

Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii

Analiza ekonomiczna



Warszawa
sierpień 2015

Autorzy raportu:

- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

Wkład pracy:

- [REDACTED] weryfikacja danych klinicznych, opracowanie danych kosztowych, opracowanie raportu, formułowanie wniosków, przegląd analiz ekonomicznych i badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia;
- [REDACTED] przegląd analiz ekonomicznych i badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia weryfikacja poprawności, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] weryfikacja poprawności, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

ul. Mickiewicza 63
Budynek Megadex A
01-625 Warszawa
tel./fax. +48 22 468 05 34,
kontakt@healthquest.pl

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Amgen Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50
02-672 Warszawa
tel. +48 (22) 581 30 00
fax +48 (22) 581 30 01

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Amgen Sp. z o.o.,
ul. Domaniewska 50,
02-672 Warszawa
tel.:+48 22 581 30 00
fax:+48 22 581 30 01

Cytowanie:

[REDACTED] Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii.
Analiza ekonomiczna. Warszawa, sierpień 2015.

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Streszczenie | 8 |
| Słowa kluczowe | 12 |
| Skróty i akronimy | 13 |
| 1 Cel raportu | 15 |
| 1.1 Opis problemu zdrowotnego..... | 17 |
| 2 Strategia analityczna | 19 |
| 3 Perspektywa | 22 |
| 4 Horyzont czasowy | 23 |
| 5 Technika analityczna | 24 |
| 6 Model | 25 |
| 6.1 Struktura modelu..... | 26 |
| 6.2 Populacja..... | 32 |
| 6.3 Kluczowe założenia..... | 32 |
| 6.4 Ryzyko wyjściowe zdarzeń sercowo-naczyniowych..... | 33 |
| 6.5 Demografia..... | 35 |
| 6.6 Skuteczność..... | 39 |
| 6.6.1 Obniżenie stężenia cholesterolu LDL..... | 39 |
| 6.6.2 Wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych..... | 45 |
| 6.7 Działania niepożądane..... | 46 |
| 6.8 Użyteczności..... | 47 |
| 6.8.1 Użyteczności stanów zdrowia..... | 47 |
| 6.9 Parametry kosztowe..... | 49 |
| 6.9.1 Koszty terapii uwzględnione w modelu..... | 49 |
| 6.9.1.1 Ewolokumab..... | 50 |
| 6.9.1.2 Statyny..... | 52 |
| 6.9.1.3 Ezetymib..... | 52 |
| 6.9.2 Koszty stanów i procedur..... | 55 |
| 6.10 Dyskontowanie..... | 58 |
| 6.11 Walidacja modelu..... | 58 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 6.11.1 | Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych | 60 |
| 6.11.1.1 | Strategia wyszukiwania | 60 |
| 6.11.1.2 | Wyniki przeglądu | 63 |
| 6.11.2 | Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia | 65 |
| 6.11.2.1 | Strategia wyszukiwania | 65 |
| 6.11.2.2 | Wyniki przeglądu | 68 |
| 6.12 | Analiza wrażliwości | 72 |
| 6.12.1 | Deterministyczna analiza wrażliwości | 72 |
| 6.12.2 | Probabilistyczna analiza wrażliwości | 75 |
| 6.13 | Analiza progowa | 75 |
| 7 | Wyniki analizy | 76 |
| 7.1 | Analiza z RSA | 76 |
| 7.1.1 | Hipercholesterolemia rodzinna – ewolokumab vs kontynuacja leczenia | 76 |
| 7.1.1.1 | Perspektywa NFZ | 77 |
| 7.1.1.2 | Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta | 81 |
| 7.1.1.3 | Deterministyczna analiza wrażliwości | 85 |
| 7.1.1.4 | Analiza progowa | 90 |
| 7.1.2 | Hipercholesterolemia rodzinna – ewolokumabu vs ezetymib | 91 |
| 7.1.2.1 | Perspektywa NFZ | 92 |
| 7.1.2.2 | Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta | 96 |
| 7.1.2.3 | Deterministyczna analiza wrażliwości | 100 |
| 7.1.2.4 | Analiza progowa | 105 |
| 7.1.3 | Hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – ewolokumab vs kontynuacja leczenia | 107 |
| 7.1.3.1 | Perspektywa NFZ | 108 |
| 7.1.3.2 | Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta | 112 |
| 7.1.3.3 | Deterministyczna analiza wrażliwości | 116 |
| 7.1.3.4 | Analiza progowa | 121 |
| 7.1.4 | Hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – ewolokumabu vs ezetymib | 122 |
| 7.1.4.1 | Perspektywa NFZ | 123 |
| 7.1.4.2 | Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta | 127 |

