym z najbardziej obiecujących nowych leków w leczeniu HoFH.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie lomitapid porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. standardowa terapia (SoC; statyny, ezetymib, preparaty złożone) stosowana z lub bez aferezy LDL (ang. *low-density lipoprotein* - lipoproteiny niskiej gęstości).

Do oceny opłacalności stosowania lomitapidu względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością.

Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych: *Cuchel 2013*, *D’Erasmus 2017*, *D’Erasmus 2021a*, *D’Erasmus 2021b* przy pomocy których porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty zabiegu LDL-aferezy, koszty kwalifikacji do *Programu lekowego*, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty zdarzeń sercowo – naczyniowych oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla LOM vs SoC

Wyniki analizy ekonomicznej



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

LOM jest jednym z najbardziej obiecujących nowych leków w leczeniu HoFH. Obecnie standard leczenia HoFH w Polsce obejmuje leki hipolipemizujące i aferezę lipoproteinową. Niestety możliwości leczenia farmakologicznego są ograniczone i zazwyczaj niewystarczające. Natomiast afereza nie jest powszechnie dostępna ze względu na szereg czynników, które obejmują potrzebę specjalizacji i szkolenia oraz koszty związane

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce lomitapidu (Lojuxta®) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

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

Populacja:

- dorośli chorzy z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Interwencja:

- lomitapid (LOM).

Komparator:

- standardowa terapia z lub bez aferezy LDL (SoC).

Wyniki:

- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- efekty zdrowotne, które mierzono za pomocą:
 - lat życia,
 - lat życia skorygowanych o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania dla lomitapidu względem terapii standardowej stosowanej w Polsce w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia (LY) oraz lata życia

skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*, badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia oraz badaniach uzyskanych od Wnioskodawcy wraz z modelem.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia + Minister Zdrowia);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

4. Ocena wyników zdrowotnych

4.1. Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* skuteczność lomitapidu w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej oceniono na podstawie jednego badania jednoramiennego *Cuchel 2013* [Cuchel 2013] oraz uzupełniono o wyniki badania przeprowadzonego w rzeczywistej praktyce klinicznej *D'Erasmus 2017*, *D'Erasmus 2021a*, *D'Erasmus 2021b*.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora wykorzystano następujący punkt końcowy:

- zmiana poziomu cholesterolu LDL.

zaprezentowany w następujących badaniach klinicznych: *Cuchel 2013* oraz *D'Erasmus 2017*, *D'Erasmus 2021a*, *D'Erasmus 2021b*.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono innych badań jednoramiennych umożliwiających zestawienie wyników dla porównania lomitapidu względem standardowej terapii uznano, że jedynym sposobem na porównanie się z aktualną praktyką kliniczną będzie odniesienie wyników uzyskiwanych podczas terapii lomitapidem względem wartości początkowych, które jednocześnie przedstawiają wartości ocenianych parametrów podczas stosowania standardowej terapii (farmakoterapia z lub bez aferezy).

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu *Cuchel 2013* była zmiana stężenia cholesterolu LDL w czasie 26 tygodni. W tym okresie redukcja stężenia cholesterolu LDL wyniosła 40,1% w populacji ITT oraz 50% w populacji, która ukończyła udział w badaniu. W obu przypadkach zmiana względem wartości początkowych była znamieną statystycznie. Wynik uzyskany przez chorych, którzy ukończyli 78-, 126- i 270-tygodniowy okres obserwacji nadal pozostawał istotny statystycznie (redukcja o odpowiednio 49%, 45,5% i 74%).

W odniesieniu do zmiany stężenia cholesterolu całkowitego również wykazano znamieną statystycznie redukcję (36,4% po 26 tyg. w populacji ITT, 46% w populacji, która ukończyła udział w badaniu). Wynik uzyskany przez chorych, którzy ukończyli 78-, 126- i 270-tygodniowy okres obserwacji nadal pozostawał istotny statystycznie (redukcja o odpowiednio 44,9%, 43,2% i 65,2%).

Podobnie w przypadku zmiany stężenia lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL), cholesterolu nie-HDL, apolipoproteiny(B), trójglicerydów oraz apolipoproteiny A-I różnica względem wartości początkowych była znamieną statystycznie dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji.

Stężenie cholesterolu HDL w czasie pierwszych 26 tygodni trwania badania znamienie się obniżyło, jednak w momencie zakończenia badania po 78 tygodniach powróciło do wartości wyjściowych. Natomiast dla zmiany stężenia lipoproteiny(a) różnica względem wartości wyjściowych nie była istotna statystycznie ani w czasie 26 tygodni ani do 270 tyg. obserwacji.

Po 26 tygodniach u 82,6% chorych stężenie LDL-C zmniejszyło się o 25% a u 52,2% redukcja wyniosła ponad 50% (wskazywana w wytycznych jako docelowy wynik leczenia). W czasie pomiędzy 26 a 78 tygodniem trwania badania 13% chorych po osiągnięciu stężenia LDL-C poniżej 4 mmol/l całkowicie zakończyło stosowanie aferezy, a 13% chorych zwiększyło odstęp pomiędzy kolejnymi zabiegami aferezy (u jednego chorego zwiększono odstęp pomiędzy zabiegami z 1 tygodnia do 2 tygodni, a u dwóch z 2 do 3 tygodni).

Dla wszystkich ocenianych parametrów lipidowych przeprowadzono również analizę w podgrupach chorych stosujących aferezę LDL i jej niestosujących. Wykazała ona, że nie ma różnic w skuteczności pomiędzy podgrupą chorych, która łącznie z lomitapidem i standardową farmakoterapią stosowała aferezę LDL i jej nie stosowała. Może to wskazywać, że stosowanie lomitapidu może ograniczyć stosowanie aferezy LDL, ponieważ rezultaty uzyskiwane, gdy nie jest ona stosowana są zbliżone do tych uzyskiwanych podczas jej stosowania.

W badaniu *D'Erasmus 2017* podczas leczenia LOM zmiana stężenia LDL-C, TC, TG i nie-HDL-C względem wartości początkowych była istotna statystycznie. Jedynie w przypadku stężenia HDL-C nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy względem wartości początkowych. Na ostatniej wizycie 60% chorych osiągnęło LDL-C <100 mg/dl i 46,6% LDL-C <70 mg/dl. Zaobserwowano ponadto zmiany w liczbie chorych poddawanych leczeniu za pomocą LDL-aferezy przed i po dodaniu lomitapidu. Na początku LDL-aferezę stosowano u 67% chorych. Po włączeniu leczenia lomitapidem tylko 13% chorych nadal stosowało LDL-aferezę.

W badaniu *D'Erasmus 2021a* wskazano, że dodanie lomitapidu do standardowej terapii obniżającej stężenie lipidów spowodowało istotną statystycznie redukcję LDL-C podczas ostatniej wizyty (redukcja o 58%). Również redukcja cholesterolu całkowitego względem wartości początkowej była istotna statystycznie. Odsetek chorych, którzy osiągnęli roczne procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C w czasie leczenia większe niż 50% w stosunku do wartości wyjściowej, wyniósł 77,3%.

Wyniki badania *D'Erasmus 2021b* wskazują, że po dodaniu lomitapidu do stosowanej terapii po 3 miesiącach nastąpił 40% spadek LDL-C do wartości 151 mg/dl (mediana). Po 24 miesiącach obserwowano dalszy spadek LDL-C – redukcja LDL-C wyniosła około 56% (mediana). Zastosowanie lomitapidu jako terapii dodanej do aktualnie stosowanego leczenia spowodowało zmniejszenie stężenia LDL-C o co najmniej 50% oraz osiągnięcie stężenia LDL-C <100 mg/dl odpowiednio u 65,3% i 48% chorych przypadku nadiru oraz odpowiednio u 53,7% i 32% chorych w przypadku ostatniej wizyty. Korzyść ze stosowania lomitapidu została również odnotowana w przypadku stężenia całkowitego cholesterolu i triglicerydów w osoczu, gdzie wartości spadły odpowiednio o 35,1% i 15,8% po 3 miesiącach oraz odpowiednio o około 53,7% i 38% po 24 miesiącach leczenia.

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, że lomitapid skutecznie obniża stężenie frakcji lipidowych, związanych z podwyższonym ryzykiem występowania schorzeń sercowo-naczyniowych. Uzyskiwane wyniki były znamienne statystycznie lepsze niż wartości

początkowe, które można utożsamiać z wynikami uzyskiwanymi podczas stosowania standardowej terapii. Dodatkowo wykazano, że dodanie lomitapidu do standardowej farmakoterapii może ograniczać stosowanie aferezy LDL. Pomimo, że oceniane punkty końcowe były surogatami, w literaturze wykazano istnienie silnego dodatniego związku między ich stężeniem (w szczególności cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego) a chorobami sercowo-naczyniowymi będącymi główną przyczyną zgonów u chorych na homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną.

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 8. (Tabela 48.).

4.2. Profil bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie badania Cuchel 2013, która została uzupełniona o dane z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Lojuxta®*.

W niniejszej analizie uwzględniono wyniki w zakresie następujących (najczęstszych) zdarzeń niepożądanych:

- biegunka,
- wymioty,

które zaprezentowane w badaniu klinicznym *Cuchel 2013*.

Wyniki odnośnie bezpieczeństwa analizowano dla populacji ITT w czasie 78 tygodni oraz dodatkowo dla chorych, którzy kontynuowali udział w badaniu dla okresu od 78 do 126 tygodni.

W czasie 78 tygodni trwania badania nie odnotowano wystąpienia żadnego **zgonu**. W okresie między 78. a 126. tygodniem odnotowano 1 zgon z powodu zdarzenia niepożądanego.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 10,3% chorych w 78-tygodniowym okresie obserwacji. Wszystkie wystąpiły w czasie pierwszych 26 tygodni trwania badania i zostały określone jako nie związane lub o małym prawdopodobieństwie związku z interwencją. W okresie między 78. a 126. tygodniem obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 36,8% chorych.

W czasie 78 tygodni trwania badania **zdarzenia niepożądane** zgłoszono u 93,1% chorych, natomiast w okresie od 78. do 126. tygodnia u 73,7% chorych. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które wystąpiły u 93,1% chorych (78-tygodniowy okres obserwacji).

Zakażenia i zarażenia wystąpiły ogółem u 58,6% chorych, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych u 51,7%, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania u 41,1%, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej 34,5%.

Spośród zaburzeń żołądka i jelit najczęściej zgłaszane były biegunka (79,3%), nudności (65,5%), niestrawność (37,9%), wymioty (34,5%) i ból brzucha (27,6%). Zgodnie z wynikami *ab. konf. Blom 2016a* zgłoszonych zdarzeń niepożądanych było mniej w długoterminowym przedłużeniu w porównaniu z głównym badaniem fazy 3 (biegunka: 42,1%; nudności: 31,6%; wymioty: 26,3%). Żaden z chorych nie przerwał leczenia z powodu tych zdarzeń.

Profil bezpieczeństwa lomitapidu określony na podstawie danych długookresowych był zbliżony do tego ocenianego w czasie pierwszych 78 tygodni.

Szczególną uwagę w badaniu poświęcono zaburzeniom związanym z funkcjonowaniem wątroby i dróg żółciowych. W czasie 78 tygodni podwyższone stężenie AlAT i/lub AspAT trzykrotnie przekraczające górną granicę normy odnotowano u 10 chorych (34,5%). Przy czym u żadnego chorego nie podwyższyło się stężenie bilirubiny ani fosfatazy alkalicznej, nikt nie spełniał również kryteriów reguły Hy's. Dodatkowo u chorych odnotowano wzrost zawartości tłuszczu w wątrobie (o 7,3% po 78 tyg.). W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Lojuxta®* wskazano, że brak jest danych na temat zależności pomiędzy stłuszczeniem wątroby, związanym z leczeniem lomitapidem, a zwiększeniem aktywności aminotransferaz. Chociaż nie ma doniesień o zaburzeniach czynności wątroby ani niewydolności wątroby, istnieją obawy, że lomitapid może powodować stłuszczeniowe zapalenie wątroby, które po kilku latach może doprowadzić do marskości.

W czasie 78 tygodni nie odnotowano istotnych klinicznie zmian stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych, a masa ciała chorych uległa redukcji o średnio 3%.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była stosunkowo wysoka, jednak ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły jedynie u 10% chorych. Lek może powodować zwiększenie stężenia ALT i AST oraz stłuszczenie wątroby, w związku z powyższym konieczne jest monitorowanie czynności wątroby przed rozpoczęciem i w trakcie jego trwania.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż lomitapid jest lekiem o udowodnionej skuteczności, a jego profil bezpieczeństwa można uznać za akceptowalny, w związku z czym, zasadne jest jego stosowanie w praktyce klinicznej.

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 8. (Tabela 48.).

5. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Dodatkowo z uwagi na fakt, że w analizie modelowano bezpośrednio różnice w przeżyciu chorych leczonych interwencją i komparatorem oraz wykazano przewagę interwencji względem komparatora w zakresie przeżycia całkowitego (LYG), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów-efektywności (CEA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatora.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 55 586 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **166 758 PLN**.

6. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania LOM vs SoC w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model otrzymany od Wnioskodawcy.

6.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

Model analizy kosztów-efektywności zbudowano w oparciu o model symulacyjny opisany w publikacji *Leipold 2017* [Leipold 2017]. Leipold i współautorzy stworzyli model prognozujący czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo – naczyniowego (MACE, ang. *major adverse cardiovascular event*) oraz czas do zgonu u pacjentów z HoFH otrzymujących SoC i lomitapid.

Krzywe dotyczące czasu do zdarzenia oszacowane zostały na podstawie danych dotyczących przeżycia w kohorcie pacjentów z HoFH z Republiki Południowej Afryki, przedstawionych w publikacji *Raal 2011* [Raal 2011]. W badaniu tym porównano efekty leczenia w grupie pacjentów leczonych statynami, ezetymibem z aferezą LDL lub bez aferezy oraz w retrospektywnej kohorcie nieleczonych pacjentów sprzed 1990 roku (zanim statyny stały się

dostępne). Wyniki grupy leczonej zostały wybrane jako podstawa do modelowania w *Leipold 2017*. W modelu symulacyjnym krzywe przeżycia pacjentów z ramienia leczenia z badania *Raal 2011* zmodyfikowano, wykorzystując względne współczynniki ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) skrócenia czasu do wystąpienia pierwszego MACE i zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Współczynniki HR przyjęte z badania *Raal 2011* zostały przeliczone ze względu na zmniejszenie poziomu LDL-C o jedną jednostkę mmol/l. Na podstawie wyznaczonych współczynników HR krzywe przeżycia z badania *Raal 2011* dostosowano do wybranego wyjściowego poziomu LDL-C w modelu, przyjętego z badań klinicznych dla lomitapidu. W celu oceny skuteczności interwencji oraz komparatora przyjęto, że:

- poziom LDL-C u pacjentów stosujących SoC pozostaje stabilny, obniżony o 26% względem wartości wyjściowej w całym horyzoncie analizy zgodnie z badaniem *Thompson 2015* [Thompson 2015] dla chorych stosujących LDL-aferezę raz na 2 tygodnie; w analizie wrażliwości przetestowano zmniejszenie poziomu LDL-C o 0% (w wariancie minimalnym, wartość dla braku LDL-aferezy) oraz o 36% (w wariancie maksymalnym, wartość dla LDL-aferezy co tydzień, zgodnie z *Thompson 2015*),
- poziom LDL-C w ramieniu LOM został obniżony względem wartości wyjściowej w oparciu o wyniki badania *Cuchel 2013* (tj. o 50%); w analizie wrażliwości przetestowano zmniejszenie poziomu LDL-C na podstawie badania *D'Erasmus 2017* (tj. o 68%)¹,
- następnie krzywe przeżycia dla lomitapidu oraz SoC dostosowano do obniżonego poziomu LDL-C.

Krzywe uzyskane w modelu opisanym w publikacji *Leipold 2017* oraz metodyka ich dostosowania posłużyły jako podstawa do budowy modelu ekonomicznego. Krzywe przeżycia wykorzystano w modelu do rozbicia symulacji na trzy główne stany zdrowia:

1. przeżycie wolne od MACE;
2. przeżycie po wystąpieniu MACE, podzielone na:
 - stan po zdarzeniu (tylko dla celów kalkulacji kosztów),

¹ W analizie przeprowadzono również scenariusze analizy wrażliwości z wykorzystaniem danych o zmniejszeniu poziomu LDL-C z następujących badań *D'Erasmus 2021a* i *D'Erasmus 2021b*

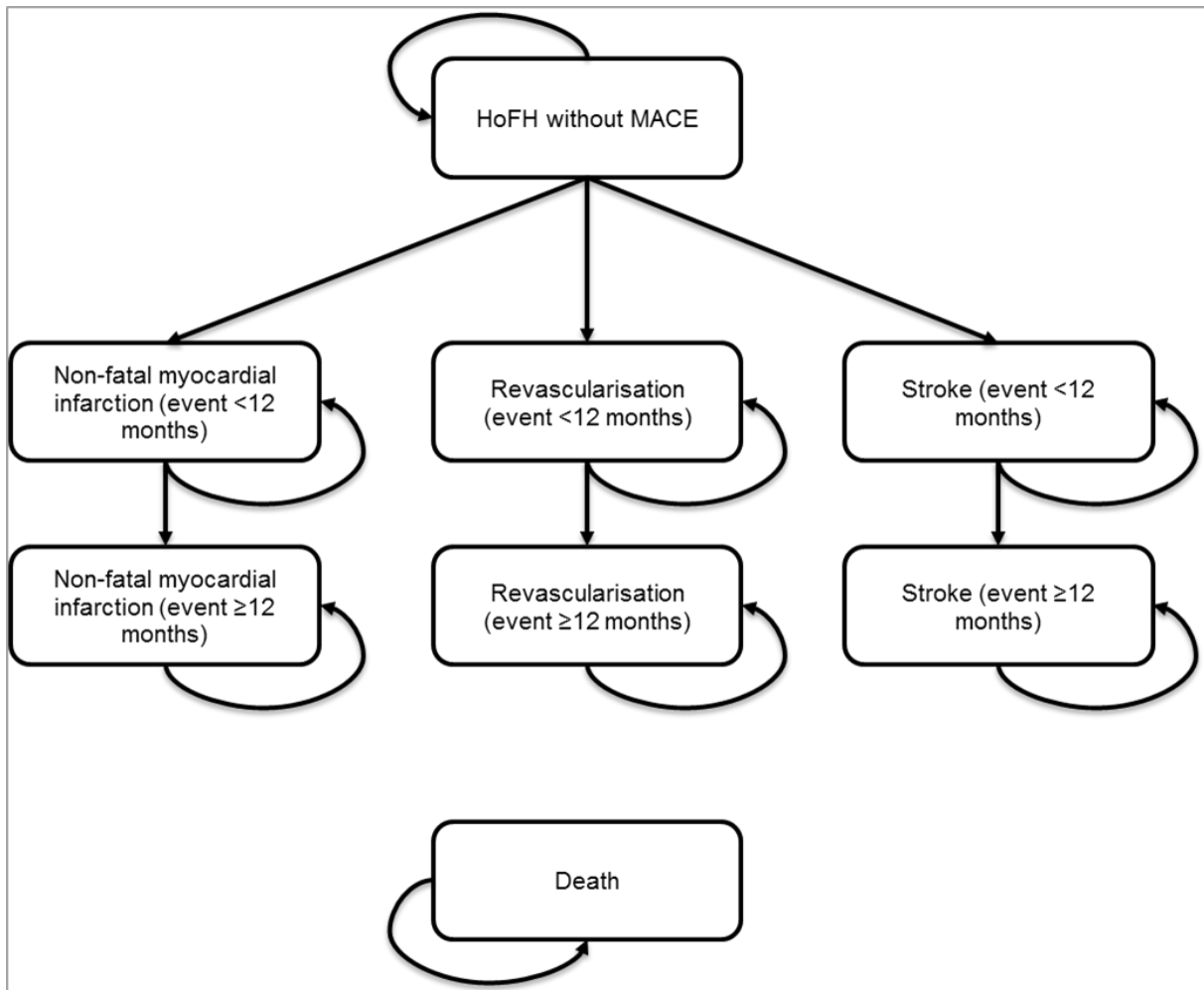
-
- stan od zdarzenia do 12 miesięcy po zdarzeniu,
 - stan co najmniej 12 miesięcy po wystąpieniu zdarzenia;
3. zgony w podziale na związane i niezwiązane z wystąpieniem zdarzenia sercowo-naczyniowego. (Uwaga: współczynnik zgonów został zaadaptowany z modelu *Leipolda* przy użyciu polskich tablic oczekiwanej długości życia).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach rocznych w horyzoncie dożywnym. Zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy poszczególnymi stanami modelu następuje w środku cyklu - bez tej modyfikacji obliczenia wykonywane są tak, jakby pacjenci dokonywali przejścia na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie korekty jest szczególnie istotne w przypadku modeli o długim cyklu, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami na początku/końcu cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 rok, a więc jest on stosunkowo długi, dlatego też uwzględniono korektę w połowie cyklu.

W oparciu o stałe proporcje (na podstawie danych zaadoptowanych z *Raal 2011*), zdarzenia MACE doświadczane przez pacjentów są podzielone na udar mózgu, zawał serca i rewaskularyzację. Uproszczony schemat struktury modelu oraz możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan „HoFH bez MACE”. W stanie tym chory może pozostać do momentu wystąpienia MACE (wówczas przechodzi do stanu „po wystąpieniu MACE”) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON).

Stan „po wystąpieniu MACE” jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. Chory może trafić do stanu „po wystąpieniu MACE” ze stanu „HoFH bez MACE”.

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów.

Model ekonomiczny symuluje przebieg choroby w rocznych cyklach w dożywotnim horyzoncie czasowym (do osiągnięcia przez kohortę wieku 100 lat). Wyjściowy wiek pacjentów w przypadku bazowym to 31 lat (38 lat – scenariusz analizy wrażliwości²), na podstawie średniego wieku pacjentów w *Cuchel 2013*.

Model pozwala na dowolną modyfikację jego parametrów, w tym wyjściową wartość LDL-C, redukcję LDL-C oraz częstotliwość aferezy.

Koszty i wartości jakości życia chorych są przypisane do różnych stanów zdrowia. Jakości życia dla stanów zdrowia są zależne od wieku i zostały uwzględnione zgodnie z wartościami z publikacji *Ara 2010* [Ara 2010] i *Safley 2007* [Safley 2007] (dla rewaskularyzacji). Jakości życia związane ze stanem zdrowia są obliczane multiplikatywnie zgodnie z metodologią przyjętą w *Ara 2010*. W analizie uwzględniono również zmniejszenie jakości życia ze względu na zabieg LDL-aferezy oszacowaną na podstawie publikacji *Wyld 2012* [Wyld 2012]. Zmniejszenie jakości życia jest obliczane addytywnie jako tzw. *disutility*.

Wyniki modelu ekonomicznego wyrażone są jako lata życia skorygowane o jakość QALY, lata życia LY, koszty podzielone według kategorii kosztów, koszty całkowite, koszty inkrementalne i efekty zdrowotne, inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności ICER oraz inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów ICUR.

W modelu uwzględniono skuteczność interwencji w zakresie zmniejszenia poziomu LDL-C, zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgonu oraz bezpieczeństwa związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Ponadto do każdego stanu w modelu przypisano wartości jakości życia (rozdział 6.2.4.).

W ramach dołączonego do analizy modelu zaimplementowany został moduł do przeprowadzenia analizy wpływu na budżet. Powyższy moduł oparty jest na niedyskontowanych wynikach kosztowych analizy ekonomicznej w trzyletnim horyzoncie czasowym.

² D'Erasmus 2017

6.2. Szczegóły dotyczące modelu

6.2.1. Charakterystyka populacji

ROZKŁAD PŁCI

Analiza badań epidemiologicznych *Sánchez-Hernández 2016* [Sánchez-Hernández 2016] i *Sjouke 2014* [Sjouke 2014] oraz badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa lomitapidu (*D'Erasmus 2017*, *Cuchel, 2013*) wskazuje, że rozkład mężczyzn waha się między 40%, a 60%. Ze względu na brak jednoznacznych wniosków z danych literaturowych, w analizie podstawowej przyjęto rozkład mężczyzn równy średniej arytmetycznej tych wartości (50%). Wartości alternatywne tj. 40% oraz 60% przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

WIEK WYJŚCIOWY

Średni wiek przed rozpoczęciem leczenia lomitapidem w badaniu *Cuchel 2013* wynosił 31 lat. Taki wiek przyjęto jako wiek wyjściowy w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości przyjęto wyjściowy wiek pacjentów równy 38 lat, a więc tyle, ile wynosił średni wiek przed rozpoczęciem leczenia lomitapidem w badaniu *D'Erasmus 2017*. Ze względu na fakt, że lomitapid jest wskazany u wszystkich dorosłych z HoFH, w ramach analizy wrażliwości testowano również założenie o przyjmowaniu lomitapidu w wieku 18 lat.

WYJŚCIOWY POZIOM LDL-C

W analizie podstawowej informacje dotyczące wyjściowego poziomu LDL-C wśród pacjentów z HoFH zaczerpnięto z badania *Cuchel 2013* włączonego do *Analizy klinicznej*. W analizie wrażliwości wartości wyjściowego poziomu LDL-C testowano bazując na danych z badania *D'Erasmus 2017*. Przeprowadzono również dwa dodatkowe scenariusze z wykorzystaniem danych o poziomie LDL-C oraz redukcji poziomu LDL-C na podstawie danych z badań *D'Erasmus 2021a* oraz *D'Erasmus 2021b*. Szczegóły dotyczące modelowania poziomu LDL-C w niniejszej analizie przedstawiono w rozdziałach 6.2.3.3. oraz 6.2.3.4.

Tabela 1.
Wyjściowy poziom LDL-C użyty w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości

Wartość wyjściowa LDL-C	Liczba pacjentów	Poziom LDL-C (mmol/l)	SD	Źródło
Analiza podstawowa	29	8,70	0,54	<i>Cuchel 2013</i>
Analiza wrażliwości	15	11,02	1,36	<i>D'Erasmus 2017</i>

6.2.2. Modelowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych

6.2.2.1. Zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych pod wpływem zmniejszenia poziomu LDL-C

Model symulacyjny *Leipold 2017*, wykorzystany w niniejszej analizie, pozwala na uwzględnienie zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (zakończonych lub niezakończonych zgonem) pod wpływem zmniejszenia poziomu LDL-C.

Aby określić względną redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wykorzystano wyniki z badania *Raal 2011*. Wyniki te opracowano na podstawie danych retrospektywnych z lat 1972–2009 z Południowej Afryki. W badaniu uwzględniono 149 pacjentów z HoFH (111 pacjentów ze szpitala w Johannesburgu i 38 pacjentów ze szpitala w Kapsztadzie). Wśród nich dane dotyczące 36 pacjentów nieleczonych statynami pochodzą sprzed 1990 roku. Ponadto w tamtym czasie leczenie HoFH polegało na diecie niskotłuszczowej, podawaniu sekwestrantów, witaminy B₃, fibrantrów i/lub probukolu. Natomiast od 1990 roku w celu obniżenia poziomu cholesterolu stosowano statyny (u pozostałych 113 pacjentów z HoFH). Ze względu na złe rokowanie pacjentów z HoFH leczenie statynami rozpoczynano po diagnozie wstępnej.

W ramach badania *Raal 2011* przeanalizowano wpływ leczenia statynami (grupa leczonych i nieleczonych) na przeżycie i czas do MACE niezakończonego zgonem. W rezultacie otrzymano krzywe Kaplana-Meiera dla poszczególnych grup oraz współczynniki HR porównujące nieleczonych z leczonymi. Wynoszą one 0,34 (95% CI 0,14–0,86) dla zgonu i 0,49 (95% CI 0,22–1,07) dla MACE niezakończonego zgonem. W celu obliczenia zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych pod wpływem zmniejszenia poziomu LDL-C wykorzystano dane dotyczące średniego poziomu LDL-C u pacjentów z *Raal 2011*. Wyniosły one 11,70 mmol/l dla pacjentów leczonych i 15,90 mmol/l dla pacjentów nieleczonych. Na tej podstawie obliczono średnie zmniejszenie poziomu LDL-C, jako różnicę tych wartości, wynoszącą 4,2 mmol/l.

Przyjęto wykładniczą zależność współczynników ryzyka od zmniejszenia poziomu LDL-C zgodnie ze wzorem:

$$HR_1 = (HR_x)^{1/x},$$

gdzie HR_x oznacza współczynnik ryzyka odpowiadający zmniejszeniu poziomu LDL-C o x jednostek mmol/l. W przypadku porównania grupy leczonych i nieleczonych $x = 4,2$.

Analogiczne obliczenia współczynników HR przeprowadzono dla przeżycia chorych.

Obliczenie zmniejszenia ryzyka MACE niezakończonego zgonem oraz ryzyka zgonu pod wpływem zmniejszenia poziomu LDL-C o 1 mmol/l przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Zmniejszenie ryzyka MACE niezakończonego zgonem oraz ryzyka zgonu pod wpływem zmniejszenia poziomu LDL-C o 1 mmol/l

Parametr	Różnica poziomu LDL-C (mmol/l)	HR wystąpienia MACE niezakończonego zgonem	HR zgonu
Pacjenci leczeni w porównaniu z pacjentami nieleczonymi	4,20	0,49	0,34
Wartość dla zmniejszenia poziomu LDL-C o 1 mmol/l	1,00	0,84	0,77

W modelu rozróżniono zgony ze względu na ich przyczynę. Współczynnik HR obliczono osobno dla zgonów z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów z innych przyczyn. Przyjęto założenie, że śmiertelność spowodowana innymi przyczynami jest niezależna od zmiany poziomu LDL-C. Aby zmniejszenie ryzyka zgonu obejmowało tylko zdarzenia sercowo-naczyniowe wykorzystano dane dotyczące liczby zgonów w podziale na przyczyny opublikowane w *Raal 2011*. W populacji nieleczonej zdarzenia sercowo-naczyniowe były przyczyną 22 z 27 zgonów, natomiast w populacji leczonej stanowiły one 28 z 38 zgonów. Uwzględniając powyższe wartości, zmniejszenie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny z powodu zmniejszenia poziomu LDL-C o 1 mmol/l zostało skorygowane o odsetek zgonów z powodu CV (ang. *cardiovascular* – sercowo-naczyniowy). Szczegółowy opis metodyki znajduje się w suplemencie publikacji *Leipold 2017*. Obliczoną wartość współczynnika ryzyka przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Zmniejszenie ryzyka zgonu spowodowanego zdarzeniem sercowo-naczyniowym pod wpływem zmniejszenia poziomu LDL-C o 1 mmol/l

Parametr	Wartość
HR zgonu dla zmniejszenia poziomu LDL-C o 1 mmol/l	0,77
Odsetek pacjentów nieleczonych, u których zgon nastąpił z powodu zdarzenia CV	22/27=81,48%
Odsetek pacjentów leczonych, u których zgon nastąpił z powodu zdarzenia CV	28/38=73,68%
HR zgonu z powodu zdarzenia CV dla zmniejszenia poziomu LDL-C o 1 mmol/l	0,70

6.2.2.2. Czas do zdarzenia sercowo-naczyniowego

Model symulacyjny *Leipold 2017*, wykorzystany w niniejszej analizie, pozwala na uwzględnienie czasu do zdarzenia sercowo-naczyniowego (zakończony lub niezakończony zgonem) pod wpływem zmiany poziomu LDL-C.

Model ten prognozuje czas do MACE oraz czas do zgonu u pacjentów z HoFH otrzymujących SoC i lomitapid. Krzywe czasu do zdarzenia oszacowano na podstawie danych dotyczących przeżycia w grupie HoFH pacjentów z Południowej Afryki leczonych bądź nieleczonych statynami, przedstawionych w badaniu *Raal 2011*. Wyniki dotyczące ramienia leczenia wybrano jako bazę w modelu *Leipold 2017*. Uzyskane krzywe przeżycia zmodyfikowano za pomocą, wyznaczonego wcześniej, zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (wystąpienia zdarzenia oraz zgonu spowodowanego wystąpieniem zdarzenia) pod wpływem zmniejszenia poziomu LDL-C. Na podstawie uzyskanych wskaźników HR krzywe przeżycia dopasowano do wybranego wyjściowego poziomu LDL-C w modelu zaczerpniętego z badań klinicznych i obserwacyjnych lomitapidu (wyjściowy poziom LDL-C przedstawiono w rozdziale 6.2.1.). W celu oszacowania skuteczności lomitapidu przyjęto, że poziom LDL-C u pacjentów stosujących SoC pozostaje stabilny w całym horyzoncie czasowym analizy, mimo że LDL-C był obniżony w ramieniu SoC na początku badania, jak opisano w rozdziale 6.2.3.4, krzywe dla SoC dostosowano do obniżonego poziomu LDL-C. Poziom LDL-C przy modelowaniu grupy lomitapidu został obniżony na podstawie wyników badań skuteczności lomitapidu (rozdział 6.2.3.3.), a następnie krzywe dla lomitapidu dostosowano do obniżonego poziomu LDL-C.

6.2.2.3. Śmiertelność z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego

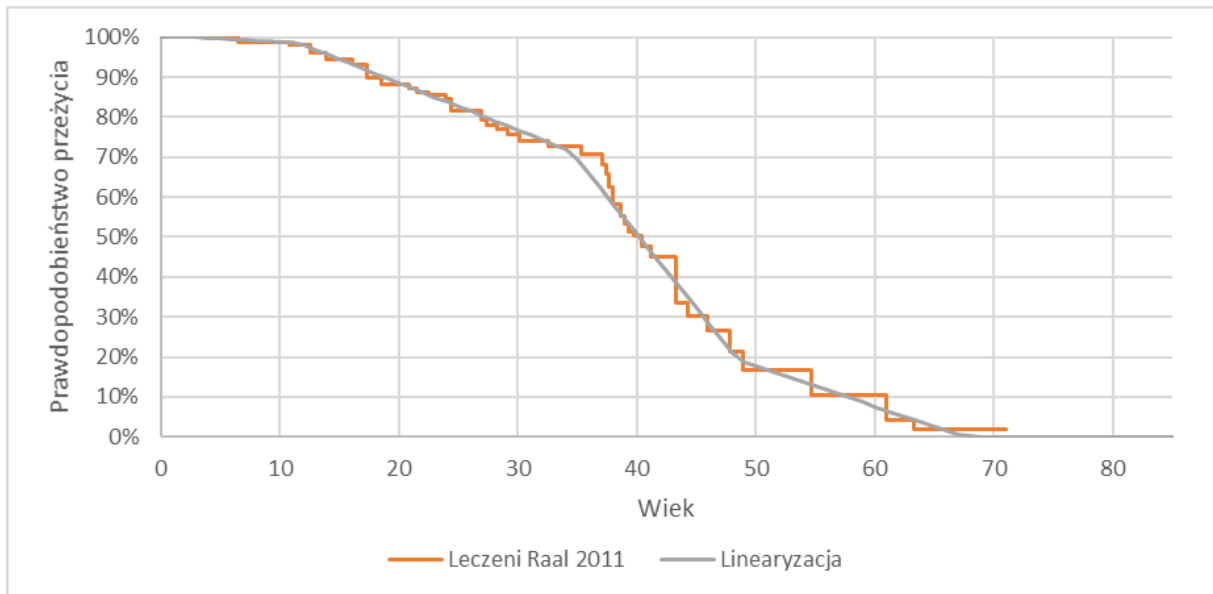
Aby oszacować śmiertelności z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych wykorzystano krzywą Kaplana-Meiera otrzymaną w badaniu *Raal 2011* dla pacjentów leczonych statynami, a następnie wygładzono ją poprzez linearyzację w odstępach.

Tabela 4.
Współczynniki linearyzacji krzywej przeżycia pacjentów leczonych statynami w badaniu *Raal 2011*

Przedział wiekowy		S(t) dla początku przedziału	Współczynnik nachylenia	Wyraz wolny
2,18	11,16	1,00000	-0,00151	1,00329
11,16	34,88	0,98646	-0,01179	1,11802
34,88	48,74	0,70672	-0,03777	2,02425
48,74	67,73	0,18330	-0,00965	0,65391

Przedział wiekowy	S(t) dla początku przedziału	Współczynnik nachylenia	Wyraz wolny
67,73	0,00000	0,00000	0,00000

Rysunek 2.
Linearyzacja krzywej przeżycia pacjentów leczonych statynami w badaniu Raal 2011



Aby krzywa przeżycia reprezentowała śmiertelność z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych należy ją zmodyfikować. W tym celu dane z Południowej Afryki dotyczące śmiertelności z innych powodów niż zdarzenia sercowo-naczyniowe skorygowano o współczynnik niezgłoszonych zgonów (15%) na podstawie badania *Bradshaw 2010* [Bradshaw 2010]. W celu oszacowania funkcji prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn niezwiązanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi obliczono śmiertelność na 100 000 osób z jakichkolwiek przyczyn innych niż zdarzenia sercowo-naczyniowe posługując się tablicami śmiertelności dla Południowej Afryki.

Tabela 5.
Ryzyko zgonu niezwiązanego ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym dla Południowej Afryki

Zakres wiekowy	Śmiertelność na 100 000 osób		Śmiertelność na 100 000 osób skorygowana o odsetek niezareportowanych zgonów		Ryzyko zgonu niezwiązanego z CV na 1 osobę
	Z dowolnej przyczyny	Z przyczyn CV	Z dowolnej przyczyny	Z przyczyn CV	
0 - 4	693,3	0,0	815,6	0,0	0,0082
5 - 9	58,5	0,0	68,8	0,0	0,0007
10 - 14	74,2	0,0	87,3	0,0	0,0009
15 - 19	101,0	0,0	118,8	0,0	0,0012

Zakres wiekowy	Śmiertelność na 100 000 osób		Śmiertelność na 100 000 osób skorygowana o odsetek niezareportowanych zgonów		Ryzyko zgonu niezwiązanego z CV na 1 osobę
	Z dowolnej przyczyny	Z przyczyn CV	Z dowolnej przyczyny	Z przyczyn CV	
20 - 24	310,7	0,0	365,5	0,0	0,0037
25 - 29	663,0	3,0	780,0	3,6	0,0078
30 - 34	886,0	11,4	1 042,4	13,4	0,0103
35 - 39	930,0	28,2	1 094,1	33,1	0,0106
40 - 44	1 016,0	58,0	1 195,3	68,2	0,0113
45 - 49	1 236,0	100,9	1 454,1	118,7	0,0134
50 - 54	1 511,0	171,3	1 777,6	201,5	0,0158
55 - 59	1 994,0	279,3	2 345,9	328,6	0,0202
60 - 64	2 335,0	400,2	2 747,1	470,8	0,0228
65 - 69	3 398,0	676,0	3 997,6	795,3	0,0320
70 - 74	4 198,6	934,0	4 939,5	1 098,8	0,0384
75 - 79	5 546,7	1 419,0	6 525,6	1 669,4	0,0486
80 -	7 151,4	2 437,0	8 413,4	2 867,1	1,0000

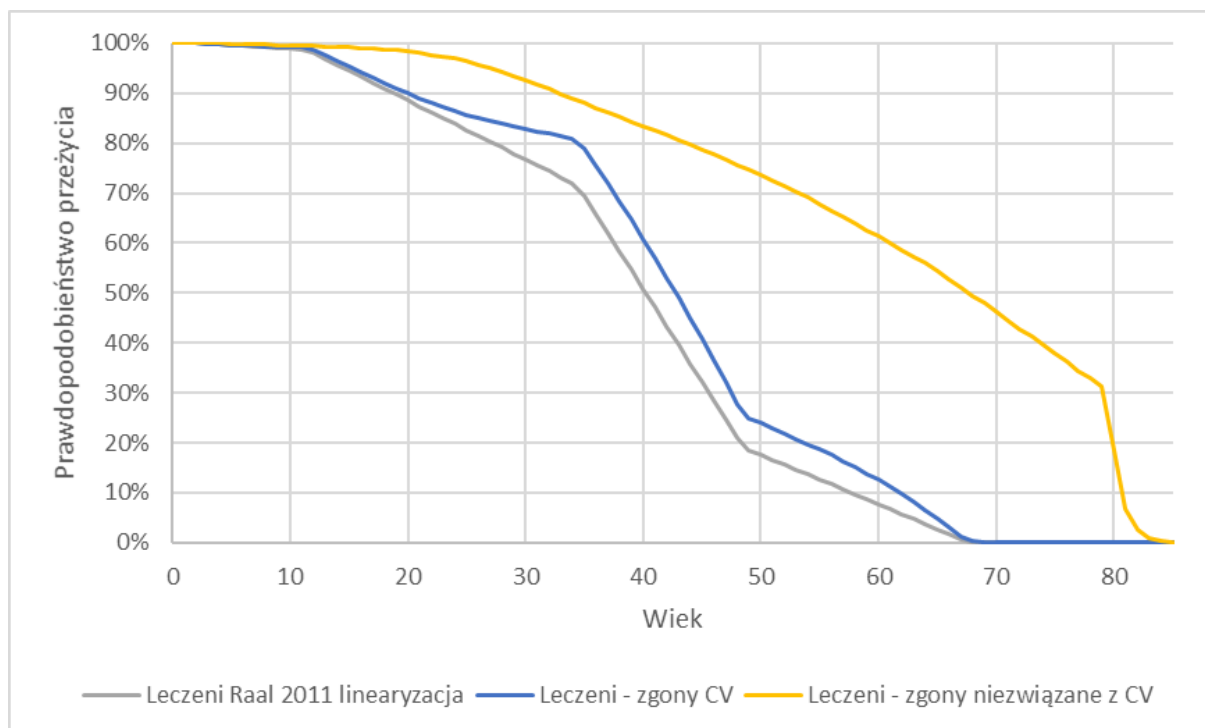
Obliczone ryzyko zgonu niezwiązanego ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym wykorzystano jako funkcję ryzyka do obliczenia funkcji przeżycia dla zgonów niezwiązanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Następnie wyznaczono funkcję przeżycia dla zgonów związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi pacjentów w grupie leczonej statynami w badaniu *Raal 2011*. Przyjęto następującą zależność:

$$S_{Zgony\ ogółem}(t) = S_{Zgony\ CV}(t) * S_{Zgony\ z\ innych\ przyczyn\ niż\ CV}(t).$$

Uzyskane krzywe przeżycia zestawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 3.

Krzywe przeżycia pacjentów leczonych statynami w badaniu Raal 2011
Krzywa przeżycia dla wszystkich zgonów oraz osobno dla zgonów spowodowanych i niespowodowanych zdarzeniami CV



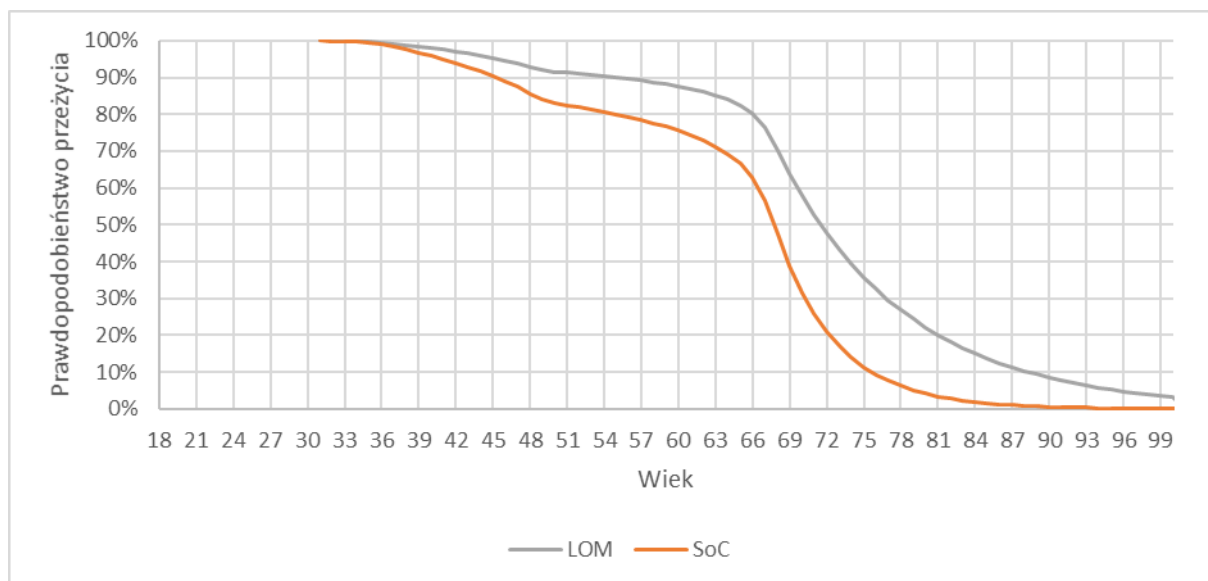
Uzyskana krzywa dla zgonów spowodowanych zdarzeniami sercowo-naczyniowymi u pacjentów stosujących SoC została następnie dostosowana do wyjściowego poziomu LDL-C populacji docelowej za pomocą wcześniej oszacowanego współczynnika ryzyka dla zgonów związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Przy dostosowaniu wzięto pod uwagę również różnicę między wyjściowym poziomem LDL-C w ramieniu stosującym SoC, a poziomem LDL-C leczonych pacjentów w badaniu Raal 2011: $HR = 0,70^{(11,7-8,7*(1-26,00\%))} = 0,15$, w analizie podstawowej, na przykładzie danych z badania Cuchel 2013. Współczynnik ryzyka w analizie wrażliwości testowano w analogiczny sposób, w oparciu wyjściowy poziom LDL-C (11,7 mmol/l) z badania D'Erasmus 2017.

Otrzymano również krzywą przeżycia dla pacjentów w ramieniu interwencji, która jest krzywą przeżycia dla zgonów z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych dla pacjentów z Raal 2011 skorygowaną w ten sam sposób do poziomu LDL-C osiągniętego zgodnie z oszacowaną redukcją LDL-C: $HR = 0,70^{(11,7-8,7*(1-50,00\%))} = 0,07$, w analizie podstawowej, na przykładzie danych z badania Cuchel 2013. Współczynnik ryzyka w analizie wrażliwości testowano w analogiczny sposób, w oparciu wyjściowy poziom LDL-C z badania D'Erasmus 2017 (11,7

mmol/l) oraz o różnicę między wyjściowym poziomem LDL-C w ramieniu stosującym LOM z badania *D'Erasmus 2017* (-68,2%). Na poniższym wykresie przedstawiono otrzymane krzywe przeżycia z uwzględnieniem wieku wyjściowego (31 lat).

Rysunek 4.

Krzywa przeżycia w ramionach LOM i SoC dla zgonów niespowodowanych zdarzeniami CV bazująca na redukcji LDL-C z badania *Cuchel 2013*



6.2.2.4. Czas do pierwszego MACE

Niniejsza analiza uwzględnia również czas do pierwszego MACE. W badaniu *Raal 2011* zdefiniowano MACE jako zdarzenie sercowo-naczyniowe zakończone zgonem (np. zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem, udar lub zgon związany z zabiegiem naczyniowym) lub niezakończony zgonem (np. zawał mięśnia sercowego, udar lub konieczność rewaskularyzacji tętnic: angioplastyka wieńcowa, implantacja stentu, pomostowanie aortalno-wieńcowe, naprawa lub wymiana zastawki aortalnej lub inny zabieg naczyniowy). W przypadku MACE wykonano obliczenia podobne do wykonanych w przypadku zgonów z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego. Najpierw przeprowadzono linearyzację krzywej Kaplana-Meiera czasu do MACE i wygładzono ją poprzez linearyzację w odstępach.

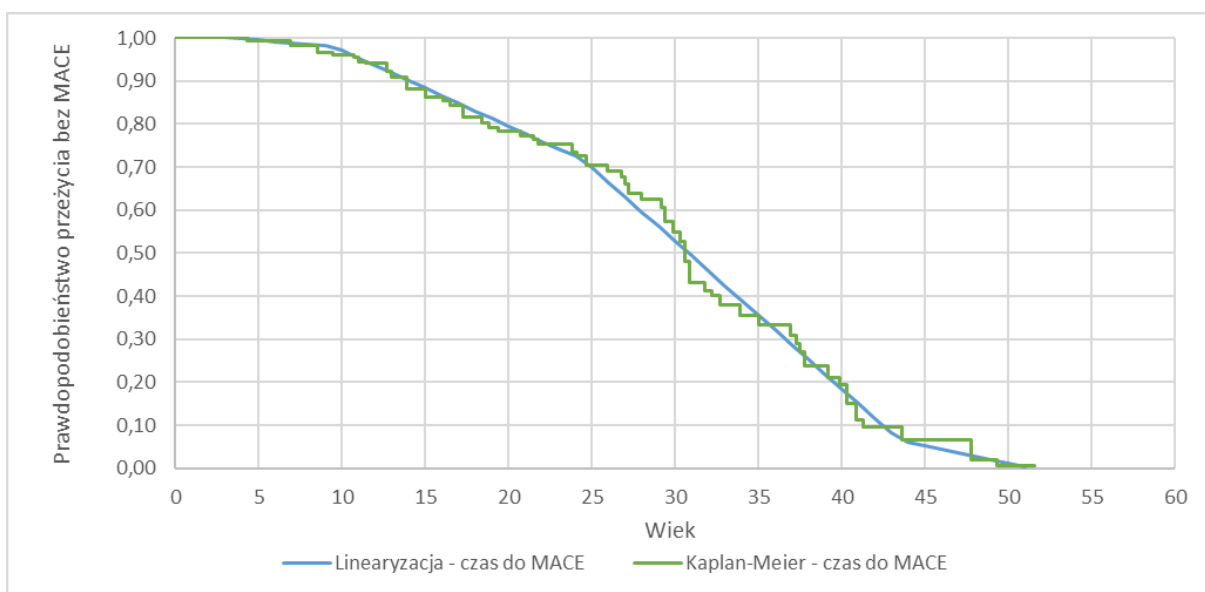
Tabela 6.