| | | |
|--------------|--|------------|
| 7.1.4.3 | Deterministyczna analiza wrażliwości..... | 131 |
| 7.1.4.4 | Analiza progowa..... | 136 |
| 7.1.5 | Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – ewolokumab vs brak leczenia..... | 138 |
| 7.1.5.1 | Perspektywa NFZ..... | 139 |
| 7.1.5.2 | Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta..... | 143 |
| 7.1.5.3 | Deterministyczna analiza wrażliwości..... | 147 |
| 7.1.5.4 | Analiza progowa..... | 152 |
| 7.1.6 | Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – ewolokumabu vs ezetymib | 153 |
| 7.1.6.1 | Perspektywa NFZ..... | 154 |
| 7.1.6.2 | Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta..... | 158 |
| 7.1.6.3 | Deterministyczna analiza wrażliwości..... | 162 |
| 7.1.6.4 | Analiza progowa..... | 167 |
| 7.2 | Analiza bez RSA | 168 |
| 7.2.1 | Hipercholesterolemia rodzinna – ewolokumab vs kontynuacja leczenia..... | 168 |
| 7.2.1.1 | Perspektywa NFZ..... | 169 |
| 7.2.1.2 | Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta..... | 172 |
| 7.2.1.3 | Deterministyczna analiza wrażliwości..... | 176 |
| 7.2.1.4 | Analiza progowa..... | 181 |
| 7.2.2 | Hipercholesterolemia rodzinna – ewolokumabu vs ezetymib..... | 182 |
| 7.2.2.1 | Perspektywa NFZ..... | 182 |
| 7.2.2.2 | Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta..... | 186 |
| 7.2.2.3 | Deterministyczna analiza wrażliwości..... | 190 |
| 7.2.2.4 | Analiza progowa..... | 195 |
| 7.2.3 | Hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – ewolokumab vs kontynuacja leczenia | 196 |
| 7.2.3.1 | Perspektywa NFZ..... | 197 |
| 7.2.3.2 | Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta..... | 200 |
| 7.2.3.3 | Deterministyczna analiza wrażliwości..... | 204 |
| 7.2.3.4 | Analiza progowa..... | 209 |
| 7.2.4 | Hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – ewolokumabu vs ezetymib..... | 210 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 7.2.4.1 | Perspektywa NFZ | 211 |
| 7.2.4.2 | Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta..... | 214 |
| 7.2.4.3 | Deterministyczna analiza wrażliwości..... | 218 |
| 7.2.4.4 | Analiza progowa | 223 |
| 7.2.5 | Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – ewolokumab vs brak leczenia..... | 225 |
| 7.2.5.1 | Perspektywa NFZ | 226 |
| 7.2.5.2 | Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta..... | 229 |
| 7.2.5.3 | Deterministyczna analiza wrażliwości..... | 233 |
| 7.2.5.4 | Analiza progowa | 238 |
| 7.2.6 | Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – ewolokumabu vs ezetymib | 239 |
| 7.2.6.1 | Perspektywa NFZ | 239 |
| 7.2.6.2 | Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta..... | 243 |
| 7.2.6.3 | Deterministyczna analiza wrażliwości..... | 247 |
| 7.2.6.4 | Analiza progowa | 252 |
| 8 | Ograniczenia i dyskusja..... | 254 |
| 9 | Wyniki końcowe..... | 261 |
| 10 | Wnioski | 279 |
| 11 | Aneksy | 283 |
| | Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy | 283 |
| | Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy | 283 |
| | Aneks 3. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ | 285 |
| | Spis tabel..... | 291 |
| | Spis rycin | 302 |
| | Piśmiennictwo | 309 |