Współczynniki linearyzacji krzywej przeżycia bez MACE pacjentów leczonych statynami w badaniu *Raal 2011*

Przedział wiekowy		S(t) dla początku przedziału	Współczynnik nachylenia	Wyraz wolny
3,12	9,00	1,00000	-0,00336	1,01049

Przedział wiekowy		S(t) dla początku przedziału	Współczynnik nachylenia	Wyraz wolny
9,00	24,30	0,98022	-0,01744	1,13722
24,30	43,17	0,71347	-0,03378	1,53420
43,17	51,58	0,07595	-0,00903	0,46572
51,58		0,00000	0,00000	0,00000

Rysunek 5.
Linearyzacja krzywej przeżycia bez MACE pacjentów leczonych statynami w badaniu Raal 2011



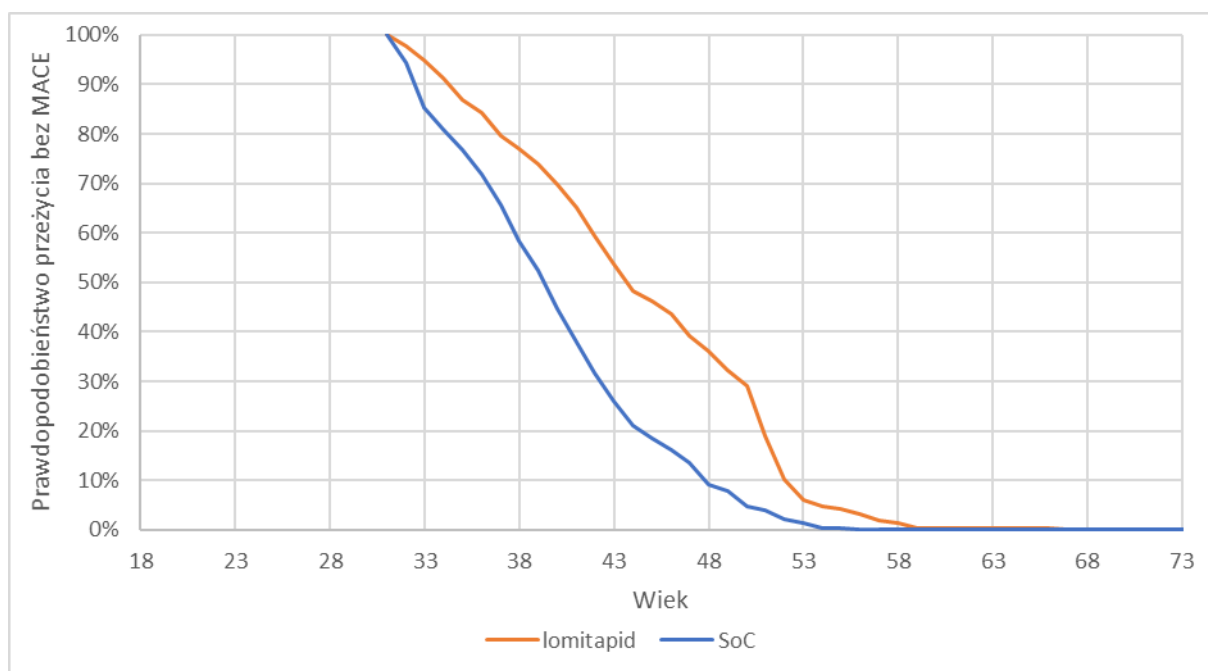
Uzyskana krzywa została dostosowana do wyjściowego poziomu LDL-C za pomocą wcześniej oszacowanego współczynnika ryzyka dla czasu do pierwszego MACE przy zmniejszeniu poziomu LDL-C o 1 mmol/l. W ramieniu stosującym SoC krzywa została dostosowana do wyjściowego poziomu LDL-C za pomocą współczynnika ryzyka: $HR = 0,84^{(11,7-8,7*(1-26,00\%))} = 0,41$, w analizie podstawowej, na przykładzie danych z badania *Cuchel 2013*. Współczynnik ryzyka w analizie wrażliwości testowano w analogiczny sposób, w oparciu wyjściowy poziom LDL-C (11,7 mmol/l) z badania *D'Erasmus 2017*.

W ramieniu interwencji krzywa została dostosowana do zmniejszonego poziomu LDL-C osiągniętego po dodaniu do leczenia lomitapidu: $HR = 0,84^{(11,7-8,7*(1-50\%))} = 0,29$, w analizie podstawowej, na przykładzie danych z badania *Cuchel 2013*. Współczynnik ryzyka w analizie wrażliwości testowano w analogiczny sposób, w oparciu wyjściowy poziom LDL-C z badania *D'Erasmus 2017* (11,7 mmol/l) oraz o różnicę między wyjściowym poziomem LDL-C w ramieniu

stosującym LOM z badania *D’Erasmus 2017* (-68,2%). Na poniższym wykresie przedstawiono otrzymane krzywe przeżycia bez MACE z uwzględnieniem wieku wyjściowego (31 lat).

Rysunek 6.

Przeżycie bez MACE w ramieniu LOM i SoC bazujące na redukcji LDL-C z badania *Cuchel 2013*



W badaniu *Raal 2011* nie zawarto danych dotyczących kolejnych MACE, dlatego modelowano wystąpienie wyłącznie pierwszego MACE w ramach niniejszej analizy. W rezultacie, może to zaniżać liczbę występujących MACE, ponieważ prawdopodobne jest, że prawdopodobieństwo na wystąpienie kolejnego MACE jest większe u pacjentów, którzy wcześniej doświadczyli już MACE.

6.2.2.5. Rozkład zdarzeń MACE

Wśród zdarzeń MACE rozróżniono zawał mięśnia sercowego, udar mózgu i rewaskularyzację, zgodnie ze stanami modelu. W poniższej tabeli przedstawiono wartości na podstawie liczby hospitalizacji pacjentów leczonych statynami w badaniu *Raal 2011*.

Tabela 7.

Rozkład hospitalizacji pacjentów z różnymi MACE w badaniu *Raal 2011*

Stan modelu	Liczba pacjentów	% pacjentów
Zawał mięśnia sercowego	11	12,22%

Stan modelu	Liczba pacjentów	% pacjentów
Udar mózgu	2	2,22%
Rewaskularyzacja	69+8	85,56%

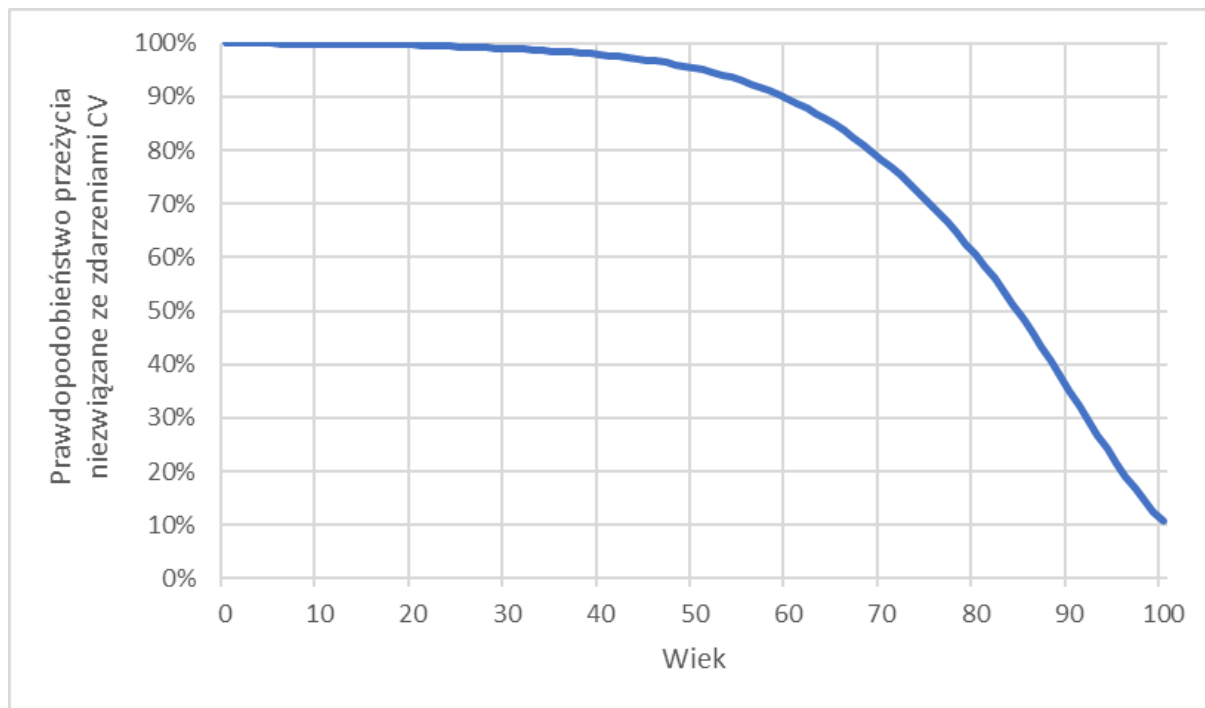
6.2.2.6. Śmiertelność niezwiązana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Do oszacowania śmiertelności niezwiązanej ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi wykorzystano dane dotyczące populacji ogólnej. Polskie dane uzyskano ze strony GUS. Uwzględniono dane dotyczące *liczby zgonów według przyczyn w 2020 roku* oraz dane z *tablic trwania życia na rok 2020*. Do zgonów spowodowanych zdarzeniami sercowo-naczyniowymi zakwalifikowano zgony z powodu chorób układu krążenia (kody I00-I99, zgodnie z klasyfikacją ICD-10). W pierwszym kroku oszacowano odsetek zgonów z powodu, uwzględnionych w modelu, zdarzeń sercowo-naczyniowych dla danych grup wiekowych i płci.

W kolejnym kroku uwzględniono prawdopodobieństwa zgonu z dowolnej przyczyny oraz odsetek zgonów z innego powodu niż choroby układu krążenia dla danej grupy wiekowej i płci. Następnie oszacowane wartości prawdopodobieństwa zgonu niezwiązanego ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi uśredniono według płci z uwzględnieniem zmieniających się proporcji mężczyzn i kobiet (obliczonych na podstawie wyjściowego rozkładu płci zastosowanego w modelu oraz oszacowanej śmiertelności). Krzywą przeżycia niezwiązaną ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 7.

Prawdopodobieństwo przeżycia niezwiązane ze zdarzeniami CV na podstawie danych GUS na rok 2020



6.2.3. Skuteczność oraz dawkowanie interwencji

6.2.3.1. Dawkowanie lomitapidu

Zgodnie z *ChPL Lojuxta®*, zalecana dawka początkowa lomitapidu wynosi 5 mg raz na dobę. Po 2 tygodniach dawkę można zwiększyć do 10 mg, w oparciu o akceptowalne bezpieczeństwo i tolerancję, a następnie, w odstępach co najmniej 4-tygodniowych, do 20 mg, 40 mg i do maksymalnej zalecanej dawki 60 mg. Dodatkowo w niektórych przypadkach (przy jednoczesnym stosowaniu z atorwastatyną) zalecane jest zmniejszenie dawki o połowę, o ile dawka ta nie będzie mniejsza niż 5 mg.

W badaniu III fazy (*Cuchel 2013*) wymuszono zwiększanie dawki lomitapidu do maksymalnej tolerowanej. Dawki wynosiły: 5 mg u jednego; 20 mg u pięciu; 40 mg u sześciu i 60 mg u 11 pacjentów. W praktyce klinicznej, gdzie nie ma takiego wymuszenia, przepisywane są niższe dawki lomitapidu. Wśród pacjentów z badania *D'Erasmus 2017* dawkę mniejszą niż 10 mg stosowało 20% pacjentów; dawkę między 10 a 20 mg 53% pacjentów, a większą niż 20 mg 27% pacjentów.

Na potrzeby modelu założono, że koszt wieloletniej podaży lomitapidu jest taki sam dla każdego pacjenta niezależnie od dawki:

- 3 wielkości opakowań (5, 10 i 20 mg), taka sama cena za opakowanie;
- wszystkim pacjentom przepisuje się 1 kapsułkę dziennie.

W niniejszej analizie odsetek pacjentów przyjmujących lomitapid zgodnie z zaleceniami określono na podstawie danych opublikowanych w *Cuchel 2013*, tj. 93%. W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym 100% pacjentów postępuje zgodnie z zaleceniami lekarskimi.

6.2.3.2. Częstość LDL-aferezy

W wariancie podstawowym niniejszej analizy częstość stosowania LDL-aferezy w ramieniu SoC uwzględniono bazując na stanowisku eksperta klinicznego, natomiast w ramieniu LOM na badaniu *Cuchel 2013*.

W publikacji *Cuchel 2013* opisano, że spośród 29 pacjentów, 18 regularnie poddawano LDL-aferezie z częstością od cotygodniowej do co sześciotygodniowej. Ponieważ nie zamieszczono danych dotyczących regularności stosowania LDL-aferezy, przyjęto w modelu równomierny rozkład pacjentów dla trzech różnych częstości wykonywania aferezy: 1/3 pacjentów była poddawanych aferezie co tydzień, co dwa tygodnie oraz co trzy tygodnie. W badaniu *Cuchel 2013* odnotowano zmianę częstości stosowania LDL-aferezy u 6 pacjentów. Trzech pacjentów przestało stosować LDL-aferezę, a trzech pacjentów zmniejszyło jej częstość (dwóch pacjentów raz na 3 tygodnie zamiast raz na 2 tygodnie i jeden pacjent raz na 2 tygodnie zamiast raz na tydzień). Rozkład pacjentów stosujących dane częstości LDL-aferezy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Rozkład częstości stosowania LDL-aferezy wśród pacjentów z badania *Cuchel 2013*

Cześć pacjentów poddawanych LDL-aferezie z wybraną częstością	Nigdy	Raz na tydzień	Raz na 2 tygodnie	Raz na 3 tygodnie
Wyjściowa	37,93%	20,69%	20,69%	20,69%
Po 78 tygodniach	44,83%	13,79%	17,24%	24,14%

W ramieniu LOM przyjęto, że częstość stosowania LDL-aferezy maleje w czasie. Założenie to przyjęto bazując na wynikach *Analizy klinicznej* zgodnie z którą nie ma różnic w skuteczności pomiędzy podgrupą chorych, która łącznie z lomitapidem i standardową farmakoterapią

stosowała aferezę LDL i jej nie stosowała. Może to wskazywać, że stosowanie lomitapidu może ograniczyć stosowanie aferezy LDL, ponieważ rezultaty uzyskiwane, gdy nie jest ona stosowana są zbliżone do tych uzyskiwanych podczas jej stosowania.

W ramieniu SoC częstość stosowania LDL-aferezy jest stała w czasie i równa częstości wyjściowej.

W ramach analizy wrażliwości przyjęto 4 scenariusze dotyczące częstości stosowania LDL-aferezy w ramieniu LOM i SoC.

W pierwszym scenariuszu analizy wrażliwości częstość stosowania LDL-aferezy w ramieniu LOM pozostała taka sama, jak w analizie podstawowej, natomiast wyjściowy rozkład częstości stosowania LDL-aferezy w ramieniu SoC zaczerpnięto z badania *Cuchel 2013*. Dla SoC przyjęto, że częstość stosowania LDL-aferezy jest stała w czasie i równa częstości wyjściowej, tak jak uczyniono w analizie podstawowej.

Dane w ramach drugiego scenariusza zaczerpnięto z badania *D’Erasmus 2017*, w którym 10 spośród 15 pacjentów stosowało LDL-aferezę. W publikacji nie zamieszczono danych dotyczących regularności stosowania LDL-aferezy zatem zakładamy, że na początku badania połowę pacjentów stosujących LDL-aferezę poddawano cotygodniowym, a połowę codwutygodniowym zabiegom. Z czasem, gdy pacjenci poddawani LDL-aferezie zaczęli przyjmować lomitapid, 8/10 z nich całkowicie zaprzestało aferezy, a pozostałe 2/10 zmniejszyło jej częstotliwość na raz na dwa tygodnie. Rozkład pacjentów stosujących dane częstości LDL-aferezy uwzględniony w drugim scenariuszu analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Rozkład częstości stosowania LDL-aferezy wśród pacjentów z badania *D’Erasmus 2017* testowana w analizie wrażliwości

Cześć pacjentów poddawanych LDL-aferezie z wybraną częstością	Nigdy	Raz na tydzień	Raz na 2 tygodnie
Wyjściowa	33,33%	33,33%	33,33%
Po 140 tygodniach leczenia lomitapidem	86,67%	0,00%	13,33%

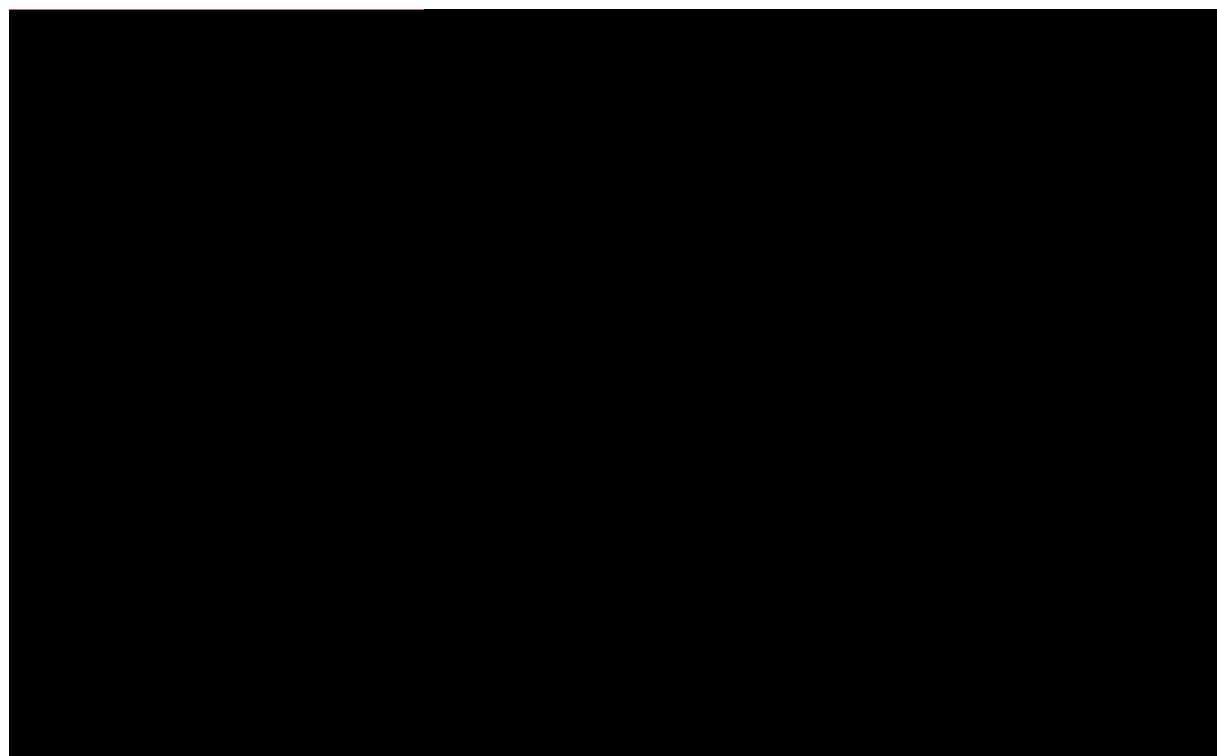
W analizowanym scenariuszu, w ramieniu SoC, częstość stosowania LDL-aferezy jest stała w czasie i równa częstości wyjściowej, natomiast w ramieniu LOM częstość stosowania LDL-aferezy maleje w czasie.

W ramach trzeciego scenariusza częstość stosowania LDL-aferezy w ramieniu LOM zaczerpnięto z badania *D'Erasmus 2017*, analogicznie jak w drugim scenariuszu analizy wrażliwości. [REDACTED]

Czwarty scenariusz testowany w analizie wrażliwości zakłada maksymalną rozbieżność w częstości stosowania LDL-aferezy między ramieniem SoC, a ramieniem interwencji. Zatem wszyscy pacjenci stosujący SoC będą poddawani LDL-aferezie raz na tydzień, natomiast w ramieniu interwencji LDL-afereza nie będzie stosowana. Nie modelowano zmiany częstości stosowania LDL-aferezy w czasie.

Podsumowanie czterech scenariuszy testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Rozkłady częstości stosowania LDL-aferezy analizowane w czterech scenariuszach analizy wrażliwości



6.2.3.3. Zmniejszenie poziomu LDL-C - lomitapid

W analizie podstawowej dane dotyczące zmniejszenia poziomu LDL-C po rozpoczęciu terapii lomitapidem przyjęto z badania *Cuchel 2013*.

Tabela 11.
Zmniejszenie średniego poziomu LDL-C wśród pacjentów z badania *Cuchel 2013*

Liczba tygodni od rozpoczęcia badania	Liczba pacjentów	Średni poziom LDL-C, mmol/l (SD)	Zmniejszenia od początku badania, % (SD)	Maksymalne zmniejszenie	Minimalne zmniejszenie
0	29	8,7 (0,54)	n/d	n/d	n/d
26	23	4,3 (0,52)	50 (5,87)	62%	39%
56	23	5,1 (0,67)	44 (6,63)	57%	31%
78	23	5,4 (0,71)	38 (7,14)	52%	24%

W scenariuszu analizy wrażliwości testowano wartości zmniejszenia poziomu LDL-C z badania *D'Erasmus 2017*. Średnie zmniejszenie poziomu LDL-C zostało odnotowane jako te na koniec okresu obserwacji w badaniu *D'Erasmus 2017* przy założeniu, że odzwierciedla to odległe efekty leczenia po ustabilizowaniu dawki lomitapidu. Wartość ta wynosi 68,2% w stosunku do wartości wyjściowej.

6.2.3.4. Zmniejszenie poziomu LDL-C – SoC

W wariantcie podstawowym niniejszej analizie założono, że wszyscy chorzy w ramieniu SoC stosują LDL-aferezę raz na 2 tygodnie. Z uwagi na to, że ani w badaniu *Cuchel 2013*, ani *D'Erasmus 2017* nie podano danych dotyczących zmniejszenia poziomu LDL-C u pacjentów stosujących LDL-aferezę raz na 2 tygodnie, te informacje zaczerpnięto z publikacji *Thompson 2015*.

W badaniu *Thompson 2015* opisano zależność średniego obniżenia poziomu LDL-C od czasu jaki minął od wykonania zabiegu LDL-aferezy. Dla LDL-aferezy wykonywanej co 2 tygodnie

średnie, dla okresu dwóch tygodni po zabiegu, zmniejszenie poziomu LDL-C wynosi 26% (zaraz po zabiegu: 60%, po 2 tygodniach od zabiegu: $(11,6 - 10,8)/11,6 = 6,9\%$).

Zatem w analizie podstawowej przyjęto wartość zmniejszenia poziomu LDL-C w ramieniu SoC równą 26,00%.

W analizie wrażliwości testowano zmniejszenie poziomu LDL-C dla największych i najmniejszych częstości stosowania LDL-aferezy, które dotyczyły chorych w badaniach *Cuchel 2013* oraz *D'Erasmus 2017*. Za maksymalną częstość przyjęto stosowanie LDL-aferezy raz na tydzień, co odpowiada średniemu zmniejszeniu poziomu LDL-C o 36% (*Thompson 2015*). Natomiast w przypadku minimalnej częstości przyjęto brak stosowania LDL-aferezy, co odpowiada braku zmniejszenia poziomu LDL-C (0%).

6.2.3.5. Przerwanie leczenia

W ramach analizy uwzględniono, iż pewien odsetek chorych przerywa leczenie LOM na podstawie badania *Cuchel 2013*, gdzie według informacji zawartych w publikacji 6 pacjentów spośród 29 porzuciło leczenie w ciągu 26 tygodni (20,69%³ chorych), kolejnych 23 pacjentów stosowało lomitapid do 78 tygodnia. Modelowano również zmianę częstości stosowania LDL-aferezy, wzorując się na badaniu *Cuchel 2013* oraz, w analizie wrażliwości, na badaniu *D'Erasmus 2017*.

6.2.4. Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)

Niniejsza analiza uwzględnia czynnik bezpieczeństwa zastosowanych interwencji pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W *ChPL Lojuxta®* podano, że wśród działań niepożądanych o dużym nasileniu najczęściej występują: biegunka (4 pacjentów, 14%), wymioty (3 pacjentów, 10%), ból brzucha, wzdęcia i (lub) dyskomfort w obrębie jamy brzusznej (2 pacjentów, 7%) spośród 29 pacjentów w badaniu klinicznym fazy 3. Ze względu na brak formalnego podziału zdarzeń niepożądanych na stopnie, wzięto pod uwagę tylko zdarzenia o dużym nasileniu, które będą miały istotny wpływ na koszty i jakość życia pacjentów. W modelu wykorzystano dane dotyczące występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, które zgłoszono jako zdarzenia związane ze stosowaniem lomitapidu w warunkach badania klinicznego (zatem niezwiązane z terapią SoC). W analizie nie założono wystąpienia zdarzeń

³ Odsetek dyskontynuacji przyjęty w modelu, w ramieniu LOM.

niepożądanych związanych z terapią SoC, jednak ze względu na zakładany brak różnic pomiędzy ramionami pod względem częstości zażywania statyn i ezetymibu, założenie to nie będzie miało wpływu na wyniki analizy. Zatem, odrzucając zdarzenia, które stanowiły pojedyncze incydenty, wśród zdarzeń o dużym nasileniu, w analizie uwzględniono wyłącznie biegunkę i wymioty jako zdarzenia niepożądane.

6.3. Jakość życia w modelu Markowa

UZASADNIENIE WYBORU ŹRÓDEŁ

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu wskazano w rozdziale 6.1. Dla poszczególnych stanów, które dotyczą zdarzeń i czasu od wystąpienia każdego zdarzenia, konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Dodatkowo wzięto pod uwagę zmniejszenie jakości życia związane z wykonywaniem LDL-aferezy u pacjentów oraz związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

Aby wyznaczyć wartości jakości życia w każdym ze stanów uwzględnionych w modelu przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej Medline. Nie odnaleziono jednak publikacji, w których podano by wartości jakości życia dla pacjentów z FH, a tym bardziej dla pacjentów z HoFH, w żadnym ze stanów uwzględnionych w modelu. W związku z tym, w dodatkowym przeglądzie nie zawężano populacji do chorych na HoFH.

Szczegółowy opis tego przeglądu wraz z uzyskanymi wartościami QoL opisano w rozdziałach 16.1 i 16.2.

Mimo dużej liczby włączonych publikacji w przeglądzie systematycznym do jakości życia, w analizie podstawowej uwzględniono jedynie publikację *Safley 2007* oraz *Ara 2010*. Publikacja *Ara 2010* została wybrana jako najwłaściwsze źródło danych z uwagi na to, że jako jedyne źródło danych pozwala określić wartość QoL dla prawie wszystkich stanów zdrowia (z wyjątkiem rewaskularyzacji). Wśród pozostałych badań znalezionych w ramach przeglądu systematycznego nie znaleziono badań, które uwzględniałyby więcej niż dwa stany w modelu (inne niż stan bez MACE i zgon). Zatem wyjściowe wartości QoL oraz wartości QoL związane z wystąpieniem zawału serca i udaru mózgu określono na podstawie wartości opublikowanych w *Ara 2010*. Wartości QoL dla stanów w modelu związanych z rewaskularyzacją przyjęto z badania *Safley 2007*, ponieważ spośród odnalezionych badań dotyczących jakości życia po rewaskularyzacji, badanie *Safley 2007* miało najliczniejszą kohortę pacjentów⁴.

ZALEŻNOŚĆ JAKOŚCI ŻYCIA OD WIEKU

Wartości jakości życia związane z wiekiem oszacowano na podstawie danych zamieszczonych w *Ara 2010*. W *Ara 2010* wykorzystano dane z badania przeprowadzonego w latach 2003–2006 w Wielkiej Brytanii. Ankieta, którą wypełniali pacjenci powołani do tego badania, zawierała pytania dotyczące historii zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wartości jakości życia określono na podstawie kwestionariusza EQ-5D. Na tej podstawie, metodą TTO (time trade-off) wyznaczono wartości użyteczności stanów zdrowia.

Spośród pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie sercowo-naczyniowe wyznaczono, metodą regresji, równanie jakości życia zależne od wieku i płci:

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

gdzie m – odsetek mężczyzn, w – wiek

Powyższe równanie zostało wykorzystane w analizie podstawowej do określenia wartości jakości życia dla populacji pacjentów z HoFH, u których nie wystąpiły zdarzenia

⁴ badanie Lenzen 2006 miało liczniejszą kohortę, jednak podano w nim medianę wartości jakości życia, a nie średnią. Mimo to, wartości z tego badania wykorzystano w analizie wrażliwości w wariancie maksymalnej jakości życia

sercowo-naczyniowe, aktualizując wiek kohorty pacjentów w każdym cyklu (co rok). W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym wartość wyjściowa nie została dostosowana do wieku pacjentów.

ZMNIJSZENIE JAKOŚCI ŻYCIA ZWIĄZANE Z MACE

W niniejszej analizie uwzględniono zmniejszenie jakości życia związane z występowaniem zdarzeń branych pod uwagę w modelu. W modelu zastosowano podejście multiplikatywne, polegające na założeniu, że wartość QoL dla stanu związanego z danym zdarzeniem zmienia się proporcjonalnie o tę samą wartość bez względu na wiek, a więc wartości QoL ulegają zmniejszeniu w wyniku zastosowania odpowiedniego mnożnika. Ów mnożnik dla poszczególnych stanów w modelu oszacowano jako stosunek użyteczności osoby, u której wystąpiło zdarzenie do użyteczności osoby, u której zdarzenie nie wystąpiło, na podstawie średniego wieku pacjentów w momencie zdarzenia dla badanej kohorty pacjentów.

Objasniając to na przykładzie, średnia wartość QoL pacjentów, u których wystąpił zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, wynosi 0,615. Uwzględniając wiek chorych 68,8 lat oraz odsetek mężczyzn 50% we wzorze dotyczącym jakości życia chorych bez CV, podanym w publikacji *Ara 2010*, otrzymujemy wartość QoL dla chorych, u których nie wystąpiło zdarzenie sercowo-naczyniowe (0,804). Zatem mnożnik użyteczności w przypadku zawału mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku wynosi $\frac{0,615}{0,804} = 0,765$.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości QoL, związane z wystąpieniem zdarzenia sercowo-naczyniowego, zaczerpnięte z publikacji *Ara 2010* i *Safley 2007* oraz uwzględnione w analizie podstawowej mnożniki jakości życia porównujące pacjentów, u których wystąpiło lub nie wystąpiło zdarzenie sercowo-naczyniowe. Ponieważ nie uzyskano danych dotyczących rozkładu płci z *Ara 2010*, dla stanów modeli opartych na tej publikacji uwzględniono równy podział płci, tj. 50%-50%. Dla stanu *Przeżycie bez MACE* przyjęto mnożnik jakości życia równy 1,000; natomiast dla stanu *Zgon* 0,000.

Tabela 12.
Mnożniki wartości jakości życia wyznaczone w oparciu o publikacje Ara 2010 i Safley 2007 dla stanów uwzględnionych modelu

Stan modelu	Liczba pacj.	Średni wiek pacj.	Odsetek mężczyzn	Wartość QoL zaczerpnięta z publikacji (SD)	Wartość QoL dla pacj. bez zdarzenia CV	Mnożnik	Źródło
Przeżycie bez MACE	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	1,000	n/d
Udar mózgu < 12 miesięcy	76	67,9	50%*	0,626 (0,038)	0,808	0,775	Ara 2010
Udar mózgu > 12 miesięcy	291	66,8	50%*	0,668 (0,018)	0,812	0,822	
Rewaskularyzacja < 12 miesięcy	250	68,0	62%	0,71 (0,17)	0,810	0,876	Safley 2007
Rewaskularyzacja > 12 miesięcy	250	69,0	62%	0,78 (0,04)	0,806	0,968	
Zawał mięśnia sercowego < 12 miesięcy ⁵	271	68,8	50%*	0,615 (0,019)	0,804	0,765	Ara 2010
Zawał mięśnia sercowego > 12 miesięcy	206	65,1	50%*	0,742 (0,020)	0,819	0,906	
Zgon	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	0,000	n/d

*Założenie

Uzyskane mnożniki wykorzystano do obliczenia wartości QoL dla pacjentów w każdym z modelowanych stanów w całym horyzoncie czasowym analizy bazując na równaniu jakości życia z publikacji Ara 2010. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Wartości jakości życia w uwzględnionych stanach modelu, które testowano w analizie wrażliwości oraz metodologię do ich wyznaczania, podano w rozdziale 16.2.5. niniejszej analizy.

JAKOŚĆ ŻYCIA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM LDL-AFEREZY

Ze względu na brak danych dotyczących wartości QoL u pacjentów poddawanych LDL-aferezie, wartość zmniejszenia jakości życia oparto na jakości życia związanej z dializami

⁵ Liczba pacjentów (31) w stanie zawał mięśnia sercowego (< 12 miesięcy) niezakończony zgonem, w badaniu Ara 2010, została uznana za zbyt małą. Dlatego, dla tego stanu przyjęto wartość jakości życia pacjentów, u których wystąpiła ostra, niestabilna dławica piersiowa niezakończona zgonem.

ze względu na podobny charakter obu procedur. Dane dotyczące wartości jakości życia zaczerpnięto z publikacji *Wyld 2012*. W dwóch innych badaniach wykazano, że wpływ aferezy na jakość życia pacjenta jest taki sam jak hemodializy (*Stasiewski 2015* [Stasiewski 2015]; *Rosada 2016* [Rosada 2016]).

Publikacja *Wyld 2012* opisuje wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi PRISMA (Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses). Przegląd obejmował badania, w których populacją docelową byli pacjenci w stadium 3, 4 lub 5 przewlekłej choroby nerek przed dializami oraz pacjenci poddawani leczeniu zachowawczemu. Wszyscy zakwalifikowani pacjenci byli dorośli. W wynikach uwzględniono również badania, w których wartości QoL zostały już wyznaczone oraz badania, w ramach których możliwe było wyznaczenie wartości QoL przez przemapowanie wartości z kwestionariuszy SF-36 lub SF-12. Dane uzyskane w ramach przeglądu poddano metaanalizie.

Zatem w modelu jako wartość zmniejszenia QoL po aferezie pacjenta przyjęto wartość zmniejszenia QALY odnotowanego dla dializy (-0,11), ze względu na brak alternatywnych danych. Założono, że dializa była wykonywana 2 razy w tygodniu. Założono również, że zmniejszenie wartości QoL jest proporcjonalne do częstości aferezy. Poniższa tabela przedstawia wartości przyjęte w niniejszej analizie.

Tabela 13.
Zmniejszenie wartości jakości życia związane ze stosowaniem LDL-aferezy uwzględnione w analizie

Częstość aferezy	Zmniejszenie wartości QoL
Nigdy	0,000
Raz na tydzień	-0,055
Raz na 2 tygodnie	-0,028
Raz na 3 tygodnie	-0,018

JAKOŚĆ ŻYCIA ZWIĄZANA Z WYSTĄPIENIEM ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Model uwzględnia zmniejszenie wartości QoL w razie wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Użyte wartości zostały zaczerpnięte z publikacji *Roberts 2014* [Roberts 2014]. Wyniki zamieszczone w tej publikacji zostały ustalone na podstawie danych zebranych w trakcie badania APMS (Adult Psychiatric Morbidity Survey) przeprowadzonego w latach 2000–2007. Do APMS włączono osoby w wieku produkcyjnym z prywatnych gospodarstw domowych. Wartości QoL wyznaczono na podstawie kwestionariusza SF-12.

Dla zaburzeń żołądkowo-jelitowych (biegunka, wymioty) przyjęto wartość odnotowaną w publikacji *Roberts 2014* wyznaczoną dla pacjentów skarżących się na problemy trawienne. Wartość zmniejszenia wartości jakości życia na jedno zdarzenie wynosi 0,032, przy założeniu, że każde zdarzenie trwa 1 tydzień. Ze względu na metodę wyznaczania danych w publikacji *Roberts 2014* obniżenie QoL uwzględniane jest w niniejszej analizie w sposób addytywny.

6.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, do osiągnięcia przez kohortę wieku 100 lat (ze względu na początkowy wiek kohorty równy 31⁶ lat, techniczna długość horyzontu czasowego analizy wynosi 69 lat). Przyjęty horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na uwzględnienie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego). W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

⁶ W analizie wrażliwości testowano wiek początkowy równy 38 lat na podstawie badania *D'Erasmus* oraz wiek początkowy równy 18 lat.

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładnie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.

6.5. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty LDL-aferezy;
- koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszt hospitalizacji zakończonej zgonem spowodowanym zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty podania i przepisania uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 14.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 14.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszty przepisania i podania leków	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorami w tej samej wysokości

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: projektu *Programu lekowego*, charakterystyk produktów leczniczych, *Zarządzenia leczenie szpitalne*, *Zarządzenia rehabilitacja lecznicza*, *Statystyk NFZ*, analizy ekonomicznej *Alirokumab (Praluent®) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej*, raportów: *Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego* i *Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce*, *Wytycznych ESC/EAS dotyczących postępowania w dyslipidemiach*, *Wytycznych klinicznych [CG71] NICE*, publikacji: *Skibicka 2010*, *Opara 2012*, *Gierlotka 2018* i *Ługowska 2012*.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna].

7.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

7.1.1. Dawkowanie leków

LOMITAPID

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Lojuxta®* i projektu *Programu lekowego Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych (ICD-10 E 78.01)* określono, iż zalecana dawka początkowa lomitapidu wynosi 5 mg raz na dobę. Po 2 tygodniach dawkę można zwiększyć do 10 mg, zależnie od akceptowalnego poziomu bezpieczeństwa i tolerancji leku przez pacjenta, a następnie, w odstępach minimum 4 tygodni,

do 20 mg, 40 mg i do maksymalnej zalecanej dawki 60 mg. Wskazane dawkowanie było również stosowane u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. Średnia dawka leku z badania *D’Erasmus 2021b* wynosiła 20 mg i przyjęto, iż jest to maksymalna dobowa dawka leku stosowana przez chorych z HoFH. W analizie podstawowej, z uwagi na płaską cenę dostępnych prezentacji leku Lojuxta (5 mg, 10 mg oraz 20 mg), zawierających poszczególne dawki analizowanej substancji przyjęto, iż dawka dobową równą będzie jednej tabletkę o odpowiedniej mocy. W związku z tym, iż cena leku w przeliczeniu na tabletkę nie zależy od jej mocy, w analizie wrażliwości odstąpiono od testowania dawkowania przyjętego w analizie podstawowej.

ATORWASTYNA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Atorvastatin Aurovitas®* określono, iż dawka atorwastatyny dobierana jest indywidualnie w oparciu o wyjściowy poziom LDL-C, cel leczenia i odpowiedź pacjenta na leczenie. Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę i może być zwiększana co 4 tygodnie lub rzadziej. Maksymalna dawka stosowana wynosi 80 mg na dobę. Wskazane dawkowanie było również stosowane u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. W analizie podstawowej przyjęto dawkę maksymalną, a więc 80 mg na dobę, natomiast w analizie wrażliwości testowano wartość minimalną wskazaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Atorvastatin Aurovitas®* oraz wartość DDD zalecaną przez WHO (20 mg) [WHOCC]. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 8. (Tabela 48.).

ROSUWASTATYNA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Crosvovo®* określono, iż dawka rozuwastatyny dobierana jest indywidualnie zależnie od celu terapii i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Zalecana dawka początkowa to 5 lub 10 mg na dobę i może być zwiększana w odstępach 4-tygodniowych, jeśli jest to konieczne, aż do maksymalnej dawki 40 mg na dobę. Wskazane dawkowanie było również stosowane u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. W analizie podstawowej przyjęto dawkę maksymalną, a więc 40 mg na dobę, natomiast w analizie wrażliwości testowano wartość minimalną wskazaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Crosvovo®* oraz wartość DDD zalecaną przez WHO (10 mg) [WHOCC]. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 8. (Tabela 48.).

SYMWASTATYNA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Simvastatin Bluefish*[®] określono, iż zakres dawkowania symwastatyny wynosi od 5 do 80 mg na dobę. Zalecana dawka początkowa to 40 mg na dobę. W razie konieczności należy zwiększać dawkę w odstępach min. 4-tygodniowych. Maksymalna stosowana dawka wynosi 80 mg na dobę. Dla dawkowania 80 mg na dobę, lek należy przyjmować w 3 dawkach w ciągu dnia (rano i w południe po 20 mg, a wieczorem 40 mg). Wskazane dawkowanie było również stosowane u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. W analizie podstawowej przyjęto dawkę maksymalną, a więc 80 mg na dobę⁷, natomiast w analizie wrażliwości testowano wartość minimalną wskazaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Simvastatin Bluefish*[®] oraz wartość DDD zalecaną przez WHO (30 mg) [WHOCC]. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 8. (Tabela 48.).

LOWASTATYNA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Lovasterol*[®] określono, iż zalecana dawka początkowa lowastatyny to 20 mg na dobę. Dla dawkowania powyżej 40 mg na dobę, lek należy przyjmować w 2 równych dawkach w ciągu dnia. Maksymalna stosowana dawka wynosi 80 mg na dobę. Wskazane dawkowanie było również stosowane u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. W analizie podstawowej przyjęto dawkę maksymalną, a więc 80 mg na dobę, natomiast w analizie wrażliwości testowano wartość minimalną wskazaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Lovasterol*[®] oraz wartość DDD zalecaną przez WHO (45 mg) [WHOCC]. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 8. (Tabela 48.).

EZYTYNIB

⁷ Modelowano stosowanie dawki 80 mg symwastatyny zarówno w ramieniu SoC jak i LOM pomimo kryterium zamieszczonego w *Programie lekowym* dotyczącego stosowania tej substancji czynnej w dawce równej co najwyżej 40 mg u pacjentów leczonych lomitapidem. W niniejszej analizie testowano wariant minimalnego dawkowania statyn, co nie skutkowało znaczną zmianą współczynnika ICUR (o około 0,002%). Ponadto symwastatyna stanowi jedynie około 8% udziałów statyn, zatem przyjęte ograniczenie wydaje się słuszne.

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Esetin®* określono, że ezetymib podawany jest w dawce 10 mg na dobę. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. W analizie podstawowej przyjęto w związku z powyższym wskazaną dawkę (10 mg na dobę) i nie testowano innych wartości w ramach analizy wrażliwości.

PREPARATY ZŁOŻONE

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Coroswera®* określono, że preparat złożony rozuwastatyna + ezetymib podawany jest w dawce 1 tabletka na dobę, przy czym 1 tabletka zawiera 5, 10, 15, 20 lub 40 mg rozuwastatyny oraz 10 mg ezetymibu. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. W analizie podstawowej przyjęto w związku z powyższym wskazaną dawkę (1 tabletkę o zadanej mocy raz na dobę) i nie testowano innych wartości w ramach analizy wrażliwości.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 15.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Dawkowanie leku w cyklu (mg)
Lomitapid	1,00*	365,25*
Atorwastatyna	80,00	29 220,00
Rozuwastatyna	40,00	14 610,00
Symwastatyna	80,00	29 220,00
Lowastatyna	80,00	29 220,00
Ezetymib	10,00	3 652,50
Rozuwastatyna + Ezetymib / Ezetimib + Atorvastatyna	1,00*	365,25*

*dawka leku wyrażona w liczbie tabletek

7.1.2. Ceny leków

LOMITAPID

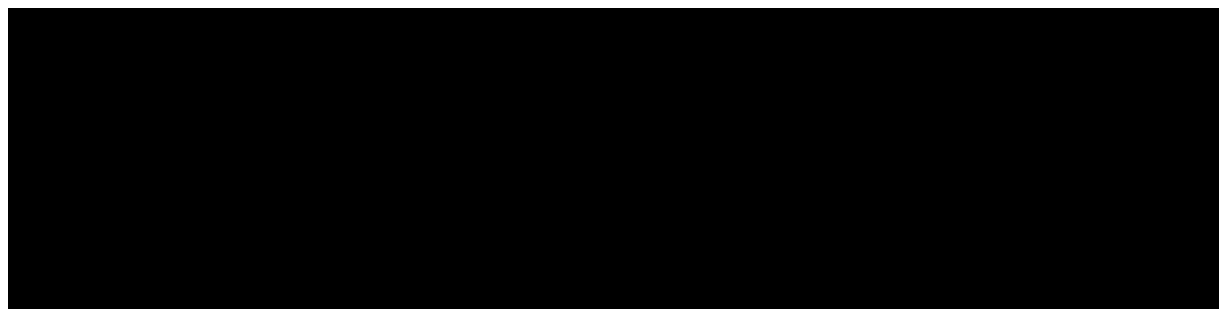
Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem

wskazany w rozdziale 16.4. W związku z tym, iż lek dostępny będzie w trzech różnych prezentacjach przyjęto, że prezentacja z dawką o mocy 20 mg będzie wyznaczała podstawę limitu w grupie (uwzględniono, iż będzie to najczęściej stosowana dawka – chorzy będą zwiększać dawkę z 5 mg do 10 mg a następnie do 20 mg).



Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 16.
Ceny wnioskowanej technologii



STATYNY

Statyny (atorwastatyna, rozuwastatyna, symwastatyna, lowastatyna) są obecnie finansowane w aptece na receptę i wydawane są świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania. Ceny leków zgodne z *Wykazem leków refundowanych* zostały przedstawione w tabeli w rozdziale 16.6. (Tabela 92.).

Koszt statyn oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych* jak również *Danych refundacyjnych NFZ*. W celu wyznaczenia średniego kosztu ważonego poszczególnych substancji oraz średniego kosztu ważonego statyn, wykorzystano *Dane refundacyjne NFZ* dotyczące liczby zrefundowanych DDD poszczególnych prezentacji leków oraz liczbę zrefundowanych DDD poszczególnych statyn rozważanych w analizie. W tabeli poniżej zestawiono ważony koszt za dawkę dobową poszczególnych statyn (ważony liczbą zrefundowanych DDD poszczególnych prezentacji) oraz ich udziały w rynku.

Tabela 17.
Koszty statyn w przeliczeniu na dobę uwzględnione w niniejszej analizie

Substancja	Koszt w perspektywie płatnika publicznego na dobę- Obwieszczenie MZ	Koszt w perspektywie wspólnej na dobę - Obwieszczenie MZ	Koszt w perspektywie płatnika publicznego na dobę - Dane DGL	Udział
Atorwastatyna	0,77	1,72	1,13	40%
Rozuwastatyna	0,76	1,15	0,86	53%
Symwastatyna	0,51	1,64	1,08	7%
Lowastatyna	0,34	2,06	1,42	0,05%
Koszt ważony - Statyny	0,74	1,41	0,98	100,00%

EZETYMIB

Ezetymib jest obecnie finansowany w aptece na receptę i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania. Ceny leku zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* zostały przedstawione w tabeli w rozdziale 16.6. (Tabela 92.).

PREPARATY ZŁOŻONE

Preparat złożony Rozuwastatyna + Ezetymib jest obecnie finansowany w aptece na receptę i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania. Ceny leku zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* zostały przedstawione w tabeli w rozdziale 16.6. (Tabela 92.).

ZESTAWIENIE KOSZTU LEKÓW (TERAPIA PODSTAWOWA) W PRZELICZENIU NA DDD

Na podstawie dostępnych prezentacji statyn, ezetymibu oraz preparatów złożonych, biorąc pod uwagę liczbę zrefundowanych opakowań poszczególnych leków, ceny z *Wykazu leków refundowanych* oraz koszt oszacowany na podstawie dostępnych *Danych refundacyjnych NFZ*, wyznaczono średni koszt uwzględnionych statyn, ezetymibu oraz preparatów złożonych ważony udziałami w rynku poszczególnych prezentacji⁸. W tabeli poniżej przedstawiono koszty leków w przeliczeniu na DDD uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 18.
Koszty leków w przeliczeniu na dobę uwzględnione w niniejszej analizie

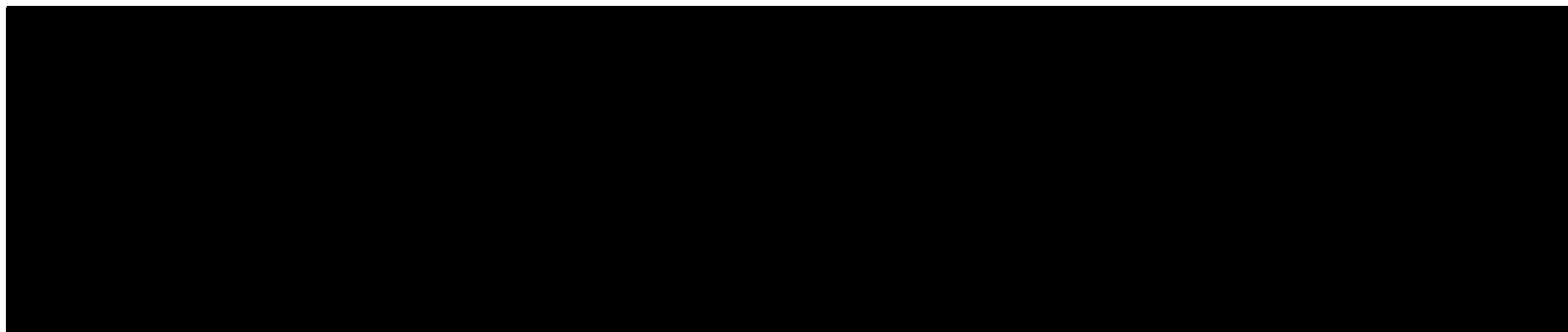
Substancja	Koszt w perspektywie płatnika publicznego na dobę - Obwieszczenie MZ	Koszt w perspektywie wspólnej na dobę - Obwieszczenie MZ	Koszt w perspektywie płatnika publicznego na dobę - Dane DGL
Statyny	0,74	1,41	0,98
Ezetymib	0,32	0,65	0,39
Rozuwastatyna + Ezetymib / Ezetimib + Atorvastatyna	0,32	0,83	0,39

⁸ Udziały w rynku określono na podstawie zrefundowanych DDD poszczególnych prezentacji leków.

7.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie, ceny rozważanych leków w przeliczeniu na jednostkę, *Dane refundacyjne NFZ* w zakresie kwoty refundacji i zrefundowanych DDD poszczególnych prezentacji leków wyznaczono koszt jednostkowy leków na dobę oraz w cyklu leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)



7.2. Koszt zabiegu LDL-aferezy

Na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne* koszt zabiegu LDL-aferezy może być rozliczony w ramach świadczeń:

- *Hospitalizacja związana z LDL-aferezą* (świadczenie z katalogu produktów odrębnych);
- *LDL-afereza* (świadczenie z katalogu do sumowania; nie można sumować z produktem o kodzie 5.52.01.0001466: *Hospitalizacja związana z LDL-aferezą*).

Tabela 20.
Świadczenia związane z zabiegiem LDL-afereza

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu	Wartość punktowa	Koszt NFZ (PLN)
LDL-afereza	5.53.01.0001466	5 624,00	5 624,00
Hospitalizacja związana z LDL-aferezą	5.52.01.0001466	5 841,00	5 841,00

W związku z tym, iż świadczenie do sumowania: *LDL-afereza* jest wyceniane, jeśli pacjent wymaga wykonania tego zabiegu, ale hospitalizowany jest z innego powodu - niezwiązanego z wykonaniem LDL-aferezy (kategoria produktów, do których sumowano produkt – JGP), do oszacowania kosztów uwzględniono wyłącznie wycenę świadczenia dostępnego w katalogu produktów odrębnych: *Hospitalizacja związana z LDL-aferezą*. Świadczenie to rozliczane jest, jeśli pacjent jest hospitalizowany w trybie jednodniowym z powodu zabiegu LDL-aferezy. Jak wskazano w *Zarządzeniu leczenie szpitalne* – katalog do sumowania, nie jest dozwolone sumowanie kosztów świadczenia *Hospitalizacja związana z LDL-aferezą* ze świadczeniem *LDL-afereza*.

W związku z powyższym w analizie podstawowej uwzględniono koszt zabiegu LDL-aferezy na podstawie wyceny świadczenia *Hospitalizacja związana z LDL-aferezą* (5 841,00 PLN).

7.3. Koszty zdarzeń sercowo naczyniowych

W ramach analizy podstawowej uwzględnione zostały koszty hospitalizacji, rehabilitacji, leczenia ambulatoryjnego, dodatkowych hospitalizacji oraz hospitalizacji zakończonej zgonem, które dotyczą zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnionych w modelu tj. zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu oraz rewaskularyzacji.

7.3.1. Koszty zawału mięśnia sercowego

HOSPITALIZACJA

Koszty hospitalizacji zawału mięśnia sercowego oszacowano w oparciu o wybrane grupy JGP z podkatalogu *Choroby układu krążenia w Zarządzeniu leczenie szpitalne*, które wskazują na zawał mięśnia sercowego. Hospitalizacja pacjenta, u którego wystąpił zawał mięśnia sercowego, może być rozliczona w ramach jednej z grup JGP, wymienionych w poniższej tabeli. Liczbę hospitalizacji i zgonów dotyczących wspomnianych grup JGP uzyskano ze *Statystyk NFZ* na rok 2020.

Tabela 21.

Grupy, w ramach których rozliczono hospitalizacje dotyczące zawału mięśnia sercowego

Kod i nazwa grupy JGP	Kod produktu	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa grupy	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa hospitalizacji < 3 dni	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Liczba hospitalizacji	Liczba zgonów
E04 Pomostowanie naczyń wieńcowych z plastiką	5.51.01.0005004	42 057,00	42 057,00	23,00	38 692,00	334,00	279	26
E05 Pomostowanie naczyń wieńcowych z pw	5.51.01.0005008	34 570,00	34 570,00	23,00	38 692,00	334,00	4 845	140
E06 Pomostowanie naczyń wieńcowych bez pw	5.51.01.0005009	29 504,00	29 504,00	23,00	27 144,00	334,00	2 096	35
E10 OZW - diagnostyka inwazyjna	5.51.01.0005010	74,70	4 161,00	n/d	n/d	n/d	9 056	401
E11 OZW - leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni	5.51.01.0005011	282,49	15 735,00	13,00	n/d	334,00	10 663	126
E12G OZW - leczenie inwazyjne	5.51.01.0005090	177,70	9 898,00	n/d	n/d	n/d	38 091	3 003
E15 OZW - leczenie inwazyjne > 7 dni z pw	5.51.01.0005015	246,71	13 742,00	n/d	n/d	n/d	3 196	191
E16 OZW > 69 r.ż. lub z pw	5.51.01.0005016	61,03	3 400,00	19,00	1 699,00	222,00	8 240	1 060
E17G OZW - leczenie zachowawcze	5.51.01.0005091	52,79	2 941,00	n/d	1 470,00	n/d	4 042	131

Zatem średni koszt hospitalizacji związanej z zawałem mięśnia sercowego, ważony liczbą hospitalizacji wybranych grup JGP, wynosi 11 270,66 PLN, natomiast średni koszt hospitalizacji związanej z zawałem mięśnia sercowego, ważony liczbą zgonów dla wybranych grup JGP, wynosi 9 183,41 PLN. Powyższe koszty przypisano kolejno do kosztu zdarzenia - zawał mięśnia sercowego oraz do kosztu hospitalizacji zakończonej zgonem z powodu zawału mięśnia sercowego.

REHABILITACJA

W Raporcie *Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego* opracowanym przez AOTMiT 29.04.2016 przedstawiono stosowany obecnie schemat rehabilitacji po zawale mięśnia sercowego. W trakcie realizacji kompleksowej rehabilitacji kardiologicznej wyróżniamy okres wczesnej rehabilitacji (etap I i II) oraz okres późnej rehabilitacji (etap III):

- Etap I obejmuje rehabilitację szpitalną i trwa do momentu osiągnięcia stanu klinicznego upoważniającego do wypisania pacjenta z oddziału
- Etap II może być realizowany w formie:
 - szpitalnej - realizowany w warunkach stacjonarnych na oddziałach rehabilitacji kardiologicznej lub w szpitalach uzdrowiskowych rehabilitacji kardiologicznej),
 - ambulatoryjnej - prowadzony przez poradnie lub zakłady rehabilitacji kardiologicznej, lub
 - domowej - prowadzony pod nadzorem poradni rehabilitacji kardiologicznej, poradni kardiologicznej lub przez lekarza rodzinnego.

Czas trwania II etapu rehabilitacji powinien wynosić 4-12 tygodni

- Etap III obejmuje rehabilitację ambulatoryjną późną. Powinien trwać do końca życia.

W raporcie podano czas trwania etapu I wynoszący 1-2 tygodnie jako średnia dla państw Europejskich. Etap II, w zależności od realizowanej formy, trwa najczęściej od 6 do 12 tygodni dla rehabilitacji ambulatoryjnej, od 2 do 4 tygodni dla rehabilitacji stacjonarnej oraz średnio 12 tygodni dla rehabilitacji domowej.

W analizie przyjęto, że 100% pacjentów po zawale mięśnia sercowego podejmuje się rehabilitacji kardiologicznej stacjonarnej, która wynosi średnio 1,5 tygodnia i została obliczona jako średnia arytmetyczna podanego zakresu dla etapu I. Analogicznie średnią długość rehabilitacji ambulatoryjnej w etapie II przyjęto jako 9 tygodni, średnią długość rehabilitacji stacjonarnej w etapie II przyjęto jako 3 tygodnie, a średnią długość rehabilitacji domowej w etapie II przyjęto jako 12 tygodni.

Dobowe koszty rehabilitacji kardiologicznych oszacowano w oparciu o wybrane grupy JGP z katalogu stacjonarnej rehabilitacji leczniczej w *Zarządzenie rehabilitacja lecznicza*.

Tabela 22.
Koszty dobowe rehabilitacji kardiologicznych

Nazwa produktu rozliczeniowego	Miejsce realizacji	Kod produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa za osobodzień
Rehabilitacja kardiologiczna z chorobami współistniejącymi	zakład rehabilitacji leczniczej	5.11.02.9100055	137,00
Rehabilitacja kardiologiczna - kategoria I		5.11.02.9100056	89,00
Rehabilitacja kardiologiczna - kategoria II		5.11.02.9100057	63,00
Rehabilitacja kardiologiczna z chorobami współistniejącymi	szpital	5.11.02.9100038	168,00
Rehabilitacja kardiologiczna - kategoria I		5.11.02.9100039	121,00
Rehabilitacja kardiologiczna - kategoria II		5.11.02.9100040	95,00
Rehabilitacja kardiologiczna	ośrodek/oddział dzienny	5.11.02.9000033	74,00

Średni koszt danego typu rehabilitacji obliczono jako iloczyn średniej długości stosowania tej rehabilitacji oraz średniej wartości punktowej za osobodzień. Produkty rozliczeniowe oznaczone jako szpital uwzględniono w średnim koszcie rehabilitacji w szpitalu (etap I) oraz rehabilitacji stacjonarnej (etap II), natomiast produkty rozliczeniowe oznaczone jako zakład rehabilitacji leczniczej i ośrodek/oddział dzienny uwzględniono w średnim koszcie rehabilitacji ambulatoryjnej (etap II).

Z raportu *Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego* opracowanego przez AOTMiT 29.04.2016 uzyskano również dane dotyczące procentowej liczby pacjentów rehabilitowanych stacjonarnie i ambulatoryjnie. Ze względu na brak danych dla rehabilitacji domowej, nie uwzględniono tego typu rehabilitacji w dalszych obliczeniach. Podsumowanie średniego kosztu rehabilitacji po zawale mięśnia sercowego ważonego liczbą pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Średni koszt rehabilitacji po zawale mięśnia sercowego

Grupa pacjentów	Pacjentów	Średnia liczba dni etapu	Średni koszt rehabilitacji
Pacjenci po zawale mięśnia sercowego rehabilitowani w szpitalu (etap I)	100,00%	10,50	1 344,00
Pacjenci po zawale mięśnia sercowego rehabilitowani stacjonarnie (etap II)	17,62%	21,00	2 688,00
Pacjenci po zawale rehabilitowanych ambulatoryjnie (etap II)	5,38%	63,00	5 717,25
Rehabilitowani pacjenci po zawale mięśnia sercowego (etap II)	23,00%	30,83	3 396,84
Wszyscy pacjenci po zawale mięśnia sercowego (etap I i II)		41,33	2 125,27

Średni koszt rehabilitacji po zawale mięśnia sercowego wynosi 2 125,27 PLN i w ramach niniejszej analizy wliczono go do kosztu leczenia w roku po zawale mięśnia sercowego.

OPIEKA AMBULATORYJNA

Koszty opieki ambulatoryjnej po zawale mięśnia sercowego oszacowano w oparciu o Raport *Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego* opracowany przez AOTMiT 29.04.2016, z którego uzyskano dane dotyczące kosztów i powszechności wizyt w gabinecie kardiologicznym pacjentów po zawale mięśnia sercowego, oraz w oparciu o *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, z którego uzyskano wartości punktowe ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych dotyczących opieki ambulatoryjnej.

Ze wspomnianego wyżej raportu wynika, że w ciągu roku po wypisie ze szpitala pacjent po zawale serca odbywa średnio 1,7 konsultacji w gabinecie kardiologicznym oraz 7,9 w gabinecie lekarza POZ. Wycenę pierwszej konsultacji przyjęto na poziomie porady W17 (Świadczenie specjalistyczne 7-go typu), której koszt wynosi 104 zł (104 punkty), natomiast drugiej na poziomie porady W11 (Świadczenie specjalistyczne 1-go typu), której koszt wynosi 44 zł (44 punkty).

Parametr	Uwzględnione świadczenie	Częstość w roku	Koszt świadczenia (PLN)	Koszt roczny (PLN)
Konsultacja kardiologiczna	W17	1,7	104	176,80
Wizyty w gabinecie lekarza POZ	W11	7,9	44	347,60
Zawał mięśnia sercowego - opieka ambulatoryjna				524,40

Zatem koszt opieki ambulatoryjnej w roku po zawale mięśnia sercowego, liczony jako suma iloczynów średnich liczb konsultacji i kosztów takiej konsultacji, wynosi 524,40 PLN. Z uwagi na brak danych dotyczących średniej liczby takich konsultacji w kolejnych latach po zawale przyjęto, że koszt opieki ambulatoryjnej w kolejnych latach po zawale mięśnia sercowego wynosi nie więcej niż 524,40 PLN na rok.

DODATKOWE HOSPITALIZACJE

W raporcie *Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce* opracowanym przez AMI-PL Group przedstawiono dane dotyczące ponownych hospitalizacji wśród 75 054 pacjentów po zawale mięśnia sercowego (ZS). W ciągu 12 miesięcy od wystąpienia ZS wykonano 84 718 hospitalizacji (średnio 1,13 na 1 pacjenta), natomiast w

ciągu 36 miesięcy od wystąpienia ZS wykonano 169 463 hospitalizacji (średnio 2,25 na 1 pacjenta).

W raporcie przedstawiono również szczegóły dotyczące powodu hospitalizacji po ZS, jednak wyłącznie dla okresu 12 miesięcy. Aby uzyskać liczbę hospitalizacji w kolejnym roku od zawału mięśnia sercowego założono więc, że procentowa liczba hospitalizacji z podanych w raporcie przyczyn jest taka sama w okresie powyżej 12 miesięcy jak w okresie ostatnich 12 miesięcy. W niniejszej analizie wyznaczono liczbę hospitalizacji w kolejnym roku od zawału mięśnia sercowego jako liczbę hospitalizacji między 12, a 36 miesiącem podzieloną przez 2.

Średnie koszty zabiegów są średnimi kosztami wszystkich hospitalizacji dla podanych kodów ważne liczbami hospitalizacji w 2020 roku dotyczących tych zabiegów. Dane do oszacowania średniego kosztu zabiegu zaczerpnięto ze statystyk NFZ dotyczących wybranych grup JGP oraz *Zarządzenia leczenie szpitalne*. Za koszt dodatkowych hospitalizacji w kategorii z *innych przyczyn* przyjęto koszt równy średniej wycenie świadczeń uwzględnionych w ramach dodatkowego kosztu związanego z przyczynami sercowo naczyniowymi.

Zdecydowano się nie uwzględniać dodatkowych hospitalizacji dotyczących zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu, ponieważ ich koszt został uwzględniony w niniejszej analizie w ramach kosztów hospitalizacji zawału mięśnia sercowego oraz kosztów hospitalizacji udaru mózgu. Dane dotyczące liczby i kosztów dodatkowych hospitalizacji w roku oraz w kolejnym roku po zawale mięśnia sercowego zostały przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 24.
Średni koszt dodatkowych hospitalizacji w roku po zawale mięśnia sercowego

Hospitalizacje	W ciągu roku od ZS	W ciągu roku od ZS na 1 pacjenta po ZS	Katalog/kod grupy zabiegowej JGP	Średni koszt dla zabiegu (PLN)	Koszt w roku od ZS (PLN)
Z przyczyn sercowo-naczyniowych	52 472	0,699	n/d	n/d	n/d
Stabilna choroba wieńcowa	17 812	0,237	E04 - E29, E56, E57	6 770,05	1 606,68
Niewydolność serca	5 327	0,071	E50, E52, E53G	4 500,98	319,46
Zawał mięśnia sercowego	4 675	0,062	E04 - E17G, E22E, E22F	11 364,08	707,85
Niestabilna choroba wieńcowa	4 495	0,060	E04 - E29, E56, E57	6 770,05	405,46
Migotanie przedsionków	1 158	0,015	E48	33 533,00	517,38

Hospitalizacje	W ciągu roku od ZS	W ciągu roku od ZS na 1 pacjenta po ZS	Katalog/kod grupy zabiegowej JGP	Średni koszt dla zabiegu (PLN)	Koszt w roku od ZS (PLN)
Udar mózgu	1 005	0,013	A48, A49, A50	7 269,20	97,34
Nagle zatrzymanie krążenia lub zagrażające życiu zaburzenia rytmu	651	0,009	E59, E61, E62	1 956,14	16,97
Inne sercowo-naczyniowe	17 349	0,231	E	6 239,50	1 442,28
Z innych przyczyn	32 246	0,430	n/d	9 788,70	4 205,59
Dodatkowe hospitalizacje					9 313,19
Dodatkowe hospitalizacje z wyłączeniem hospitalizacji dotyczących udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego					8 513,82

Tabela 25.
Średni koszt dodatkowych hospitalizacji w kolejnym roku po zawału mięśnia sercowego

Hospitalizacje	W kolejnym roku od ZS	W kolejnym roku od ZS na 1 pacjenta po ZS	Katalog/kod grupy zabiegowej JGP	Średni koszt dla zabiegu (PLN)	Koszt w kolejnych latach od ZS (PLN)
Z przyczyn sercowo-naczyniowych	19 258	0,257	n/d	n/d	n/d
Stabilna choroba wieńcowa	6 537	0,087	E04 - E29, E56, E57	6 770,05	589,66
Niewydolność serca	1 955	0,026	E50, E52, E53G	4 500,98	117,24
Zawał mięśnia sercowego	1 716	0,023	E04 - E17G, E22E, E22F	11 364,08	259,79
Niestabilna choroba wieńcowa	1 650	0,022	E04 - E29, E56, E57	6 770,05	148,81
Migotanie przedsionków	425	0,006	E48	33 533,00	189,88
Udar mózgu	369	0,005	A48, A49, A50	7 269,20	35,72
Nagle zatrzymanie krążenia lub zagrażające życiu zaburzenia rytmu	239	0,003	E59, E61, E62	1 956,14	6,23
Inne sercowo-naczyniowe	6 367	0,085	E	6 239,50	529,33
Z innych przyczyn	23 115	0,308	n/d	9 788,70	3 014,71
Dodatkowe hospitalizacje					4 889,22
Dodatkowe hospitalizacje z wyłączeniem hospitalizacji dotyczących udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego					4 595,85

Zatem koszty dodatkowych hospitalizacji w ciągu roku od wystąpienia zawału mięśnia sercowego wynoszą 8 513,82 PLN, a w kolejnym roku od wystąpienia zawału mięśnia sercowego 4 595,85 PLN.

7.3.2. Koszty udaru mózgu

HOSPITALIZACJA

Koszty hospitalizacji udaru mózgu oszacowano w oparciu o wybrane grupy JGP z podkatalogu *Choroby układu nerwowego w Zarządzeniu leczenie szpitalne*. Hospitalizacja pacjenta, u którego wystąpił udar mózgu, może być rozliczona w ramach jednej z grup JGP, wymienionych w poniższej tabeli. Liczbę hospitalizacji i zgonów dotyczących wspomnianych grup JGP uzyskano ze Statystyk NFZ na rok 2020. Dane te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Grupy, w ramach których rozliczono hospitalizacje dotyczące udaru mózgu

Kod i nazwa grupy JGP	Kod produktu	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa grupy	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Liczba hospitalizacji	Liczba zgonów
A48 Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	5.51.01.0001048	163,02	9 080,00	36,00	334,00	54 516	3 038
A49 Udar mózgu - leczenie > 3 dni	5.51.01.0001049	n/d	4 546,00	27,00	236,00	12 846	2 721
A50 Udar mózgu - leczenie	5.51.01.0001050	n/d	2 185,00	27,00	177,00	12 536	6 715

Zatem średni koszt hospitalizacji związanej z udarem mózgu, ważony liczbą hospitalizacji wybranych grup JGP, wynosi 7 269,20 PLN, natomiast średni koszt hospitalizacji związanej z udarem mózgu, ważony liczbą zgonów dla wybranych grup JGP, wynosi 4 379,27 PLN. Powyższe koszty przypisano kolejno do kosztu zdarzenia – udar mózgu oraz do kosztu hospitalizacji zakończonej zgonem z powodu udaru mózgu.

REHABILITACJA

Koszty rehabilitacji po udarze mózgu oszacowano w oparciu o publikacje *Gierlotka 2018* [Gierlotka 2018] i *Opara 2012* [Opara 2012], z których uzyskano dane dotyczące powszechności rehabilitacji stosowanych przez pacjentów po udarze mózgu. W pierwszej publikacji opisano procentowy udział pacjentów stosujących rehabilitację w pierwszym roku po ostrym udarze mózgu (AS). Z drugiej publikacji uzyskano średni czas trwania rehabilitacji po udarze, który wynosi 31,08 dni. W badaniu tym brało udział 9 081 pacjentów po udarze rehabilitowanych w ośrodkach rehabilitacji leczniczej. 54% z nich było przyjętych w ciągu 3 miesięcy od udaru.

Dobowe koszty rehabilitacji neurologicznych i ogólnoustrojowych, oszacowane w oparciu o wybrane grupy JGP z katalogu *stacjonarnej rehabilitacji leczniczej w Zarządzenie rehabilitacja lecznicza*, zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Koszty dobowe rehabilitacji neurologicznych i ogólnoustrojowych

Nazwa produktu rozliczeniowego	Miejsce realizacji	Kod produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa za osobodzień
Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji mózgu z chorobami współistniejącymi - kategoria I	zakład rehabilitacji leczniczej	5.11.02.9100041	264,00
Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji mózgu - kategoria I		5.11.02.9100042	231,00
Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji mózgu z chorobami współistniejącymi - kategoria II		5.11.02.9100043	154,00
Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji mózgu - kategoria II		5.11.02.9100044	132,00
Rehabilitacja neurologiczna przewlekła		5.11.02.9100051	77,00
Rehabilitacja ogólnoustrojowa przewlekła		5.11.02.9100066	70,00
Rehabilitacja ogólnoustrojowa zaburzeń funkcji ośrodkowego układu nerwowego		5.11.02.9100077	154,00
Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji mózgu z chorobami współistniejącymi - kategoria I	szpital	5.11.02.9100024	297,00
Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji mózgu - kategoria I		5.11.02.9100025	264,00
Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji mózgu z chorobami współistniejącymi - kategoria II		5.11.02.9100026	187,00
Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji mózgu - kategoria II		5.11.02.9100027	165,00
Rehabilitacja neurologiczna przewlekła		5.11.02.9100034	110,00
Rehabilitacja ogólnoustrojowa pourazowa ciężka		5.11.02.9100058	264,00

Nazwa produktu rozliczeniowego	Miejsce realizacji	Kod produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa za osobodzień
Rehabilitacja ogólnoustrojowa po leczeniu operacyjnym		5.11.02.9100078	220,00
Rehabilitacja ogólnoustrojowa przewlekła		5.11.02.9100063	100,00
Rehabilitacja ogólnoustrojowa zaburzeń funkcji ośrodkowego układu nerwowego		5.11.02.9100076	187,00

Średni koszt rehabilitacji został obliczony jako średnia arytmetyczna średnich kosztów rehabilitacji według typu i miejsca realizacji. Obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.

Średni koszt rehabilitacji dobowy i w ciągu roku po zawale mięśnia sercowego

Rehabilitacja	Średni koszt dobowy (PLN)	Średni koszt w roku po udarze mózgu (PLN)
Neurologiczna w zakładzie rehabilitacji leczniczej	171,60	1 333,33
Neurologiczna w szpitalu	204,60	1 589,74
Ogólnoustrojowa w zakładzie rehabilitacji leczniczej	112,00	870,24
Ogólnoustrojowa w szpitalu	192,75	1 497,67
Łącznie, w przypadku stosowania rehabilitacji		5 290,98

Średni koszt rehabilitacji w roku od udaru mózgu na 1 pacjenta po udarze mózgu został obliczony jako iloczyn odsetka pacjentów stosujących rehabilitację w roku od udaru mózgu i średniego kosztu w roku po udarze mózgu w przypadku stosowania rehabilitacji.

Tabela 29.

Średni koszt rehabilitacji w 1. roku od udaru mózgu na 1 pacjenta

Parametr	Pacjentów stosujących rehabilitację w roku od AS	Średni koszt rehabilitacji w roku od udaru mózgu (PLN)	Średni koszt rehabilitacji w roku od udaru mózgu na 1 pacjenta (PLN)
Rehabilitacja po AS	27,1%	5 290,98	1 433,86

Średni koszt rehabilitacji po udarze mózgu w roku po udarze mózgu wynosi 1 433,86 PLN. W ramach niniejszej analizy wliczono powyższy koszt do kosztu leczenia w 1. roku po udarze mózgu.

W ramach niniejszej analizy uznano, że w kolejnych latach po udarze mózgu koszt rehabilitacji po udarze mózgu będzie nie większy niż 1 433,86 PLN, w związku z tym, że potrzeba rehabilitacji prawdopodobnie maleje z czasem po udarze.

W ramach analizy wrażliwości koszty rehabilitacji po udarze mózgu oszacowano w oparciu o publikacje *Skibicka 2010* [Skibicka 2010] i *Opara 2012*, z których uzyskano dane dotyczące powszechności rehabilitacji stosowanych przez pacjentów po udarze mózgu. W pierwszej publikacji opisano procentowy udział pacjentów po udarze stosujących rehabilitację w wybranych jednostkach po 3, 6, 12, 18 i 24 miesiącach od hospitalizacji poudarowej. Podobnie jak w analizie podstawowej, z publikacji *Opara 2012* uzyskano średni czas trwania rehabilitacji po udarze, który wynosi 31,08 dni.

Średnia liczba dni rehabilitacji dla pacjenta w roku od wystąpienia udaru została wyznaczona jako iloczyn średniej ważonej liczby pacjentów stosujących rehabilitację po 3., 6. i 12. miesiącu od wystąpienia udaru oraz średniej długości rehabilitacji. Współczynniki wagowe wynoszą 0,25; 0,25 i 0,5 kolejno dla 3., 6. i 12. miesiąca. Analogicznie została wyznaczona średnia liczba dni rehabilitacji dla pacjenta w 2. roku od wystąpienia udaru, ze współczynnikami wagowymi 0,5 i 0,5 dla 18. i 24. miesiąca.

Średnia liczba dni rehabilitacji w szpitalu to suma średniej liczby dni dla świadczeń realizowanych w szpitalu, tj. rehabilitacja publiczna (dojazd). Średnia liczba dni rehabilitacji w zakładzie rehabilitacji to suma średnich liczb dni dla świadczeń realizowanych w zakładzie rehabilitacji, tj. publiczna jednostka neurologiczna i publiczna jednostka rehabilitacji. Dane dotyczące obliczenia średniej liczby dni rehabilitacji w szpitalu i w zakładzie rehabilitacji zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Średnia liczba dni rehabilitacji dla pacjenta po udarze mózgu

Rehabilitacja po hospitalizacji udaru mózgu	Miejsce realizacji świadczenia	3 miesiące	6 miesięcy	12 miesięcy	18 miesięcy	24 miesiące	Średnia liczba dni rehabilitacji w roku po udarze mózgu dla pacjenta	Średnia liczba dni rehabilitacji w 2. roku po udarze mózgu dla pacjenta
Rehabilitacja	n/d	41,5%	24,6%	18,6%	19,3%	15,0%	8,03	5,33
Brak rehabilitacji	n/d	58,5%	75,4%	81,4%	80,7%	85,0%		
pacjenci stosujący rehabilitację w:								
Publiczna jednostka neurologiczna	zakład rehabilitacji	5,6%	3,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,24	0,00
Publiczna jednostka rehabilitacji	zakład rehabilitacji	77,8%	42,0%	45,5%	41,0%	12,5%	4,42	1,43
Dom opieki	Dom opieki ⁹	1,9%	3,2%	4,5%	13,6%	18,8%	0,26	0,86
Rehabilitacja prywatna (dojazd)	prywatna ¹⁰	25,9%	35,5%	27,3%	31,8%	43,8%	2,37	2,01
Rehabilitacja publiczna (dojazd)	szpital	22,2%	16,1%	22,7%	13,6%	25,0%	1,63	1,03
Liczba rehabilitacji na pacjenta stosującego rehabilitację	n/d	1,334	1,000	1,000	1,000	1,001	1,084	1,001
Razem pacjenci po udarze mózgu							8,70	5,33
Rehabilitacje uwzględnione w wycenie	szpital	22,2%	16,1%	22,7%	13,6%	25,0%	1,63	2,67
	zakład rehabilitacji	85,3%	48,4%	50,0%	54,6%	31,3%	4,66	1,43

⁹ typ rehabilitacji nie został uwzględniony w wycenie - świadczenie finansowane w ramach stawki podstawowej za pobyt w domu opieki

¹⁰ typ rehabilitacji nie został uwzględniony w wycenie - brak finansowania NFZ. Nie zdecydowano się na wycenę średniego kosztu rehabilitacji ponoszonego przez pacjenta ze względu na to, że parametr ten nie jest parametrem kluczowym. Jest to podejście konserwatywne.

Do oszacowania średnich kosztów rehabilitacji założono, że połowa pacjentów korzysta z terapii neurologicznej, a połowa z ogólnoustrojowej, a więc średnia liczba dni rehabilitacji neurologicznej i ogólnoustrojowej jest taka sama. Średni koszt dobowy dla danego typu rehabilitacji zaczerpnięto z tabeli z rozdziału 7.3.1. (Tabela 22.). Średni koszt rehabilitacji w roku po udarze i w 2. roku od wystąpienia udaru zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Średni koszt rehabilitacji dla pacjenta po udarze mózgu testowany w analizie wrażliwości

Rehabilitacja	Średni koszt dobowy (PLN)	Średnia liczba dni rehabilitacji w roku po udarze mózgu dla 1 pacjenta	Średnia liczba dni rehabilitacji w 2. roku po udarze mózgu dla 1 pacjenta	Średni koszt rehabilitacji w roku po udarze mózgu dla 1 pacjenta	Średni koszt rehabilitacji w 2. roku po udarze mózgu dla 1 pacjenta
Rehabilitacja neurologiczna w zakładzie rehabilitacji leczniczej	171,60	2,33	0,71	399,66	122,34
Rehabilitacja neurologiczna w szpitalu	204,60	0,82	1,33	166,96	272,78
Rehabilitacja ogólnoustrojowa w zakładzie rehabilitacji leczniczej	112,00	2,33	0,71	260,85	79,85
Rehabilitacja ogólnoustrojowa w szpitalu	192,75	0,82	1,33	157,29	256,98
Rehabilitacja poudarowa uwzględniona w wycenie		6,29	4,09	984,75	731,94

Średni koszt rehabilitacji po udarze mózgu w roku po udarze mózgu wynosi 984,75 PLN, natomiast średni koszt rehabilitacji po udarze mózgu w drugim roku po udarze mózgu wynosi 731,94 PLN. W ramach niniejszej analizy uznano, że w kolejnych latach po udarze mózgu koszt rehabilitacji po udarze mózgu będzie nie większy niż 731,94 PLN, w związku z tym, że potrzeba rehabilitacji po udarze maleje wraz z czasem od zdarzenia, co wykazano w publikacji *Skibicka 2010*.

Zatem w analizie wrażliwości przyjęto wartości 984,75 PLN i 731,94 PLN dla parametrów koszt rehabilitacji po udarze mózgu w roku po udarze mózgu oraz koszt rehabilitacji po udarze mózgu w kolejnych latach po udarze mózgu.

OPIEKA AMBULATORYJNA

Koszty opieki ambulatoryjnej po udarze mózgu oszacowano w oparciu o publikację *Gierlotka 2018*, z której uzyskano dane dotyczące kosztów i powszechności opieki ambulatoryjnej stosowanej przez pacjentów po udarze mózgu, oraz w oparciu o *Zarządzenie ambulatoryjna*

opieka specjalistyczna, z którego uzyskano wartości punktowe ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych dotyczących opieki ambulatoryjnej.

We wspomnianej wyżej publikacji podano, że w latach 2006 – 2014 łącznie 48,0% pacjentów poudarowych korzystało z opieki neurologicznej w ciągu roku od wystąpienia udaru oraz, że średnia liczba wizyt pacjentów, którzy korzystają z tej opieki wynosi 3.4 wizyty na rok. Zatem średnia, roczna liczba wizyt, które odbywa pacjent poudarowy wynosi 1,66. Koszt takiej wizyty przyjęto na poziomie porady W11 (Świadczenie specjalistyczne 1-go typu), której koszt wynosi 44 zł (44 pkt).

Zatem koszt opieki ambulatoryjnej w roku po udarze mózgu, liczony jako iloczyn średniej liczby wizyt pacjenta poudarowego i kosztu takiej wizyty, wynosi 73,00 PLN. Z uwagi na brak danych dotyczących średniej liczby takich konsultacji w kolejnych latach po zawale przyjęto, że koszt opieki ambulatoryjnej w kolejnych latach po zawale mięśnia sercowego wynosi nie więcej niż 73,00 PLN rocznie.

DODATKOWE HOSPITALIZACJE

W publikacji *Gierlotka 2018* przedstawiono dane dotyczące ponownych hospitalizacji w ciągu 12 miesięcy po hospitalizacji ostrego udaru mózgu dla 74 729 pacjentów w latach 2006-2014.

Zdecydowano się nie uwzględniać dodatkowych hospitalizacji dotyczących udaru mózgu, ponieważ ich koszt został uwzględniony w niniejszej analizie w ramach kosztów hospitalizacji udaru mózgu. Średni koszt zabiegu dla katalogu *E - Choroby układu krążenia* jest średnim kosztem wszystkich hospitalizacji z niniejszego katalogu ważony liczbą hospitalizacji w 2020 roku dla danego zabiegu. Dane do oszacowania średniego kosztu zabiegu zaczerpnięto ze statystyk NFZ dotyczących wybranych grup JGP oraz *Zarządzenia leczenie szpitalne*. Dane dotyczące kosztów dodatkowych hospitalizacji zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Koszty dodatkowych hospitalizacji w ciągu roku od wystąpienia udaru mózgu

Powód dodatkowej hospitalizacji	Pacjentów po ostrym udarze mózgu	Katalog/kod grupy zabiegowej JGP	Średni koszt dla zabiegu (PLN)	Koszt roczny (PLN)
Choroby układu krążenia	36,4%	E (nie wliczono hospitalizacji dotyczących ZS do obliczenia średniego kosztu zabiegu ¹¹)	5 404,00	1 967,06
Ostry udar mózgu	10,6%	A48, A49, A50	7 269,20	770,53
Krwiotoczny udar mózgu	1,3%	A48, A49, A51	7 269,20	94,50
Niedokrwienny udar mózgu	8,9%	A48, A49, A52	7 269,20	646,96
Następstwa choroby naczyń mózgowych	16,6%	A45	3 483,00	578,18
Dodatkowe hospitalizacje				4 057,23
Dodatkowe hospitalizacje z wyłączeniem hospitalizacji udarowych				2 545,24

Zatem koszty dodatkowych hospitalizacji w roku po udarze mózgu wynoszą 2 545,24 PLN.

Uznano, że w kolejnych latach po udarze mózgu koszty dodatkowych hospitalizacji po udarze mózgu będą nie większe niż 2 545,24 PLN na rok, w związku z tym, że potrzeba dodatkowych hospitalizacji prawdopodobnie maleje z czasem po udarze.

7.3.3. Koszty rewaskularyzacji

Koszty wykonania zabiegu rewaskularyzacji oszacowano w oparciu o wybrane grupy JGP z podkatalogu *Choroby układu krążenia w Zarządzeniu leczenie szpitalne*. Hospitalizacja pacjenta, u którego wykonano zabieg rewaskularyzacji, może być rozliczona w ramach jednej z grup JGP, wymienionych w poniższej tabeli. Liczbę hospitalizacji i zgonów dotyczących wspomnianych grup JGP uzyskano ze *Statystyk NFZ* na rok 2020. Dane te przedstawiono w poniższej tabeli.

¹¹ ich koszt został uwzględniony w niniejszej analizie w ramach kosztów hospitalizacji zawału mięśnia sercowego. W ramach hospitalizacji dotyczących zawału mięśnia sercowego uwzględniono hospitalizacje o kodach E04, E05, E06, E10, E11, E12G, E15, E16 oraz E17G (rozdział 7.3.1.)

Tabela 33.
Grupy, w ramach których rozliczono rewaskularyzację

Kod i nazwa grupy JGP	Kod produktu	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa grupy	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa hospitalizacji < 3 dni	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Liczba hospitalizacji (2020)	Liczba zgonów (2020)
E04 Pomostowanie naczyń wieńcowych z plastiką	5.51.01.0005004	42 057,00	42 057,00	23,00	38 692,00	334,00	279	26
E05 Pomostowanie naczyń wieńcowych z pw	5.51.01.0005008	34 570,00	34 570,00	23,00	38 692,00	334,00	4 845	140
E06 Pomostowanie naczyń wieńcowych bez pw	5.51.01.0005009	29 504,00	29 504,00	23,00	27 144,00	334,00	2 096	35

Zatem średni koszt hospitalizacji związanej z rewaskularyzacją, ważony liczbą hospitalizacji wybranych grup JGP, wynosi 33 388,63 PLN, natomiast średni koszt hospitalizacji związanej z rewaskularyzacją, ważony liczbą zgonów dla wybranych grup JGP, wynosi 34 656,33 PLN. Powyższe koszty przypisano kolejno do kosztu rewaskularyzacji oraz do kosztu hospitalizacji zakończonej zgonem po rewaskularyzacji.

7.3.4. Podsumowanie kosztów zdarzeń sercowo naczyniowych

Do kosztów leczenia w roku po zawale mięśnia sercowego włączono koszty opieki ambulatoryjnej, całkowity koszty rehabilitacji po zawale mięśnia sercowego oraz koszty dodatkowych hospitalizacji. W kolejnych latach po zawale mięśnia sercowego uwzględniono jedynie koszty opieki ambulatoryjnej i koszt dodatkowych hospitalizacji.

Do kosztów leczenia zarówno w roku jak i w kolejnych latach po udarze mózgu włączono koszty opieki ambulatoryjnej, koszty rehabilitacji oraz koszty dodatkowych hospitalizacji.

Koszt hospitalizacji zakończonej zgonem z powodu zdarzenia CV obliczono jako średnią arytmetyczną hospitalizacji zakończonych zgonem dla rozpatrywanych zdarzeń CV.

Tabela 34.
Podsumowanie kosztów zdarzeń sercowo naczyniowych w ramach analizy podstawowej

Kategoria kosztowa	Koszt w perspektywie NFZ (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Zawał mięśnia sercowego		
Zawał mięśnia sercowego - zdarzenie	11 270,66	11 270,66
Leczenie po zawale mięśnia sercowego - I rok	11 163,49	11 163,49
Leczenie po zawale mięśnia sercowego - kolejne lata	5 120,25	5 120,25
Udar mózgu		
Udar mózgu - zdarzenie	7 269,20	7 269,20
Leczenie po udarze mózgu - I rok	4 052,10	4 052,10
Leczenie po udarze mózgu - kolejne lata	4 052,10	4 052,10
Rewaskularyzacja		
Rewaskularyzacja	33 388,63	33 388,63
Hospitalizacja zakończona zgonem z powodu zdarzenia CV		
Hospitalizacja zakończona zgonem z powodu udaru mózgu	9 183,41	9 183,41
Hospitalizacja zakończona zgonem z powodu zawału mięśnia sercowego	4 379,27	4 379,27
Hospitalizacja zakończona zgonem po rewaskularyzacji	34 656,33	34 656,33
Hospitalizacja zakończona zgonem z powodu zdarzenia CV (wartość średnia)	16 073,00	16 073,00

W ramach analizy wrażliwości rozpatrzono koszty leczenia po zawale mięśnia sercowego oraz koszty leczenia po udarze mózgu, które zaczerpnięto z analizy ekonomicznej *Alirokumab*

(Praluent®) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej wykonanej w grudniu 2017 roku. Z uwagi na to, że analiza ta została wykonana w 2017 roku, koszty zostały przeskalowane o wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie dla okresu październik 2017 – październik 2021. Wskaźnik dla tego okresu został obliczony jako iloczyn wskaźników dla rocznych okresów między 2017 i 2021, które zaczerpnięto z danych GUS. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych dla rozpatrywanego okresu

Porównanie okresów	Wskaźnik dla kategorii Zdrowie
X 2021 - X 2020	103,2
X 2020 - X 2019	105,1
X 2019 - X 2018	104,0
X 2018 - X 2017	102,1
X 2021 - X 2017	115,2

Koszty ustanowione w analizie ekonomicznej *Alirokumab (Praluent®) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej* z grudnia 2017 roku oraz koszty uwzględnione w analizie ekonomicznej dla rozpatrywanych zdarzeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Koszty leczenia po zawale mięśnia sercowego oraz koszty leczenia po udarze mózgu rozpatrywane w analizie wrażliwości na podstawie analizy ekonomicznej *Alirokumab (Praluent®) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej*

Kategoria kosztowa	Koszt w perspektywie NFZ zaczerpnięty z analizy Praluent (PLN)	Koszt w perspektywie NFZ zaczerpnięty z analizy Praluent z uwzględnieniem wskaźników (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej zaczerpnięty z analizy Praluent (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej zaczerpnięty z analizy Praluent z uwzględnieniem wskaźników (PLN)
Leczenie po zawale mięśnia sercowego - I rok	3 616,20	4 164,81	3 671,05	4 227,97
Leczenie po zawale mięśnia sercowego - kolejne lata	3 540,28	4 077,36	3 595,12	4 140,52
Leczenie po udarze mózgu - I rok	8 901,93	10 252,40	8 914,45	10 266,82
Leczenie po udarze mózgu - kolejne lata	432,01	497,55	444,52	511,96

W związku z tym, że w ramach analizy wrażliwości dla rehabilitacji po udarze mózgu przyjęto wartości na podstawie danych z publikacji *Skibicka 2010*, w kolejnych wariantach analizy

wrażliwości należy również rozpatrzyć koszt leczenia po udarze w oparciu o uzyskane koszty rehabilitacji po udarze mózgu. Koszty leczenia po udarze mózgu testowane w analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.

Koszty leczenia po udarze mózgu rozpatrywane w analizie wrażliwości na podstawie publikacji *Skibicka 2010*

Kategoria kosztowa	Koszt w perspektywie NFZ (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Leczenie po udarze mózgu - I rok	3 907,11	3 907,11
Leczenie po udarze mózgu - kolejne lata	3 654,30	3 654,30

W ramach analizy wrażliwości przyjęto minimalny i maksymalny wariant kosztu hospitalizacji zakończonej zgonem z powodu zdarzenia CV. W wariantcie minimalnym przetestowano koszt hospitalizacji zakończonej zgonem z powodu zawału mięśnia sercowego natomiast w wariantcie maksymalnym przetestowano koszt hospitalizacji zakończonej zgonem po rewaskularyzacji. Koszty te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.

Koszty hospitalizacji zakończonej zgonem z powodu zdarzenia CV rozpatrywane w analizie wrażliwości

Kategoria kosztowa	Koszt w perspektywie NFZ (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Hospitalizacja zakończona zgonem z powodu zdarzenia CV – wariant minimalny	4 379,27	4 379,27
Hospitalizacja zakończona zgonem z powodu zdarzenia CV – wariant maksymalny	34 656,33	34 656,33

7.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Lojuxta®, stosowanie leku może powodować szereg zdarzeń niepożądanych. Do występujących bardzo często (częściej niż u 1 na 10 pacjentów) należą: biegunka; nudności i wymioty; ból brzucha, dyskomfort w żołądku, wzdęcia; zmniejszenie apetytu; niestrawność; wzdęcia z oddawaniem wiatrów; zaparcie; zmniejszenie masy ciała. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych zaliczono zaburzenia czynności wątroby, jednak to zdarzenie występowało rzadziej niż w 1 przypadku na 10.

Do uwzględnionych w niniejszej analizie zdarzeń niepożądanych należą biegunka i wymioty (uzasadnienie opisano w rozdziale 6.2.4).

Jednorazowy koszt leczenia biegunki/wymiotów przyjęto za koszt produktu leczniczego stosowanego w odpowiednim wskazaniu dotyczącym biegunki/wymiotów. Dane dotyczące tego kosztu dla wybranego produktu spośród refundowanych leków w leczeniu biegunki i wymiotów zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Koszty leków stosowanych w przeciwdziałaniu zdarzeń niepożądanych

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit (PLN)	Oплата pacjenta (PLN)
Loperamid WZF, tabl., 2 mg	Loperamidi hydrochloridum	30 szt.	05909990038220	10.0, Leki przeciwbiegunkowe	5,16	5,42	7,55	7,55	3,78
Torecan, tabl. powł., 6.5 mg	Thiethylperazinum	50 szt.	05909990242511	206.2, Leki przeciwhistaminowe o działaniu przeciwwymiotnym - tietyloperazyna - postaci do podawania doustnego	18,36	19,28	24,64	24,64	3,20

Zatem jednorazowy koszt leczenia biegunki wynosi 3,77 PLN w perspektywie NFZ oraz 7,55 PLN w perspektywie wspólnej, a jednorazowy koszt leczenia wymiotów wynosi 21,44 PLN w perspektywie NFZ oraz 24,64 PLN w perspektywie wspólnej.

W ramach analizy wrażliwości przyjęto koszty zdarzeń niepożądanych podane w publikacji *Ługowska 2012* [Ługowska 2012]. W publikacji tej podano koszty leczenia między innymi biegunki i wymiotów o stopniu nasilenia 3. W związku z tym, że publikacja ta pochodzi z 2012 roku, koszty zostały przeskalowane o wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii Zdrowie dla okresu październik 2012 – październik 2021. Wskaźnik dla tego okresu został obliczony jako iloczyn wskaźników dla rocznych okresów między 2012 i 2021, które zaczerpnięto z danych GUS. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych dla rozpatrywanego okresu

Porównanie okresów	Wskaźnik dla kategorii Zdrowie
X 2021 - X 2020	103,2
X 2020 - X 2019	105,1
X 2019 - X 2018	104,0
X 2018 - X 2017	102,1
X 2017 - X 2016	102,0
X 2016 - X 2015	97,9
X 2015 - X 2014	102,6
X 2014 - X 2013	100,7
X 2013 - X 2012	101,2
X 2021 - X 2012	120,2

Koszty dla przyjętych zdarzeń niepożądanych zaczerpnięte z publikacji *Ługowska 2012* oraz koszty uwzględnione w niniejszej analizie (w ramach analizy wrażliwości) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie wrażliwości

Zdarzenia niepożądane	Koszt leczenia w 2012 r. (PLN)	Koszt leczenia w 2021 r. (PLN)
Biegunka	2 860,00	3 439,12
Wymioty	2 860,00	3 439,12

7.5. Koszty kwalifikacji do Programu lekowego oraz diagnostyki i monitorowania chorych

Koszty diagnostyki i monitorowania chorych na HoFH oszacowano dla obu rozważanych interwencji (LOM oraz SoC). Koszty kwalifikacji do Programu lekowego oraz diagnostyki i monitorowania chorych na HoFH zależą od stosowanej technologii medycznej.

LECZENIE INTERWENCJĄ

W ramach Programu Lekowego oraz *Charakterystyki Produktu Leczniczego Lojuxta®* wyznaczono koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego. Badania wykonywane w ramach monitorowania chorych zaczerpnięto z Programu Lekowego oraz *Charakterystyki Produktu Leczniczego Lojuxta®*. Zabiegi te umieszczono w poniższej tabeli wraz z określeniem świadczenia JGP, w ramach którego są one rozliczane.

Tabela 42.

Zabiegi w ramach kwalifikacji do programu lekowego oraz diagnostyki i monitorowania chorych leczonych lomitapidem

Zabieg	świadczenie JGP	Kod
Stężenie cholesterolu	W1	I99
Stężenie trójglicerydów	W1	O49
Badanie genetyczne	n/d	n/d
Aktywność aminotransferazy alaninowej (ALAT, ALT)	W1	I17
Aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT, AST)	W1	I19
Fosfataza alkaliczna (ALP)	W1	L11
Stężenie bilirubiny całkowitej	W1	I89
Stężenie albuminy w surowicy	W1	I09
Aktywność transpeptydazy gamma-glutamylowej (GGTP)	W1	L31
Białko C-reaktywne (CRP)	W1	I81
Elastografia rezonansu magnetycznego (MR)	n/d	n/d
Badanie rozprzestrzeniania się impulsu akustycznego (ARFI)	n/d	n/d
Badanie obrazowe elastyczności tkanki (Fibroscan)	n/d	n/d

Koszt badania genetycznego przyjęto na podstawie świadczenia „kompleksowa ocena genetyczna w przypadku występowania rzadkiego zespołu genetycznego” (kod: 5.05.00.0000087, koszt: 114 PLN) z katalogu specjalistycznych świadczeń odrębnych w Zarządzeniu ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

W ramach świadczeń JGP nie odnaleziono zabiegów MR, Fibroscan lub ARFI, więc w wycenie badań przesiewowych w celu wykrycia stłuszczeniowego zapalenia i zwłóknienia wątroby wykorzystano najczęściej spotykane ceny ze znalezionych cenników medycznych. Zatem koszt takiego badania przyjęto na poziomie kosztu badania ARFI (350 PLN).

Zgodnie z Programem Lekowym, w 1. roku monitorowania należy wykonywać badania poziomu cholesterolu i trójglicerydów oraz badania czynności wątroby, a więc określenia aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) i asparaginowej (AspAT), co miesiąc lub częściej, w zależności od częstości zwiększania dawki leku. Analogicznie, w kolejnych latach diagnostyki należy wykonywać te badania co 3 miesiące lub częściej. Uznano, że badania te będą przeprowadzane 12-krotnie w ciągu pierwszego roku oraz 4-krotnie w ciągu kolejnych lat, co odpowiada monitorowaniu pacjenta, który zmienia dawkę leku rzadziej niż co miesiąc w 1. roku i rzadziej niż co 3 miesiące w kolejnych latach.

Uznano, że w ramach corocznych badań przesiewowych w celu wykrycia stłuszczeniowego zapalenia i zwłóknienia wątroby należy wykonać zabieg ARFI oraz badania aktywności transpeptydazy gamma-glutamylowej (GGTP), Białka C-reaktywnego (CRP) oraz aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) i asparaginowej (AspAT), zgodnie z wytycznymi *Charakterystyki Produktu Leczniczego Lojuxta®*. W diagnostyce i monitorowaniu chorych uwzględniono fakt, że coroczne badania przesiewowe częściowo pokrywają się z badaniami wykonywanymi co miesiąc w 1. roku oraz badaniami wykonywanymi co 3 miesiące w kolejnych latach.

Koszt świadczeń oszacowano w oparciu o *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, z którego uzyskano wartości punktowe ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych dotyczących opieki ambulatoryjnej. W przypadku wielu zabiegów do wykonania w danym okresie, rozłożono te zabiegi w ramach kilku świadczeń specjalistycznych W12, o ile nie mogłyby być one wykonane podczas jednej wizyty. Szczegółowe dane dotyczące badań wymaganych przy kwalifikacji chorych do programu lekowego oraz diagnostyki i monitorowania chorych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego oraz diagnostyki i monitorowania chorych leczonych lomitapidem w 1. roku oraz w kolejnych latach

Kategoria kosztowa	Badania	Częstość w roku	Świadczenie specjalistyczne w ramach którego wyceniono badania / kod świadczenia	Koszt świadczenia (PLN)	Koszt p. NFZ tożsama z p. wspólną
Kwalifikacja do PL	Badanie genetyczne	n/d	5.05.00.0000087	114,00	614,00
	Stężenie cholesterolu	n/d	W12	75,00	
	Stężenie trójglicerydów	n/d			
	GGTP*	n/d			
	Białko C-reaktywne (CRP)*	n/d			
	ALAT*	n/d	W12	75,00	
	AspAT *	n/d			
	Fosfataza alkaiczna (ALP)	n/d			
	Bilirubina	n/d			
	Albuminy*	n/d			
ARFI*	n/d	n/d	350,00		
Diagnostyka i monitorowanie chorych w PL - 1. rok	Stężenie cholesterolu	12	W12	75,00	1 325,00
	Stężenie trójglicerydów	12			
	AIAT*	12			
	AspAT*	12			
	Albuminy*	1	W12	75,00	
	GGTP*	1			
	Białko C-reaktywne (CRP)*	1			
ARFI*	1	n/d	350,00		
Diagnostyka i monitorowanie chorych w PL - kolejny rok	Stężenie cholesterolu	4	W12	75,00	725,00
	Stężenie trójglicerydów	4			
	AIAT*	4			
	AspAT*	4			
	Albuminy*	1	W12	75,00	
	GGTP*	1			
	Białko C-reaktywne (CRP)*	1			
ARFI*	1	n/d	350,00		

*badania przesiewowe w celu wykrycia tłuszczowego zapalenia i zwłóknienia wątroby, zgodnie z ChPL Lojuxta®

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant kosztu kwalifikacji do programu lekowego na poziomie świadczenia *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz*

weryfikacja jego skuteczności. Koszt ten wynosi 338,00 PLN zgodnie z wyceną zamieszczoną w Zarządzeniu programy lekowe. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Dane do oszacowania kosztów kwalifikacji chorych do programu lekowego

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia (PLN)
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	5.08.07.0000023	338,00	338,00

LECZENIE KOMPARATOREM

W ramach kosztów dotyczących diagnostyki i monitorowania dotyczących leczenia komparatorem przeanalizowano wariant leczenia statynami oraz leczenia statynami i LDL-aferezą.

Zgodnie z zaleceniami przyjętymi w *Wytycznych ESC/EAS dotyczących postępowania w dyslipidemiach* z 2019 roku w ramach zdiagnozowania FH należy uwzględnić wywiad kliniczny i rodzinny, badanie laboratoryjne na poziom cholesterolu LDL oraz badanie genetyczne na występowanie mutacji LDLR, APOB lub PCSK9 w ramach kosztów kwalifikacji do PL. W powyższych wytycznych zalecano również wykonanie kaskadowych badań przesiewowych u członków rodziny po zidentyfikowaniu FH. Mimo to, chorzy z populacji docelowej ramienia SoC to chorzy leczeni statynami, a więc niewymagający ponownej kwalifikacji do PL. Zatem nie modelowano kosztów kwalifikacji do PL dla ramienia SoC.

W wytycznych podano, że przed leczeniem statynami należy dokonać przynajmniej dwóch oznaczeń lipidów w odstępie 1–12 tygodni oraz oznaczenia ALT i oznaczenia CK. Kolejne oznaczanie lipidów należy wykonać po 8 (\pm 4) tygodniach od rozpoczęcia leczenia, po 8 (\pm 4) tygodniach od modyfikacji leczenia aż do osiągnięcia wartości docelowych oraz co 12 miesięcy po osiągnięciu wartości docelowych. Oznaczenie ALT należy wykonać jednorazowo po upływie 8–12 tygodni od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki. Nie zaleca się późniejszego oznaczania ALT, o ile nie wystąpią objawy sugerujące chorobę wątroby. Nie zaleca się oznaczania CK, o ile u pacjenta nie występują bóle mięśni. Zdecydowano się na uproszczony wariant, w którym badania poziomu lipidów oraz oznaczenie ALT będą wykonywane raz na rok w ramach monitorowania chorych.