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania ewolokumabu (Repatha®, Amgen) w leczeniu hipercholesterolemii w porównaniu z placebo i ezetymibem w grupach chorych z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, tj. we wskazaniu:

- hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami,
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym,
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

Placebo zdefiniowane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami stanowi podstawowy komparator w analizie. Stosowanie ezetymibu, przy ograniczeniach związanych z dostępem i skutecznością oraz ze względu na niewielki udział w rynku, stanowi komparator dodatkowy. W przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym komparator główny stanowi placebo zdefiniowane jako brak leczenia. W celu pokrycia wszelkich możliwości terapeutycznych dodatkowo przedstawiono porównanie ewolokumabu z ezetymibem, pomimo braku refundacji ezetymibu w tym wskazaniu.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Pomimo iż wszyscy pacjenci wymienieni w ChPL mogą odnieść korzyści ze stosowania ewolokumabu, to skupiono się na populacji pacjentów z najwyższym ryzykiem mogących odnieść największe korzyści z leczenia – populacja ta jest zgodna ze wspólnym stanowiskiem polskich ekspertów dotyczącym miejsca leków z grupy inhibitorów PCSK-9 w schematach terapeutycznych.

Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych.

Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności/kosztów-efektywności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model kohortowy, o strukturze modelu Markowa z uwzględnieniem przejść między stanami, zbudowany w programie Microsoft Excel 2010® z wykorzystaniem makr i dostarczony przez Wnioskodawcę.

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta łącznie w dożywotnym horyzoncie czasowym, pozwalającym na uwzględnienie wszystkich efektów zdrowotnych i kosztów. Założono, że leczenie jest kontynuowane przez cały ten okres i cechuje się taką samą skutecznością przez całe życie.

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych (kosztów terapii i kosztów stanów zdrowotnych) i porównywanych strategii terapeutycznych. Wyniki skuteczności klinicznej przyjęto z badań klinicznych dotyczących analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną* i Charakterystykę Produktu Leczniczego. Skuteczność

w postaci obniżenia stężenia LDL w odniesieniu do wartości początkowych przyjęto w oparciu o badania kliniczne fazy III, tj. badania rejestracyjne dedykowane do oceny skuteczności terapii, przeprowadzone na dużej grupie pacjentów:

- hipercholesterolemia rodzinna – badanie RUTHERFORD-2,
- hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – badanie LAPLACE-2,
- hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – badanie GAUSS-2.

Wyjściowe czynniki ryzyka przyjęto zgodnie z charakterystyką chorych w badaniach RUTHERFORD-2, LAPLACE-2 i GAUSS-2 – dane dla subpopulacji chorych z tych badań ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl zostały dostarczone przez Wnioskodawcę. W modelu uwzględniono wpływ obniżenia stężenia LDL na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wyjściowe wartości użyteczności oparto o dane specyficzne dla Polski zróżnicowane ze względu na płeć i wiek. Umieralność całkowitą przyjęto w oparciu o tablice życia dla populacji Polski zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego, a umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych w oparciu o dane dla Polski wg Światowej Organizacji Zdrowia.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) oraz dodatkowo w postaci dodatkowego roku życia (PLN/LYG). Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki

Wyniki dla analizy z uwzględnieniem RSA z perspektywy NFZ w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami dla porównania:

ewolokumab + statyny vs statyny

[Redacted text block]

[REDACTED]

Wyniki dla analizy z uwzględnieniem RSA z perspektywy NFZ w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym dla porównania:

ewolokumab + statyny vs statyny

[REDACTED]

Wyniki dla analizy z uwzględnieniem RSA z perspektywy NFZ w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym dla porównania:

ewolokumab vs brak leczenia

[REDACTED]

Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wprowadzenie refundacji ewolokumabu pozwoli na dostęp do nowoczesnych opcji terapeutycznych pacjentów z nietolerancją statyn, dla których brak jest aktualnie w Polsce innej alternatywnej, refundowanej opcji terapeutycznej.