Dodatkowo, w wytycznych podano, że wśród pacjentów obarczonych dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy oraz podczas leczenia statynami w dużych dawkach zaleca się regularne oznaczanie

HbA1c. Analogicznie, u pacjentów obarczonych dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy, pacjentów leczonych statynami w dużych dawkach oraz u osób starszych i pacjentów z zespołem metabolicznym, otyłością lub innymi objawami insulinooporności zaleca się regularne oznaczanie poziomu glukozy we krwi. Przyjęto, że wszyscy pacjenci leczeni w ramieniu komparatora będą mieć oznaczane HbA1c i poziom glukozy we krwi.

Zgodnie z wymaganiami zamieszczonymi w *Wytycznych klinicznych [CG71] NICE*, u pacjentów z FH, którzy są leczeni LDL-aferezą, należy prowadzić rutynowe monitorowanie żelaza oraz rozpocząć suplementację żelaza. Przyjęto, że co 3 miesiące monitorowany będzie poziom żelaza pacjentów leczonych LDL-aferezą.

Wszystkie wyżej opisane zabiegi umieszczono w poniższej tabeli wraz z określeniem świadczenia JGP, w ramach którego są one rozliczane.

Tabela 45.

Zabiegi dotyczące kwalifikacji do leczenia oraz diagnostyki i monitorowania chorych leczonych w ramieniu SoC

Zabieg	świadczenie JGP	Kod zabiegu
Poziom stężenia HDL*	W1	K01
Poziom stężenia LDL*	W1	K03
Poziom triglicerydów*	W1	O49
Aktywność enzymów wątrobowych (ALT)	W1	I17
Oznaczanie HbA1c	W1	L43
Poziom glukozy we krwi	W1	L45
Poziom żelaza	W1	O93

*zabiegi w ramach oznaczania stężenia lipidów

Koszt świadczeń oszacowano w oparciu o *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, z którego uzyskano wartości punktowe ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych dotyczących opieki ambulatoryjnej. W przypadku wielu zabiegów do wykonania w danym okresie, rozłożono te zabiegi w ramach kilku świadczeń specjalistycznych W12, o ile nie mogłyby być one wykonane podczas jednej wizyty. Szczegółowe dane dotyczące badań w ramach kwalifikacji do leczenia oraz diagnostyki i monitorowania chorych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Koszt kwalifikacji do leczenia oraz roczny koszt diagnostyki i monitorowania chorych leczonych w ramieniu SoC

Kategoria kosztowa	Badania w ramach monitorowania	Częstość w roku	Świadczenie specjalistyczne w ramach którego wyceniono badania	Koszt świadczenia (PLN)	Koszt p. NFZ tożsama z p. wspólną
Roczny koszt diagnostyki i monitorowania chorych leczonych w ramieniu SoC	Stężenie lipidów	1	W12	75,00	375,00
	ALT	1			
	HbA1c ¹²	4	W12	75,00	
	Glukoza we krwi ¹³	4			
	Poziom żelaza ¹⁴	4			

PODSUMOWANIE

Łączny koszt kwalifikacji do *Programu lekowego* oraz diagnostyki i monitorowania chorych w ramach leczenia lomitapidem lub SoC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Podsumowanie kosztów kwalifikacji do leczenia oraz diagnostyki i monitorowania chorych

Leczenie	Koszt kwalifikacji do Programu lekowego	Koszt monitorowania w 1. roku leczenia	Koszt monitorowania w kolejnych latach leczenia
LOM	614,00	1 325,00	725,00
SoC	n/d	375,00	375,00

8. Założenia i dane wejściowe

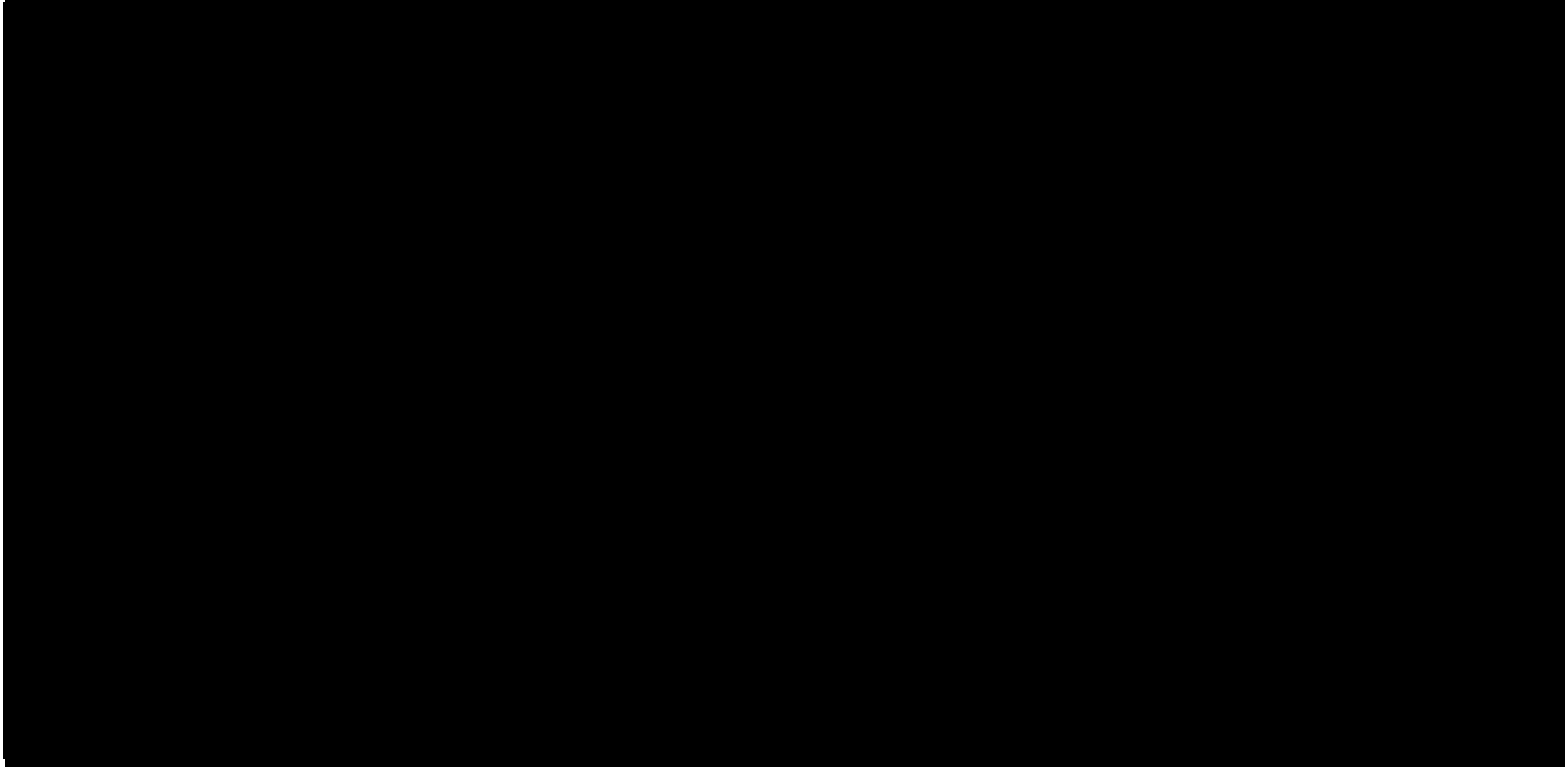
W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

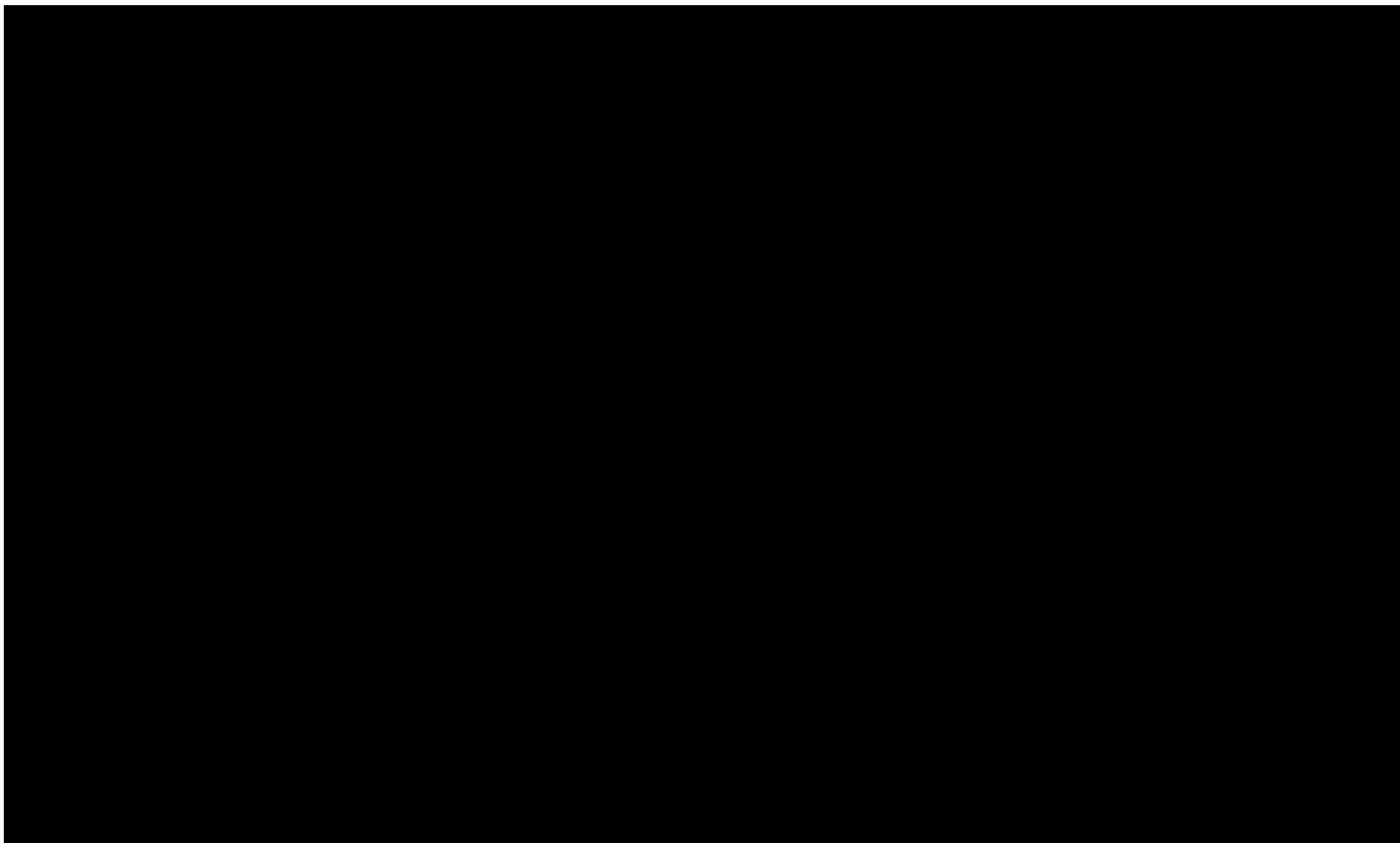
¹² tylko u pacjentów obarczonych dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy oraz podczas leczenia statynami w dużych dawkach

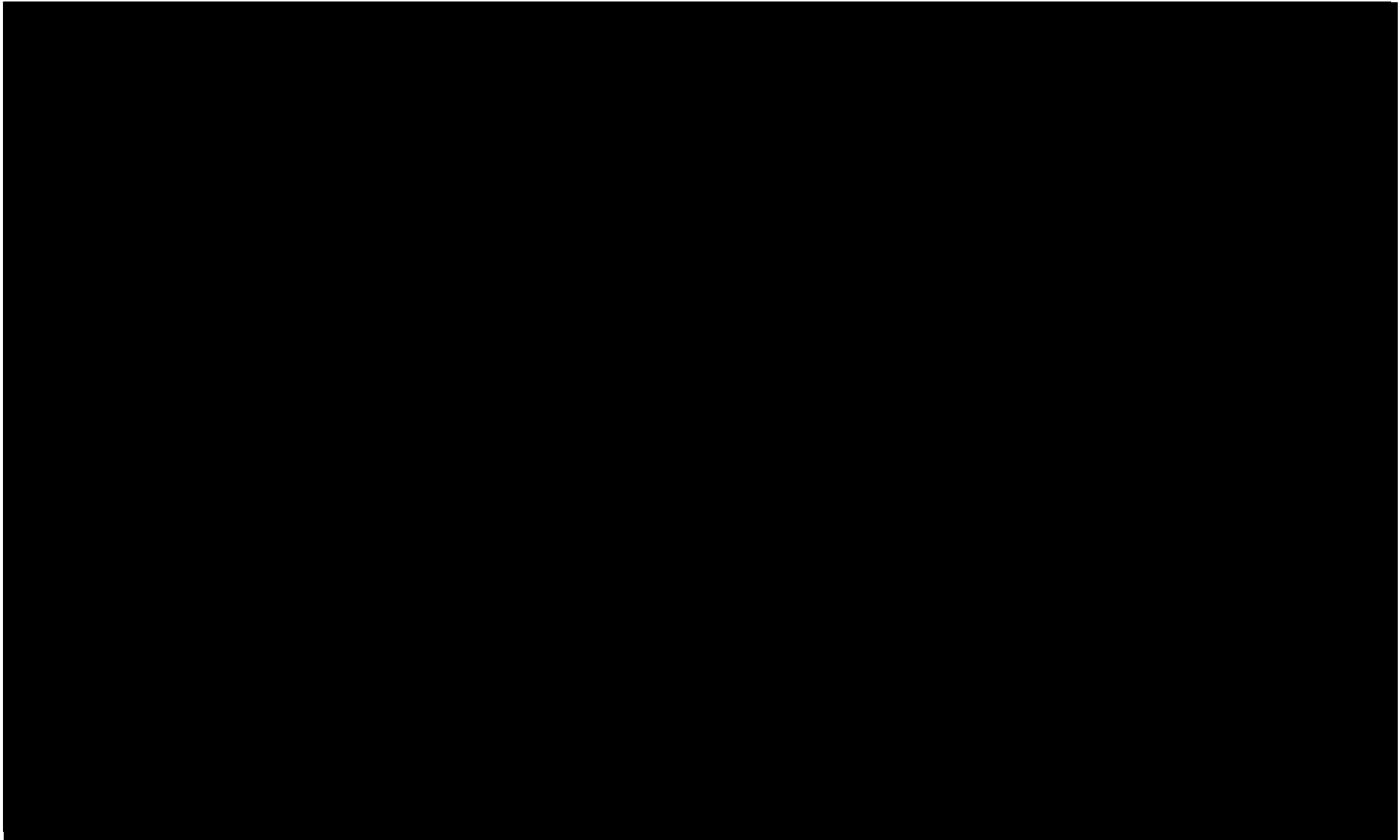
¹³ tylko u pacjentów obarczonych dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy, pacjentów leczonych statynami w dużych dawkach oraz u osób starszych i pacjentów z zespołem metabolicznym, otyłością lub innymi objawami insulinooporności

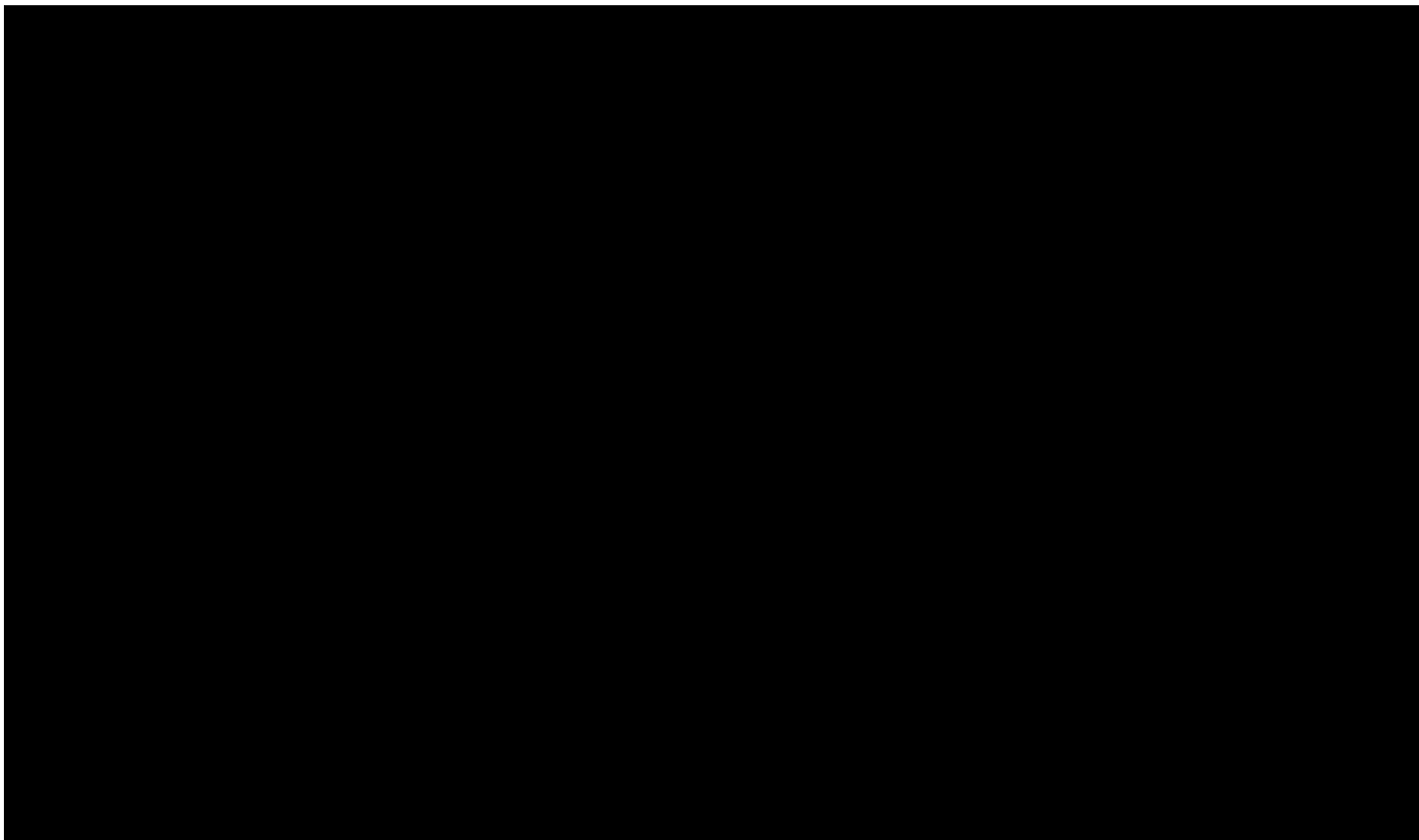
¹⁴ tylko w przypadku leczenia LDL-aferezą

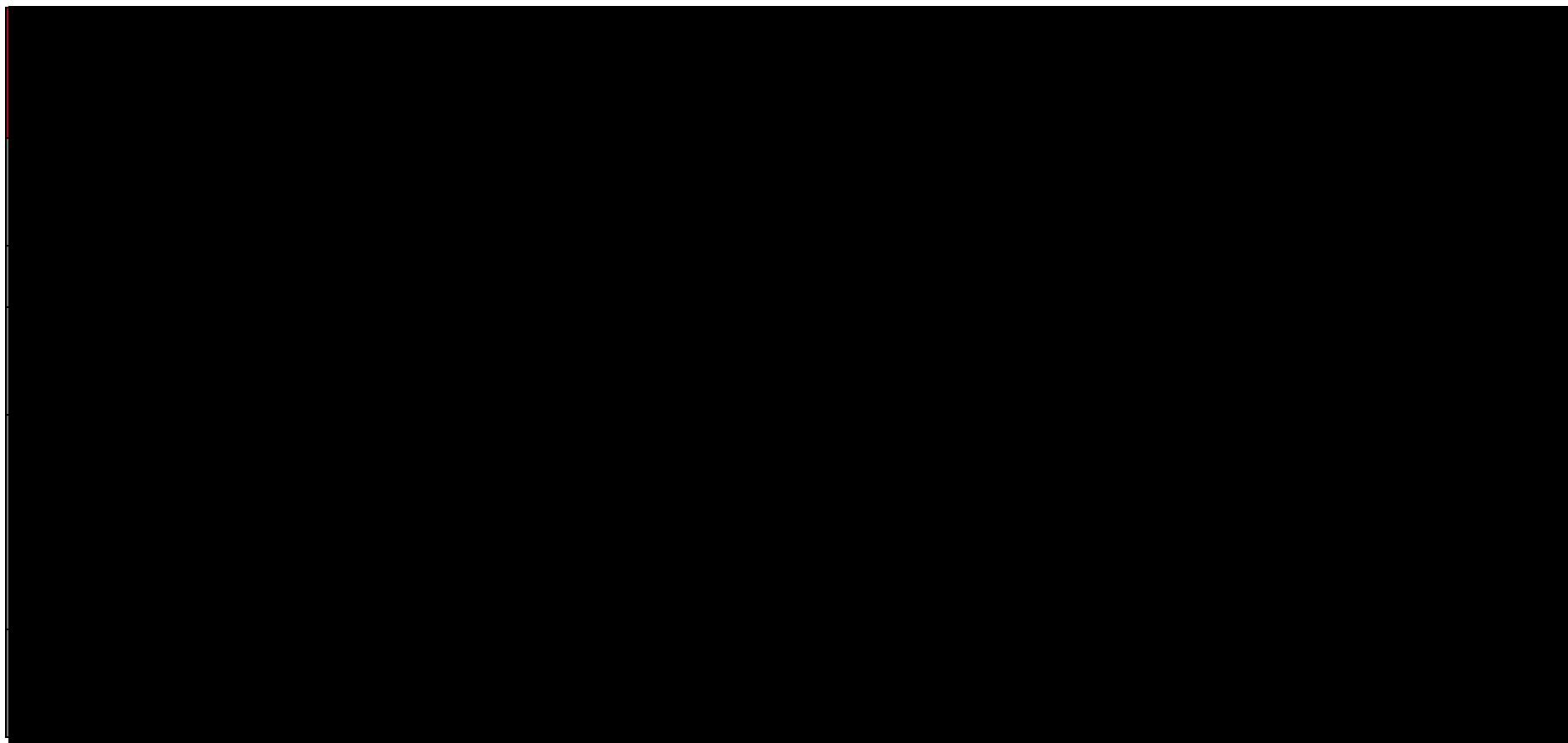
Tabela 48.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

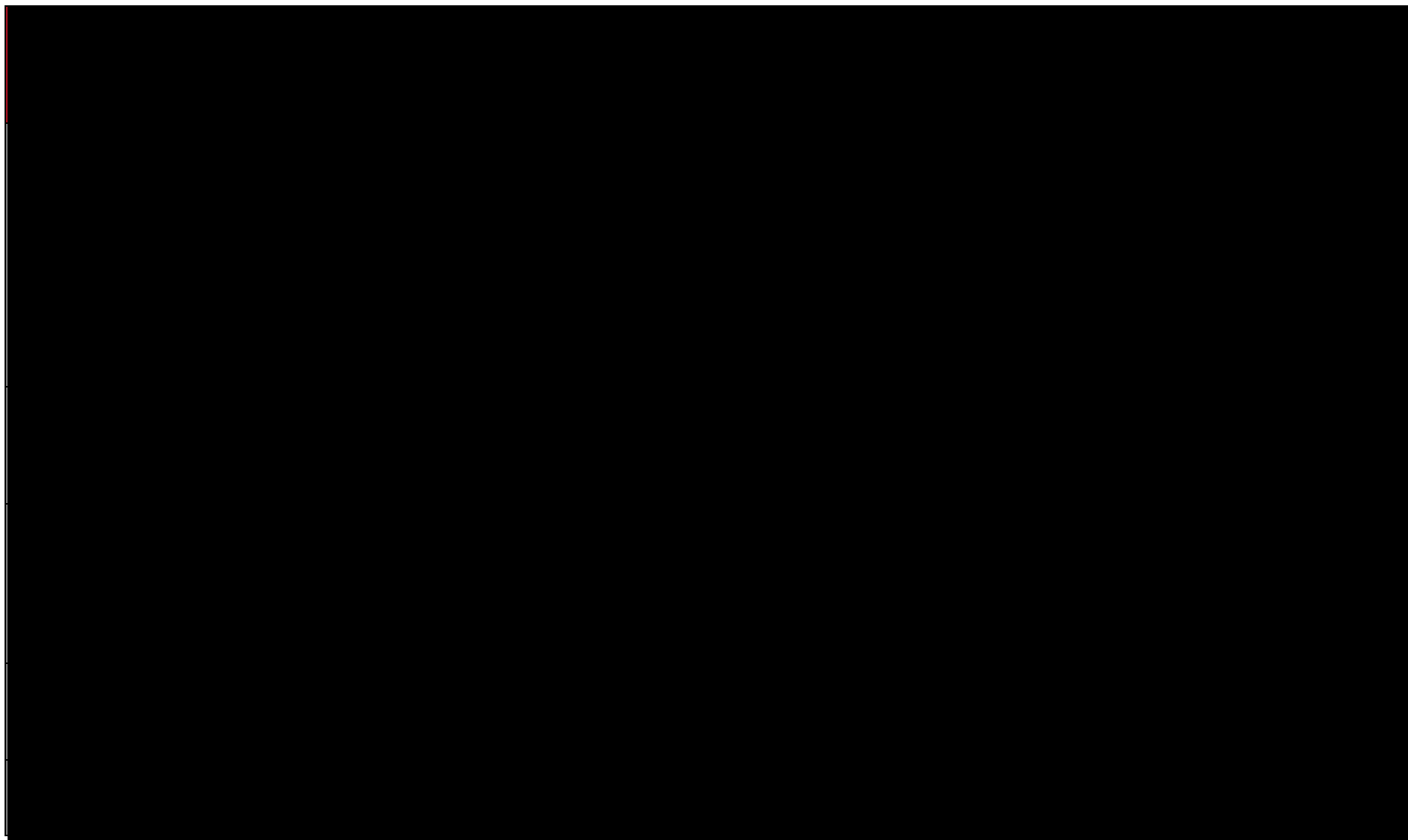


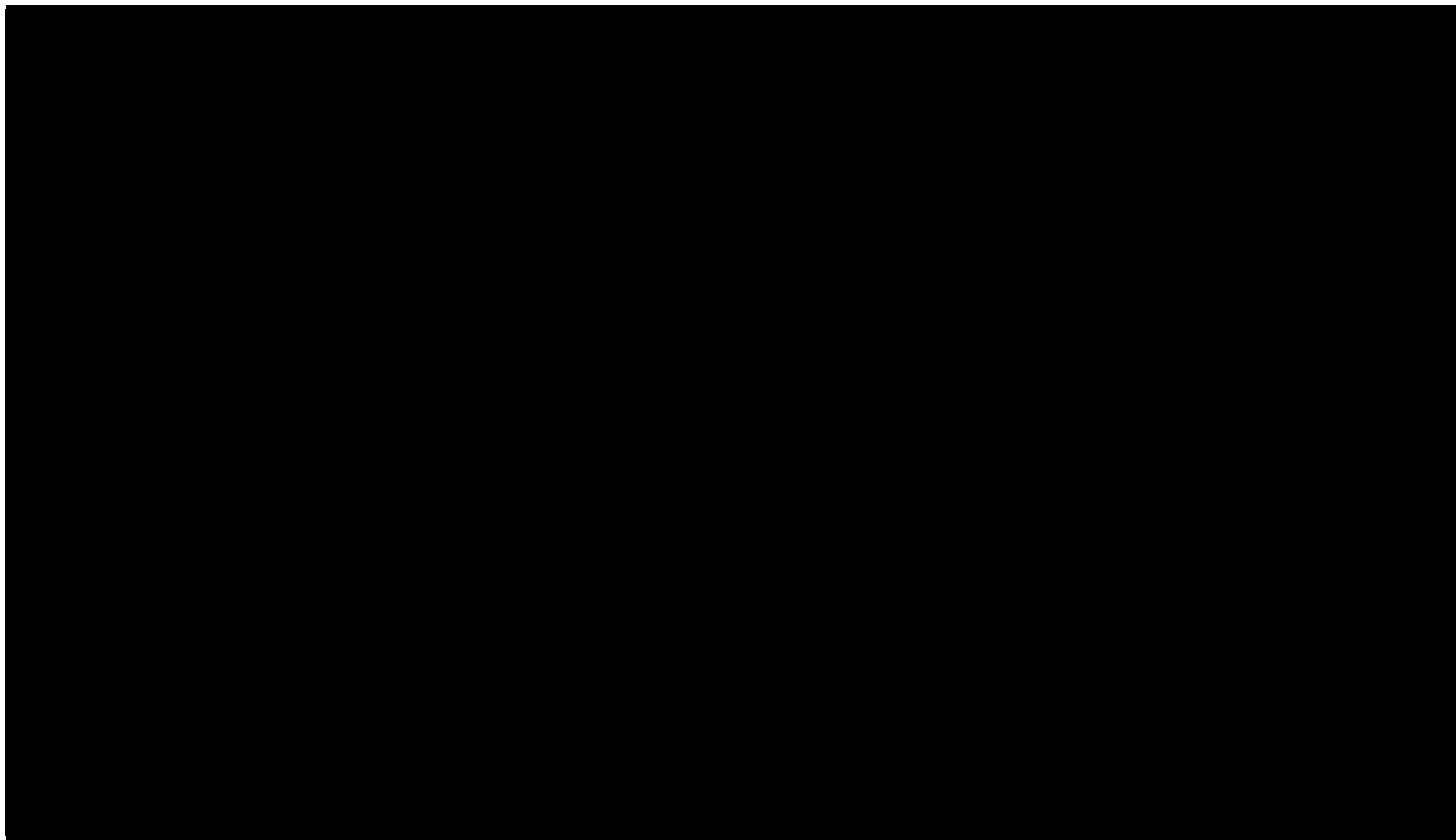


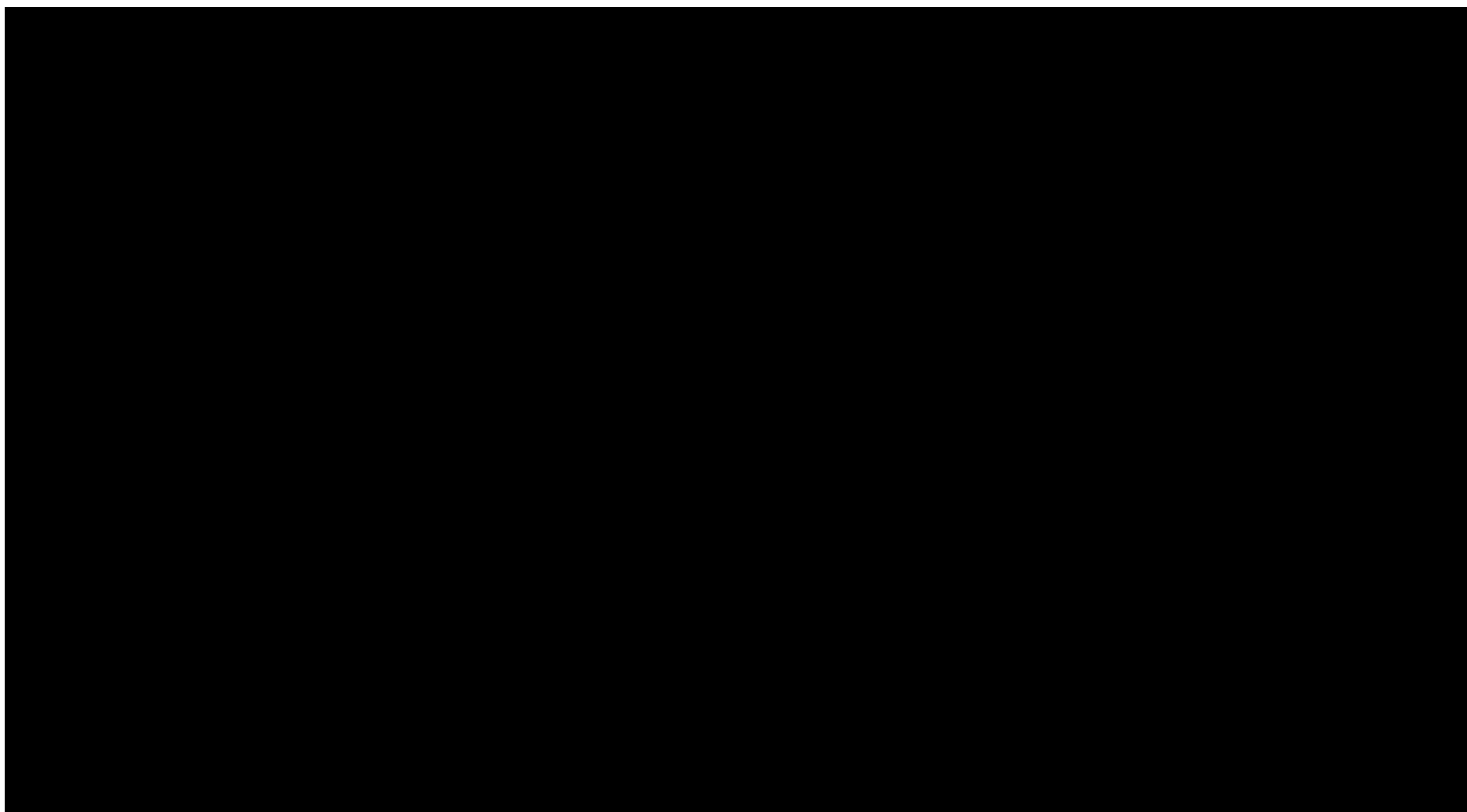


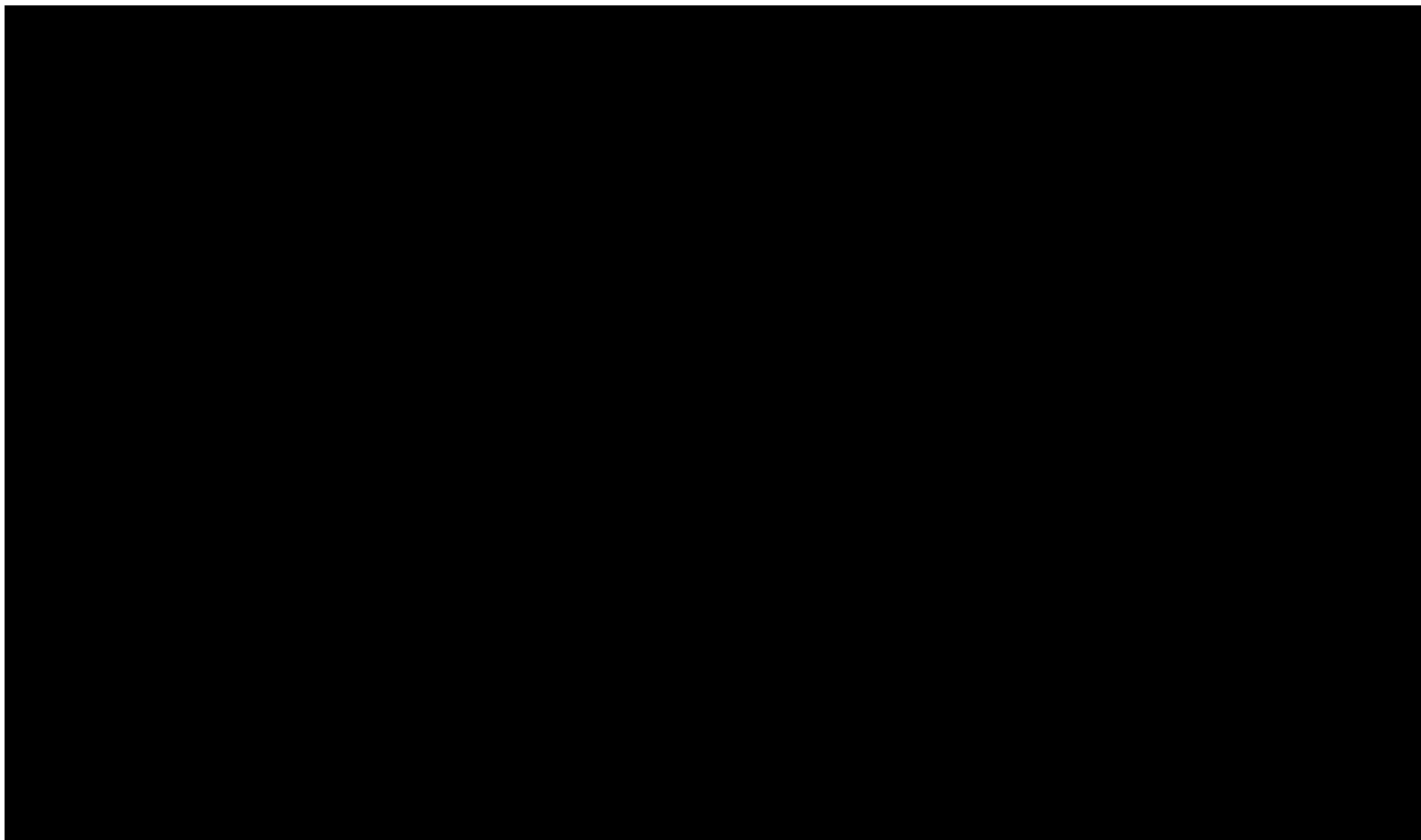


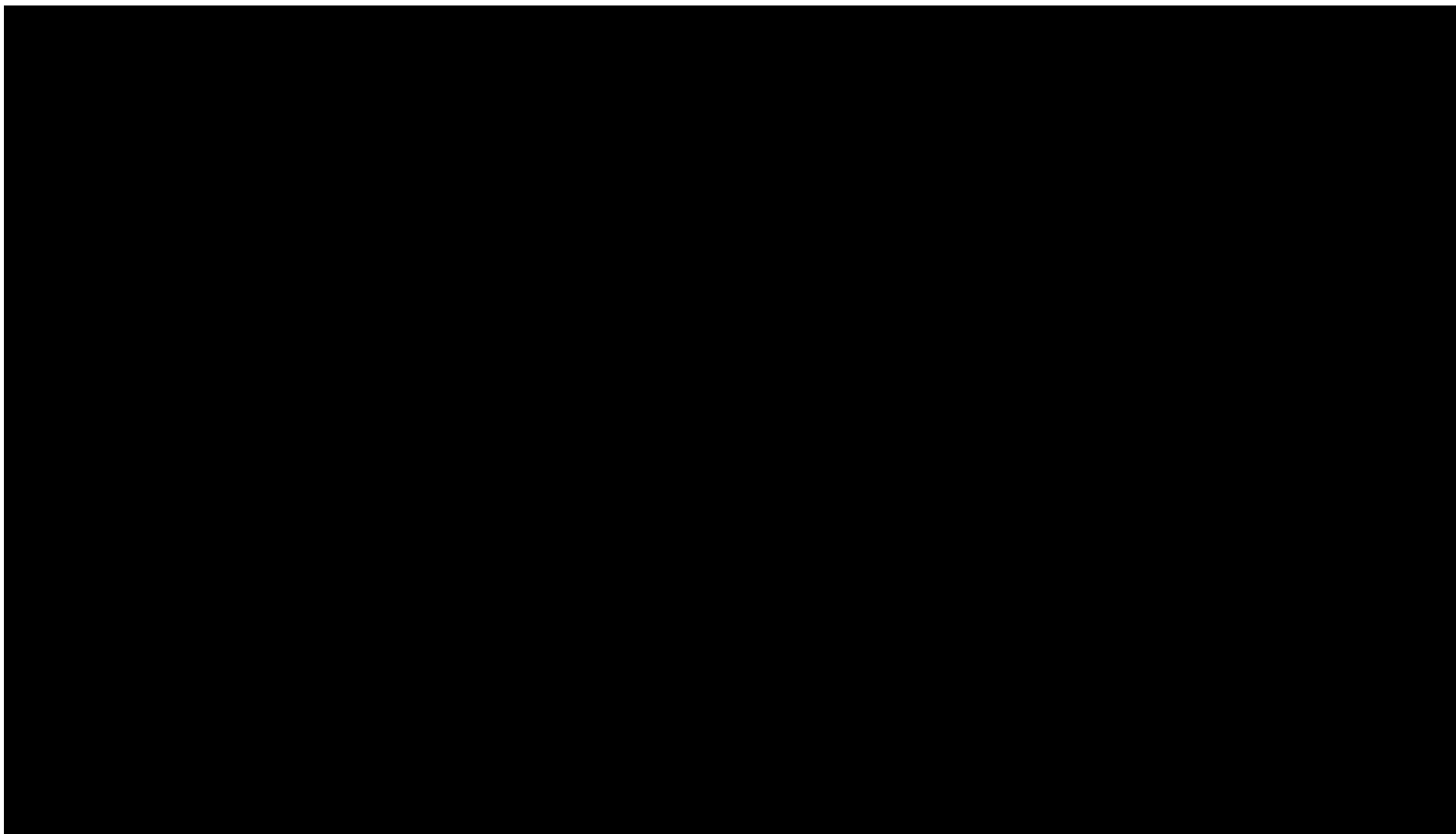


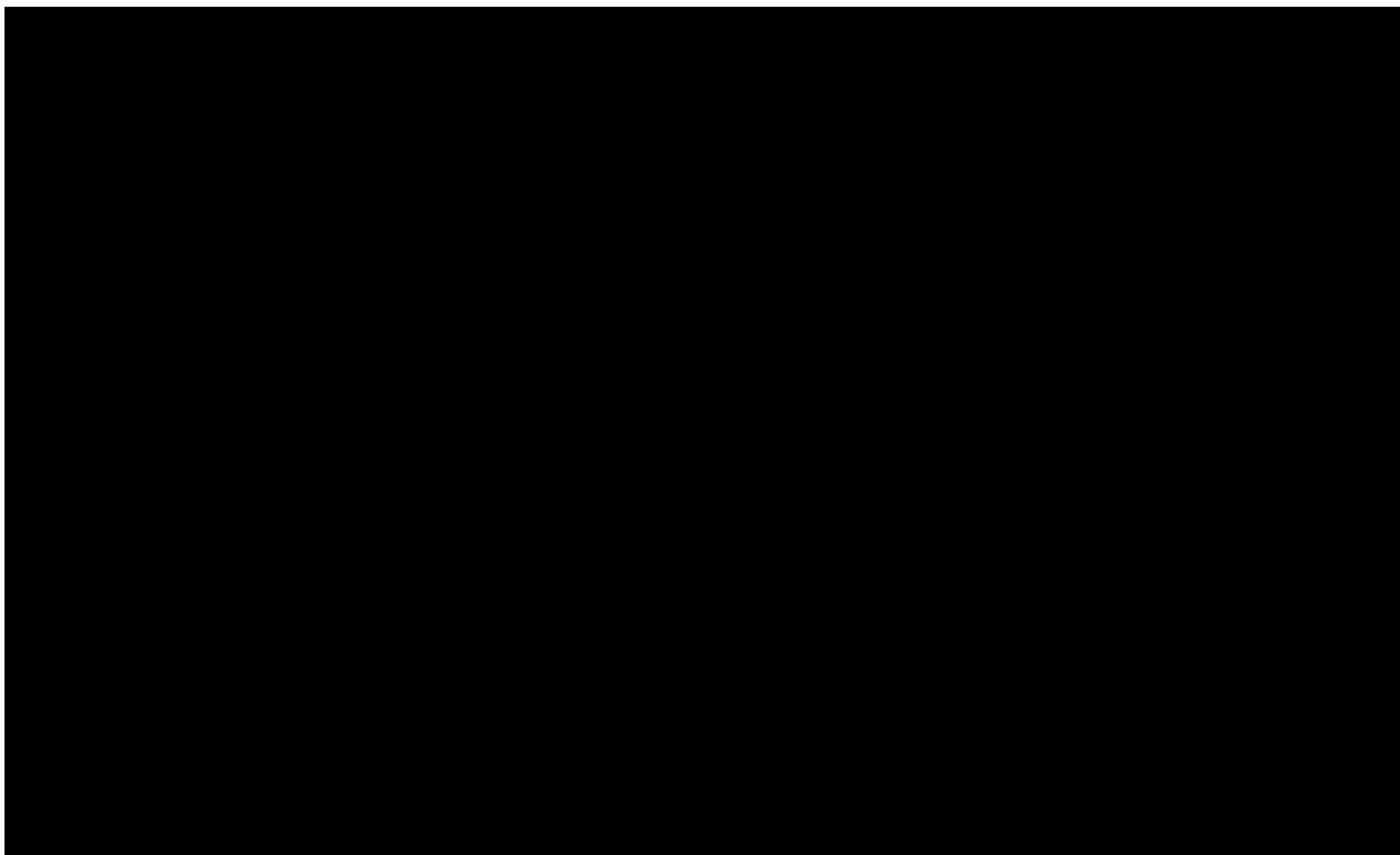


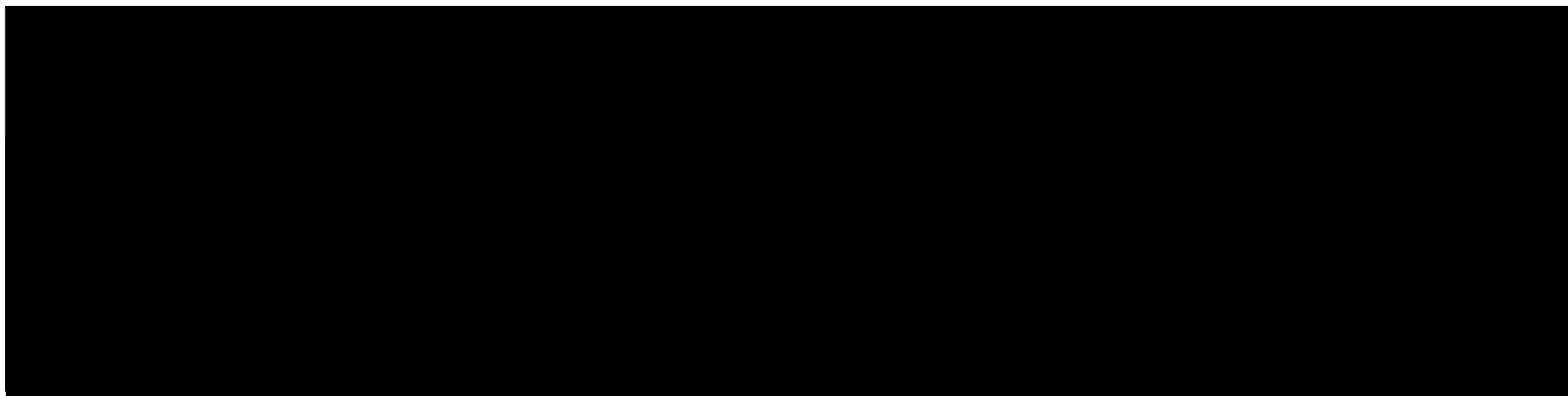












9. Wyniki analizy

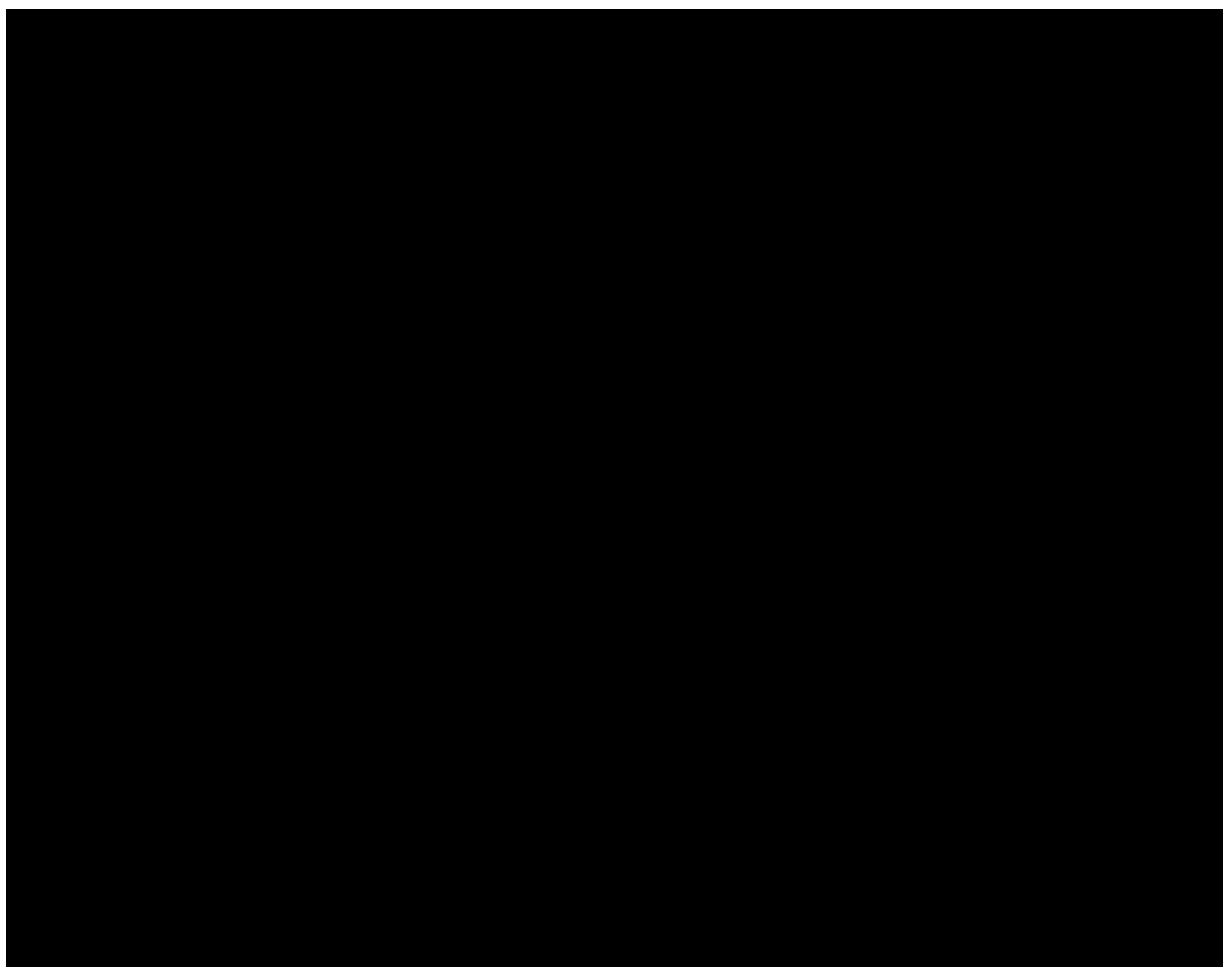
9.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.