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym zwiększającej długość życia, szczególnie we wskazanej subpopulacji chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu chorób naczyniowo-sercowych, w tym zawałów serca i udarów mózgu”.

Słowa kluczowe

ew olokumab, hipercholesterolemia, analiza ekonomiczna

Skróty i akronimy

| | |
|--------|---|
| AAA | tętniak aorty brzusznej (ang. <i>abdominal aortic aneurism</i>) |
| ACS | ostry zespół wieńcowy (ang. <i>acute coronary syndrome</i>) |
| AOTMIT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| BC | analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>) |
| CABG | pomostowanie tętnic wieńcowych (ang. <i>Coronary Artery Bypass Graft</i>) |
| CHD | choroba niedokrwienna serca (ang. <i>coronary heart disease</i>) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CTTC | <i>Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration</i> |
| CV | sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular</i>) |
| CVD | choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. <i>cardiovascular diseases</i>) |
| ECVD | rozpoznana choroba układu krążenia (ang. <i>established cardiovascular disease</i>) |
| FH | rodzinna hipercholesterolemia |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HF | niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>) |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>) |
| ICER | inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utilities ratio</i>) |
| IS | udar niedokrwienny (ang. <i>Ischemic Stroke</i>) |
| LDL | cholesterol o niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein- cholesterol</i>) |
| LYG | zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>) |
| MI | zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i>) |
| MZ | Minister Zdrowia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) |
| NNT | liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uniknięcia jednego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. <i>number needed to treat</i>) |
| PAD | choroba tętnic obwodowych (ang. <i>peripheral arterial disease</i>) |

| | |
|-------|--|
| PCI | przezkórna interwencja wieńcowa (ang. <i>Percutaneous Coronary Intervention</i>) |
| PCSK9 | inhibitory konwertazy proroteiny subtilizyny/keksyny typu 9 |
| PICO | populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>) |
| PSA | probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>) |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>) |
| REACH | <i>REduction of Atherothrombosis for Continued Health</i> |
| RSA | umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk-sharing agreement</i>) |
| SA | analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>) |
| SD | odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) |
| SE | błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>) |
| TC | cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>) |
| TIA | przemijający atak niedokrwienny (ang. <i>transient ischemic attack</i>) |
| TTO | metoda handlowania czasem (ang. <i>time-trade-off</i>) |
| UA | nie stabilna dławica piersiowa (ang. <i>unstable angina</i>) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>) |

1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania ewolokumabu (Repatha®, Amgen) w leczeniu hipercholesterolemii w porównaniu z placebo i ezetymibem w grupach chorych z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, tj. we wskazaniu:

- hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDLⁱ ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami,
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym,
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych. Najczęściej stosowanymi w Polsce lekami obniżającymi stężenie cholesterolu w osoczu są statyny stanowiące leczenie I rzutu. Podstawowym problemem jest stosowanie zbyt małych dawek leków z tej grupy, zbyt rzadkie sięganie po najsilniejsze statyny, krótki okres ich podawania i przerywanie leczenia. Jednakże u części pacjentów nawet intensywna terapia statynami może nie powodować wystarczającego obniżenia stężenia cholesterolu LDL.

Ze względu na pozycjonowanie ewolokumabu w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji terapii statynami, alternatywny komparator dla ewolokumabu stanowi ezetymib. Z powodu ograniczonej skuteczności w obniżaniu stężenia cholesterolu LDL i ograniczeń we wskazaniach refundacyjnych, dostęp do ezetymibu jest jednak niewielki, więc we wskazaniach hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym i hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami za podstawowy komparator należy więc uznać kontynuację dotychczasowego leczenia statynami. W przypadku nietolerancji statyn nie jest możliwe stosowanie wystarczająco skutecznych dawek statyn, stąd aktywnym komparatorem we wskazaniu hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym jest jedynie ezetymib. Jednakże ze względu na brak refundacji ezetymibu w danym wskazaniu za podstawowy komparator dla ewolokumabu przyjęto brak leczenia.

W związku z powyższym placebo zdefiniowane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami stanowi podstawowy komparator w analizie, a stosowanie ezetymib,

ⁱ cholesterol o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein-cholesterol*),

przy ograniczeniach związanych z dostępem i skutecznością oraz ze względu na niewielki udział w rynku, stanowi komparator dodatkowy. W przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym komparator główny stanowi placebo zdefiniowane jako brak leczenia. W celu pokrycia wszelkich możliwości dodatkowo przedstawiono porównanie ewolokumabu z aktywnym komparatorem - ezetymibem, pomimo braku refundacji ezetymibu w tym wskazaniu. W modelu uwzględniono stosowanie ewolokumabu lub ezetymibu w skojarzeniu ze statynami lub w monoterapii w przypadku nietolerancji statyn.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).⁴⁶ Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania ewolokumabu. Jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Ograniczenie populacji względem wskazania rejestracyjnego, w tym szczegółowe kryteria refundacyjne, dające możliwość dostępu do leczenia chorym z obiektywnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym konsultowano w zespole ekspertów klinicznych. Formalny konsensus środowiska ekspertów związanych z leczeniem hiperlipidemii, obejmujący stężenie cholesterolu LDL oraz definicje intensywności leczenia statynami oraz nietolerancji statyn, jest w trakcie przygotowania do publikacji.

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego oraz uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹

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

Tabela 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.

| Kryterium | Charakterystyka |
|------------------|---|
| populacja (P) | <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami; • chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym; • chorzy z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. |
| interwencja (I) | ewolokumab (Repatha®, Amgen) |
| komparator (C) | <ul style="list-style-type: none"> • placebo*, • ezetymib (komparator dodatkowy). |
| Perspektywa | <ul style="list-style-type: none"> • płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia; • połączona perspektywa płatnika publicznego i chorego |
| horyzont czasowy | <ul style="list-style-type: none"> • dożywotni horyzont analizy |
| Parametry | skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • na podstawie badań klinicznych (patrz <i>Analiza kliniczna</i>⁷); koszty: <ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty medyczne ustalone w badaniu kosztowym |
| wyniki (O) | <ul style="list-style-type: none"> • koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY) • koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG) |

LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); * w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym placebo, zdefiniowano jako brak leczenia; we wszystkich pozostałych analizowanych wskazaniach placebo zdefiniowano jako kontynuację dotychczasowego leczenia statynami; ezetymib stanowi komparator dodatkowy.

1.1 Opis problemu zdrowotnego

Podwyższone stężenie cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości jest uznawany za główny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular diseases*, CVD). Choroby sercowo-naczyniowe, na które składają się: choroba niedokrwienna serca (ang. *coronary heart disease*, CHD, w tym zawał mięśnia sercowego [ang. *myocardial infarction*, MI] oraz dławica piersiowa), choroby naczyń mózgowych (w tym niedokrwienny udar mózgu [ang. *ischemic stroke*, IS] i przemijający atak niedokrwienny [ang. *transient ischemic attack*, TIA]) i choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral arterial disease*, PAD), stanowią poważny problem zdrowotny i są najczęstszą przyczyną zgonów na całym świecie.² W Europie choroby serca i układu krążenia są główną przyczyną zgonu (4 mln zgonów rocznie odnotowywanych jest z tych przyczyn). Prawie połowa (47%) wszystkich zgonów z powodu CVD (52% zgonów u kobiet i 42% zgonów u mężczyzn). Koszty CVD w Europie

oszacowano na prawie 196 miliardów EUR rocznie, z tego 54%, stanowią koszty opieki zdrowotnej, 24% straty z powodu obniżenia wydajności pracy oraz 22% nieformalna opieka nad osobami chorymi.³