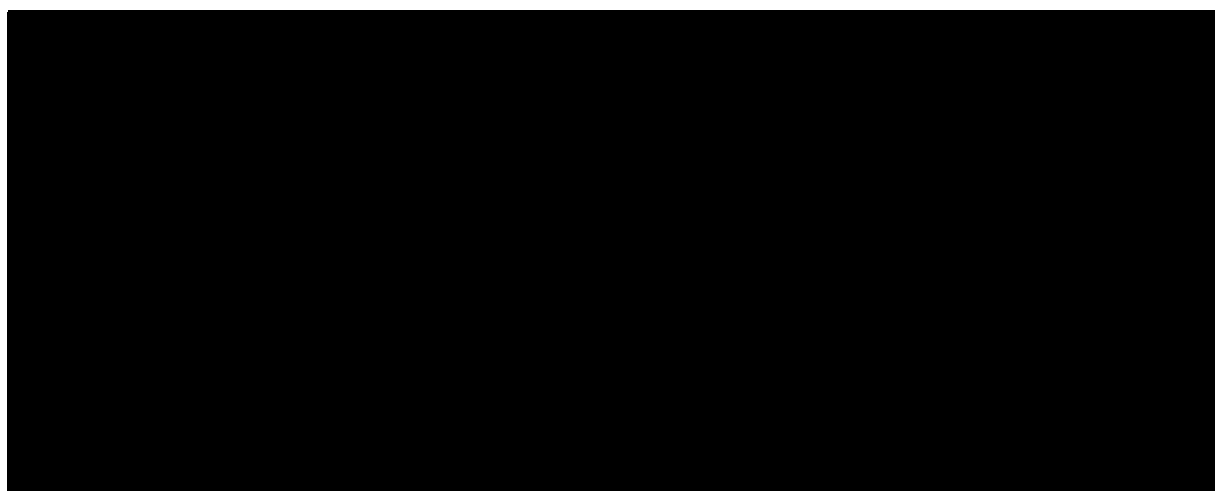
Tabela 49.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora



Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku



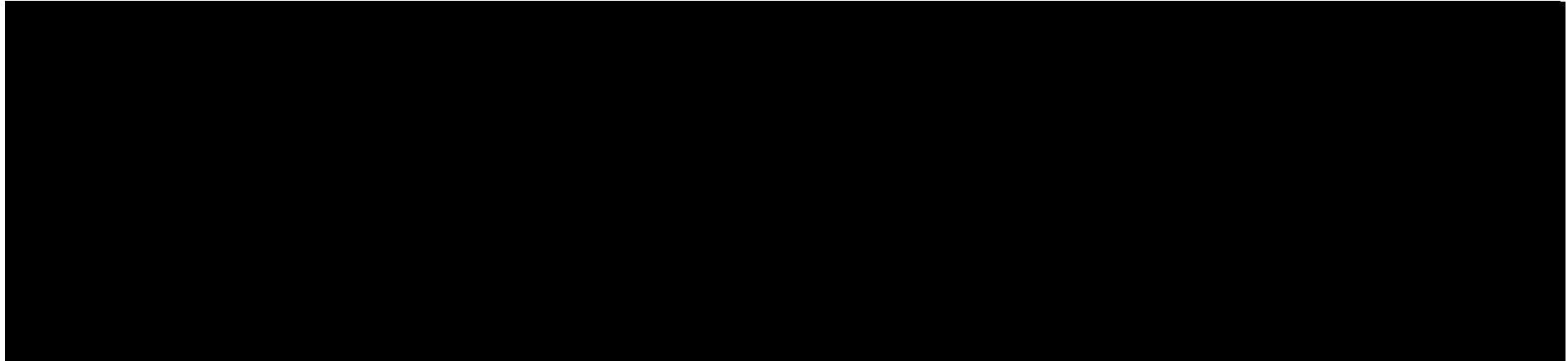
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: lata życia (LY) oraz QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem stóp dyskonta¹⁵. Parametry te określono w rozdziale 8.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

¹⁵ przyjęto, że ten parametr ma na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Tabela 51.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem



9.3. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której współczynnik CUR wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy od współczynnika CUR technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 52.
Wyniki analizy CUR

9.4. Wyniki analizy scenariuszy – D’Erasmus 2021a oraz D’Erasmus 2021b

Analizę scenariuszy przeprowadzono z wykorzystaniem danych, dotyczących poziomu LDL-C oraz jego zmniejszenia w ramieniu LOM, uzyskanych z badań *D’Erasmus 2021a* i *D’Erasmus 2021b*. Dane te podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 53.

Poziom i zmniejszenie poziomu LDL-C testowane w analizie scenariuszy

Źródło	Średni (minimalny – maksymalny) wyjściowy poziom LDL-C (mmol/l)	Zmniejszenie poziomu LDL-C względem poziomu wyjściowego, % (punkt czasowy)
D'Erasmus 2021a	7,05 +-2,81	58,00 (ostatnia wizyta)
D'Erasmus 2021b	7,25 (5,0 – 10,5)	40,00 (miesiąc 3)

Wyniki analizy CEA oraz CUR w analizie scenariuszy, z perspektywy płatnika publicznego, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54.

Wyniki analizy CEA oraz CUR (analiza scenariuszy z perspektywy płatnika publicznego)

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

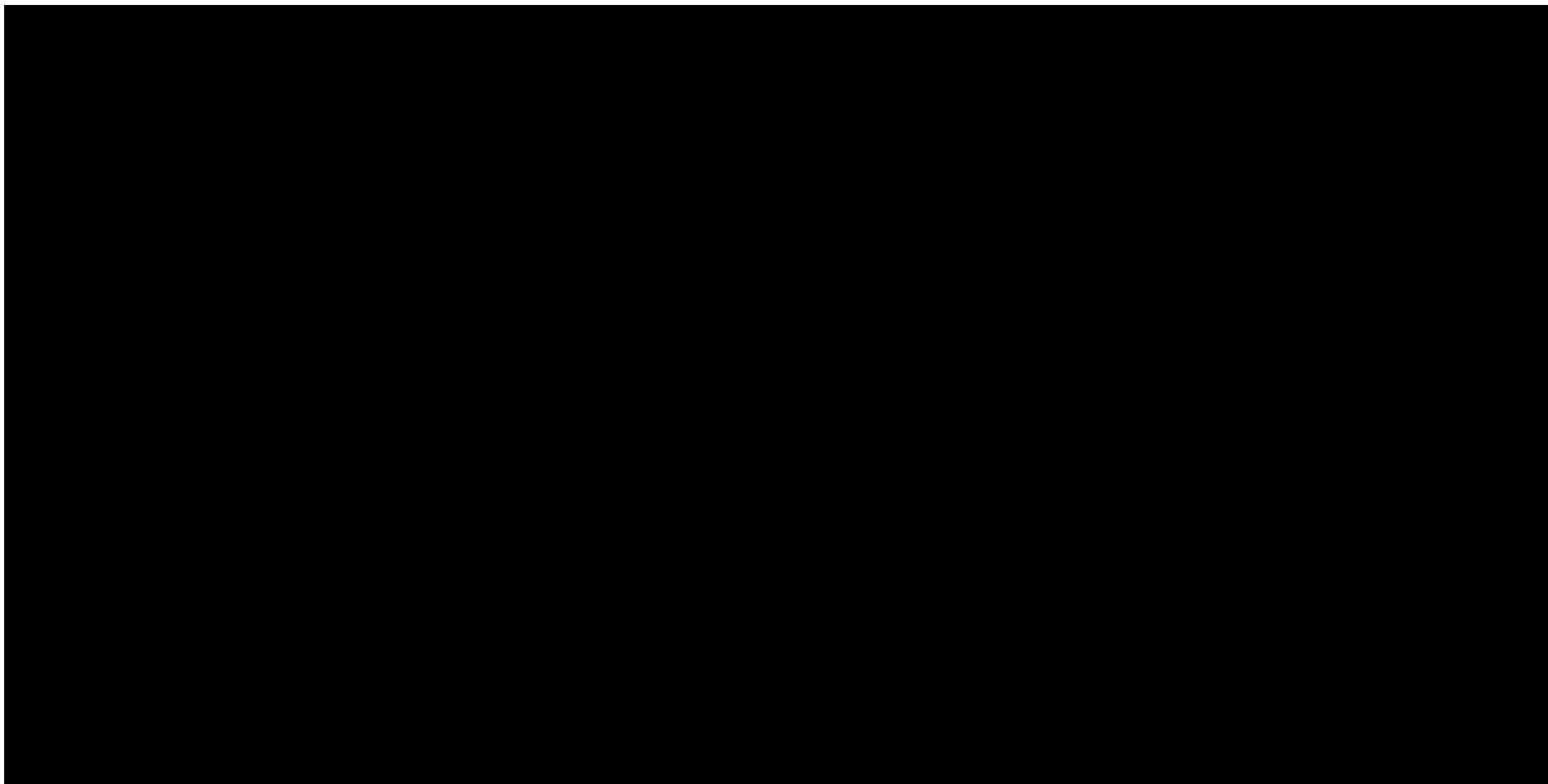
Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 8.

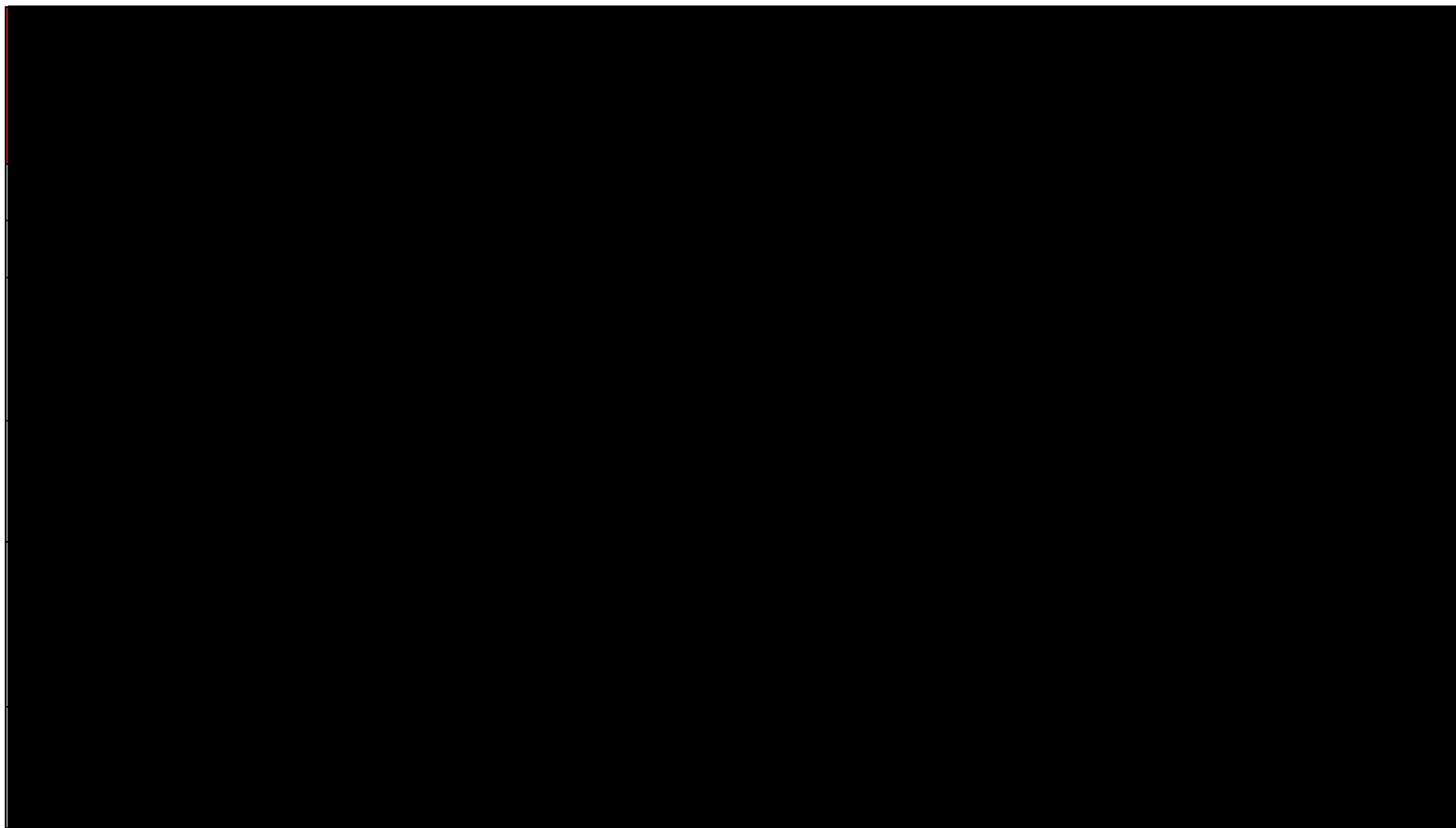
10.1. Analiza wartości skrajnych

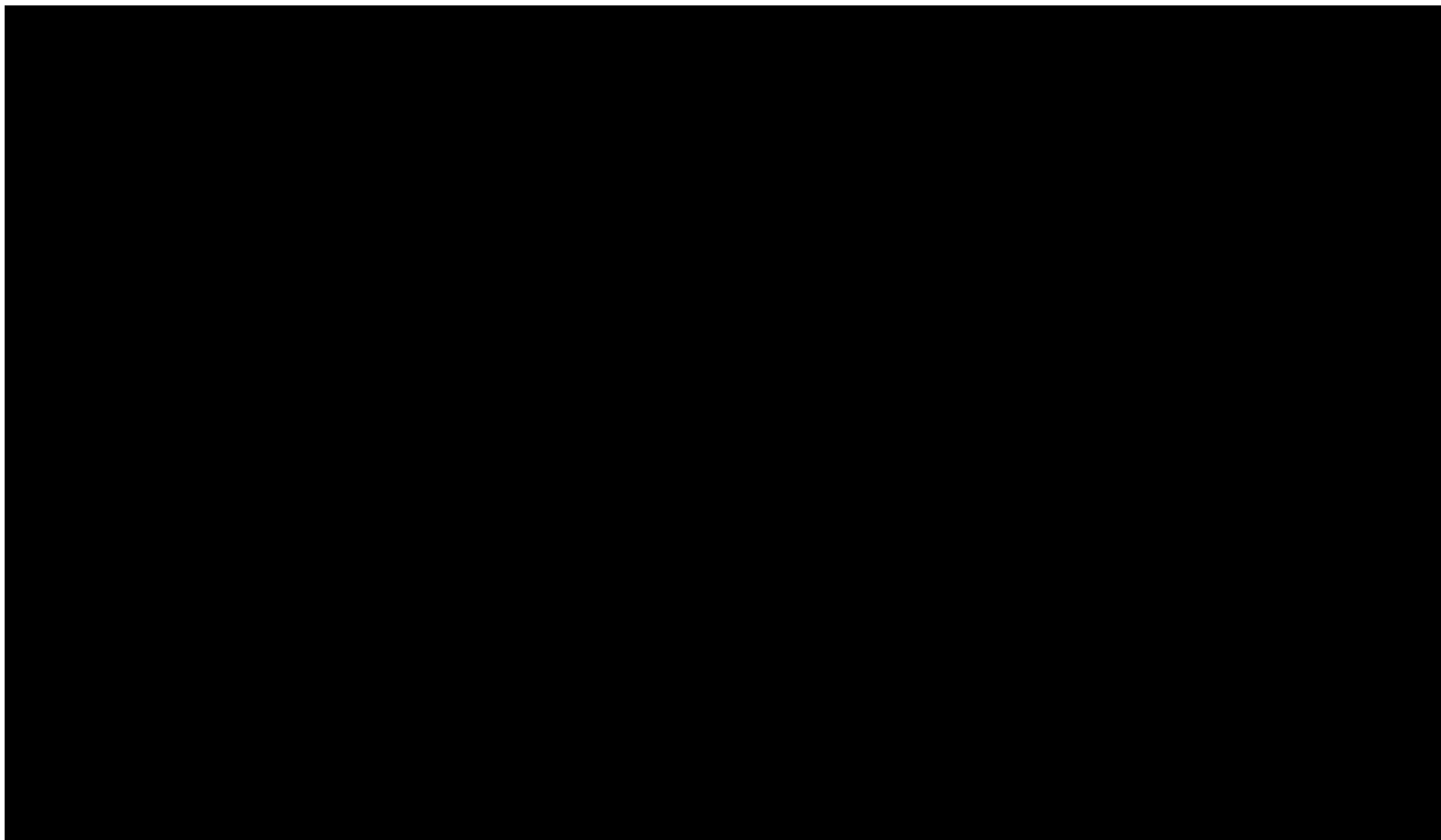
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej, zebrano w poniższych tabelach.

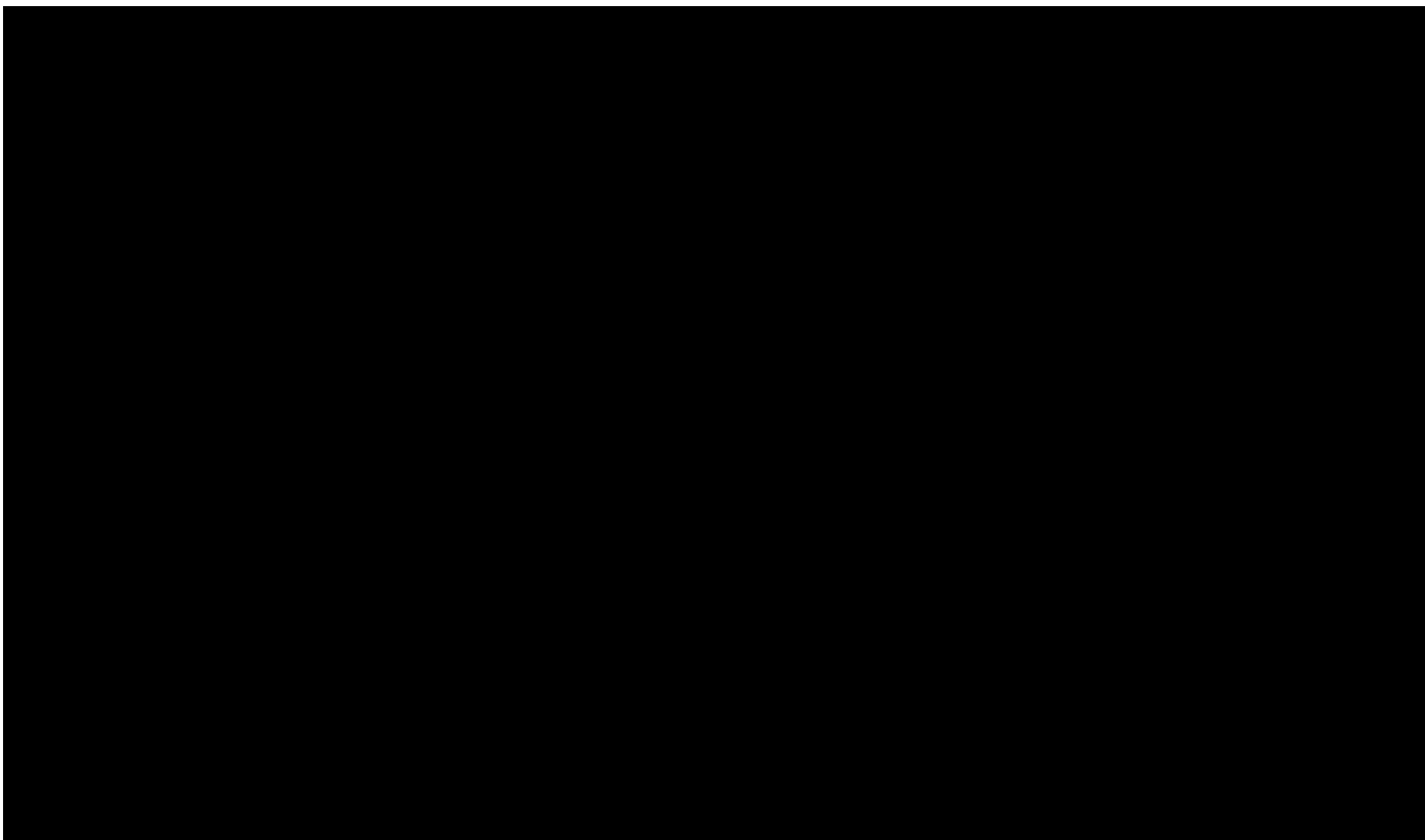
Tabela 55.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania LOM vs SoC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy, w perspektywie płatnika publicznego









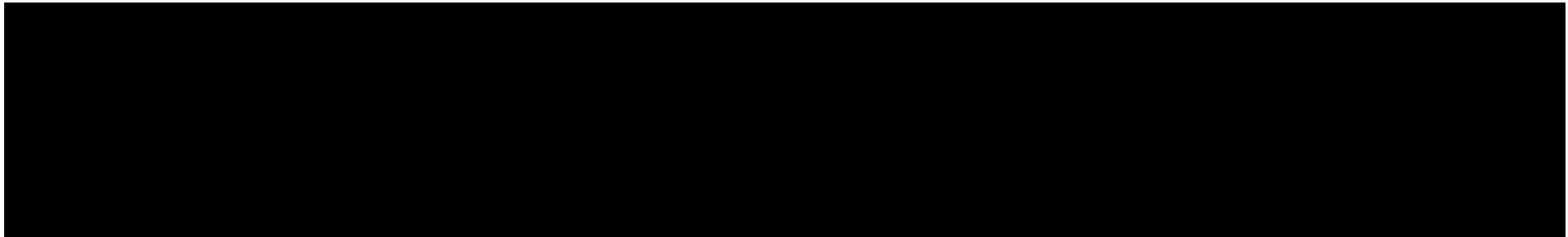
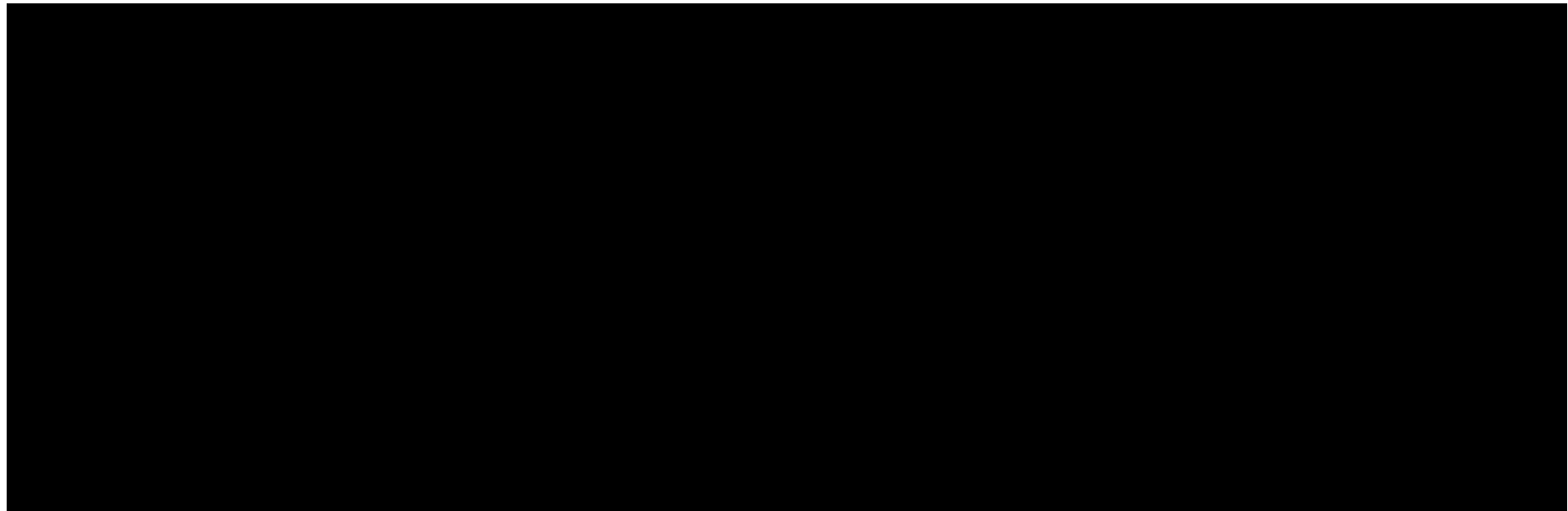
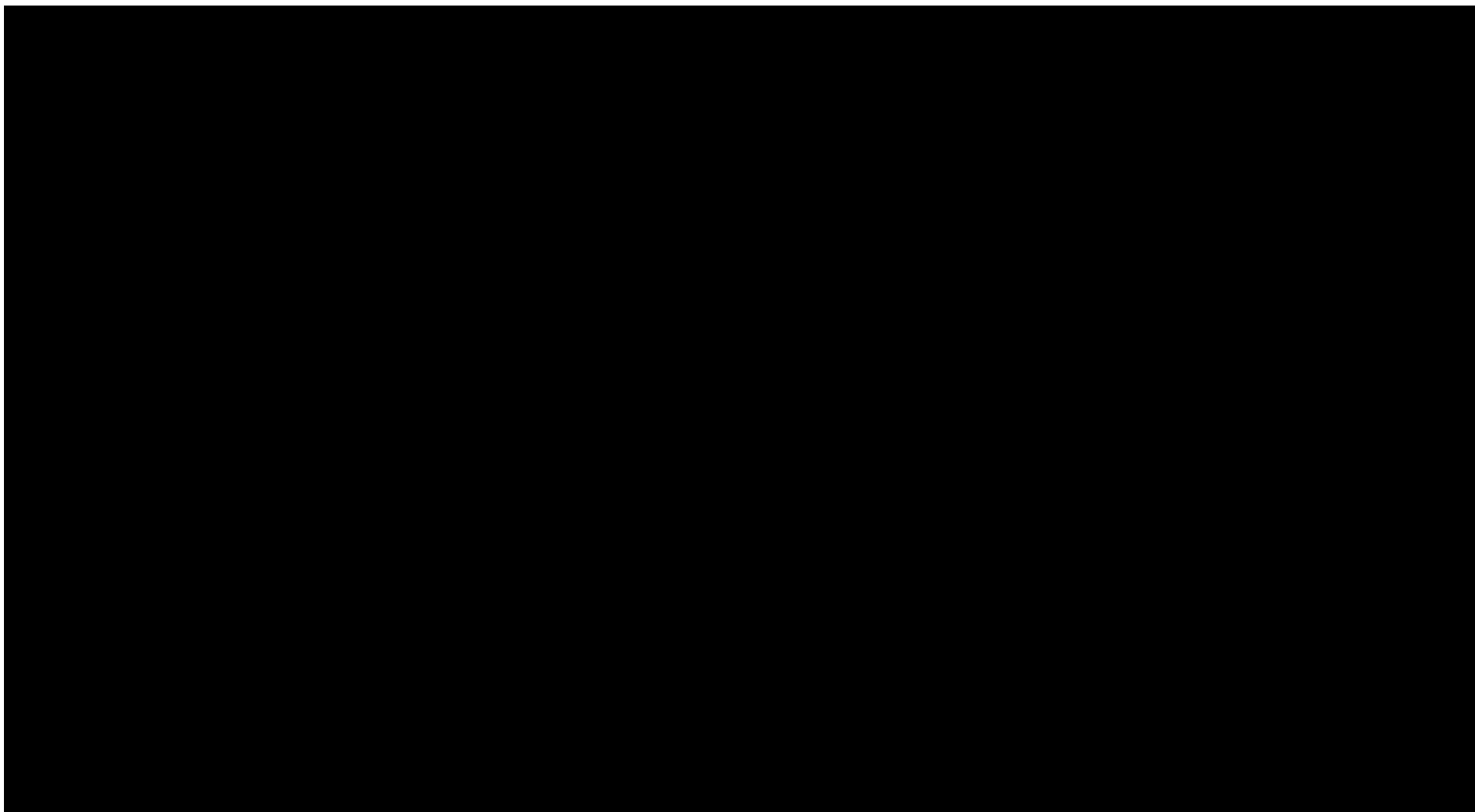
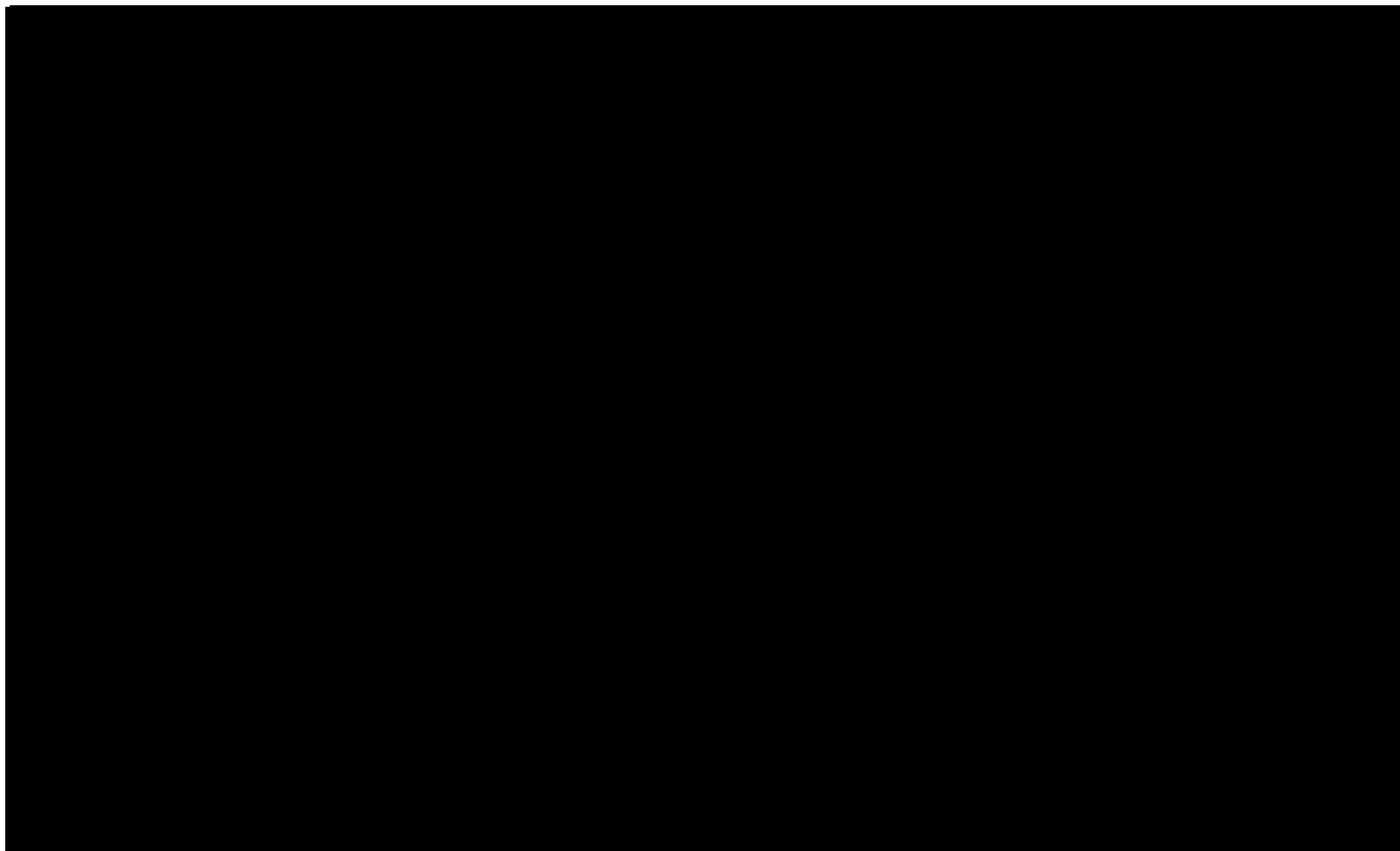


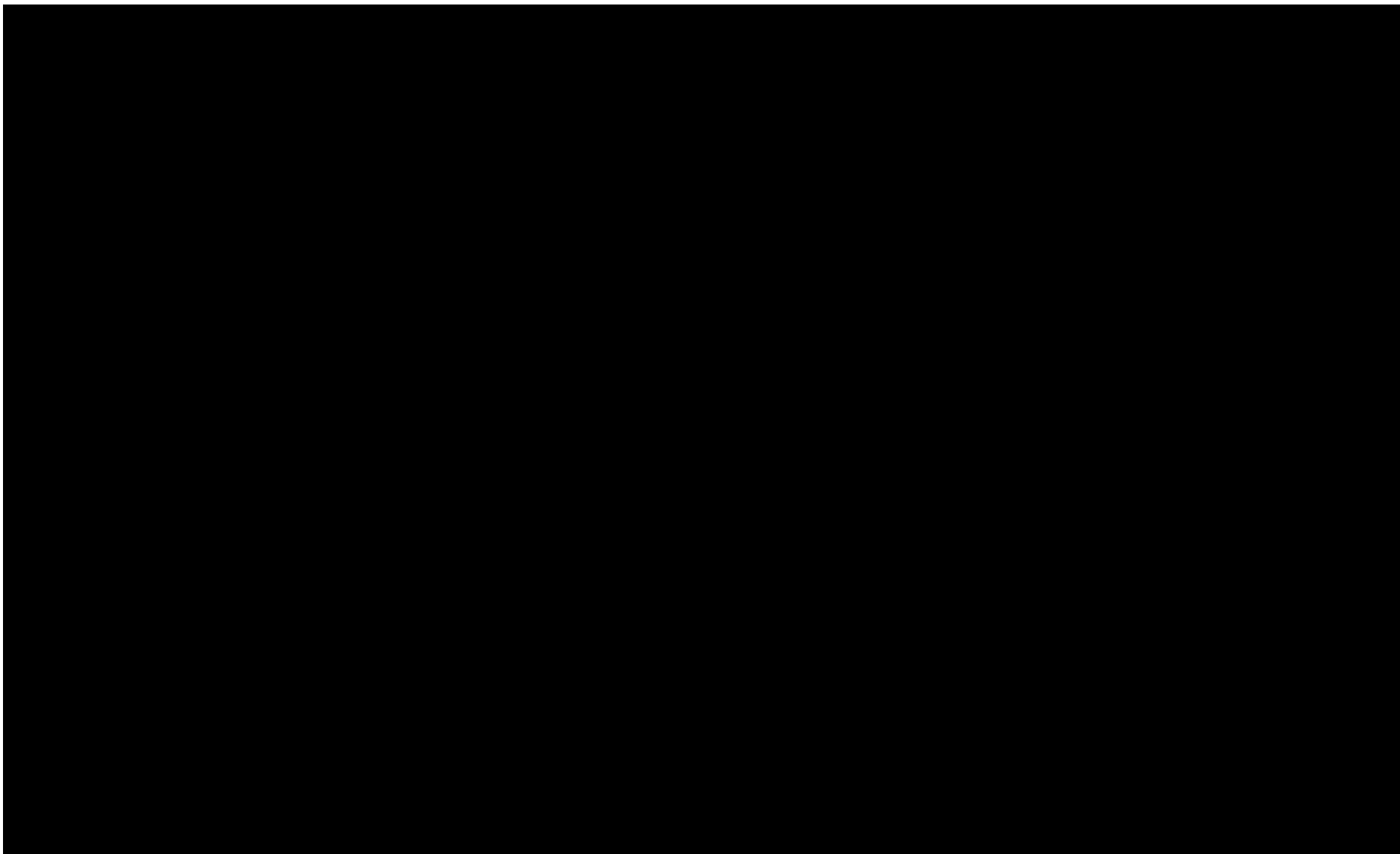
Tabela 56.

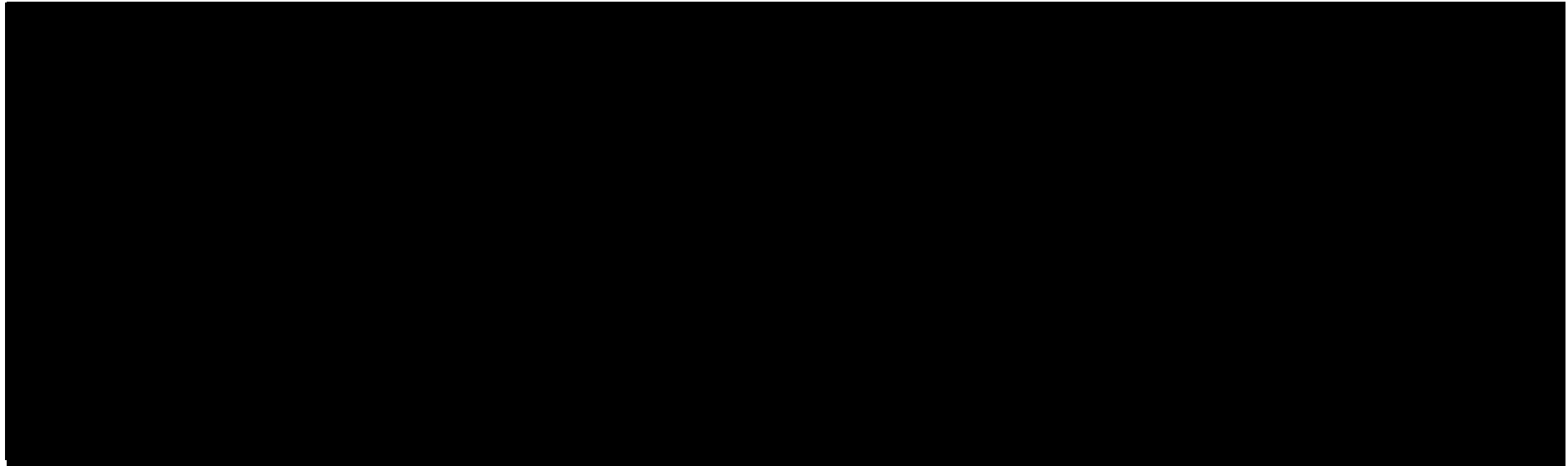
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania LOM vs SoC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy, w perspektywie wspólnej



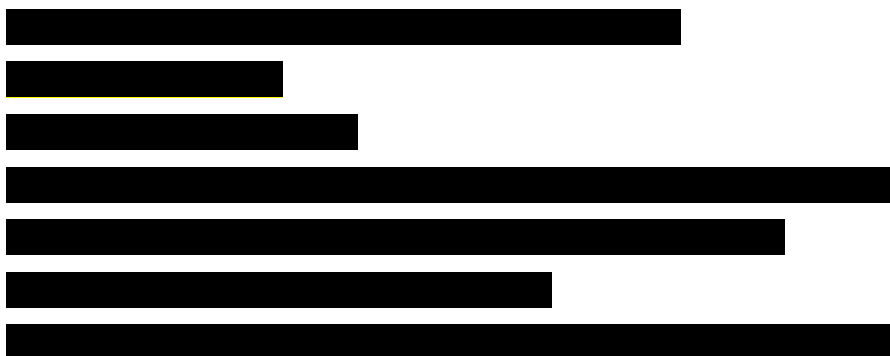








Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:



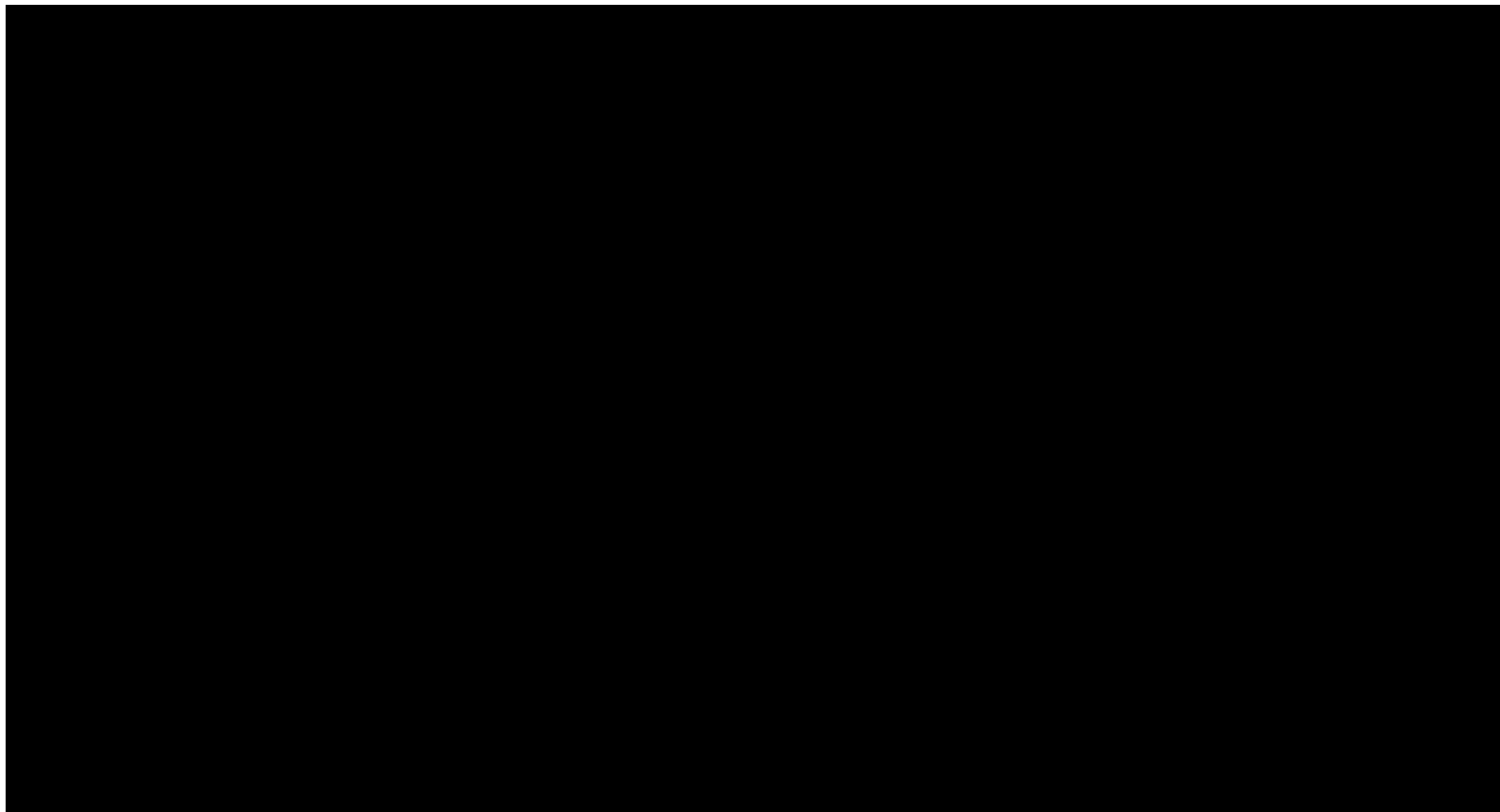
11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

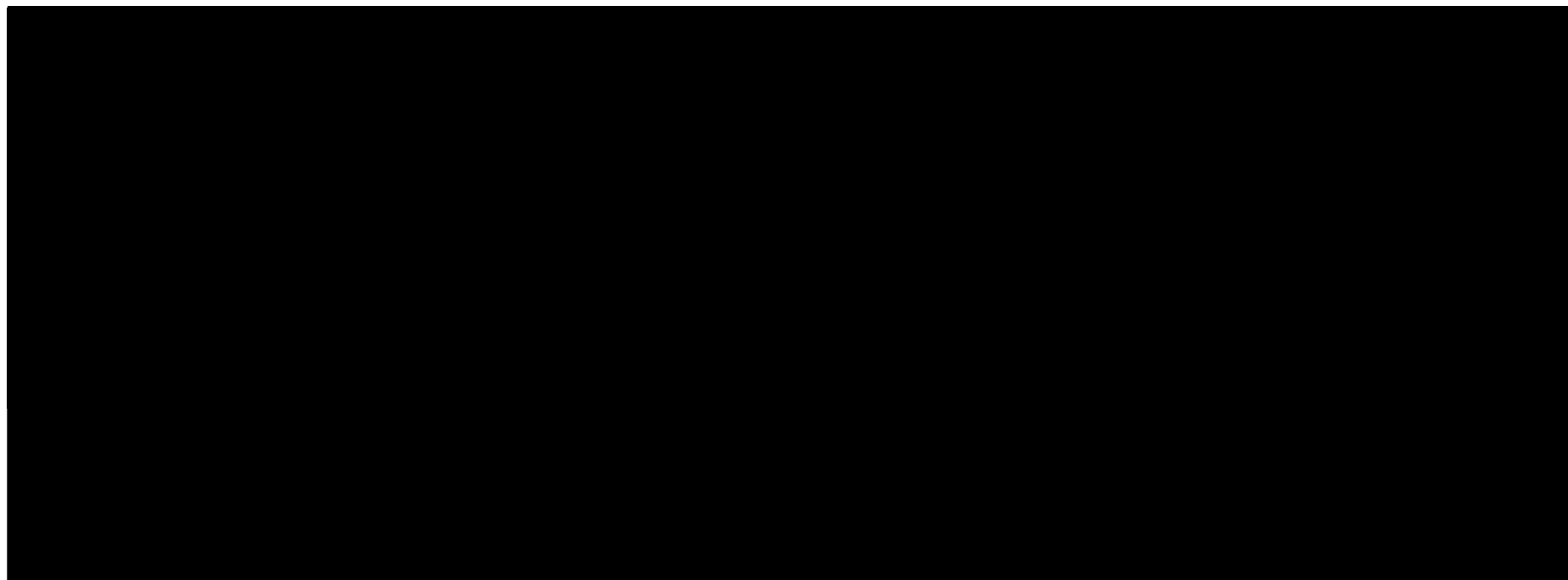
W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 57.

Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości, w perspektywie płatnika publicznego





Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu trójkątnego. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz wartość minimalna i maksymalna. O wyborze rozkładu zdecydowały dane źródłowe, które uwzględniały zakres zmienności wykorzystanych w publikacji danych.

Jakość życia dla stanu przed wystąpieniem MACE modelowano przy wykorzystaniu rozkładu beta. Parametrami tego rozkładu są parametry kształtu: alfa oraz beta. Rozkład Beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale, np. od 0 do 1.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia porównywalnych efektów zdrowotnych, przy wyższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 58.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości, w perspektywie płatnika publicznego

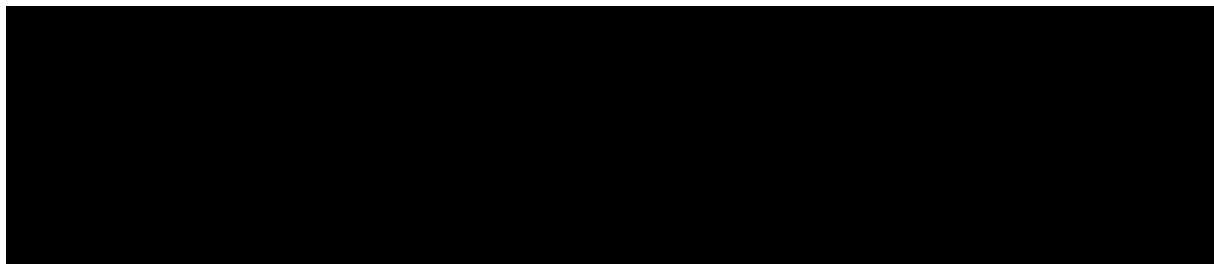
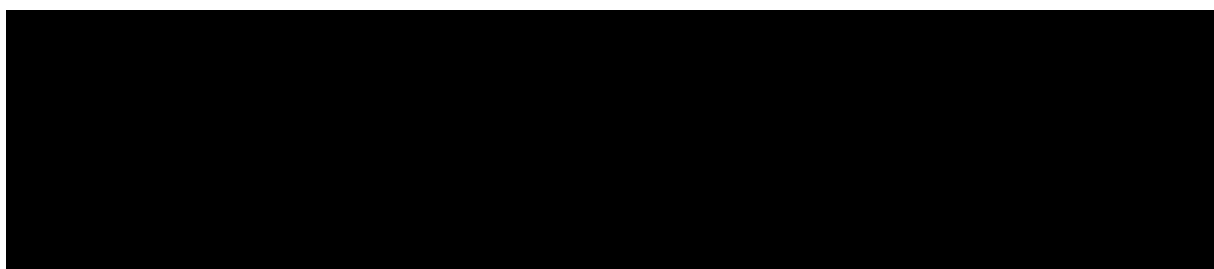


Tabela 59.

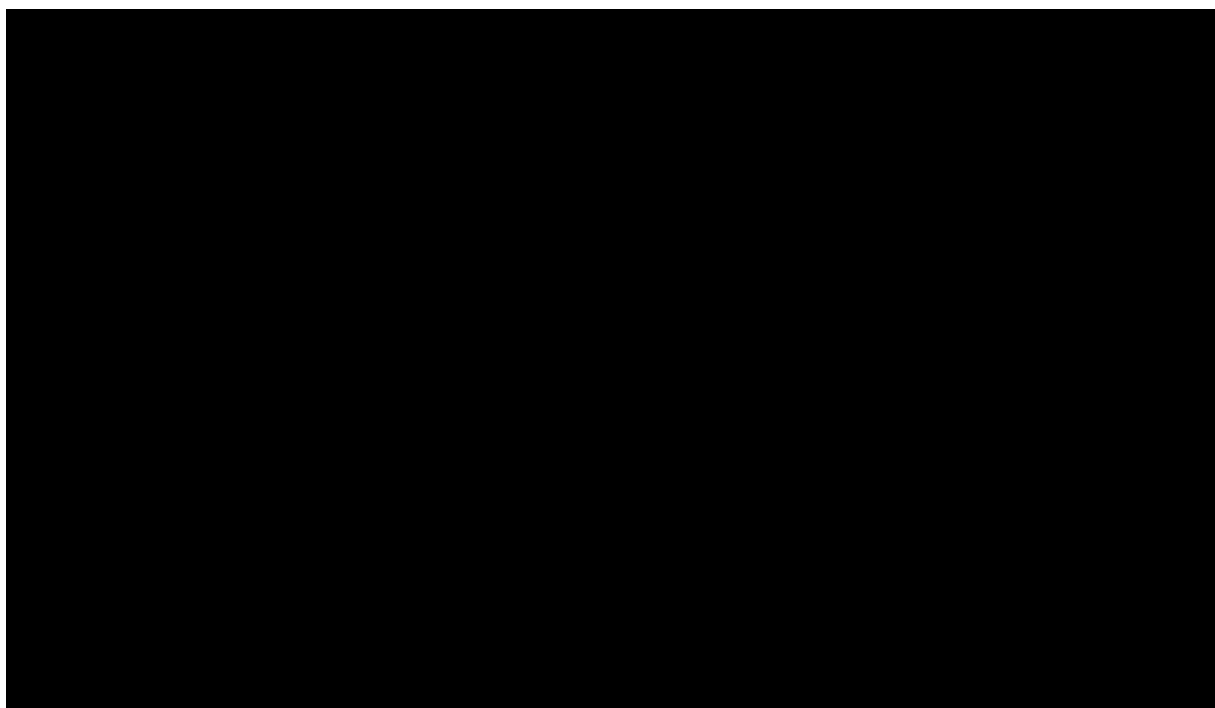
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości, w perspektywie wspólnej



11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

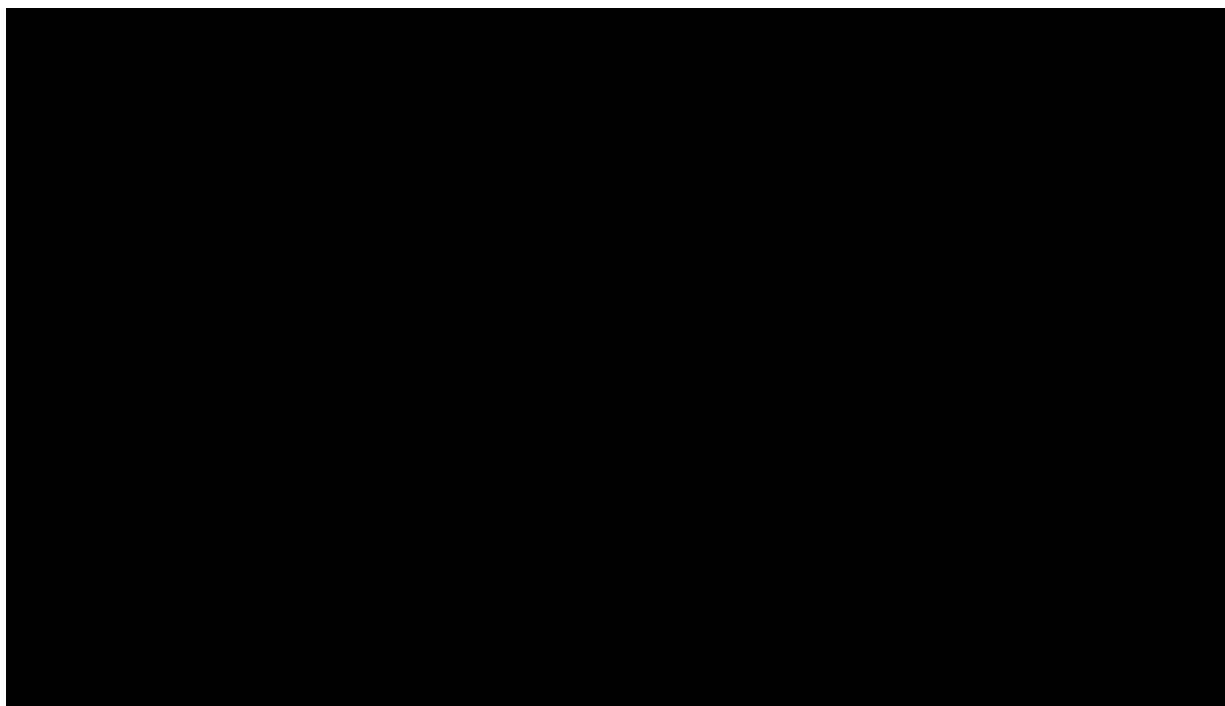
Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.


Rysunek 8.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości, w perspektywie płatnika publicznego



Rysunek 9.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości, w perspektywie wspólnej



Na powyższych wykresach przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. 










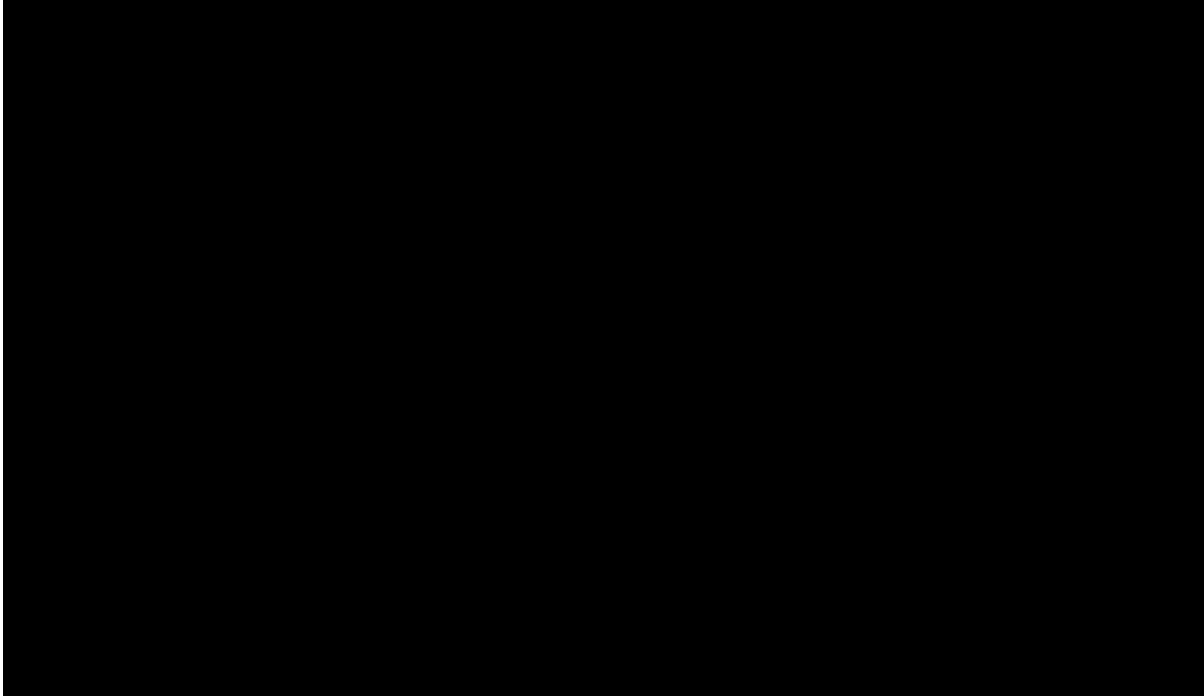


Na poniższych rysunkach przedstawiono również krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego. 

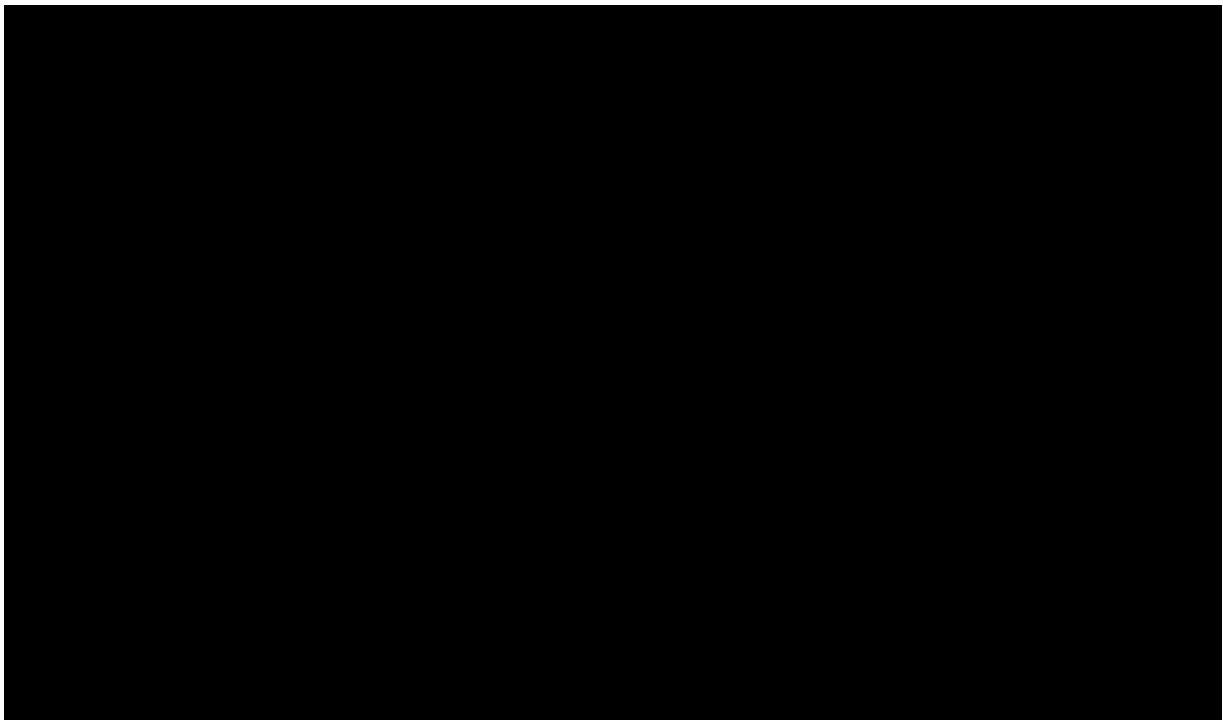




Rysunek 10.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora, w perspektywie płatnika publicznego



Rysunek 11.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora, w perspektywie wspólnej



12. Walidacja modelu

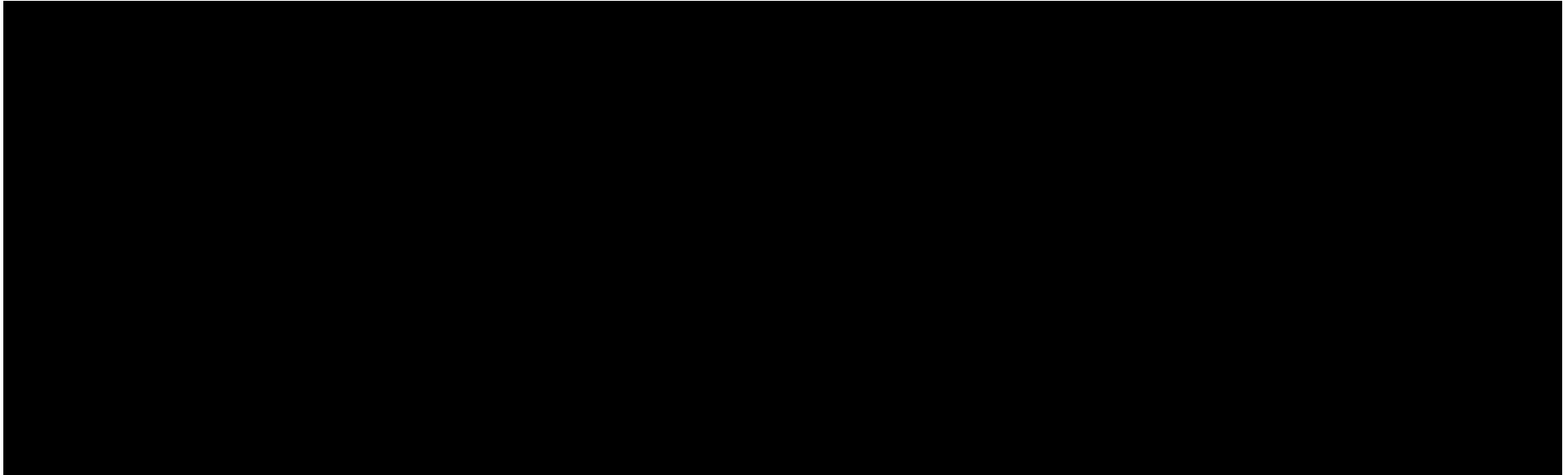
W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.3.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

12.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Wyniki walidacji wewnętrznej (w perspektywie płatnika publicznego)



W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

- odsetek chorych z brakiem zdarzenia MACE + odsetek chorych ze zdarzeniami MACE w pierwszym roku + odsetek chorych ze zdarzeniami MACE w kolejnych latach + skumulowany odsetek zgonów = 1;
- odsetek chorych z brakiem zdarzenia MACE + odsetek chorych z zawałem mięśnia sercowego < 12 miesięcy + odsetek chorych z zawałem mięśnia sercowego >= 12 miesięcy + odsetek chorych z udarem < 12 miesięcy + odsetek chorych z udarem >= 12 miesięcy + odsetek chorych z rewaskularyzacją < 12 miesięcy + odsetek chorych z rewaskularyzacją >= 12 miesięcy + skumulowany odsetek zgonów = 1.

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

12.2. Walidacja konwergencji

Ze względu na brak analiz ekonomicznych, które pozwoliłyby na porównanie wyników tej analizy, nie przeprowadzono walidacji konwergencji. W wyniku przeglądu systematycznego (rozdział 16.3.) wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

12.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

W celu oceny zgodności sposobu modelowania uzyskane krzywe przeżycia porównano z wynikami badania *Thompson 2018* [Thompson 2018]. W badaniu tym dokonano przeglądu kohorty zawierającej 113 pacjentów z Południowej Afryki oraz 20 pacjentów z Wielkiej Brytanii, którzy nie przyjmowali statyn przed rokiem 1990. Historię medyczną oraz wyniki leczenia pacjentów analizowano retrospektywnie aż do roku 2014 (lub do śmierci pacjenta). Kohorta pacjentów z Południowej Afryki pochodzi z bazy danych *Raal 2011*, wykorzystanej do modelowania wyników zdrowotnych w niniejszej analizie. Autorzy publikacji *Thompson 2018*

ocenili czas do zgonu z powodu wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego, śmiertelność z dowolnego powodu oraz czas do pierwszego MACE. Wyniki przedstawiono jako krzywe Kaplana-Meiera podzielone na podgrupy w zależności od osiągniętego po leczeniu poziomu cholesterolu całkowitego (TC). Grupy Q1, Q2/Q3 i Q4 zostały utworzone na podstawie kwartyli poziomów TC w trakcie leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono wartości poziomów TC u pacjentów z poszczególnych grup.

Tabela 61.
Poziomy TC dla wybranych grup pacjentów z badania *Thompson 2018*

Parametr	Q1	Q2/Q3	Q4
Liczba pacjentów	33	67	33
Zakres poziomu TC (mmol/l)	< 8,1	8,1 - 15,1	> 15,1
Średni poziom TC (mmol/l)	6,3	11,6	18,5

W niniejszej analizie modelowanie oparte jest na poziomie LDL-C, co powoduje trudności w dokładnym porównaniu wyników modelowania, ponieważ zmiana poziomu LDL-C nie musi być równoznaczna identycznej względnej zmianie poziomu TC. Warto napomnieć, że w badaniach *Cuchel 2013* i *D'Erasmus 2017* zaobserwowano zmniejszenie poziomu LDL-C z jednoczesnym wzrostem poziomu HDL-C. Jednak, w badaniu *Cuchel 2013*, poziomy TC zmierzony przy rozpoczęciu badania oraz po 26 tygodniach badania są porównywalne z wynikami leczenia odpowiednio w grupach Q2/Q3 i Q1. Na podstawie tak porównywalnych wyników poziomu TC i założeniu, że poziom TC powinien być proporcjonalny do poziomu LDL-C przyjęto, że poziom LDL-C powinien być zbliżony wśród odpowiednich grup. Wyniki te uwzględniono w celu porównania zamodelowanych wyników zdrowotnych z wynikami obserwowanymi w badaniu *Thompson 2018*. Poniższa tabela przedstawia wyniki poziomów TC u wymienionych wcześniej, porównywalnych grup pacjentów.

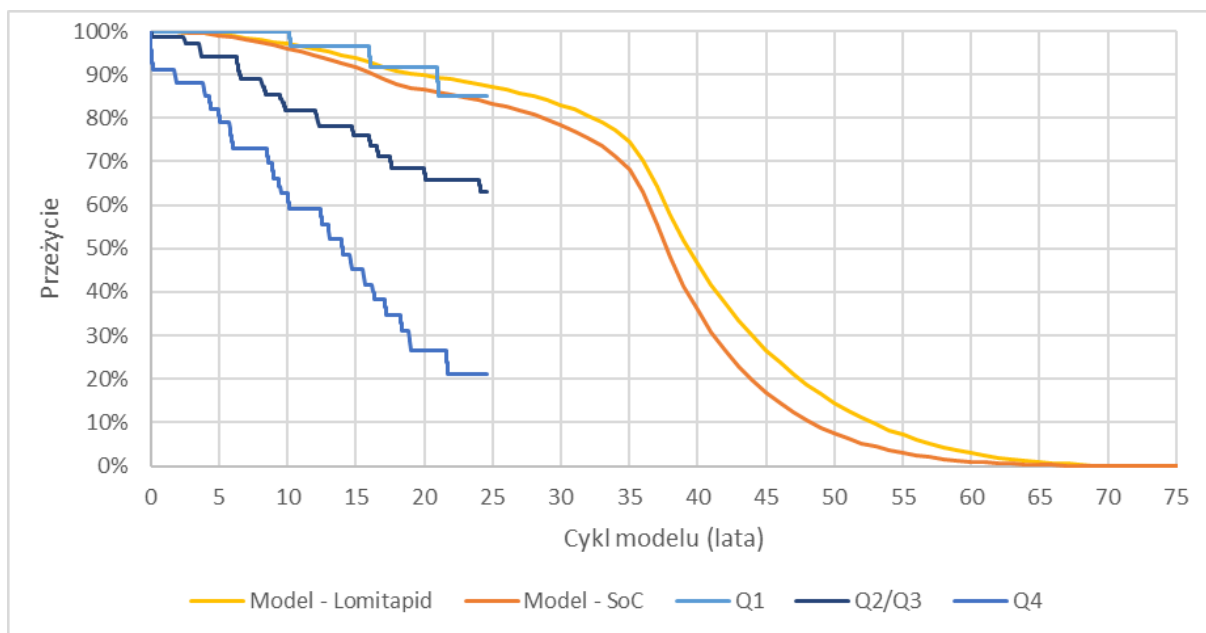
Tabela 62.
Porównanie poziomów TC i poziomów LDL-C dla wybranych grup pacjentów z badania *Thompson 2018* i *Cuchel 2013*

Parametr	Grupa 1	Grupa 2
Thompson 2018		
Grupa	Q2/Q3	Q1
Średni poziom TC (mmol/l)	11,6	6,3
Cuchel 2013		
Okres	Początek leczenia	Tydzień 26
Liczba pacjentów	29	23
Średni poziom TC (mmol/l)	11,1	6,1

Parametr	Grupa 1	Grupa 2
Średni poziom LDL-C (mmol/l)	8,7	4,3
Zmniejszenie poziomu LDL-C	n/d	-50%

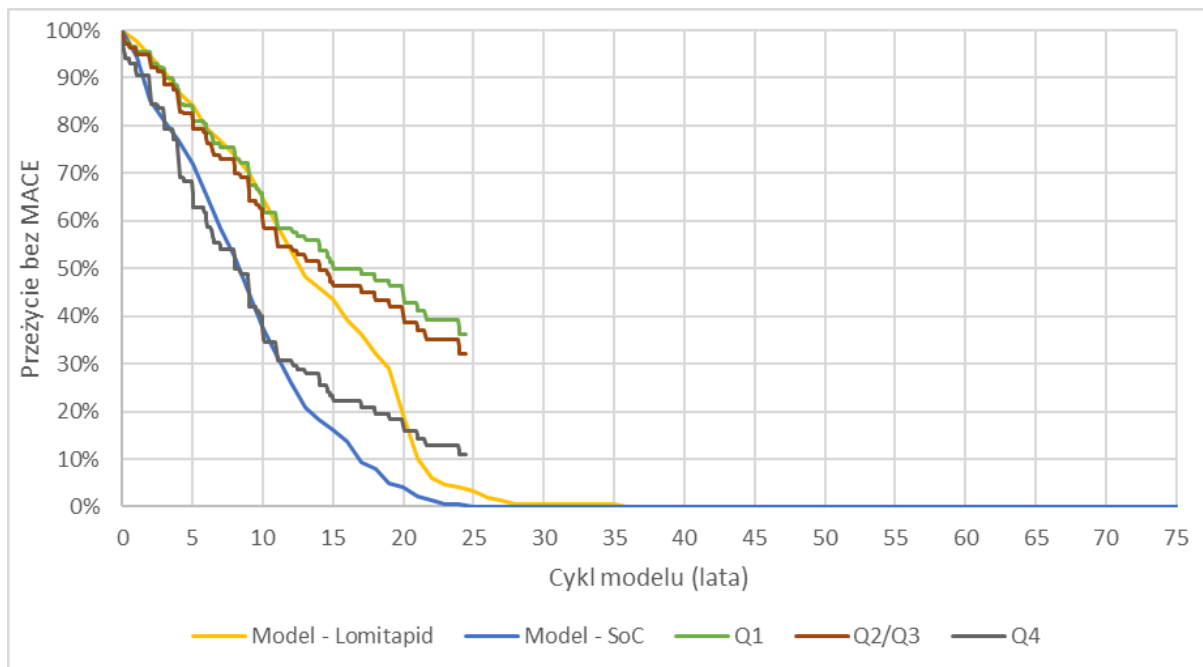
Wyniki z badania *Thompson 2018* porównano z modelowanymi wynikami SoC opartymi na wyjściowym poziomie LDL-C, jak również wynikami lomitapidu opartymi na wyjściowym poziomie LDL-C z badania *Cuchel 2013* oraz redukcji LDL-C na poziomie 50%. Zważając na fakt, że śmiertelność naturalna odgrywa rolę w ocenie punktów końcowych (bezpośrednią w przypadku śmiertelności z dowolnej przyczyny i pośrednią związaną z cenzurowaniem w pozostałych przypadkach), zastosowano w modelu wskaźnik śmiertelności z Południowej Afryki w celu porównania, ponieważ pacjenci w badaniu *Thompson 2018* składali się głównie z historycznej kohorty pacjentów z tego państwa. Poniższy wykres przedstawia modelowane wyniki zdrowotne z uwzględnieniem powyższych założeń oraz krzywe przeżycia uzyskane z badania *Thompson 2018*.

Rysunek 12.
Przeżycie całkowite dla modelowania na podstawie badania *Cuchel 2013* oraz wyników badania *Thompson 2018*



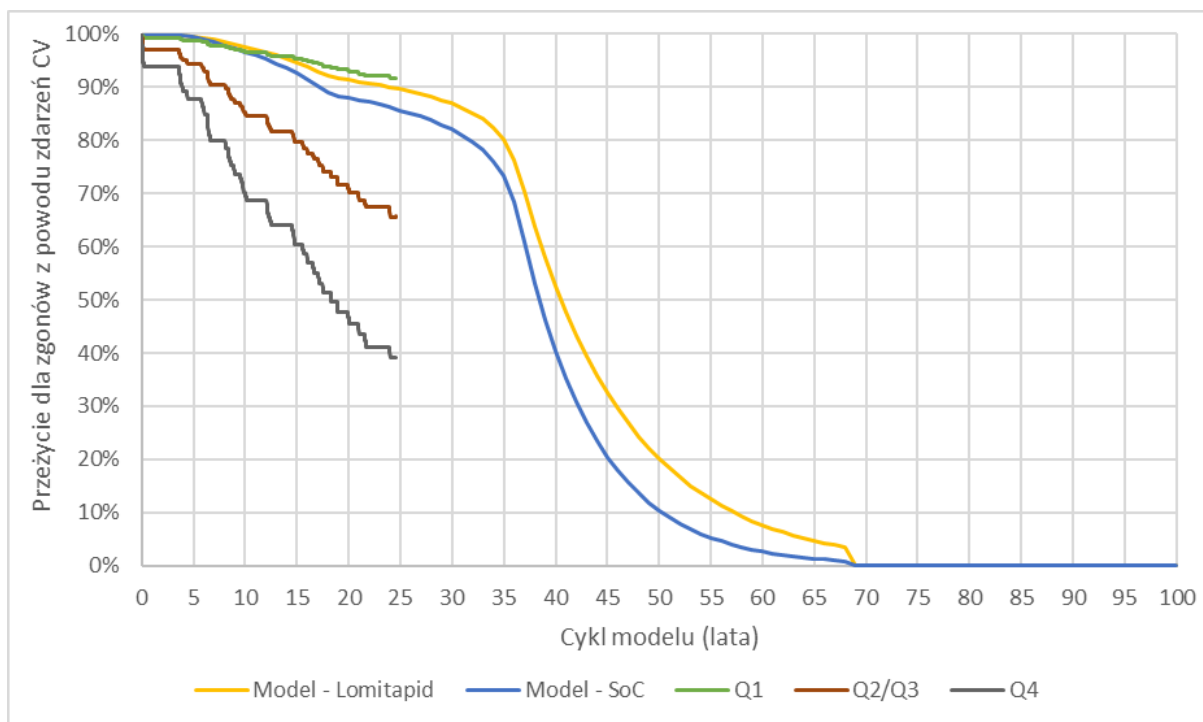
Rysunek 13.

Czas do pierwszego MACE dla modelowania na podstawie badania *Cuchel 2013* oraz wyników badania *Thompson 2018*



Rysunek 14.

Czas do zgonu z powodu zdarzenia CV dla modelowania na podstawie badania *Cuchel 2013* oraz wyników badania *Thompson 2018*



Wyniki porównania modelowanych efektów zdrowotnych (przeżycia, przeżycia bez MACE i przeżycia dla zgonów spowodowanych zdarzeniami CV) z wynikami obserwowanymi w badaniu *Thompson 2018* wskazują na pewne rozbieżności. Najbardziej zbliżone wyniki uzyskano dla przeżycia całkowitego. Zarówno w przypadku czasu do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, jak i czasu do zgonu związanego ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym, wyniki uzyskane z modelowania wykazały mniejszą różnicę w przeżyciu niż w przypadku krzywych z badania *Thompson 2018*. Największa rozbieżność dotyczyła czasu do pierwszego MACE. Grupy Q1, Q2/Q3 różniły się nieznacznie, natomiast wyższe prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia i większe różnice między grupami uzyskano dla krzywych modelowanych.

Zgodnie z powyższym można domniemywać, że przyjęta w niniejszej analizie metoda modelowania nie doszacowuje zmniejszenie ryzyka zgonu oraz przeszacowuje zmniejszenie ryzyka na wystąpienie MACE w zależności od zmiany poziomu cholesterolu. Jednak wyniki przeprowadzonej walidacji należy rozpatrywać ostrożnie, mając na uwadze, że to porównanie zostało dokonane przy założeniu podobnych poziomów LDL-C, które wynikają z założenia o podobnych poziomach TC, a to założenie może nie być prawidłowe.

13. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo rozważanych terapii określono na podstawie badań odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*. Wszelkie ograniczenia *Analizy klinicznej* stanowią również ograniczenia niniejszej analizy.

W analizie uwzględniono długość cyklu równą 1 rok oraz dożywotni horyzont czasowy (techniczne ograniczenia przeżycia do maksymalnie 100 lat).

W analizie wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Wnioskodawcę – model zbudowany w oparciu o model symulacyjny opublikowany w *Leipold 2017*.

W analizie podstawowej jako źródło danych dotyczących poziomu LDL-C oraz redukcji LDL-C uwzględniono badanie *Cuchel 2013*. W analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości uwzględnionych parametrów na podstawie badania *D'Erasmus 2017* oraz przedstawiono scenariusze z wykorzystaniem danych z badań *D'Erasmus 2021a* oraz *D'Erasmus 2021b*.

Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z SoC na wynikach modelu zbudowanego na podstawie punktu końcowego

będącego surogatem, tj. średniego zmniejszenia poziomu LDL-C w wyniku terapii. Na podstawie zmniejszenia poziomu LDL-C szacowana jest redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Należy mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednio technologii medycznych nie było możliwe (*Analiza kliniczna*).

Redukcja ryzyka związanego ze zmniejszeniem poziomu LDL-C, a także czas do zgonu i czas do pierwszego zdarzenia MACE oszacowano na podstawie badania *Real 2011*.

Rozkład pomiędzy poszczególnymi zdarzeniami MACE oszacowano również na podstawie badania *Real 2011*.

Założono, iż skuteczność kliniczna będzie utrzymywana zarówno w przypadku lomitapidu, jak i komparatora w całym horyzoncie czasowym.

Śmiertelność niezwiązaną ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi określono na podstawie danych dotyczących śmiertelności dla populacji polskiej, z podziałem na płeć oraz liczbę zgonów na podstawie danych GUS.

W wariancie podstawowym analizy wartość użyteczności w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych oparto na danych z badania *Ara 2010*, z wyjątkiem użyteczności przypisanej dla rewaskularyzacji, dla której użyteczność określono na podstawie badania *Safley 2007* (badania odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badań do jakości życia).

Redukcję użyteczności stanu zdrowia związanego z wykonywaniem zabiegów aferezy zaczerpnięto z publikacji *Wyld 2012* dotyczącej dializ. Założono, że słuszne jest przyjęcie takiej samej obniżki użyteczności w przypadku stosowania aferezy jak dla hemodializy (uzasadniono w rozdziale 6.3.). Założono również, że obniżka użyteczności jest proporcjonalna do częstości aferezy.

W modelu uwzględniono również redukcję użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Wartości redukcji przyjęto na podstawie danych dostępnych w publikacji *Roberts 2014*.

Przyjęto, iż koszt wieloletniej podaży lomitapidu jest taki sam dla każdego chorego niezależnie od dawki (dostępne dawki 5 mg 10 mg oraz 20 mg – założono, iż chory może przyjąć maksymalnie dawkę 20 mg).

Założono, że pacjenci w ramieniu SoC oraz LOM stosują takie same średnie dawki statyn (rozdział 7.1.1).

Koszt badania ARFI, wykonywanego w ramach monitorowania chorych w ramieniu LOM, zaczerpnięto z cenników prywatnych centrów klinicznych (350 PLN)¹⁶ i założono, że koszt ten jest taki sam w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.

Przerwanie leczenia LOM oszacowano na podstawie wyników badania *Cuchel 2013*.

Wiek początkowy w modelu przyjęto równy 31 lat na podstawie badania *Cuchel 2013*. W analizie wrażliwości przetestowano uwzględnienie wieku początkowego na podstawie badania *D'Erasmus 2017* (38 lat) oraz uwzględniając wiek początkowy równy 18 lat.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania LOM względem SoC w leczeniu chorych z HoFH. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy.

¹⁶ W związku z nieodnalezieniem wyceny badania w ramach Zarządzeń NFZ

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

[Redacted text block]

Finansowanie LOM u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.3. W przeglądzie nie odnaleziono żadnej publikacji.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

W przypadku porównania LOM vs SoC na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** największy wpływ na wartość współczynnika kosztów-
użyteczności ma:



16. Załączniki

16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy na homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

16.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 63.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	homozygous familial hypercholesterolemia	1 883
#2	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR utility OR utilities OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	4 287 199
#3	#1 AND #2	230

Data ostatniego wyszukiwania: 08.10.2021

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

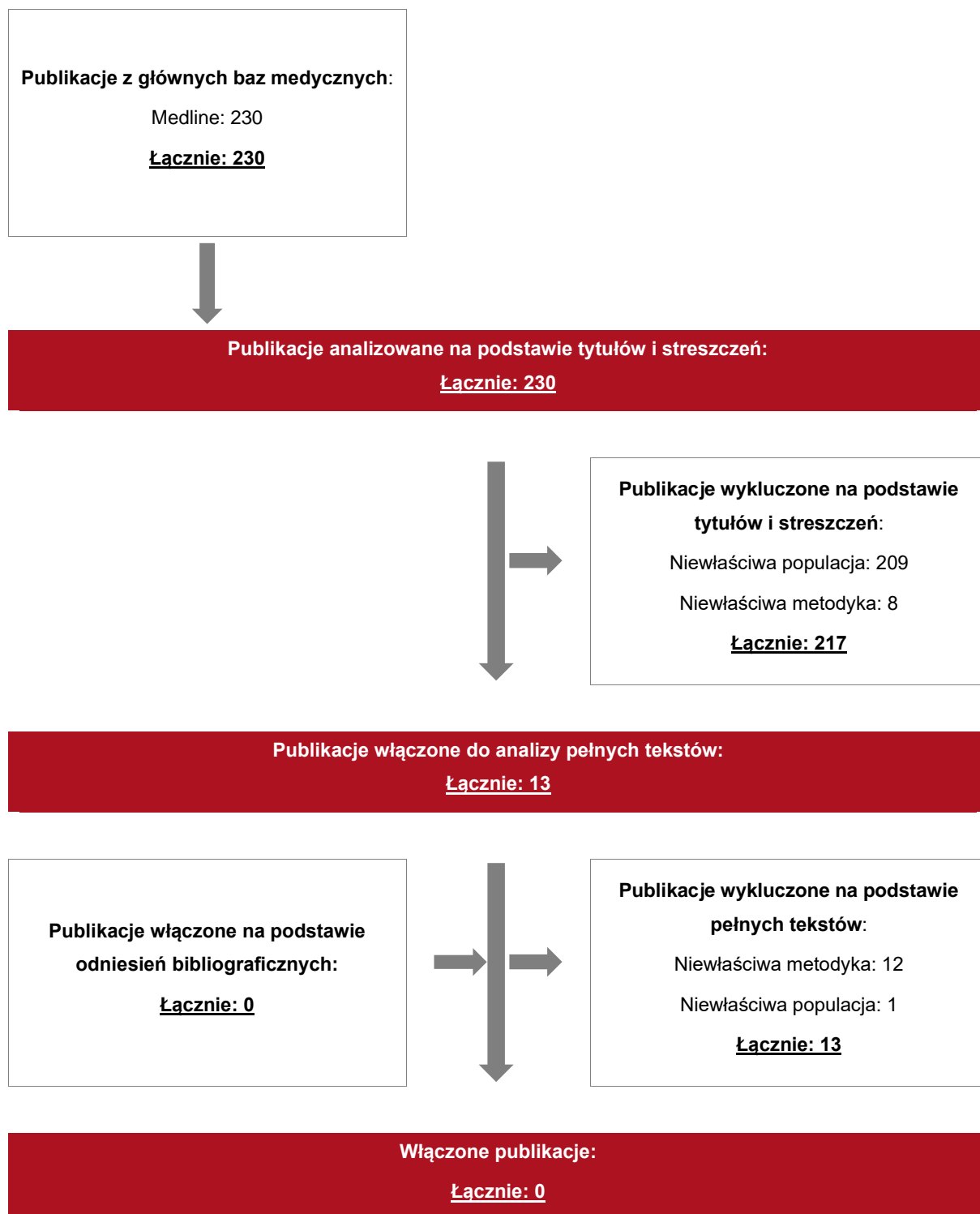
16.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 15.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 230 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 13 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono publikacji do oceny jakości życia chorych.

16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w podstawowym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono publikacji do oceny jakości życia chorych.

16.2. Dodatkowy przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

W wyniku przeprowadzenia podstawowego przeglądu do jakości życia w populacji chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną odnaleziono 230 abstraktów, w tym do analizy pełnych tekstów włączono 13 publikacji, jednak wszystkie zostały wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów. W związku z powyższym oraz biorąc pod uwagę ultra-rzadki charakter analizowanego schorzenia, wykonano dodatkowy przegląd, w którym uwzględniono strategię nakierowaną na odnalezienie użyteczności stanów zdrowia w stanach rozważanych w modelu, w populacji szerszej niż populacja wnioskowana w niniejszej analizie. W związku z tym, iż jakość życia chorych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi jest szeroko opisana w literaturze, zawężono wyszukiwanie do użyteczności uzyskanych na podstawie kwestionariusza EQ-5D. Analogiczne podejście zastosowano w analizie ekonomicznej

Alirokumab (Praluent®) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej, mimo tego, że dotyczy ona powszechniejszej postaci hipercholesterolemii¹⁷.

16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy na homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną lub pacjenci z CVD
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu. W celu zwiększenia swoistości włączano jedynie badania, w których jakości życia była oceniana w skali EQ-5D.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

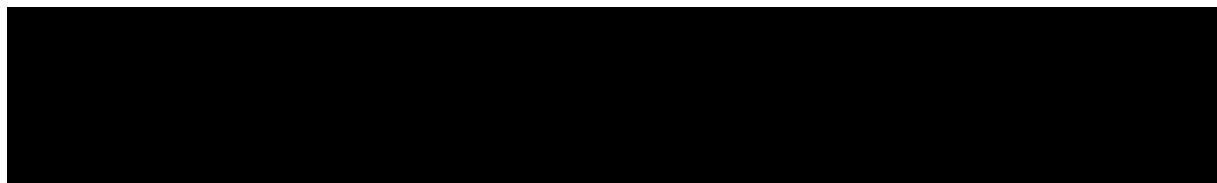
16.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

¹⁷ postać homozygotyczna jest około 300 - 600 razy rzadsza od postaci heterozygotycznej, według źródeł epidemiologicznych (*Underberg 2020*)

Tabela 64.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Data ostatniego wyszukiwania: 13.10.2021

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, bądź w populacji szerszej z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

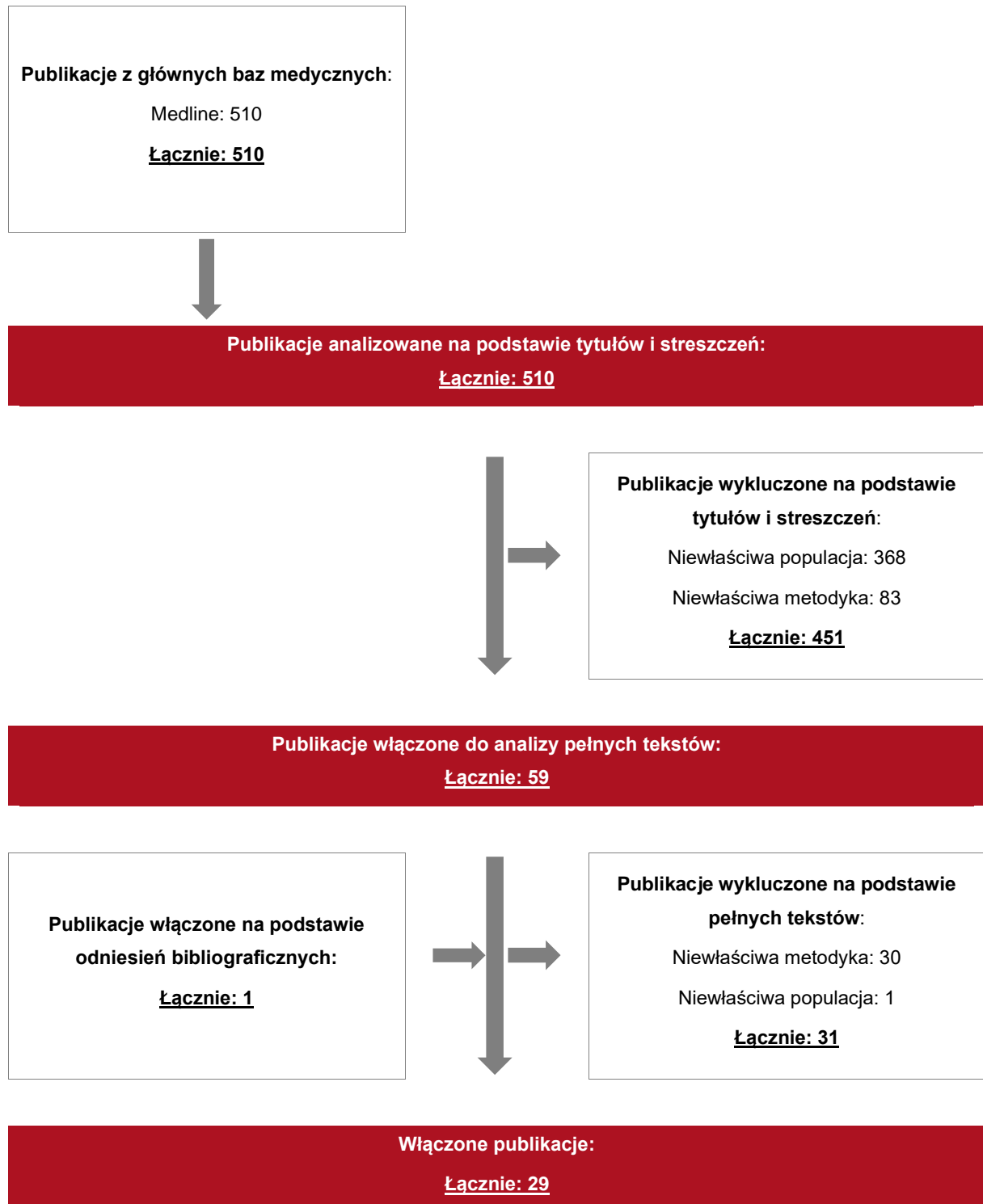
16.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 16.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



16.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 510 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 58 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 29 publikacji do oceny jakości życia chorych. Poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące włączonych badań.

1) *Bosch 2000*

Badanie opisane w publikacji *Bosch 2000* dotyczyło porównania metod HUI, EQ-5D, standard gamble i time-trade-off do oceny jakości życia pacjentów z chromaniem przestankowym, którzy mieli przejść zabieg rewaskularyzacji. Średni wiek pacjentów to 58 lat (SD: 10 lat), 72% to mężczyźni.

2) *Lenzen 2006*

W publikacji *Lenzen 2006* zbadano jakość życia pacjentów z rozpoznaniem choroby wieńcowej, z rozróżnieniem na grupę kwalifikujących się i niekwalifikujących się do rewaskularyzacji podczas rocznej obserwacji. Dane dotyczące pacjentów z obu grup przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 65.
Charakterystyka pacjentów w badaniu *Lenzen 2006*

Parametr	Kwalifikujący się do rewaskularyzacji (%)	Niekwalifikujący się do rewaskularyzacji (%)
Liczba pacjentów	3 777	632
Średni wiek [SD]	63,1 [10,7]	64,5 [10,4]
Liczba mężczyzn	2 874 (76)	471 (75)
Hypercholesterolemia	2 516 (68)	412 (66)
Wcześniejsza rewaskularyzacja [CABG/PCI]	1 004 (27) [336 (9) / 795 (21)]	290 (46) [176 (28) / 176 (28)]
Ponowna rewaskularyzacja w czasie 12 miesięcznej obserwacji	286 (8)	24 (4)

Parametr	Kwalifikujący się do rewaskularyzacji (%)	Niekwalifikujący się do rewaskularyzacji (%)
Liczba pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz EQ-5D po 12 miesiącach	2 383	373

3) *Darlington 2007*

Badanie *Darlington 2007* dotyczyło 80 pacjentów, u których udar wystąpił nie później niż 6 miesięcy przed zakwalifikowaniem do badania. Średni czas między wystąpieniem udaru, a zakwalifikowaniem do badania wynosił 5,4 tygodni. W badaniu mierzono jakości życia pacjentów za pomocą kwestionariuszy EQ-5D. Średni wiek pacjentów to 60,9 lat (SD: 16,9 lat), 51% to kobiety.

4) *Safley 2007*

W publikacji *Safley 2007* opisano jakość życia 300 pacjentów z badania ALEVE, którzy przeszli obwodową rewaskularyzację wewnątrznaczyniową (PER) i wyrazili zgodę na wypełnienie kwestionariuszy EQ-5D. Ankieterzy dzwonili do uczestników po 1, 3, 6 i 12 miesiącach w celu wypełnienia kwestionariuszy kontrolnych. Średni wiek pacjentów to 68 lat (SD: 11 lat). Mężczyźni stanowili 62%.

5) *Stolker 2010*

Publikacja *Stolker 2010* dotyczy 334 pacjentów pacjenci z objawowym (>50%) lub bezobjawowym (>80%) zwężeniem tętnicy szyjnej z testu SAPPHIRE, którzy zostali przydzieleni losowo do stosowania stentowania tętnicy szyjnej (grupa 1.) lub chirurgicznej endarterektomii (grupa 2.). 159 pacjentów z grupy 1. oraz 151 pacjentów z grupy 2. wypełniło kwestionariusze EQ-5D bezpośrednio po rewaskularyzacji, po 2 tygodniach oraz po 1, 6 i 12 miesiącu. Charakterystyka pacjentów została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 66.
Charakterystyka pacjentów w badaniu *Stolker 2010*

Parametr	Grupa 1.	Grupa 2.
Liczba pacjentów	159	151
Średni wiek (SD)	72 (8)	72 (9)
Odsetek mężczyzn	68%	68%
Po udarze mózgu	27%	24%
Po wcześniejszym zabiegu chirurgicznej endarterektomii	29%	24%

6) *Markou 2011*

W publikacji *Markou 2011* opisano zmianę jakości życia 415 pacjentów, u których wykonano wymianę zastawki aortalnej (AVR) lub wymianę zastawki aortalnej z pomostowaniem tętnic wieńcowych (AVR+CABG). Pacjenci wypełnili kwestionariusze EQ-5D przez zabiegiem oraz po 12 miesiącach od zabiegu. W 215-osobowej grupie AVR+CABG średni wiek pacjentów to 71,1 lat (SD: 7,6 lat); 62,7% stanowili mężczyźni.

7) *Oranta 2011*

Publikacja *Oranta 2011* dotyczy 103 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy interwencyjnej (51 pacjentów) i grupy kontrolnej (52 pacjentów). W grupie interwencyjnej pacjenci odbywali od 1 do 6 (średnio 4,6) interpersonalne sesje doradcze (IPC) skupiające się na radzeniu sobie z objawami depresji. Jakość życia związaną ze stanem zdrowia po zawale mięśnia sercowego mierzono za pomocą kwestionariuszy EQ-5D w szpitalu oraz po 6 i 18 miesiącach po wypisie ze szpitala. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami w charakterystyce pacjentów oraz nie stwierdzono różnic w zmianach jakości życia związanej ze zdrowiem pomiędzy grupami podczas obserwacji. Wśród 103 pacjentów było 73 mężczyzn, a średni wiek wynosił 59,6 lat (mediana 60 lat).

8) *Luengo-Fernandez 2013*

W publikacji *Luengo-Fernandez 2013* badano wpływ udaru i przemijającego napadu niedokrwienego na jakość życia bazując na grupie 91 000 pacjentów z badania OXVASC. Podczas badania wśród pacjentów wystąpiło 748 przypadków udaru. 436 przypadków udarów miało postać łagodną, 169 jako umiarkowaną, a 133 ciężką. Jakość życia mierzono za pomocą kwestionariuszy EQ-5D 1, 6, 12, 24 i 60 miesięcy po wystąpieniu udaru. Średni wiek pacjentów, u których wystąpił udar to 75 lat (SD: 12 lat), 49% to mężczyźni, 13% doświadczyło wcześniej zawału mięśnia sercowego, dla 20% był to kolejny udar.

9) *Mar 2015*

Publikacja *Mar 2015* dotyczy 321 pacjentów po udarze niedokrwienym (90,7%) lub krwotocznym (9,3%), którzy zostali przyjęci na oddział udarowy. Jakość życia była mierzona za pomocą kwestionariuszy EQ-5D w momencie przyjęcia (do 24h od udaru) na oddział udarowy, a następnie trzy miesiące i jeden rok po udarze. Średni wiek pacjentów to 72,1 lat (SD: 13,2 lat), 54,8% to mężczyźni.

10) Gillard 2015

Publikacja *Gillard 2015* dotyczy badania NCT00642213, w ramach którego hospitalizowano 460 pacjentów po udarze niedokrwiennym. Do badania nie włączono pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą terminalną przed udarem i których przewidywana długość życia wynosiła mniej niż 12 miesięcy. Pacjentów podzielono na grupę z występującą spastycznością i bez spastyczności. Jakość życia pacjentów była mierzona za pomocą kwestionariuszy EQ-5D po 3, 12 i 24 miesiącach od udaru. Średni wiek pacjentów to 67,0 lat (SD: 14,0 lat), 47,6% to kobiety.

11) van Eeden 2015

W publikacji *van Eeden 2015* zbadano wartość użyteczności 395 pacjentów z klinicznie potwierdzonym udarem mózgu (pierwszym lub nawrotem), który nastąpił w ciągu ostatnich 7 dni, oraz koszty 1 roku życia pacjentów po udarze. Pacjenci byli rekrutowani do badania z oddziałów udarowych w szpitalach. Wszyscy uczestnicy musieli mieć ukończone 18 lat. Pacjenci zostali wykluczeni, jeśli mieli inne poważne schorzenia, w przypadku których można się spodziewać zakłóceń w wynikach badania. 92,9% wszystkich udarów stanowiły udary niedokrwienne. Jakość życia pacjentów była mierzona za pomocą kwestionariuszy EQ-5D po 2, 6 i 12 miesiącach od udaru. Średni wiek pacjentów to 66,8 lat (SD: 12,27 lat), 64,8% to mężczyźni. W ramach badania przeprowadzono analizę podstawową i analizę wrażliwości, z których uzyskano różne wartości użyteczności.

12) Devine 2016

Celem badania, opisanego w publikacji *Devine 2016*, było porównanie skuteczności interwencji medycznej (program chodzenia, poradnictwo w zakresie zaprzestania palenia i inhibitory fosfodiesterazy III) z rewaskularyzacją (wewnątrznacyniową lub chirurgiczną) w przypadku chromania przestankowego. Do badania włączono łącznie 323 osoby, 282 (87,3%) w grupie interwencji medycznej i 41 w grupie rewaskularyzacji (14 – chirurgiczna, 27 – wewnątrznacyniowa). Uczestnicy rekrutowani do badania mieli co najmniej 21 lat oraz nowo zdiagnozowane lub rozpoznane chromanie przestankowe. Pacjenci wypełnili kwestionariusze EQ-5D przez rewaskularyzacją oraz po 6 i 12 miesiącach od rewaskularyzacji. Średni wiek pacjentów z grupy rewaskularyzacji to 71 lat (SD: 9 lat), 68,3% to mężczyźni, 3 pacjentów po udarze.

13) Seidl 2016

Publikacja *Seidl 2016* opisuje badanie, którego celem była ocena 3-letniej efektywności kosztów programu KORINNA z perspektywy społecznej. Do badania włączono 340 pacjentów. Kryterium do włączenia było co najmniej 65 lat oraz pierwszy lub nawrotowy, ostry zawał mięśnia sercowego. Wykluczeniem z badania była między innymi ciężka choroba współistniejąca powodująca, że przewidywana długość życia jest krótsza niż 1 rok. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy interwencyjnej lub grupy kontrolnej. Interwencja składała się z jednej wizyty domowej i co kwartalnych rozmów telefonicznych (w pierwszym roku) oraz co półrocznych rozmów telefonicznych (w kolejnych 2 latach). Grupa kontrolna otrzymała zwykłą opiekę. Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano za pomocą kwestionariuszy EQ-5D na krótko przed wypisem ze szpitala oraz po 3, 6, 9, 12, 24 i 36 miesiącach po wypisie ze szpitala. Dane dotyczące pacjentów z grupy interwencyjnej i kontrolnej przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 67.
Charakterystyka pacjentów w badaniu *Seidl 2016*

Parametr	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
Liczba pacjentów ¹⁸	131	138
Średni wiek (SD)	74,8 (5,8)	75,6 (6,1)
Kobiet	35,1%	38,4%

14) Dávalos 2017

W publikacji *Dávalos 2017* przedstawiono wyniki 12-miesięcznej analizy badania REVASCAT. Pacjenci z ostrym udarem niedokrwinnym, którzy zostali przyjęci na oddział ostrego udaru mózgu lub na oddział intensywnej terapii, zostali losowo przydzieleni do grupy interwencyjnej - leczenia medycznego (w tym do dożylnego alteplazy, jeśli spełniali kryteria) oraz trombektomii nerwowo-naczyniowej za pomocą Solitaire FR lub do grupy kontrolnej - samo leczenie medyczne. Czas od udaru do randomizacji wynosił średnio 225 minut (od 168 do 312 minut). Jakość życia była mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D po 3, 6 i 12 miesiącach po randomizacji. Jakość życia wyznaczona dla pacjentów, którzy zmarli w trakcie obserwacji wynosiła 0. Dane dotyczące pacjentów z grupy interwencyjnej i kontrolnej przedstawione zostały w poniższej tabeli.

¹⁸ wyliczając pacjentów, którzy wycofali się w czasie 3 lat obserwacji

Tabela 68.
Charakterystyka pacjentów w badaniu *Dávalos 2017*

Parametr	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
Liczba pacjentów	103	103
Średni wiek (SD)	65,7 (11,3)	67,2 (9,5)
Odsetek mężczyzn	53%	52%

15) *Briggs 2017*

W publikacji *Briggs 2017* opisano wyniki badania SAVOR-TIMI 53, w którym obserwowano 16 492 pacjentów z udokumentowaną cukrzycą typu 2 i wcześniejszymi incydentami sercowo-naczyniowymi lub wieloma czynnikami ryzyka chorób naczyniowych. Mediana czasu obserwacji pacjenta wynosiła 2,1 roku. Pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy stosującej saksagliptynę oraz grupy placebo. Użyteczność, związana z jakością życia, mierzona za pomocą kwestionariuszy EQ5D, była rejestrowana na początku badania, po 12 miesiącach, 24 miesiącach i po zakończeniu badania; oraz podczas wizyt półrocznych wśród pacjentów, u których od poprzedniej wizyty wystąpił CVD (zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienno mózgu).