Pomimo tego, że umieralność spowodowana chorobami układu sercowo-naczyniowego w Polsce spada od lat 90. (redukcja o ok. 30% w latach 1997-2001)⁴, według danych Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) w 2014 roku stanowiły one przyczynę ok. 49% zgonów, czyli 183 tys. z 374 tys. zgonów.⁵ Według analityków firmy konsultingowej KPMG (dane opublikowane przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny) koszty diagnostyki i terapii chorób sercowo-naczyniowych w 2011 r. wyniosły 15,3 mld PLN, w tym hospitalizacje 7,5 mld PLN, opieka ambulatoryjna 3,7 mld PLN, oraz leki w aptekach otwartych 4,1 mld PLN. Koszty pośrednie z powodu chorób sercowo-naczyniowych oszacowano rocznie na 26,6 mld PLN (głównie na wcześniejsze emerytury i renty).⁶

Ewolokumab jest innowacyjną terapią o nowym mechanizmie działania, która pozwala chorym z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowych na obniżenie stężenia cholesterolu LDL. Ewolokumab skierowany jest do grupy pacjentów wysokiego ryzyka z niewystarczającą kontrolą stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu obecnie dostępnych terapii hipolipemizujących. Jego stosowanie może zmniejszyć częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i w związku z tym wpłynąć na obniżenie kosztów leczenia tych zdarzeń oraz przedłużenie przeżycia.

Analizowany problem zdrowotny został szczegółowo opisany w *Analizie problemu decyzyjnego*¹, a w *Analizie klinicznej*⁷ przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu w analizowanych wskazaniach.

2 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model kohortowy, o strukturze modelu Markowa z uwzględnieniem przejść między stanami, zbudowany w programie Microsoft Excel 2010® z wykorzystaniem makr i dostarczony przez Wnioskodawcę.

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania ewolokumabu w leczeniu hipercholesterolemii w porównaniu z placebo i ezetymibem w grupach chorych z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, tj. we wskazaniu:

- hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami,
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym,
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

Placebo zdefiniowane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami stanowi podstawowy komparator w analizie – szczegółowy wybór komparatorów patrz *Analiza problemu decyzyjnego*¹. W przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym komparator główny stanowi placebo zdefiniowane jako brak leczenia. W celu pokrycia wszelkich możliwości dodatkowo przedstawiono porównanie ewolokumabu z ezetymibem, pomimo braku refundacji ezetymibu w tym wskazaniu.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych, weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych i interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych (kosztów terapii i kosztów stanów zdrowotnych) i porównywanych strategii terapeutycznych. Wyniki skuteczności klinicznej przyjęto z badań klinicznych dotyczących analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*⁷ i Charakterystykę Produktu Leczniczego.

Skuteczność w postaci obniżenia stężenia cholesterolu LDL w odniesieniu do wartości początkowych przyjęto w oparciu o badania kliniczne fazy III, tj. badania rejestracyjne dedykowane do oceny skuteczności terapii, przeprowadzone na dużej grupie pacjentów:

- hipercholesterolemia rodzinna – badanie RUTHERFORD-2^{25,26} dla porównania z kontynuacją leczenia statynami i badanie LAPLACE-2^{27,28} dla porównania z ezetymibem (patrz opis poniżej),
- chorzy po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – badanie LAPLACE-2,^{27,28}
- nietolerancja statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – badanie GAUSS-2.^{29,30}

W przypadku populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną w badaniu RUTHERFORD-2 nie ma możliwości wydzielenia wyników dla ezetymibu – chorzy leczeni są statynami ± ezetymibem i ewolokumabem lub placebo. W związku z tym skuteczność dla ezetymibu w hipercholesterolemii rodzinnej przyjęto w oparciu o badanie LAPLACE-2 – patrz rozdz. 6.6.1.