Tabela 69.
Zmiana jakości życia w badaniu *Briggs 2017*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Punkt czasowy / czas po CVD	Jakość życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Briggs 2017	EQ-5D	Przed CVD	0,751	0,731-0,763 (95% CI)	1437
		0-3 miesiące	0,691	-	549
		3-6 miesięcy	0,691	-	483
		6-12 miesięcy	0,714	-	741

Wyznaczono spadek użyteczności o:

- 0,065 (SE: 0,014) wśród 373 osób po hospitalizacji z powodu niewydolności serca;
- 0,051 (SE: 0,012) po zawał mięśnia sercowego (415 osób);
- 0,111 (SE: 0,022) po udarze mózgu (208 osób);
- 0,019 (SE: 0,024) po epizodzie hipoglikemii podczas hospitalizacji (79 osób).

16) *Liu 2018*

Publikacja *Liu 2018* dotyczy badania jakości życia pacjentów po zabiegu rewaskularyzacji. Kryteria włączenia do badania to wiek powyżej 65 lat oraz jednostronne zmiany miażdżycowe

lub restenotyczne w tętnicach biodrowych i odległych. Kryteria wykluczenia to udar niedokrwienny w ciągu ostatnich 48 godzin lub oczekiwana długość życia <1 rok. Do badania włączono 29 pacjentów (29 rewaskularyzowanych kończyn), których leczono za pomocą etapowych procedur rewaskularyzacji: 1) tętnicy biodrowej głęboko udowej samodzielnie lub z tętnicą udowo-podkolanową, a następnie 2) tętnicy udowo-podkolanową i poniżej tętnicy kolanowej. Średni wiek pacjentów to 77,37 lat (SD: 5,26 lat), 17/29 to mężczyźni.

17) Pockett 2018

W publikacji *Pockett 2018* opisano wyniki badania użyteczności wśród pacjentów po ostrym zespole wieńcowym lub udarze mózgu. Do udziału w badaniu kwalifikowano dorosłych pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie związane z ostrym zespołem wieńcowym (zawałem mięśnia sercowego lub dusznicą) oraz pacjentów po udarze mózgu z historią choroby sercowo-naczyniowej i wcześniejszym zdarzeniu zakwalifikowanym jako ostry zespół wieńcowy. W poszczególnych punktach czasowych użyteczności były obliczane dla różnych grup pacjentów. Ze względu na specyficzną definicję populacji pacjentów z udarem zdecydowano się nie wykorzystać opublikowanych informacji dotyczących udaru w dalszych obliczeniach. Wśród 1 176 pacjentów po zawale mięśnia sercowego było 70,4% mężczyzn, a średni wiek pacjenta wynosił 67,4 lata przy kwalifikacji do badania (SD: 12,6 lat).

18) Djerf 2018

Publikacja *Djerf 2018* dotyczyła analizy efektywności kosztów rewaskularyzacji w połączeniu z terapią najlepszego leczenia (interwencja, 79 pacjentów) z terapią najlepszego leczenia (komparator, 79 pacjentów) w oparciu o randomizowane badanie IRONIC. Kryteria włączenia do badania to wiek poniżej 80 lat oraz stan stabilny od co najmniej 6 miesięcy. Wykluczono pacjentów z bardzo ciężkim chromaniem przestankowym, uniemożliwiających wykonywanie podstawowych codziennych czynności. Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano za pomocą kwestionariuszy EQ-5D przed randomizacją oraz po 12 i 24 miesiącach po randomizacji. Dane dotyczące pacjentów z grupy interwencyjnej i kontrolnej przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 70.
Charakterystyka pacjentów w badaniu Djerf 2018

Parametr	Grupa interwencyjna	Grupa komparatora
Liczba pacjentów	79	79
Średni wiek (SD)	68 (7)	68 (6)

Parametr	Grupa interwencyjna	Grupa komparatora
Mężczyzn	41	42

19) Yeoh 2019

W publikacji *Yeoh 2019* wyznaczono jakość życia pacjentów przyjętych na stacjonarne oddziały udarowe w oparciu o badanie S3. Kryteriami kwalifikującymi do S3 były wiek co najmniej 40 lat, potwierdzone przez klinicystów i/lub poparte neuroobrazowaniem objawy udaru występujące w ciągu czterech tygodni, nie bycie globalnie afazyjnym. Pacjenci z przemijającym atakiem niedokrwiennym zostali wykluczeni z badania. Aby ocenić jakość życia, pacjenci wypełniali kwestionariusze EQ-5D podczas rekrutacji oraz 3 i 12 miesięcy po udarze. W zależności od ilości wypełnionych kwestionariuszy powstały 3 grupy: B1 – kwestionariusz podczas rekrutacji, B2 – kwestionariusz 3 miesiące po udarze, B3 - kwestionariusz 12 miesięcy po udarze. Dane dotyczące pacjentów z grup B1, B2 i B3 przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 71.
Charakterystyka pacjentów w badaniu *Yeoh 2019*

Parametr	B1	B2	B3
Liczba pacjentów	464	306	258
Średni wiek (SD)	61,8 (10,3)	61,5 (10,1)	60,7 (9,7)
Odsetek mężczyzn	67,5%	69,9%	66,3%

20) Groeneveld 2019

Publikacja *Groeneveld 2019* opiera się na badaniu SCORE w którym wzięli udział pacjenci po pierwszy lub nawracającym udarze mózgu, który wystąpił mniej niż 6 miesięcy temu, w wieku co najmniej 18 lat. Pacjenci, którzy rozpoczęli rehabilitację stacjonarną, zostali zaproszeni do udziału w badaniu, w ciągu pierwszych 2 tygodni po przyjęciu. Pacjenci, którzy przeszli rehabilitację ambulatoryjną, zostali zaproszeni na krótko przed rozpoczęciem ich rehabilitacji. Większość pacjentów ambulatoryjnych wróciła do domu po przyjęciu do szpitala, podczas gdy niektórzy przeszli na rehabilitację stacjonarną. Jakość życia wyznaczono w oparciu o kwestionariusze EQ-5D. Pierwsza ocena miała miejsce na początku rehabilitacji, a kontrolne pomiary prowadzono po 3, 6 i 12 miesiącach od zapisu oraz, tylko dla pacjentów niestacjonarnych, przy wypisie. Dane dotyczące pacjentów z grupy stacjonarnej i niestacjonarnej przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 72.
Charakterystyka pacjentów w badaniu *Groeneveld 2019*

Parametr	Grupa stacjonarna	Grupa niestacjonarna
Liczba pacjentów	291	82
Średni wiek (SD)	60,4 (12,3)	57,3 (11,8)
Odsetek mężczyzn	58,4%	57,3%
Po zawale mięśnia sercowego	10,2%	14,7%
Dni od udaru do rozpoczęcia rehabilitacji, mediana (IQR)	10 (7; 16)	53 (25; 101)
Liczba dni trwania rehabilitacji, mediana (IQR)	44 (31; 65)	118,5 (81; 187,5)

21) Petersohn 2019

W publikacji *Petersohn 2019* opisano badanie na grupie 229 pacjentów z chorobą tętnic obwodowych (PAD). Do udziału kwalifikowali się pacjenci kierowani do oddziału naczyniowego z powodu nowo zdiagnozowanej PAD. Pacjenci byli wykluczani z badania, gdy rewaskularyzacja miała miejsce mniej niż 90 dni przed obserwacją w 1. roku. Średni wiek wynosił 65,8 lat (DS. 8,1 lat), 64,6% stanowili mężczyźni. 12,7% pacjentów miało wcześniejszy udar mózgu, a 12,2% zawał mięśnia sercowego. Pacjenci otrzymywali leczenie zachowawcze zgodnie z wytycznymi PAD. Rewaskularyzacje przeprowadzono do 90 dni przed pierwszym rokiem od włączenia do badania u 87 pacjentów. Między 1., a 2. rokiem obserwacji wykluczono 17 pacjentów, którzy otrzymali w tym czasie drugą rewaskularyzację. Przed włączeniem do badania oraz po 1. i 2. roku obserwacji pacjenci wypełnili kwestionariusze EQ-5D dotyczące oceny jakości ich życia.

22) Munyombwe 2020 i Munyombwe 2021

Publikację *Munyombwe 2020* oparto na analizie danych z badania EMMACE-3 i EMMACE-4. Zakwalifikowani zostali wszyscy pacjenci w wieku co najmniej 18 lat, hospitalizowani po zawale mięśnia sercowego (odmiana STEMI – 3 908 pacjentów i NSTEMI – 5 658 pacjentów) z ostrym zespołem wieńcowym. Średni wiek wynosił 64,1 lat (SD 11,9 lat); 25,1% stanowiły kobiety. Jakość życia była mierzona za pomocą kwestionariuszy EQ-5D podczas hospitalizacji oraz 1, 6 i 12 miesięcy po zawale mięśnia sercowego.

Do badania tej samej populacji odwołuje się publikacja *Munyombwe 2021*, w której zamiast rozróżnienia na grupy NSTEMI i STEMI przedstawiono wyniki z rozróżnieniem na klasę wielochorobowości (ciężka, umiarkowana i łagodna).

23) Reverté-Villarroya 2020

Celem publikacji *Reverté-Villarroya 2020* była ocena wpływu rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej w porównaniu z najlepszym leczeniem medycznym (SoC) na jakość życia pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu. Pacjenci, u których udar wystąpił w ciągu 8 godzin, zostali zrandomizowani i włączeni do badania REVASCAT. Jakość życia mierzono za pomocą kwestionariuszy EQ-5D 3 miesiące i 1 rok po udarze mózgu. Dane dotyczące pacjentów z grupy rewaskularyzacji i grupy najlepszego medycznego leczenia przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 73.
Charakterystyka pacjentów w badaniu *Reverté-Villarroya 2020*

Parametry	Grupa rewaskularyzacji	Grupa SoC
Liczba pacjentów	42	40
Średni wiek (SD)	66,76 (10,15)	68,47 (10,72)
Odsetek mężczyzn	54,8%	50,0%
Wcześniejszy udar	2,4%	5%

24) Labberton 2020

W publikacji *Labberton 2020* wykorzystano dane z kohorty NOR-SPOT. Do badania włączono wszystkich pacjentów przyjętych na oddział udarowy, którzy odesłali kwestionariusze EQ-5D 3 i 12 miesięcy po wypisie i wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. W badaniu rozróżniono pacjentów ze względu na typ i nasilenie udaru (skala NIHSS). Średni wiek wszystkich pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusze EQ-5D po 3 miesiącach (n=368) i 12 miesiącach (n=383), to 71,9 lat (SD: 12,0 lat), a 42,9% to kobiety. 259 to liczba pacjentów po udarze, wśród których 226 doświadczyło udarów niedokrwiennych.

25) Im 2020

Publikacja *Im 2020* dotyczy badania, do którego rekrutowano 197 pacjentów po ostrym udarze mózgu (potwierdzonym rezonansem magnetycznym mózgu lub tomografią komputerową), przyjmowanych do oddziału rehabilitacji medycznej. Jakość życia pacjentów była oceniana 3, 6 i 12 miesięcy po udarze za pomocą kwestionariuszy EQ-5D. Mediana długości pobytu w szpitalu wyniosła 24 dni (IQR: 18-32 dni). W zależności od punktu czasowego, średni wiek pacjentów wynosił od 65,1 do 68,5 lat (SD: 12,5 - 13,6 lat), a od 53,9% do 56,6% to mężczyźni. 69,7-76,0% udarów stanowiły udary niedokrwienne, a 22,3-28,1% krwotoczne, w zależności od punktu czasowego.

26) *Wæhler 2021*

Publikacja *Wæhler 2021* opiera się na danych zbieranych w ramach badania Nor-COAST. 625 uczestników hospitalizowanych z powodu udaru zostało włączonych i obserwowanych 3 i/lub 18 miesięcy po udarze. Uczestnicy (powyżej 18 lat) byli przyjmowani w ciągu 7 dni od pojawienia się objawów do jednego z uczestniczących ośrodków badawczych. Kryterium wykluczającym była przewidywana długość życia krótsza niż 3 miesiące. Jakość życia uczestników była oceniana za pomocą kwestionariuszy EQ-5D podczas pobytu w szpitalu oraz po 3 i 18 miesiącach od udaru. Dodatkowo celem publikacji było zbadanie czy słabość wewnątrzszpitalna była związana z jakością życia 3 i 18 miesięcy po udarze mózgu. Rozkład stanu słabości w badanej populacji składał się z 194 silnych (31,0%), 366 przed słabością (58,6%) i 65 słabych (10,4%) uczestników. Średni wiek 625 pacjentów wynosił 71,7 lat (SD 11,6 lat); 42,1% stanowiły kobiety. 91,8% udarów to udary niedokrwienne, a 8,2% krwotoczne.

27) *Sheikhgholami 2021*

Celem publikacji *Sheikhgholami 2021* było porównanie kosztów i jakości życia pacjentów z ostrą chorobą wieńcową. Pacjenci włączani do badania musieli zostać przyjęci do szpitala z ostrą chorobą wieńcową w przebiegu 1 roku oraz mieć od 40 do 90 lat. Pacjenci zostali przypisani do grup stosujących 2 rodzaje rewaskularyzacji: przezskórna interwencja wieńcowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe lub leczenie zachowawcze. Jakość życia pacjentów była wyznaczana za pomocą kwestionariuszy EQ-5D przed zabiegiem oraz po 12 miesiącach od zabiegu. Dane dotyczące pacjentów z danych grup leczenia przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 74.
Charakterystyka pacjentów w badaniu *Sheikhgholami 2021*

Parametr	Przezskórna interwencja wieńcowa	Pomostowanie aortalno-wieńcowe	Leczenie zachowawcze
Liczba pacjentów	139	128	43
Średni wiek (SD)	59,1 (10,9)	61,9 (9,4)	60,7 (9,6)
Odsetek mężczyzn	67%	78%	63%

28) *Ara 2010*

Szczegóły dotyczące publikacji *Ara 2010* zostały przedstawione w rozdziale 6.3.

16.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w podstawowym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono publikacji do oceny jakości życia chorych. Jednakże w dodatkowy przeglądzie systematycznym odnaleziono 29 publikacji.

UDAR MÓZGU

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań dotyczących udaru mózgu < 12 miesięcy oraz udaru mózgu > 12 miesięcy podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 75.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych dla udaru mózgu

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Punkt czasowy / czas po udarze	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Darlington 2007	EQ-5D	Przed wypisem ze szpitala	0,63	0,25 SD	88
		2 miesiące po wypisie ze szpitala	0,69	0,25 SD	
		5 miesięcy po wypisie ze szpitala	0,71	0,24 SD	
		9-12 miesięcy po wypisie ze szpitala	0,72	0,22 SD	
Luengo-Fernandez 2013	EQ-5D	1 miesiąc	0,64	0,33 SD	445
		6 miesięcy	0,70	0,29 SD	339
		12 miesięcy	0,70	0,27 SD	418
		24 miesiące	0,66	0,29 SD	263
		60 miesięcy	0,68	0,31 SD	269
Mar 2015	EQ-5D	do 24h od udaru	0,57	0,32 SD	274
		3 miesiące	0,62	0,30 SD	261
		12 miesięcy	0,65	0,28 SD	234
Gillard 2015	EQ-5D	3 miesiące	0,59	±0,03	52 [^]
		12 miesięcy	0,60	±0,03	39 [^]

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Punkt czasowy / czas po udarze	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
		24 miesiące	0,64	±0,04	27 [^]
		3 miesiące	0,71	±0,01	266 ^{^^}
		12 miesięcy	0,73	±0,01	182 ^{^^}
		24 miesiące	0,72	±0,02	126 ^{^^}
van Eeden 2015	EQ-5D	2 miesiące	0,73 ^{^*}	0,24 SD	352
		6 miesięcy	0,74 ^{^*}	0,25 SD	
		12 miesięcy	0,74 ^{^*}	0,24 SD	
		2 miesiące	0,67 ^{^*}	0,28 SD	
		6 miesięcy	0,69 ^{^*}	0,29 SD	
		12 miesięcy	0,70 ^{^*}	0,32 SD	
Dávalos 2017	EQ-5D	3 miesiące	0,44	0,36	103 [*]
		6 miesięcy	0,45	0,36	
		12 miesięcy	0,46	0,38	
		3 miesiące	0,34	0,34	103 ^{**}
		6 miesięcy	0,34	0,34	
		12 miesięcy	0,33	0,33	
Briggs 2017	EQ-5D	Po udarze vs przed udarem	-0,111	0,022 SD	208
Yeoh 2019	EQ-5D	Przed udarem	0,87	0,84 – 0,90 (99% CI)	464
		3 miesiące	0,62	0,55 – 0,68 (99% CI)	306
		12 miesięcy	0,78	0,72 – 0,83 (99% CI)	258
Groeneveld 2019	EQ-5D	Przyjęcie na rehabilitację	0,70	0,24 SD	252 ^{&}
		Przed wypisem ze szpitala	+0,10	0,02 – 0,17 (95% CI)	
		3 miesiące po przyjęciu	+0,04	0,01 – 0,07 (95% CI)	
		6 miesięcy po przyjęciu	+0,05	0,02 – 0,09 (95% CI)	
		12 miesięcy po przyjęciu	+0,04	0,01 – 0,07 (95% CI)	
		Przyjęcie na rehabilitację	0,73	0,19 SD	71 ^{&&}
		3 miesiące po przyjęciu	+0,05	-0,01 – 0,10 (95% CI)	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Punkt czasowy / czas po udarze	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
		6 miesięcy po przyjęciu	+0,05	0,004 – 0,10 (95% CI)	
		12 miesięcy po przyjęciu	+0,05	0,003 – 0,10 (95% CI)	
Reverté-Villarroya 2020	EQ-5D	3 miesiące	0,760	0,177 SD	42 ^{***}
		12 miesięcy	0,763	0,160 SD	
		3 miesiące	0,692	0,150 SD	40 ^{****}
		12 miesięcy	0,731	0,167 SD	
Labberton 2020	EQ-5D	3 miesiące po wypisie ze szpitala	0,74	0,27 SD	161 [@]
			0,48	0,42 SD	74 ^{@@}
			0,32	0,41 SD	24 ^{@@@}
			0,63	0,37 SD	259 ^{@@@@}
		12 miesięcy po wypisie ze szpitala	0,76	0,26 SD	163 [@]
			0,66	0,32 SD	73 ^{@@}
			0,44	0,42 SD	33 ^{@@@}
			0,69	0,32 SD	269 ^{@@@@}
Im 2020	EQ-5D	3 miesiące	0,68	0,31 SD	181
		6 miesięcy	0,65	0,32 SD	175
		12 miesięcy	0,69	0,33 SD	89
Wæhler 2021	EQ-5D	3 miesiące	0,840	0,816 – 0,864 (95% CI)	176 [#]
		18 miesięcy	0,847	0,822 – 0,871 (95% CI)	164 [#]
		3 miesiące	0,774	0,757 – 0,790 (95% CI)	330 ^{##}
		18 miesięcy	0,762	0,745 – 0,780 (95% CI)	330 ^{##}
		3 miesiące	0,691	0,650 – 0,732 (95% CI)	60 ^{###}
		18 miesięcy	0,641	0,594 – 0,687 (95% CI)	40 ^{###}
Ara 2010	EQ-5D	< 12 miesięcy	0,626	0,038 SD	76
		> 12 miesięcy	0,668	0,018 SD	291

[@]osoby zgłaszające spastyczność

^{^^}osoby niezgłaszające spastyczności

^{^*}analiza podstawowa

*^analiza wrażliwości
 &grupa stacjonarna
 &&grupa niestacjonarna
 *grupa interwencji
 **grupa kontrolna
 ***grupa rewaskularyzacji
 ****grupa najlepszego medycznego leczenia
 @Łagodny udar (NIHSS≤3)
 @@Umiarkowany udar (NIHSS 4–10)
 @@@Ciężki udar (NIHSS>10)
 @@@@Wszystkie udary
 #stan silny
 ##stan przed słabością
 ###stan słaby

Poniżej przedstawiono obliczone wartości mnożników jakości życia dla badań, w których zmierzona została średnia wartość QoL pacjentów w pierwszych 12 miesiącach po udarze mózgu. Przy obliczeniu wskaźników bazowano na wartości QoL bez wystąpienia zdarzenia, którą obliczono w oparciu o zależność QoL od średniego wieku i rozkładu płci, opisaną w publikacji *Ara 2010*.

Tabela 76.

Wartości jakości życia dla stanu *Udar mózgu < 12 miesięcy* odnalezione w przeglądzie systematycznym

Źródło	Odsetek mężczyzn	Średni wiek	Średnia wartość QoL (EQ-5D)	Pacjentów	Wartość QoL bez wystąpienia zdarzenia (EQ-5D)	Mnożnik
Darlington 2007	49,00%	60,9	0,688	88	0,836	0,823
Luengo-Fernandez 2013	49,00%	75,0	0,670	445	0,776	0,863
Mar 2015	54,80%	72,1	0,595	274	0,791	0,752
Gillard 2015 (ze spastycznością)	52,40%	67,0	0,590	52	0,812	0,726
Gillard 2015 (bez spastyczności)	52,40%	67,0	0,710	266	0,812	0,874
Van Eeden 2015 (analiza podstawowa)	64,80%	66,8	0,735	352	0,816	0,901
Van Eeden 2015 (analiza wrażliwości)	64,80%	66,8	0,680	352	0,816	0,833
Dávalos 2017 (interwencja)	53,00%	65,7	0,445	103	0,818	0,544
Dávalos 2017 (kontrolna)	52,00%	67,2	0,340	103	0,811	0,419
Yeoh 2019	67,50%	61,8	0,620	464	0,837	0,741

Źródło	Odsetek mężczyzn	Średni wiek	Średnia wartość QoL (EQ-5D)	Pacjentów	Wartość QoL bez wystąpienia zdarzenia (EQ-5D)	Mnożnik
Groeneveld 2019 (grupa stacjonarna)	58,40%	60,4	0,748	252	0,840	0,890
Groeneveld 2019 (grupa niestacjonarna)	57,30%	57,3	0,780	71	0,851	0,917
Reverté-Villarroya 2020	50,00%	68,5	0,692	40	0,805	0,859
Labberton 2020	57,10%	71,9	0,630	259	0,792	0,795
Im 2020	55,25%	66,8	0,665	181	0,814	0,817
Wæhler 2021	57,90%	71,7	0,786	566	0,793	0,990
Ara 2010	50,00%	67,9	0,626	76	0,808	0,775

Analogiczne wartości mnożników dla badań, w których zmierzona została średnia wartość QoL pacjentów po co najmniej 12 miesiącach od udaru mózgu, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 77.

Wartości jakości życia dla stanu *Udar mózgu > 12 miesięcy* odnalezione w przeglądzie systematycznym

Źródło	Odsetek mężczyzn	Średni wiek	Średnia wartość QoL (EQ-5D)	Pacjentów	Wartość QoL bez wystąpienia zdarzenia (EQ-5D)	Mnożnik
Darlington 2007	49,00%	60,9	0,720	88	0,836	0,862
Luengo-Fernandez 2013	49,00%	75,0	0,680	418	0,776	0,876
Mar 2015	54,80%	72,1	0,650	234	0,791	0,822
Gillard 2015 (ze spastycznością)	52,40%	67,0	0,620	39	0,812	0,763
Gillard 2015 (bez spastyczności)	52,40%	67,0	0,725	182	0,812	0,893
Van Eeden 2015 (analiza podstawowa)	64,80%	66,8	0,740	352	0,816	0,907
Van Eeden 2015 (analiza wrażliwości)	64,80%	66,8	0,700	352	0,816	0,858
Dávalos 2017 (interwencja)	53,00%	65,7	0,460	103	0,818	0,563
Dávalos 2017 (kontrolna)	52,00%	67,2	0,330	103	0,811	0,407
Yeoh 2019	66,30%	60,7	0,780	258	0,841	0,928
Groeneveld 2019 (grupa stacjonarna)	58,40%	60,4	0,740	252	0,840	0,881
Groeneveld 2019 (grupa niestacjonarna)	57,30%	57,3	0,780	71	0,851	0,917
Reverté-Villarroya 2020	50,00%	68,5	0,731	40	0,805	0,908
Labberton 2020	57,10%	71,9	0,690	269	0,792	0,871

Źródło	Odsetek mężczyzn	Średni wiek	Średnia wartość QoL (EQ-5D)	Pacjentów	Wartość QoL bez wystąpienia zdarzenia (EQ-5D)	Mnożnik
Im 2020	55,25%	66,8	0,690	89	0,814	0,848
Wæhler 2021	57,90%	71,7	0,779	534	0,793	0,983
Ara 2010	50,00%	66,8	0,668	291	0,812	0,822

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym uwzględniono maksymalną i minimalną wartość mnożnika jakości życia dla chorych < 12 miesięcy po udarze mózgu oraz maksymalną i minimalną wartość mnożnika jakości życia dla chorych < 12 miesięcy po udarze mózgu spośród wszystkich wartości zamieszczonych w tabelach powyżej. Wartości te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 78.
Wartości mnożników jakości życia dla udaru mózgu testowane w analizie wrażliwości

Stan w modelu	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Publikacje
Udar mózgu < 12 miesięcy	0,419	0,990	Dávalos 2017, Wæhler 2021
Udar mózgu > 12 miesięcy	0,407	0,982	Dávalos 2017, Wæhler 2021

REWASKULARYZACJA

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań dotyczących rewaskularyzacji < 12 miesięcy lub rewaskularyzacji > 12 miesięcy podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 79.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych dla rewaskularyzacji

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Punkt czasowy / czas po rewaskularyzacji	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Bosch 2000	EQ-5D	Przed rewaskularyzacją	0,57	0,25 SD	88
		1 miesiąc	0,79	0,23 SD	
		3 miesiące	0,77	0,26 SD	
		12 miesięcy	0,75	0,21 SD	
Lenzen 2006	EQ-5D	Przed wypisem ze szpitala	0,85	0,69 – 1,00	2 383 ^a
		12 miesięcy	1,00	0,73 – 1,00	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Punkt czasowy / czas po rewaskularyzacji	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
		Przed wypisem ze szpitala	0,80	0,62 – 1,00	373 ^{^^}
		12 miesięcy	0,80	0,66 – 1,00	
Safley 2007	EQ-5D	Przed lub natychmiast po zabiegu PER	0,71	0,17 SD	250
		12 miesięcy	+0,07	0,23 SD	250
Stolker 2010	EQ-5D	Baseline	0,73	0,22 SD	159 ^{^*}
		2 tygodnie	0,70	b.d.	
		1 miesiąc	0,73	b.d.	
		6 miesięcy	0,75	b.d.	
		12 miesięcy	0,72	b.d.	151 ^{^^}
		Baseline	0,72	0,20 SD	
		2 tygodnie	0,69	b.d.	
		1 miesiąc	0,76	b.d.	
		6 miesięcy	0,74	b.d.	
		12 miesięcy	0,68	b.d.	
Markou 2011	EQ-5D	Przed rewaskularyzacją	0,69	0,27 SD	215
		12 miesięcy	0,82	0,22 SD	
Devine 2016	EQ-5D	Przed rewaskularyzacją	0,38	0,15 SD	41
		6 miesięcy	0,49	0,14 SD	39
		12 miesięcy	0,49	0,15 SD	39
Liu 2018	EQ-5D	Przed rewaskularyzacją	0,33	0,29 – 0,38	29
		Po pierwszej rewaskularyzacji	0,64	0,56 – 0,71	
		Po drugiej rewaskularyzacji	0,82	0,78 – 0,88	
		6 miesięcy	0,85	0,78 – 0,90	
		12 miesięcy	0,81	0,65 – 0,90	
Djerf 2018	EQ-5D	Baseline	0,53	b.d.	79 [^]
		12 miesięcy	0,77	b.d.	
		24 miesiące	0,74	b.d.	
		Baseline	0,56	b.d.	79 ^{^^}
		12 miesięcy	0,67	b.d.	
		24 miesiące	0,66	b.d.	
Petersohn 2019	EQ-5D	9-12 miesięcy przed rewaskularyzacją	0,603	0,09 SD	87
		0-3 miesiące	+0,077	0,08 SD	87
		12-15 miesięcy	+0,077	0,09 SD	70

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Punkt czasowy / czas po rewaskularyzacji	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Sheikhgholami 2021	EQ-5D	1 miesiąc przed	0,54	0,26 SD	139 ^{&}
		12 miesięcy	0,67	0,20 SD	
		1 miesiąc przed	0,52	0,25 SD	128 ^{&&}
		12 miesięcy	0,74	0,15 SD	
		1 miesiąc przed	0,56	0,25 SD	43 ^{&&&}
		12 miesięcy	0,65	0,19 SD	

[^]grupa rewaskularyzacji

[^]grupa bez rewaskularyzacji

[^]*grupa stentowania tętnicy szyjnej

^{*}grupa chirurgicznej endarterektomii

&przezskórna interwencja wieńcowa

&&pomostowanie aortalno-wieńcowe

&&&leczenie zachowawcze

Poniżej przedstawiono obliczone wartości mnożników jakości życia dla badań, w których zmierzona została średnia wartość QoL pacjentów w pierwszych 12 miesiącach po rewaskularyzacji. Przy obliczeniu wskaźników bazowano na wartości QoL bez wystąpienia zdarzenia, którą obliczono w oparciu o zależność QoL od średniego wieku i rozkładu płci, opisaną w publikacji Ara 2010.

Tabela 80.

Wartości jakości życia dla stanu Rewaskularyzacja < 12 miesięcy odnalezione w przeglądzie systematycznym

Źródło	Mężczyzn	Średni wiek	Średnia wartość QoL (EQ-5D)	Pacjentów	Wartość QoL bez wystąpienia zdarzenia (EQ-5D)	Mnożnik
Bosch 2000	72,00%	58,0	0,780	88	0,852	0,915
Lenzen 2006	76,09%	63,1	0,850	2 383	0,834	1,000
Safley 2007	62,00%	68,0	0,710	250	0,810	0,876
Stolker 2010 (grupa stentowania tętnicy szyjnej)	68,00%	72,0	0,727	159	0,795	0,915
Stolker 2010 (grupa chirurgicznej endarterektomii)	68,00%	72,0	0,730	151	0,795	0,919
Devine 2016	68,30%	71,0	0,490	39	0,799	0,613
Liu 2018	58,62%	77,4	0,850	29	0,767	1,000
Petersohn 2019	64,60%	65,8	0,680	87	0,820	0,829

Analogiczne wartości mnożników dla badań, w których zmierzona została średnia wartość QoL pacjentów po co najmniej 12 miesiącach od rewaskularyzacji, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 81.

Wartości jakości życia dla stanu *Rewaskularyzacja > 12 miesięcy* odnalezione w przeglądzie systematycznym

Źródło	Mężczyzn	Średni wiek	Średnia wartość QoL (EQ-5D)	Pacjentów	Wartość QoL bez wystąpienia zdarzenia (EQ-5D)	Mnożnik
Bosch 2000	72,00%	58,0	0,750	88	0,852	0,880
Lenzen 2006	76,09%	63,1	1,000	2 383	0,834	1,000
Safley 2007	62,00%	68,0	0,780	250	0,810	0,962
Stolker 2010 (grupa stentowania tętnicy szyjnej)	68,00%	72,0	0,720	159	0,795	0,906
Stolker 2010 (grupa chirurgicznej endarterektomii)	68,00%	72,0	0,680	151	0,795	0,856
Markou 2011	62,70%	71,1	0,820	215	0,797	1,000
Devine 2016	68,30%	71,0	0,490	39	0,799	0,613
Liu 2018	58,62%	77,4	0,810	29	0,767	1,000
Djerf 2018	51,90%	68,0	0,755	79	0,808	0,935
Petersohn 2019	64,60%	65,8	0,680	70	0,820	0,829
Sheikhgholami 2021 (przezskórna interwencja wieńcowa)	67,00%	59,1	0,670	139	0,847	0,791
Sheikhgholami 2021 (pomostowanie aortalno-wieńcowe)	78,00%	61,9	0,740	128	0,839	0,882

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym uwzględniono maksymalną i minimalną wartość mnożnika jakości życia dla chorych < 12 miesięcy po zabiegu rewaskularyzacji oraz maksymalną i minimalną wartość mnożnika jakości życia dla chorych < 12 miesięcy po zabiegu rewaskularyzacji spośród wszystkich wartości zamieszczonych w tabelach powyżej. Wartości te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 82.

Wartości mnożników jakości życia dla rewaskularyzacji testowane w analizie wrażliwości

Stan w modelu	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Publikacje
---------------	-------------------	--------------------	------------

Rewaskularyzacja < 12 miesięcy	0,613	1,000	Devine 2016, Lenzen 2006
Rewaskularyzacja > 12 miesięcy	0,613	1,000	Devine 2016, Lenzen 2006

ZAWAŁ MIĘŚNIA SERCOWEGO

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań dotyczących zawału mięśnia sercowego < 12 miesięcy lub zawału mięśnia sercowego > 12 miesięcy podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 83.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych dla zawału mięśnia sercowego

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Punkt czasowy / czas po zawałe mięśnia sercowego	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Oranta 2011	EQ-5D	Pobyt w szpitalu	0,70	b.d.	51 [^]
		6 miesięcy po wypisie ze szpitala	0,76	b.d.	
		18 miesięcy po wypisie ze szpitala	0,78	b.d.	
		Pobyt w szpitalu	0,71	b.d.	52 ^{^^}
		6 miesięcy po wypisie ze szpitala	0,79	b.d.	
		18 miesięcy po wypisie ze szpitala	0,80	b.d.	
Seidl 2016	EQ-5D	Przed wypisem ze szpitala	0,74	0,31 SD	131 [^]
		3 miesiące po wypisie ze szpitala	+0,078 ^{^*}	b.d.	130 [^]
		6 miesięcy po wypisie ze szpitala	+0,052 ^{^*}	b.d.	127 [^]
		9 miesięcy po wypisie ze szpitala	+0,012 ^{^*}	b.d.	123 [^]
		12 miesięcy po wypisie ze szpitala	-0,005 ^{^*}	b.d.	119 [^]
		24 miesiące po wypisie ze szpitala	-0,020 ^{^*}	b.d.	105 [^]
		36 miesięcy po wypisie ze szpitala	-0,038 ^{^*}	b.d.	102 [^]
		Przed wypisem ze szpitala	0,74	0,31 SD	138 ^{^^}
		3 miesiące po wypisie ze szpitala	+0,018 ^{^*}	b.d.	161 ^{^^}

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Punkt czasowy / czas po zawale mięśnia sercowego	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
		6 miesięcy po wypisie ze szpitala	+0,033 [^]	b.d.	153 ^{^^}
		9 miesięcy po wypisie ze szpitala	+0,006 [^]	b.d.	152 ^{^^}
		12 miesięcy po wypisie ze szpitala	-0,012 [^]	b.d.	147 ^{^^}
		24 miesiące po wypisie ze szpitala	-0,068 [^]	b.d.	124 ^{^^}
		36 miesięcy po wypisie ze szpitala	-0,142 [^]	b.d.	106 ^{^^}
Briggs 2017	EQ-5D	Po MI vs przed MI	-0,051	0,012 SD	415
Pockett 2018	EQ-5D	0 miesięcy	0,690	0,290 SD	702
		6 miesięcy	0,702	0,309 SD	733
		12 miesięcy	0,708	0,322 SD	817
		18 miesięcy	0,692	0,337 SD	844
		24 miesiące	0,706	0,336 SD	888
Munyombwe 2020	EQ-5D	Baseline	0,73	0,1 SD	3 908 ^{&}
		1 miesiąc	0,77	0,1 SD	
		6 miesięcy	0,80	0,1 SD	
		12 miesięcy	0,81	0,1 SD	
		Baseline	0,71	0,1 SD	5 658 ^{&&}
		1 miesiąc	0,73	0,1 SD	
		6 miesięcy	0,76	0,1 SD	
		12 miesięcy	0,77	0,1 SD	
Ara 2010	EQ-5D	< 12 miesięcy	0,721	0,045 SD	31
		< 12 miesięcy ¹⁹	0,615	0,019 SD	271
		> 12 miesięcy	0,668	0,018 SD	206

[^]grupa interwencyjna

^{^^}grupa kontrolna

^{^*}w porównaniu z wartością przed wypisem ze szpitala

&STEMI

&&NSTEMI

¹⁹ Wartość z analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono obliczone wartości mnożników jakości życia dla badań, w których zmierzona została średnia wartość QoL pacjentów w pierwszych 12 miesiącach po zawale mięśnia sercowego. Przy obliczeniu wskaźników bazowano na wartości QoL bez wystąpienia zdarzenia, którą obliczono w oparciu o zależność QoL od średniego wieku i rozkładu płci, opisaną w publikacji *Ara 2010*.

Tabela 84.
Wartości jakości życia dla stanu *Zawał mięśnia sercowego < 12 miesięcy* odnalezione w przeglądzie systematycznym

Źródło	Mężczyzn	Średni wiek	Średnia wartość QoL (EQ-5D)	Pacjentów	Wartość QoL bez wystąpienia zdarzenia (EQ-5D)	Mnożnik
Oranta 2011 (interwencja)	37,82%	59,6	0,760	51	0,838	0,907
Oranta 2011 (kontrolna)	37,82%	59,6	0,790	52	0,838	0,943
Seidl 2016 (interwencja)	64,90%	74,8	0,787	131	0,781	1,000
Seidl 2016 (kontrolna)	61,60%	75,6	0,759	138	0,777	0,977
Pockett 2018	70,40%	67,4	0,696	733	0,815	0,854
Munyombwe 2020 (STEMI)	74,90%	64,1	0,767	3 908	0,830	0,924
Munyombwe 2020 (NSTEMI)	74,90%	64,1	0,733	5 658	0,830	0,884
Ara 2010	50,00%	65,4	0,721	31	0,818	0,881
Ara 2010 (wartość z analizy podstawowej)	50,00%	68,8	0,615	271	0,804	0,765

Analogiczne wartości mnożników dla badań, w których zmierzona została średnia wartość QoL pacjentów po co najmniej 12 miesiącach od zawału mięśnia sercowego, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 85.
Wartości jakości życia dla stanu *Zawał mięśnia sercowego > 12 miesięcy* odnalezione w przeglądzie systematycznym

Źródło	Mężczyzn	Średni wiek	Średnia wartość QoL (EQ-5D)	Pacjentów	Wartość QoL bez wystąpienia zdarzenia (EQ-5D)	Mnożnik
Oranta 2011 (interwencja)	37,82%	59,6	0,780	51	0,838	0,931
Oranta 2011 (kontrolna)	37,82%	59,6	0,800	52	0,838	0,955
Seidl 2016 (interwencja)	64,90%	74,8	0,719	119	0,781	0,921
Seidl 2016 (kontrolna)	61,60%	75,6	0,666	147	0,777	0,858
Pockett 2018	70,40%	67,4	0,702	888	0,815	0,861
Munyombwe 2020 (STEMI)	74,90%	64,1	0,810	3908	0,830	0,976

Źródło	Mężczyzn	Średni wiek	Średnia wartość QoL (EQ-5D)	Pacjentów	Wartość QoL bez wystąpienia zdarzenia (EQ-5D)	Mnożnik
Munyombwe 2020 (NSTEMI)	74,90%	64,1	0,770	5658	0,830	0,928
Ara 2010	50,00%	65,1	0,742	206	0,819	0,906

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym uwzględniono maksymalną i minimalną wartość mnożnika jakości życia dla chorych < 12 miesięcy po zawale mięśnia sercowego oraz maksymalną i minimalną wartość mnożnika jakości życia dla chorych > 12 miesięcy po zawale mięśnia sercowego spośród wszystkich wartości zamieszczonych w tabelach powyżej. Wartości te podano w poniższej tabeli.

Tabela 86.
Wartości mnożników jakości życia dla zawału mięśnia sercowego testowane w analizie wrażliwości

Stan w modelu	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Publikacje
Zawał mięśnia sercowego < 12 miesięcy	0,765	1,000	Ara 2010, Seidl 2016
Zawał mięśnia sercowego > 12 miesięcy	0,858	0,976	Seidl 2016, Munyombwe 2020

WARTOŚCI JAKOŚCI ŻYCIA UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE WRAŻLIWOŚCI

Zdecydowano się przetestować 3 scenariusze wartości jakości życia dla stanów w modelu. W scenariuszu I przyjęto minimalne wartości mnożników jakości życia dla wszystkich stanów w modelu, natomiast w scenariuszu II przyjęto maksymalne wartości mnożników jakości życia dla wszystkich stanów w modelu. Wartość mnożników dla stanu *Bez MACE* (1,000) oraz stanu *Zgon* (0,000) przyjęto tak samo jak dla analizy podstawowej.

Wartości przyjęte w scenariuszu I analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 87.
Wartości jakości życia testowane w scenariuszu I analizy wrażliwości – wariant minimalnej jakości życia dla stanów po MACE

Wariant maksimum QoL	Mężczyzn	Średni wiek	Średnia wartość QoL (EQ-5D)	Pacj.	Wartość QoL bez wystąpienia zdarzenia (EQ-5D)	Mnożnik	Źródło
Bez MACE	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	1,000	n/d

Wariant maksimum QoL	Mężczyzn	Średni wiek	Średnia wartość QoL (EQ-5D)	Pacj.	Wartość QoL bez wystąpienia zdarzenia (EQ-5D)	Mnożnik	Źródło
Udar mózgu < 12 miesięcy	52,0%	67,2	0,340	103	0,811	0,419	Dávalos 2017 (kontrolna)
Udar mózgu > 12 miesięcy	52,0%	67,2	0,330	103	0,811	0,407	Dávalos 2017 (kontrolna)
Rewaskularyzacja < 12 miesięcy	68,3%	71,0	0,490	39	0,799	0,613	Devine 2016
Rewaskularyzacja > 12 miesięcy	68,3%	71,0	0,490	39	0,799	0,613	Devine 2016
Zawał mięśnia sercowego < 12 miesięcy	50,0%	68,8	0,615	271	0,804	0,765	Ara 2010 (wartość z analizy podstawowej)
Zawał mięśnia sercowego > 12 miesięcy	61,6%	75,6	0,666	147	0,777	0,858	Seidl 2016 (kontrolna)
Zgon	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	0,000	n/d

Wartości przyjęte w scenariuszu II analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 88.

Wartości jakości życia testowane w scenariuszu II analizy wrażliwości - wariant maksymalnej jakości życia dla stanów po MACE

Wariant maksimum QoL	Mężczyzn	Średni wiek	Średnia wartość QoL (EQ-5D)	Pacj.	Wartość QoL bez wystąpienia zdarzenia (EQ-5D)	Mnożnik	Źródło
Bez MACE	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	1,000	n/d
Udar mózgu < 12 miesięcy	57,9%	71,7	0,786	566	0,793	0,990	Wæhler 2021
Udar mózgu > 12 miesięcy	57,9%	71,7	0,779	534	0,793	0,982	Wæhler 2021
Rewaskularyzacja < 12 miesięcy	76,1%	63,1	0,850	2 383	0,834	1,000	Lenzen 2006
Rewaskularyzacja > 12 miesięcy	76,1%	63,1	1,000	2 383	0,834	1,000	Lenzen 2006
Zawał mięśnia sercowego < 12 miesięcy	64,9%	74,8	0,787	131	0,781	1,000	Seidl 2016 (interwencja)
Zawał mięśnia sercowego > 12 miesięcy	74,9%	64,1	0,810	3 908	0,830	0,976	Munyombwe 2020 (STEMI)
Zgon	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	0,000	n/d

Ze względu na to, że w stanie *Zawał mięśnia sercowego < 12 miesięcy* w analizie podstawowej bazowano na danych dotyczących dusznicy (ze względu na małą liczbę pacjentów < 12 miesięcy po zawałe mięśnia sercowego), w scenariuszu III przyjęto wartości mnożników jakości życia dla stanu *Zawał mięśnia sercowego < 12 miesięcy* z publikacji Ara 2010 dla pacjentów < 12 miesięcy po zawałe mięśnia sercowego. Pozostałe wartości mnożników pozostały niezmiennie względem analizy podstawowej.

Tabela 89.
Wartości jakości życia testowane w scenariuszu III analizy wrażliwości

Zawał mięśnia sercowego < 12 miesięcy	Mężczyzn	Średni wiek	Średnia wartość QoL (EQ-5D)	Pacj.	Wartość QoL bez wystąpienia zdarzenia (EQ-5D)	Mnożnik	Źródło
Analiza podstawowa	50,0%	68,8	0,615	271	0,804	0,765	Ara 2010
Analiza wrażliwości - scenariusz III	50,0%	65,4	0,721	31	0,818	0,881	Ara 2010

16.3. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

16.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy na homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną;
- **interwencja:** lomitapid;

- **komparatory:** statyny; ezetymib; statyny + ezetymib; terapia z lub bez LDL-aferezy;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

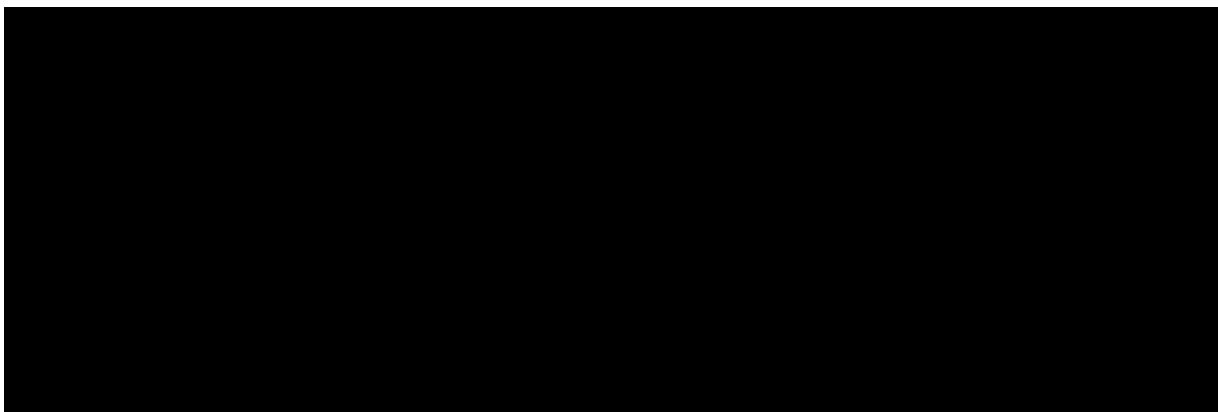
- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

16.3.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 90.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych



Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanych komparatorów.

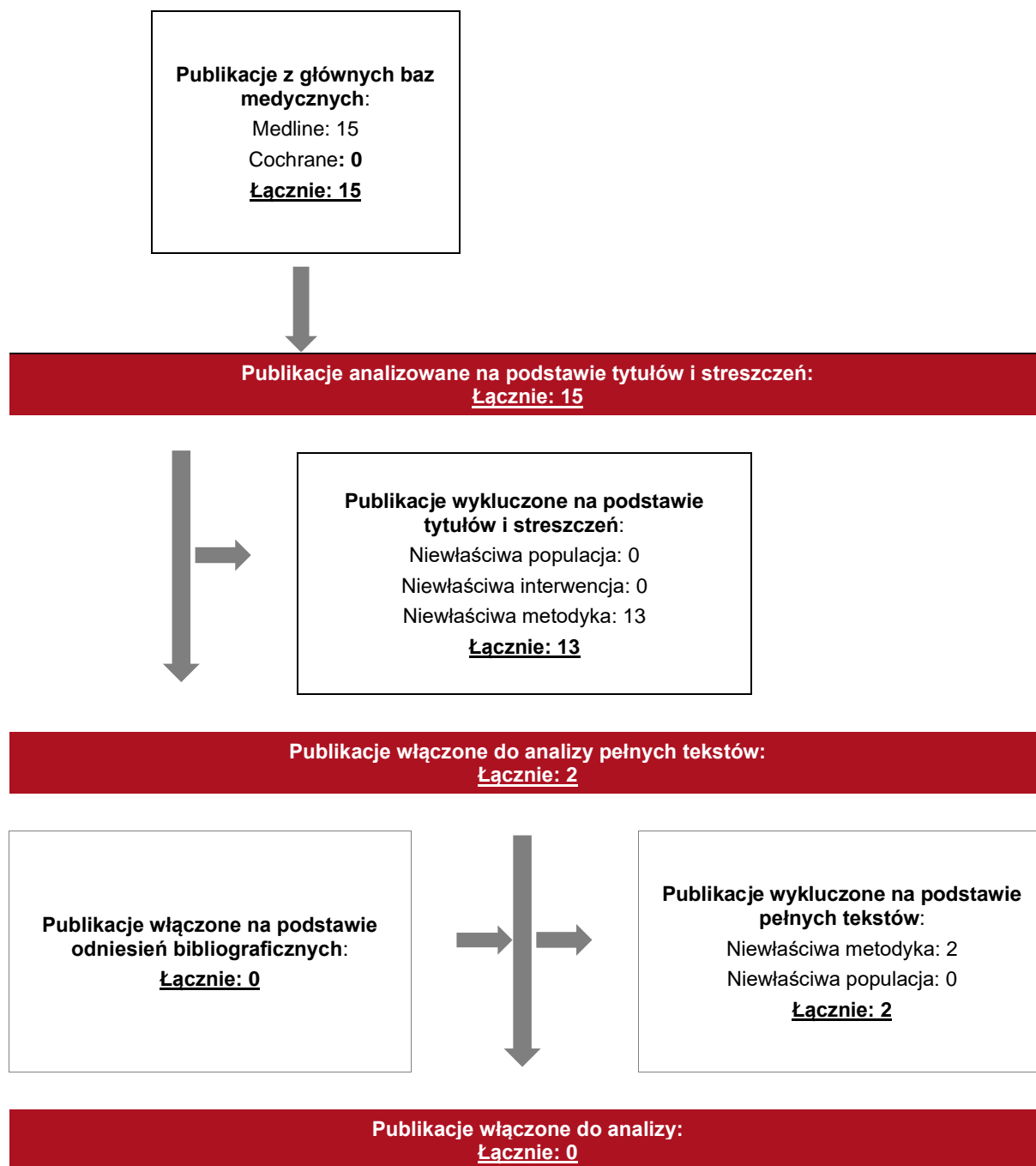
16.3.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.3.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 17.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



16.3.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 15 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 15 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 0 publikacji;

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

16.3.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania lomitapidu w porównaniu ze statynami, ezety nibem, statynami + ezety nibem, w terapii z lub bez LDL-aferezy, w leczeniu dorosłych chorych na homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną.

16.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

W przypadku leku Lojuxta® nie są spełnione wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 *Ustawy o refundacji*. Nie ma to jednak żadnego wpływu na decyzję w zakresie kwalifikacji do wspólnej albo odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („... w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Lojuxta® nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Lojuxta® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją lomitapidu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Lojuxta® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.


16.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 91.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 9.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9.4- 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.3.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 9.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	TAK, rozdział 9.3.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
8.2.	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;	TAK, rozdział 9.3.
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 9.3.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 16.1, 16.2.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 8.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 8.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9.4.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

16.6. Ceny uwzględnionych substancji

Ceny uwzględnionych w analizie komparatorów zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 92.
Ceny komparatorów zgodne z Wykazem leków refundowanych

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)
Atorvastatin	Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	5,84	6,31	6,63	9,05
Atorvastatin	Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	8,47	9,15	9,61	13,00
Atorvastatin	Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	11,68	12,61	13,24	17,31
Atorvastatin	Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	16,94	18,30	19,22	24,57
Atorvastatin	Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	23,36	25,23	26,49	32,84
Atorvastatin	Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	33,88	36,59	38,42	46,70
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powl., 10 mg	7,05	7,61	7,99	9,27
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powl., 20 mg	13,20	14,26	14,97	17,39
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powl., 40 mg	23,95	25,87	27,16	31,23
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 10 mg	6,96	7,52	7,90	9,17
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 10 mg	20,84	22,51	23,64	27,03
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 20 mg	9,67	10,44	10,96	13,38
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 20 mg	18,50	19,98	20,98	25,05
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 20 mg	29,00	31,32	32,89	38,24
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 30 mg	13,30	14,36	15,08	18,47
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 30 mg	25,19	27,21	28,57	33,92
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 40 mg	19,33	20,88	21,92	25,99
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 40 mg	37,00	39,96	41,96	48,31
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 40 mg	58,00	62,64	65,77	74,05
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 60 mg	29,00	31,32	32,89	38,24
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 80 mg	38,66	41,75	43,84	50,19
Atorvastatinum	Atorvagen, tabl. powl., 20 mg	6,29	6,79	7,13	9,55
Atorvastatinum	Atorvagen, tabl. powl., 40 mg	12,58	13,59	14,27	18,34
Atorvastatinum	Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	5,29	5,71	6,00	8,42
Atorvastatinum	Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	15,87	17,14	18,00	23,35
Atorvastatinum	Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 40 mg	9,99	10,79	11,33	15,40
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabletki powlekane, 10 mg	2,70	2,92	3,07	4,35

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabletki powlekane, 20 mg	5,40	5,83	6,12	8,54
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 20 mg	14,32	15,47	16,24	21,59
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 30 mg	7,16	7,73	8,12	11,51
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabletki powlekane, 40 mg	10,79	11,65	12,23	16,30
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 40 mg	19,09	20,62	21,65	28,00
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 40 mg	28,64	30,93	32,48	40,76
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 60 mg	14,32	15,47	16,24	21,59
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 80 mg	19,09	20,62	21,65	28,00
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 10 mg	3,00	3,24	3,40	4,68
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	6,20	6,70	7,04	9,46
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	11,07	11,96	12,56	16,63
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	16,60	17,93	18,83	24,19
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg	12,40	13,39	14,06	18,13
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg	22,13	23,90	25,10	31,45
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg	33,20	35,86	37,65	45,93
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 80 mg	22,02	23,78	24,97	31,32
Atorvastatinum	Atorvasterol, tabl. powl., 10 mg	7,19	7,77	8,16	9,44
Atorvastatinum	Atorvasterol, tabl. powl., 20 mg	14,39	15,54	16,32	18,74
Atorvastatinum	Atorvasterol, tabl. powl., 40 mg	28,79	31,09	32,64	36,71
Atorvastatinum	Atorvasterol, tabl. powl., 80 mg	26,17	28,26	29,67	36,02
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powl., 10 mg	6,50	7,02	7,37	8,65
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powl., 20 mg	11,00	11,88	12,47	14,89
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powl., 40 mg	8,81	9,51	9,99	13,89
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powl., 40 mg	20,40	22,03	23,13	27,20
Atorvastatinum	Atractin, tabl. powl., 10 mg	5,18	5,59	5,87	7,16
Atorvastatinum	Atractin, tabl. powl., 20 mg	10,24	11,06	11,61	14,03

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)
Atorvastatinum	Atractin, tabl. powl., 40 mg	20,48	22,12	23,23	27,30
Atorvastatinum	Atrox, tabl. powl., 80 mg	29,75	32,13	33,74	40,09
Atorvastatinum	Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	6,90	7,45	7,82	9,10
Atorvastatinum	Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	10,80	11,66	12,24	14,66
Atorvastatinum	Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	21,70	23,44	24,61	28,68
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powl., 10 mg	4,70	5,08	5,33	6,62
Atorvastatinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 10 mg	6,30	6,80	7,14	9,56
Atorvastatinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 10 mg	9,35	10,10	10,61	14,00
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powl., 20 mg	7,86	8,49	8,91	11,33
Atorvastatinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 20 mg	12,48	13,48	14,15	18,22
Atorvastatinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 20 mg	18,35	19,82	20,81	26,16
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powl., 40 mg	15,74	17,00	17,85	21,92
Atorvastatinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 40 mg	24,16	26,09	27,39	33,74
Atorvastatinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 40 mg	35,50	38,34	40,26	48,54
Atorvastatinum	Larus, tabl. powl., 20 mg	6,00	6,48	6,80	9,22
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powl., 10 mg	3,70	4,00	4,20	5,48
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powl., 20 mg	7,40	7,99	8,39	10,81
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powl., 30 mg	7,10	7,67	8,05	11,44
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powl., 40 mg	14,80	15,98	16,78	20,85
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powl., 60 mg	14,20	15,34	16,11	21,46
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powl., 80 mg	29,00	31,32	32,89	39,24
Atorvastatinum	Torvacard, tabl. powl., 80 mg	36,66	39,59	41,57	47,92
Atorvastatinum	Torvacard 10, tabl. powl., 10 mg	6,25	6,75	7,09	8,36
Atorvastatinum	Torvacard 20, tabl. powl., 20 mg	9,00	9,72	10,21	12,63
Atorvastatinum	Torvacard 40, tabl. powl., 40 mg	16,95	18,31	19,23	23,30
Atorvastatinum	Torvacard 40, tabl. powl., 40 mg	51,39	55,50	58,28	66,56
Atorvastatinum	Torvalipin, tabl. powl., 10 mg	6,00	6,48	6,80	8,08
Atorvastatinum	Torvalipin, tabl. powl., 20 mg	9,70	10,48	11,00	13,43
Atorvastatinum	Torvalipin, tabl. powl., 40 mg	17,60	19,01	19,96	24,03
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powl., 10 mg	7,00	7,56	7,94	9,22
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powl., 10 mg	14,00	15,12	15,88	18,30
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powl., 10 mg	21,00	22,68	23,81	27,20
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powl., 20 mg	11,16	12,05	12,65	15,07
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powl., 20 mg	20,80	22,46	23,58	27,65
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powl., 20 mg	31,05	33,53	35,21	40,56
Atorvastatinum	Tulip 40 mg, tabl. powl., 40 mg	15,20	16,42	17,24	21,31

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)
Atorvastatinum	Tulip 40 mg, tabl. powl., 40 mg	25,66	27,71	29,10	35,45
Atorvastatinum	Tulip 40 mg, tabl. powl., 40 mg	38,47	41,55	43,63	51,91
Atorvastatinum	Tulip 80 mg, tabl. powl., 80 mg	39,75	42,93	45,08	51,43
Rosuvastatinu m	Crosuvo, tabl. powl., 10 mg	5,26	5,68	5,96	8,26
Rosuvastatinu m	Crosuvo, tabl. powl., 20 mg	10,65	11,50	12,08	15,99
Rosuvastatinu m	Crosuvo, tabl. powl., 40 mg	20,96	22,64	23,77	29,87
Rosuvastatinu m	Ridlip, tabl. powl., 10 mg	6,18	6,67	7,00	9,30
Rosuvastatinu m	Ridlip, tabletki powlekane, 10 mg	16,10	17,39	18,26	23,61
Rosuvastatinu m	Ridlip, tabl. powl., 20 mg	12,36	13,35	14,02	17,92
Rosuvastatinu m	Ridlip, tabl. powl., 20 mg	11,15	12,04	12,64	16,71
Rosuvastatinu m	Ridlip, tabletki powlekane, 20 mg	32,20	34,78	36,52	44,79
Rosuvastatinu m	Ridlip, tabl. powl., 40 mg	21,40	23,11	24,27	30,37
Rosuvastatinu m	Ridlip, tabl. powl., 5 mg	3,09	3,34	3,51	4,71
Rosuvastatinu m	Ridlip, tabletki powlekane, 5 mg	8,05	8,69	9,12	12,51
Rosuvastatinu m	Romazic, tabl. powl., 10 mg	5,67	6,12	6,43	8,85
Rosuvastatinu m	Romazic, tabl. powl., 15 mg	8,49	9,17	9,63	13,02
Rosuvastatinu m	Romazic, tabl. powl., 20 mg	11,50	12,42	13,04	17,11
Rosuvastatinu m	Romazic, tabl. powl., 30 mg	16,99	18,35	19,27	24,62
Rosuvastatinu m	Romazic, tabl. powl., 40 mg	22,70	24,52	25,75	32,10
Rosuvastatinu m	Romazic, tabl. powl., 5 mg	2,84	3,07	3,22	4,50
Rosuvastatinu m	Rosutrox, tabl. powl., 10 mg	5,36	5,79	6,08	8,38
Rosuvastatinu m	Rosutrox, tabl. powl., 10 mg	10,68	11,53	12,11	16,01
Rosuvastatinu m	Rosutrox, tabl. powl., 20 mg	10,71	11,57	12,15	16,05

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)
Rosuvastatinu m	Rosutrox, tabl. powl., 20 mg	21,36	23,07	24,22	30,32
Rosuvastatinu m	Rosutrox, tabl. powl., 40 mg	21,42	23,13	24,29	30,39
Rosuvastatinu m	Rosutrox, tabl. powl., 40 mg	42,72	46,14	48,45	57,75
Rosuvastatinu m	Rosutrox, tabl. powl., 5 mg	2,65	2,86	3,00	4,20
Rosuvastatinu m	Rosutrox, tabl. powl., 5 mg	5,34	5,77	6,06	8,36
Rosuvastatinu m	Rosuvastatin Aurovitas, tabl. powl., 10 mg	5,27	5,69	5,97	8,27
Rosuvastatinu m	Rosuvastatin Aurovitas, tabl. powl., 20 mg	10,54	11,38	11,95	15,84
Rosuvastatinu m	Rosuvastatin Aurovitas, tabl. powl., 40 mg	21,08	22,77	23,91	30,01
Rosuvastatinu m	Rosuvastatin Aurovitas, tabl. powl., 5 mg	2,63	2,84	2,98	4,18
Rosuvastatinu m	Roswera, tabl., 10 mg	5,92	6,39	6,71	9,01
Rosuvastatinu m	Roswera, tabletki powlekane, 10 mg	17,18	18,55	19,48	24,83
Rosuvastatinu m	Roswera, tabl., 15 mg	8,88	9,59	10,07	13,27
Rosuvastatinu m	Roswera, tabl. powl., 15 mg	16,05	17,33	18,20	23,30
Rosuvastatinu m	Roswera, tabletki powlekane, 15 mg	25,77	27,83	29,22	36,06
Rosuvastatinu m	Roswera, tabl., 20 mg	11,84	12,79	13,43	17,34
Rosuvastatinu m	Roswera, tabletki powlekane, 20 mg	34,36	37,11	38,97	47,25
Rosuvastatinu m	Roswera, tabl., 30 mg	17,77	19,19	20,15	25,25
Rosuvastatinu m	Roswera, tabl. powl., 30 mg	32,10	34,67	36,40	44,30
Rosuvastatinu m	Roswera, tabletki powlekane, 30 mg	51,54	55,66	58,44	68,72
Rosuvastatinu m	Roswera, tabl., 40 mg	23,69	25,59	26,87	32,97
Rosuvastatinu m	Roswera, tabletki powlekane, 40 mg	68,72	74,22	77,93	90,14
Rosuvastatinu m	Roswera, tabl., 5 mg	2,96	3,20	3,36	4,56

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)
Rosuvastatinu m	Roswera, tabletki powlekane, 5 mg	8,59	9,28	9,74	13,13
Rosuvastatinu m	Suvaradio, tabl. powl., 10 mg	5,34	5,77	6,06	8,36
Rosuvastatinu m	Suvaradio, tabletki powlekane, 10 mg	15,38	16,61	17,44	22,54
Rosuvastatinu m	Suvaradio, tabl. powl., 20 mg	10,68	11,53	12,11	16,01
Rosuvastatinu m	Suvaradio, tabletki powlekane, 20 mg	30,77	33,23	34,89	42,79
Rosuvastatinu m	Suvaradio, tabletki powlekane, 40 mg	21,15	22,84	23,98	30,08
Rosuvastatinu m	Suvaradio, tabletki powlekane, 40 mg	61,55	66,47	69,79	81,48
Rosuvastatinu m	Suvaradio, tabl. powl., 5 mg	2,64	2,85	2,99	4,19
Rosuvastatinu m	Zahron, tabl. powl., 10 mg	5,28	5,70	5,99	8,29
Rosuvastatinu m	Zahron, tabl. powl., 10 mg	10,60	11,45	12,02	15,92
Rosuvastatinu m	Zahron, tabl. powl., 15 mg	7,95	8,59	9,02	12,22
Rosuvastatinu m	Zahron, tabl. powl., 15 mg	15,89	17,16	18,02	23,13
Rosuvastatinu m	Zahron, tabl. powl., 20 mg	11,90	12,85	13,49	17,39
Rosuvastatinu m	Zahron, tabl. powl., 20 mg	21,00	22,68	23,81	29,91
Rosuvastatinu m	Zahron, tabl. powl., 30 mg	15,89	17,16	18,02	23,13
Rosuvastatinu m	Zahron, tabl. powl., 30 mg	31,79	34,33	36,05	43,95
Rosuvastatinu m	Zahron, tabl. powl., 40 mg	21,00	22,68	23,81	29,91
Rosuvastatinu m	Zahron, tabl. powl., 40 mg	42,00	45,36	47,63	56,93
Rosuvastatinu m	Zahron, tabl. powl., 5 mg	2,63	2,84	2,98	4,18
Rosuvastatinu m	Zahron, tabl. powl., 5 mg	5,28	5,70	5,99	8,29
Rosuvastatinu m	Zaranta, tabl. powl., 10 mg	5,65	6,10	6,41	8,72
Rosuvastatinu m	Zaranta, tabl. powl., 15 mg	15,85	17,12	17,98	23,08

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powl., 15 mg	25,38	27,41	28,78	35,62
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powl., 20 mg	11,30	12,20	12,81	16,71
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powl., 30 mg	31,70	34,24	35,95	43,85
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powl., 30 mg	50,76	54,82	57,56	67,84
Rosuvastatinum	Zaranta, tabletki powlekane, 40 mg	21,00	22,68	23,81	29,91
Simvastatinum	Apo-Simva 10, tabl. powl., 10 mg	5,50	5,94	6,24	7,10
Simvastatinum	Apo-Simva 20, tabl. powl., 20 mg	10,00	10,80	11,34	13,05
Simvastatinum	Apo-Simva 40, tabl. powl., 40 mg	16,50	17,82	18,71	21,78
Simvastatinum	Simcovas, tabl. powl., 20 mg	5,60	6,05	6,35	7,95
Simvastatinum	Simcovas, tabl. powl., 40 mg	11,20	12,10	12,71	15,61
Simvastatinum	Simratio 10, tabl. powl., 10 mg	4,90	5,29	5,55	6,35
Simvastatinum	Simratio 20, tabl. powl., 20 mg	9,60	10,37	10,89	12,49
Simvastatinum	Simratio 40, tabl. powl., 40 mg	19,30	20,84	21,88	24,78
Simvastatinum	Simvacard 10, tabl. powl., 10 mg	4,31	4,65	4,88	5,68
Simvastatinum	Simvacard 20, tabl. powl., 20 mg	8,10	8,75	9,19	10,79
Simvastatinum	Simvacard 40, tabl. powl., 40 mg	16,20	17,50	18,38	21,28
Simvastatinum	Simvachol, tabl. powl., 10 mg	3,20	3,46	3,63	4,43
Simvastatinum	Simvachol, tabl. powl., 20 mg	6,40	6,91	7,26	8,86
Simvastatinum	Simvachol, tabl. powl., 40 mg	12,80	13,82	14,51	17,42
Simvastatinum	Simvagen 20, tabl. powl., 20 mg	4,66	5,03	5,28	6,88
Simvastatinum	Simvagen 40, tabl. powl., 40 mg	9,32	10,07	10,57	13,47
Simvastatinum	SimvaHEXAL 10, tabl. powl., 10 mg	5,15	5,56	5,84	6,70
Simvastatinum	SimvaHEXAL 20, tabl. powl., 20 mg	10,30	11,12	11,68	13,38
Simvastatinum	SimvaHEXAL 40, tabl. powl., 40 mg	18,30	19,76	20,75	23,82
Simvastatinum	Simvastatin Aurovitas, tabl. powl., 20 mg	1,80	1,94	2,04	3,64
Simvastatinum	Simvastatin Aurovitas, tabl. powl., 40 mg	3,60	3,89	4,08	6,98
Simvastatinum	Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 10 mg	2,45	2,65	2,78	3,58
Simvastatinum	Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 20 mg	3,69	3,99	4,19	5,79
Simvastatinum	Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 20 mg	3,95	4,27	4,48	6,19

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)
Simvastatinum	Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 40 mg	7,37	7,96	8,36	11,26
Simvastatinum	Simvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	3,87	4,18	4,39	5,98
Simvastatinum	Simvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg	7,37	7,96	8,36	11,26
Simvastatinum	Simvasterol, tabl. powl., 10 mg	5,50	5,94	6,24	7,04
Simvastatinum	Simvasterol, tabl. powl., 20 mg	10,92	11,79	12,38	13,98
Simvastatinum	Simvasterol, tabl. powl., 40 mg	20,40	22,03	23,13	26,03
Simvastatinum	Vasilip, tabl. powl., 10 mg	4,70	5,08	5,33	6,14
Simvastatinum	Vasilip, tabl. powl., 20 mg	9,98	10,78	11,32	12,92
Simvastatinum	Vasilip, tabl. powl., 40 mg	16,00	17,28	18,14	21,04
Simvastatinum	Vastan, tabl. powl., 10 mg	4,44	4,80	5,04	5,84
Simvastatinum	Vastan, tabl. powl., 20 mg	9,36	10,11	10,62	12,22
Simvastatinum	Ximve, tabl. powl., 10 mg	5,23	5,65	5,93	6,79
Simvastatinum	Ximve, tabl. powl., 20 mg	9,73	10,51	11,04	12,64
Simvastatinum	Ximve, tabl. powl., 20 mg	10,43	11,26	11,82	13,53
Simvastatinum	Ximve, tabl. powl., 40 mg	17,58	18,99	19,94	23,01
Simvastatinum	Zocor 10, tabl. powl., 10 mg	5,00	5,40	5,67	6,47
Simvastatinum	Zocor 20, tabl. powl., 20 mg	9,99	10,79	11,33	12,93
Simvastatinum	Zocor 40, tabl. powl., 40 mg	19,98	21,58	22,66	25,56
Lovastatinum	Liprox, tabl., 20 mg	11,65	12,58	13,21	14,27
Lovastatinum	Lovasterol, tabl., 20 mg	12,00	12,96	13,61	14,67
Ezetimibum	Esetin, tabletki, 10 mg	17,00	18,36	19,28	22,82
Ezetimibum	Etibax, tabl., 10 mg	8,35	9,02	9,47	12,83
Ezetimibum	Etibax, tabl., 10 mg	26,84	28,99	30,44	37,54
Ezetimibum	Ezehron, tabl., 10 mg	14,42	15,57	16,35	19,71
Ezetimibum	Ezen, tabl., 10 mg	14,40	15,55	16,33	19,69
Ezetimibum	Ezetimibe Genoptim, tabl., 10 mg	8,34	9,01	9,46	12,82
Ezetimibum	Ezoleta, tabl., 10 mg	9,00	9,72	10,21	13,75
Ezetimibum	Ezolip, tabl., 10 mg	20,40	22,03	23,13	26,67
Ezetimibum	Lipegis, tabletki, 10 mg	16,95	18,31	19,23	22,77
Ezetimibum + Atorvastatinum	Mizetam, tabl., 10+10 mg	18,90	20,41	21,43	24,97
Ezetimibum + Atorvastatinum	Mizetam, tabl., 10+20 mg	18,90	20,41	21,43	24,97
Ezetimibum + Atorvastatinum	Mizetam, tabl., 10+40 mg	18,90	20,41	21,43	24,97

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Coroswera, tabl. powl., 10 + 10 mg	17,93	19,36	20,33	23,87
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Coroswera, tabl. powl., 20 + 10 mg	17,93	19,36	20,33	23,87
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Ezehron Duo, tabl., 10 + 10 mg	18,40	19,87	20,86	24,21
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Ezehron Duo, tabl., 10 + 10 mg	36,80	39,74	41,73	47,04
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Ezehron Duo, tabletki, 20 + 10 mg	18,40	19,87	20,86	24,21
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Ezehron Duo, tabletki, 20 + 10 mg	36,80	39,74	41,73	47,04
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Ezehron Duo, tabl., 5 + 10 mg	18,40	19,87	20,86	24,21
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Ezehron Duo, tabl., 5 + 10 mg	36,80	39,74	41,73	47,04
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Rozesta, tabl., 10 + 10 mg	17,50	18,90	19,85	23,39
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Rozesta, tabl., 20 + 10 mg	17,50	18,90	19,85	23,39
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Rozesta, tabl., 5 + 10 mg	17,50	18,90	19,85	23,39
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Suwardio Plus, tabl., 10 + 10 mg	17,93	19,36	20,33	23,87
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Suwardio Plus, tabl., 10 + 10 mg	35,86	38,73	40,67	46,23
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Suwardio Plus, tabl., 20 + 10 mg	17,93	19,36	20,33	23,87
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Suwardio Plus, tabl., 20 + 10 mg	35,86	38,73	40,67	46,23
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Suwardio Plus, tabl., 5 + 10 mg	17,93	19,36	20,33	23,87
Rosuvastatinu m + Ezetimibum	Suwardio Plus, tabl., 5 + 10 mg	35,86	38,73	40,67	46,23

17. Spis tabel

Tabela 1. Wyjściowy poziom LDL-C użyty w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości	26
Tabela 2. Zmniejszenie ryzyka MACE niezakończony zgonem oraz ryzyka zgonu pod wpływem zmniejszenia poziomu LDL-C o 1 mmol/l	28
Tabela 3. Zmniejszenie ryzyka zgonu spowodowanego zdarzeniem sercowo-naczyniowym pod wpływem zmniejszenia poziomu LDL-C o 1 mmol/l	28
Tabela 4. Współczynniki linearyzacji krzywej przeżycia pacjentów leczonych statynami w badaniu <i>Raal 2011</i>	29
Tabela 5. Ryzyko zgonu niezwiązanego ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym dla Południowej Afryki	30
Tabela 6. Współczynniki linearyzacji krzywej przeżycia bez MACE pacjentów leczonych statynami w badaniu <i>Raal 2011</i>	33
Tabela 7. Rozkład hospitalizacji pacjentów z różnymi MACE w badaniu <i>Raal 2011</i>	35
Tabela 8. Rozkład częstości stosowania LDL-aferezy wśród pacjentów z badania <i>Cuchel 2013</i>	38
Tabela 9. Rozkład częstości stosowania LDL-aferezy wśród pacjentów z badania <i>D'Erasmus 2017</i> testowana w analizie wrażliwości	39
Tabela 10. Rozkłady częstości stosowania LDL-aferezy analizowane w czterech scenariuszach analizy wrażliwości	40
Tabela 11. Zmniejszenie średniego poziomu LDL-C wśród pacjentów z badania <i>Cuchel 2013</i>	41
Tabela 12. Mnożniki wartości jakości życia wyznaczone w oparciu o publikacje <i>Ara 2010</i> i <i>Safley 2007</i> dla stanów uwzględnionych modelu	46
Tabela 13. Zmniejszenie wartości jakości życia związane ze stosowaniem LDL-aferezy uwzględnione w analizie	47

Tabela 14. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	51
Tabela 15. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	54
Tabela 16. Ceny wnioskowanej technologii	55
Tabela 17. Koszty statyn w przeliczeniu na dobę uwzględnione w niniejszej analizie.....	56
Tabela 18. Koszty leków w przeliczeniu na dobę uwzględnione w niniejszej analizie	57
Tabela 19. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)	58
Tabela 20. Świadczenia związane z zabiegiem LDL-afereza.....	59
Tabela 21. Grupy, w ramach których rozliczono hospitalizacje dotyczące zawału mięśnia sercowego	61
Tabela 22. Koszty dobowe rehabilitacji kardiologicznych.....	63
Tabela 23. Średni koszt rehabilitacji po zawale mięśnia sercowego	63
Tabela 24. Średni koszt dodatkowych hospitalizacji w roku po zawale mięśnia sercowego..	65
Tabela 25. Średni koszt dodatkowych hospitalizacji w kolejnym roku po zawale mięśnia sercowego	66
Tabela 26. Grupy, w ramach których rozliczono hospitalizacje dotyczące udaru mózgu.....	67
Tabela 27. Koszty dobowe rehabilitacji neurologicznych i ogólnoustrojowych	68
Tabela 28. Średni koszt rehabilitacji dobowy i w ciągu roku po zawale mięśnia sercowego	69
Tabela 29. Średni koszt rehabilitacji w 1. roku od udaru mózgu na 1 pacjenta	69
Tabela 30. Średnia liczba dni rehabilitacji dla pacjenta po udarze mózgu	71
Tabela 31. Średni koszt rehabilitacji dla pacjenta po udarze mózgu testowany w analizie wrażliwości	72

Tabela 32. Koszty dodatkowych hospitalizacji w ciągu roku od wystąpienia udaru mózgu ...	74
Tabela 33. Grupy, w ramach których rozliczono rewaskularyzację	75
Tabela 34. Podsumowanie kosztów zdarzeń sercowo naczyniowych w ramach analizy podstawowej.....	76
Tabela 35. Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych dla rozpatrywanego okresu.....	77
Tabela 36. Koszty leczenia po zawale mięśnia sercowego oraz koszty leczenia po udarze mózgu rozpatrywane w analizie wrażliwości na podstawie analizy ekonomicznej <i>Alirokumab (Praluent®) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej</i>	77
Tabela 37. Koszty leczenia po udarze mózgu rozpatrywane w analizie wrażliwości na podstawie publikacji <i>Skibicka 2010</i>	78
Tabela 38. Koszty hospitalizacji zakończonej zgonem z powodu zdarzenia CV rozpatrywane w analizie wrażliwości.....	78
Tabela 39. Koszty leków stosowanych w przeciwdziałaniu zdarzeń niepożądanych.....	79
Tabela 40. Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych dla rozpatrywanego okresu.....	80
Tabela 41. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie wrażliwości...	80
Tabela 42. Zabiegi w ramach kwalifikacji do programu lekowego oraz diagnostyki i monitorowania chorych leczonych lomitapidem	81
Tabela 43. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego oraz diagnostyki i monitorowania chorych leczonych lomitapidem w 1. roku oraz w kolejnych latach.....	83
Tabela 44. Dane do oszacowania kosztów kwalifikacji chorych do programu lekowego	84
Tabela 45. Zabiegi dotyczące kwalifikacji do leczenia oraz diagnostyki i monitorowania chorych leczonych w ramieniu SoC	85
Tabela 46. Koszt kwalifikacji do leczenia oraz roczny koszt diagnostyki i monitorowania chorych leczonych w ramieniu SoC	86

Tabela 47. Podsumowanie kosztów kwalifikacji do leczenia oraz diagnostyki i monitorowania chorych.....	86
Tabela 48. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	87
Tabela 49. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	99
Tabela 50. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku	100
Tabela 51. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem.....	101
Tabela 52. Wyniki analizy CUR	102
Tabela 53. Poziom i zmniejszenie poziomu LDL-C testowane w analizie scenariuszy.....	103
Tabela 54. Wyniki analizy CEA oraz CUR (analiza scenariuszy z perspektywy płatnika publicznego)	103
Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania LOM vs SoC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy, w perspektywie płatnika publicznego	105
Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania LOM vs SoC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy, w perspektywie wspólnej	109
Tabela 57. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości, w perspektywie płatnika publicznego	115
Tabela 58. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości, w perspektywie płatnika publicznego	117
Tabela 59. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości, w perspektywie wspólnej.....	117

Tabela 60. Wyniki walidacji wewnętrznej (w perspektywie płatnika publicznego).....	122
Tabela 61. Poziomy TC dla wybranych grup pacjentów z badania <i>Thompson 2018</i>	124
Tabela 62. Porównanie poziomów TC i poziomów LDL-C dla wybranych grup pacjentów z badania <i>Thompson 2018</i> i <i>Cuchel 2013</i>	124
Tabela 63. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	133
Tabela 64. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	137
Tabela 65. Charakterystyka pacjentów w badaniu <i>Lenzen 2006</i>	139
Tabela 66. Charakterystyka pacjentów w badaniu <i>Stolker 2010</i>	140
Tabela 67. Charakterystyka pacjentów w badaniu <i>Seidl 2016</i>	143
Tabela 68. Charakterystyka pacjentów w badaniu <i>Dávalos 2017</i>	144
Tabela 69. Zmiana jakości życia w badaniu <i>Briggs 2017</i>	144
Tabela 70. Charakterystyka pacjentów w badaniu <i>Djerf 2018</i>	145
Tabela 71. Charakterystyka pacjentów w badaniu <i>Yeoh 2019</i>	146
Tabela 72. Charakterystyka pacjentów w badaniu <i>Groeneveld 2019</i>	147
Tabela 73. Charakterystyka pacjentów w badaniu <i>Reverté-Villarroya 2020</i>	148
Tabela 74. Charakterystyka pacjentów w badaniu <i>Sheikhgholami 2021</i>	149
Tabela 75. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych dla udaru mózgu.	150
Tabela 76. Wartości jakości życia dla stanu <i>Udar mózgu < 12 miesięcy</i> odnalezione w przeglądzie systematycznym	153

Tabela 77. Wartości jakości życia dla stanu <i>Udar mózgu > 12 miesięcy</i> odnalezione w przeglądzie systematycznym.....	154
Tabela 78. Wartości mnożników jakości życia dla udaru mózgu testowane w analizie wrażliwości	155
Tabela 79. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych dla rewaskularyzacji	155
Tabela 80. Wartości jakości życia dla stanu <i>Rewaskularyzacja < 12 miesięcy</i> odnalezione w przeglądzie systematycznym	157
Tabela 81. Wartości jakości życia dla stanu <i>Rewaskularyzacja > 12 miesięcy</i> odnalezione w przeglądzie systematycznym	158
Tabela 82. Wartości mnożników jakości życia dla rewaskularyzacji testowane w analizie wrażliwości	158
Tabela 83. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych dla zawału mięśnia sercowego.....	159
Tabela 84. Wartości jakości życia dla stanu <i>Zawał mięśnia sercowego < 12 miesięcy</i> odnalezione w przeglądzie systematycznym	161
Tabela 85. Wartości jakości życia dla stanu <i>Zawał mięśnia sercowego > 12 miesięcy</i> odnalezione w przeglądzie systematycznym	161
Tabela 86. Wartości mnożników jakości życia dla zawału mięśnia sercowego testowane w analizie wrażliwości	162
Tabela 87. Wartości jakości życia testowane w scenariuszu I analizy wrażliwości – wariant minimalnej jakości życia dla stanów po MACE.....	162
Tabela 88. Wartości jakości życia testowane w scenariuszu II analizy wrażliwości - wariant maksymalnej jakości życia dla stanów po MACE.....	163
Tabela 89. Wartości jakości życia testowane w scenariuszu III analizy wrażliwości.....	164

Tabela 90. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	165
Tabela 91. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	169
Tabela 92. Ceny komparatorów zgodne z <i>Wykazem leków refundowanych</i>	173

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	24
Rysunek 2. Linearyzacja krzywej przeżycia pacjentów leczonych statynami w badaniu <i>Raal 2011</i>	30
Rysunek 3. Krzywe przeżycia pacjentów leczonych statynami w badaniu <i>Raal 2011</i> Krzywa przeżycia dla wszystkich zgonów oraz osobno dla zgonów spowodowanych i niespowodowanych zdarzeniami CV.....	32
Rysunek 4. Krzywa przeżycia w ramionach LOM i SoC dla zgonów niespowodowanych zdarzeniami CV bazująca na redukcji LDL-C z badania <i>Cuchel 2013</i>	33
Rysunek 5. Linearyzacja krzywej przeżycia bez MACE pacjentów leczonych statynami w badaniu <i>Raal 2011</i>	34
Rysunek 6. Przeżycie bez MACE w ramieniu LOM i SoC bazujące na redukcji LDL-C z badania <i>Cuchel 2013</i>	35
Rysunek 7. Prawdopodobieństwo przeżycia niezwiązane ze zdarzeniami CV na podstawie danych GUS na rok 2020	37
Rysunek 8. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości, w perspektywie płatnika publicznego	118
Rysunek 9. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości, w perspektywie wspólnej	119
Rysunek 10. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora, w perspektywie płatnika publicznego	120
Rysunek 11. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora, w perspektywie wspólnej.....	120
Rysunek 12. Przeżycie całkowite dla modelowania na podstawie badania <i>Cuchel 2013</i> oraz wyników badania <i>Thompson 2018</i>	125

Rysunek 13. Czas do pierwszego MACE dla modelowania na podstawie badania <i>Cuchel 2013</i> oraz wyników badania <i>Thompson 2018</i>	126
Rysunek 14. Czas do zgonu z powodu zdarzenia CV dla modelowania na podstawie badania <i>Cuchel 2013</i> oraz wyników badania <i>Thompson 2018</i>	126
Rysunek 15. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	134
Rysunek 16. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	138
Rysunek 17. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	167

19. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Alirokumab (Praluent®) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej	Analiza ekonomiczna Alirokumab (Praluent®) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej; grudzień 2017
Analiza kliniczna	██████████, Lojuxta® (lomitapid) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, <i>Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2022
Analiza problemu decyzyjnego	██████████, Lojuxta® (lomitapid) w leczeniu dorosłych chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, <i>Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2022
Ara 2010	Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. <i>Value Health</i> . 2010 Aug;13(5):509-18. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20230546.
Bosch 2000	Bosch JL, Hunink MG. Comparison of the Health Utilities Index Mark 3 (HUI3) and the EuroQol EQ-5D in patients treated for intermittent claudication. <i>Qual Life Res</i> . 2000;9(6):591-601. doi: 10.1023/a:1008929129537. PMID: 11236850.
Bradshaw 2010	Bradshaw D., et al, 2010. Cause of death statistics for South Africa: Challenges and possibilities for improvement.
Briggs 2017	Briggs AH, Bhatt DL, Scirica BM, Raz I, Johnston KM, Szabo SM, Bergenheim K, Mukherjee J, Hirshberg B, Mosenzon O. Health-related quality-of-life implications of cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes mellitus: A subanalysis from the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 2017 Aug;130:24-33. doi: 10.1016/j.diabres.2016.12.019. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28554140.
ChPL Atorvastatin Aurovitas®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Atorvastatin Aurovitas®
ChPL Coroswera®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Coroswera®
ChPL Crosuvo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Crosuvo®
ChPL Esetin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Esetin®
ChPL Lojuxta®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lojuxta®
ChPL Loperamid®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Loperamid®
ChPL Lovasterol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lovasterol®
ChPL Simvastatin Bluefish®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simvastatin Bluefish®
ChPL Torecan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Torecan®
Cuchel 2013	Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, Avena MR, Sirtori CR, Shah PK, Gaudet D, Stefanutti C, Vigna GB, Du Plessis AM, Propert KJ, Sasiela WJ, Bloedon LT, Rader DJ; Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. <i>Lancet</i> . 2013 Jan 5;381(9860):40-6. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61731-0. Epub 2012 Nov 2. PMID: 23122768; PMCID: PMC4587657.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
D'Erasmus 2017	D'Erasmus L, Cefalù AB, Noto D, Giammanco A, Averna M, Pintus P, Medde P, Vigna GB, Sirtori C, Calabresi L, Pavanello C, Bucci M, Sabbà C, Suppressa P, Natale F, Calabrò P, Sampietro T, Bigazzi F, Sbrana F, Bonomo K, Sileo F, Arca M. Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. <i>Adv Ther.</i> 2017 May;34(5):1200-1210. doi: 10.1007/s12325-017-0531-x. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28432645.
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN
Darlington 2007	Darlington AS, Dippel DW, Ribbers GM, van Balen R, Passchier J, Busschbach JJ. Coping strategies as determinants of quality of life in stroke patients: a longitudinal study. <i>Cerebrovasc Dis.</i> 2007;23(5-6):401-7. doi: 10.1159/000101463. Epub 2007 Apr 2. PMID: 17406109.
Dávalos 2017	Dávalos A, Cobo E, Molina CA, Chamorro A, de Miquel MA, Román LS, Serena J, López-Cancio E, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Rubiera M, Gomis M, Renú A, Lara B, Martí-Fàbregas J, Jankowitz B, Cerdà N, Jovin TG; REVASCAT Trial Investigators. Safety and efficacy of thrombectomy in acute ischaemic stroke (REVASCAT): 1-year follow-up of a randomised open-label trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2017 May;16(5):369-376. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30047-9. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28318984.
D'Erasmus 2021a	D' Erasmus L., Gallo A., Baldassare Cefalu A., et al, Long-term efficacy of lipoprotein apheresis and lomitapide in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): a cross-national retrospective survey, <i>Orphanet J Rare Dis</i> (2021) 16:381
D'Erasmus 2021b	D'Erasmus L., Stewart K., Baldassare Cefalu A., et al, Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia: the pan-European retrospective observational study; <i>European Journal of Preventive Cardiology</i> , https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab229
Devine 2016	Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Yanez ND, Edwards TC, Patrick DL, Armstrong CA, Devlin A, Symons RG, Meissner MH, Derrick EL, Lavalley DC, Kessler LG, Flum DR; Comparative Effectiveness Research Translation Network (CERTAIN) Collaborative. Effectiveness of a Medical vs Revascularization Intervention for Intermittent Leg Claudication Based on Patient-Reported Outcomes. <i>JAMA Surg.</i> 2016 Oct 19;151(10):e162024. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2024. Epub 2016 Oct 19. Erratum in: <i>JAMA Surg.</i> 2016 Oct 1;151(10):992. PMID: 27760274.
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7)
Djerf 2018	Djerf H, Falkenberg M, Jivegård L, Lindgren H, Svensson M, Nordanstig J. Cost-effectiveness of revascularization in patients with intermittent claudication. <i>Br J Surg.</i> 2018 Dec;105(13):1742-1748. doi: 10.1002/bjs.10992. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30357819.
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
Gierlotka 2018	Gierlotka M, Labuz-Roszak B, Wojtyniak B, Lasek-Bal A, Zdrojewski T, Adamczyk-Sowa M, Chwojncki K, Skrzypek M, Ciesla D, Gasior M. Early and One-Year Outcomes of Acute Stroke in the Industrial Region of Poland During the Decade 2006-2015: The Silesian Stroke Registry. <i>Neuroepidemiology.</i> 2018;50(3-4):183-194. doi: 10.1159/000487324. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29587253.
Gillard 2015	Gillard PJ, Sucharew H, Kleindorfer D, et al. The negative impact of spasticity on the health-related quality of life of stroke survivors: a longitudinal cohort study. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2015;13:159. Published 2015 Sep 29. doi:10.1186/s12955-015-0340-3

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Groeneveld 2019	Groeneveld IF, Goossens PH, van Meijeren-Pont W, Arwert HJ, Meesters JJJ, Rambaran Mishre AD, Van Vree F, Vliet Vlieland TPM; SCORE-study group. Value-Based Stroke Rehabilitation: Feasibility and Results of Patient-Reported Outcome Measures in the First Year After Stroke. <i>J Stroke Cerebrovasc Dis.</i> 2019 Feb;28(2):499-512. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.033. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30503680.
Im 2020	Im HW, Kim WS, Kim S, Paik NJ. Prevalence of Worsening Problems Using Post-Stroke Checklist and Associations with Quality of Life in Patients with Stroke. <i>J Stroke Cerebrovasc Dis.</i> 2020 Dec;29(12):105406. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105406. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33254377.
Labberton 2020	Labberton AS, Augestad LA, Thommessen B, Barra M. The association of stroke severity with health-related quality of life in survivors of acute cerebrovascular disease and their informal caregivers during the first year post stroke: a survey study. <i>Qual Life Res.</i> 2020 Oct;29(10):2679-2693. doi: 10.1007/s11136-020-02516-3. Epub 2020 May 9. PMID: 32388786; PMCID: PMC7561590.
Leipold 2017	Leipold R, et al. 2017. The effect of lomitapide on cardiovascular outcome measures in homozygous familial hypercholesterolemia; a modelling analysis. <i>European Journal of Preventative Cardiology.</i> 2017 Nov;24(17):1843-1850.
Lenzen 2006	Lenzen M, Scholte op Reimer W, Norekvál TM, De Geest S, Fridlund B, Heikkilä J, Jaarsma T, Mårtensson J, Moons P, Smith K, Stewart S, Strömberg A, Thompson DR, Wijns W. Pharmacological treatment and perceived health status during 1-year follow up in patients diagnosed with coronary artery disease, but ineligible for revascularization. Results from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization. <i>Eur J Cardiovasc Nurs.</i> 2006 Jun;5(2):115-21. doi: 10.1016/j.ejcnurse.2006.01.003. Epub 2006 Mar 10. PMID: 16530486.
Liu 2018	Liu G, Cui C, Yin M, Ye K, Liu X, Qin J, Shi H, Huang X, Lu M, Lu X, Li W, Jiang M. Staged endovascular repair of critical limb ischemia in high risk patients: the procedural and clinical outcomes. <i>Int Angiol.</i> 2018 Feb;37(1):52-58. doi: 10.23736/S0392-9590.17.03840-8. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28884985.
Luengo-Fernandez 2013	Luengo-Fernandez R, Gray AM, Bull L, Welch S, Cuthbertson F, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Quality of life after TIA and stroke: ten-year results of the Oxford Vascular Study. <i>Neurology.</i> 2013 Oct 29;81(18):1588-95. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a9f45f. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24107865; PMCID: PMC3806919.
Łanda 2009	Łanda K., <i>Pricing, Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka</i> , Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, str. 244-258
Ługowska 2012	Ługowska, I., Szkutecka-Debek, M., Sozańska-Solak, A., Ziobro, M., Wysocki, P., Barszcz, E., ... Niewada, M. (2012). EPIDEMIOLOGY, TREATMENT PATTERNS AND COSTS IN PATIENTS WITH STAGE III/IV MELANOMA. <i>Value in Health</i> , 15(4), A215. http://doi.org/10.1016/j.jval.2012.03.1162
Mar 2015	Mar J, Masjuan J, Oliva-Moreno J, Gonzalez-Rojas N, Becerra V, Casado MÁ, Torres C, Yebenes M, Quintana M, Alvarez-Sabín J; CONOCES Investigators Group. Outcomes measured by mortality rates, quality of life and degree of autonomy in the first year in stroke units in Spain. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2015 Mar 17;13:36. doi: 10.1186/s12955-015-0230-8. PMID: 25889480; PMCID: PMC4391532.
Markou 2011	Markou AL, de Jager MJ, Noyez L. The impact of coronary artery disease on the quality of life of patients undergoing aortic valve replacement. <i>Interact Cardiovasc Thorac Surg.</i> 2011 Aug;13(2):128-32. doi: 10.1510/icvts.2011.269209. Epub 2011 May 17. PMID: 21586477.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Munyombwe 2020	Munyombwe T, Hall M, Dondo TB, Alabas OA, Gerard O, West RM, Pujades-Rodriguez M, Hall A, Gale CP. Quality of life trajectories in survivors of acute myocardial infarction: a national longitudinal study. <i>Heart</i> . 2020 Jan;106(1):33-39. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315510. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31699696.
Munyombwe 2021	Munyombwe, T., Dondo, T.B., Aktaa, S. et al. Association of multimorbidity and changes in health-related quality of life following myocardial infarction: a UK multicentre longitudinal patient-reported outcomes study. <i>BMC Med</i> 19, 227 (2021). doi: 10.1186/s12916-021-02098-y
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019
Opara 2012	Opara JA, Langhorne P, Larsen T, Mehlich K, Szczygiel J. Facilities of early rehabilitation after stroke in Poland 2010. <i>Int J Rehabil Res</i> . 2012 Dec;35(4):367-71. doi: 10.1097/MRR.0b013e328357141b. PMID: 22868945.
Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego	Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego; AOTMiT 29.04.2016 Raport Nr: AOTMiT-WT-553-13/2015
Oranta 2011	Oranta O, Luutonen S, Salokangas RK, Vahlberg T, Leino-Kilpi H. The effects of interpersonal counselling on health-related quality of life after myocardial infarction. <i>J Clin Nurs</i> . 2011 Dec;20(23-24):3373-82. doi: 10.1111/j.1365-2702.2011.03798.x. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21812847.
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Petersohn 2019	Petersohn, S., Ramaekers, B.L.T., Olie, R.H. et al. Comparison of three generic quality-of-life metrics in peripheral arterial disease patients undergoing conservative and invasive treatments. <i>Qual Life Res</i> 28, 2257–2279 (2019). doi: 10.1007/s11136-019-02166-0
Pockett 2018	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. <i>J Med Econ</i> . 2018 Jun;21(6):616-621. doi: 10.1080/13696998.2018.1454453. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29557218.
Program lekowy	Wnioskowany program lekowy „Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych” (ICD-10 E 78.01)
Raal 2011	Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. <i>Circulation</i> . 2011 Nov 15;124(20):2202-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.042523. Epub 2011 Oct 10. PMID: 21986285.
Reverté-Villarroya 2020	Reverté-Villarroya S, Dávalos A, Font-Mayolas S, Berenguer-Poblet M, Sauras-Colón E, López-Pablo C, Sanjuan-Menéndez E, Muñoz-Narbona L, Suñer-Soler R. Coping Strategies, Quality of Life, and Neurological Outcome in Patients Treated with Mechanical Thrombectomy after an Acute Ischemic Stroke. <i>Int J Environ Res Public Health</i> . 2020 Aug 19;17(17):6014. doi: 10.3390/ijerph17176014. PMID: 32824892; PMCID: PMC7503747.
Roberts 2014	Roberts J, et al. Quality of life impact of mental health conditions in England: results from the adult psychiatric morbidity surveys. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> . 2014; 12:6.
Rosada 2016	Rosada A et al. 2016. Quality of life in patients treated with lipoprotein apheresis <i>Journal of Clinical Lipidology</i> Volume 10(2): 323-329.e6

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Safley 2007	Safley DM, House JA, Laster SB, Daniel WC, Spertus JA, Marso SP. Quantifying improvement in symptoms, functioning, and quality of life after peripheral endovascular revascularization. <i>Circulation</i> . 2007 Feb 6;115(5):569-75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.643346. Epub 2007 Jan 22. PMID: 17242281.
Sánchez-Hernández 2016	Sánchez-Hernández RM, et al. 2016. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain: Prevalence and Phenotype-Genotype Relationship. <i>Circ Cardiovasc Genet</i> . 9(6):504-510
Seidl 2016	Seidl H, Hunger M, Meisinger C, Kirchberger I, Kuch B, Leidl R, Holle R. 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. <i>Value Health</i> . 2017 Mar;20(3):441-450. doi: 10.1016/j.jval.2016.10.001. Epub 2016 Dec 1. PMID: 28292489.
Sheikhgholami 2021	Sheikhgholami S, Ebadifardazar F, Rezapoor A, Tajdini M, Salarifar M. Social and Economic Costs and Health-Related Quality of Life in Patients With Acute Coronary Syndrome. <i>Value Health Reg Issues</i> . 2021 May;24:123-129. doi: 10.1016/j.vhri.2020.11.002. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33571726.
Sjouke 2014	Sjouke B et al. 2014. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype–phenotype relationship, and clinical outcome. <i>European Heart Journal</i> doi:10.1093/eurheartj/ehu058
Skibicka 2010	Skibicka I, Niewada M, Skowrońska M, Członkowska A, Członkowski A. Care for patients after stroke. Results of a two-year prospective observational study from Mazowieckie province in Poland <i>Neurol Neurochir Pol</i> 2010;44(3):231-237 doi: 10.1016/S0028-3843(14)60036-0
Stasiewski 2015	Stasiewski E, Christoph M, Christoph A, Bittner A, Weidner K, Julius U. Mental symptoms and quality of life in lipoprotein apheresis patients in comparison to hemodialysis patients, platelet donors and normal population. <i>Atheroscler Suppl</i> . 2015 May;18:233-40. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.035. PMID: 25936331.
Statystyki NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms (data dostępu: 21.12.2021 r.)
Stolker 2010	Stolker JM, Mahoney EM, Safley DM, Pomposelli FB Jr, Yadav JS, Cohen DJ; SAPPHERE Investigators. Health-related quality of life following carotid stenting versus endarterectomy: results from the SAPPHERE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) trial. <i>JACC Cardiovasc Interv</i> . 2010 May;3(5):515-23. doi: 10.1016/j.jcin.2010.02.009. PMID: 20488408.
Tablice trwania życia na rok 2020	Trwanie życia – tablice, https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html (data dostępu: 21.12.2021 r.)
Thompson 2015	Thompson GR. Managing homozygous familial hypercholesterolaemia from cradle to grave. <i>Atheroscler Suppl</i> . 2015 May;18:16-20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.002. PMID: 25936299.
Thompson 2018	Thompson GR, et al. 2018 Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol <i>Eur Heart J</i> ehx317.DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx317

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Underberg 2020	Underberg JA, Cannon CP, Larrey D, Makris L, Blom D, Phillips H. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). <i>J Clin Lipidol.</i> 2020 Nov-Dec;14(6):807-817. doi: 10.1016/j.jacl.2020.08.006. Epub 2020 Aug 19. PMID: 33023859.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
van Eeden 2015	van Eeden M, van Heugten C, van Mastrigt GA, van Mierlo M, Visser-Meily JM, Evers SM. The burden of stroke in the Netherlands: estimating quality of life and costs for 1 year poststroke. <i>BMJ Open.</i> 2015 Nov 27;5(11):e008220. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008220. PMID: 26614618; PMCID: PMC4663410.
Wæhler 2021	Wæhler IS, Saltvedt I, Lydersen S, Fure B, Askim T, Einstad MS, Thingstad P. Association between in-hospital frailty and health-related quality of life after stroke: the Nor-COAST study. <i>BMC Neurol.</i> 2021 Mar 4;21(1):100. doi: 10.1186/s12883-021-02128-5. PMID: 33663430; PMCID: PMC7931593.
WHOCC	https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (data dostępu: 21.12.2021 r.)
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2022 r.
Wyld 2012	Wyld M, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Utility-Based Quality of Life in Chronic Kidney Disease Treatments. <i>PLoS Medicine.</i> 2012; 9(9):e1001307
Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce AMI-PL Group 2014	Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce; Ocena na podstawie Narodowej Bazy Danych Zawałów Serca; AMI-PL Group 2009-2012; Warszawa, Zabrze, Gdańsk 2014
Wytuczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Wytuczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach 2019	Wytuczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe (2019)
Wytuczne kliniczne [CG71] NICE	Familial hypercholesterolaemia: identification and management Clinical guideline [CG71] Published: 27 August 2008 Last updated: 04 October 2019 NICE Guidance
Yeoh 2019	Yeoh YS, Koh GC, Tan CS, Tu TM, Singh R, Chang HM, De Silva DA, Ng YS, Ang YH, Yap P, Chew E, Merchant RA, Yeo TT, Chou N, Venketasubramanian N, Lee KE, Young SH, Hoenig H, Matchar DB, Luo N. Health-related quality of life loss associated with first-time stroke. <i>PLoS One.</i> 2019 Jan 28;14(1):e0211493. doi: 10.1371/journal.pone.0211493. PMID: 30689666; PMCID: PMC6349359.
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 lipca 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie Nr 158/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 września 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne Zarządzenie Nr 177/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 października 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 167/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 października 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Zarządzenie rehabilitacja lecznicza	Zarządzenie nr 195/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 11 grudnia 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką
Zgony według przyczyn w 2020 roku	Umieralność i zgony według przyczyn w 2020 roku, https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/statystyka-przyczyn-zgonow/umieralnosc-i-zgony-wedlug-przyczyn-w-2020-roku,10,1.html (data dostępu: 21.12.2021 r.)