Obniżenie stężenia cholesterolu LDL stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy w wymienionych badaniach klinicznych.

Wyjściowe czynniki ryzyka przyjęto zgodnie z charakterystyką chorych w badaniach RUTHERFORD-2, LAPLACE-2 i GAUSS-2 – dane dla subpopulacji chorych z tych badań ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl zostały dostarczone przez Wnioskodawcę. W modelu uwzględniono wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wyjściowe wartości użyteczności oparto o dane specyficzne dla Polski – publikacja Golicki 2015,⁴³ a użyteczności stanów zdrowia przyjęto w oparciu publikację Matza 2015.⁴⁴ Wartości użyteczności walidowano w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny literatury (patrz rozdz.6.11.2.2). Przeprowadzono również przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla ewolokumabu – wyniki przeglądu zebrano w rozdz. 6.11.1.

Umieralność całkowitą przyjęto w oparciu o tablice życia dla populacji Polski zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego, a umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych w oparciu o dane dla Polski wg Światowej Organizacji Zdrowia.

Pozostałe parametry zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”⁴⁵

Wymienione powyżej badania dowodzą wyższość ewolokumabu nad alternatywnymi technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w analizowanych wskazaniach (patrz: *Analiza kliniczna*⁷), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

Ze względu na brak możliwości porównania ewolokumabu z ezetymibem w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną (patrz *Analiza kliniczna*⁷) o skuteczności stosowania ewolokumabu w porównaniu z ezetymibem można wnioskować np. z bezpośredniego porównania ewolokumabu z ezetymibem przeprowadzonego wśród pacjentów z hipercholesterolemią wielogenową stosujących statyny o umiarkowanej lub

wysokiej intensywności działania - patrz wyniki badania LAPLACE-2 wskazującego na wyższość ewolokumabu.

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

Dodatkowo wyniki przedstawione są w postaci odsetka zdarzeń takich jak umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym z powodu CHD i udaru), umieralność z innych przyczyn, ostre niezakończone zgonem zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym ostry zawał mięśniowy [ang. *acute coronary syndrome*, ACS], niestabilna dławica piersiowa [ang. *unstable angina*, UA]/MI, udar niedokrwieny i niewydolność serca [ang. *heart failure*, HF]) oraz procedur rewaskularyzacji i aferezy. Koszty w modelu przedstawione są osobno dla leku oraz zdarzeń CVD zakończonych i niezakończonych zgonem oraz procedur rewaskularyzacji i aferezy.

3 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1)⁶⁹ oraz Rozporządzeniem MZⁱⁱ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych⁷⁰ „analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.”

Z tego względu analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywy NFZ i pacjenta łącznie.

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

ⁱⁱ Minister Zdrowia.

4 Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy i założono, że leczenie jest kontynuowane przez cały ten okres i cechuje się taką samą skutecznością przez całe życie. Dożywotni horyzont czasowy przyjęto, ponieważ ryzyko sercowo-naczyniowe i wyniki zdrowotne są istotne w całym okresie życia pacjenta. Pozwala on na uwzględnienie wszystkich kosztów i korzyści związanych z leczeniem.

Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych. W analizie konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

W ramach analizy wrażliwości badano wpływ na wyniki analizy skrócenia długości leczenia do okresu 10 lat (założenia arbitralne).

5 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-żyteczności i dodatkowo kosztów-efektywności.

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) oraz dodatkowo w postaci kosztu dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

6 Model

W analizie kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę zbudowany w programie Microsoft Excel 2010® z wykorzystaniem makr, pozwalający ocenić efektywność kosztową leczenia ewolokumabem docelowej populacji chorych w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Ewolokumab pozycjonowany jest przede wszystkim jako leczenie II linii, po początkowym leczeniu statynami (z uwzględnieniem dawkowania statyn zwiększanego do najwyższego tolerowanego), które nie przyniosło wystarczającej kontroli stężenia cholesterolu LDL lub w przypadku potwierdzenia nietolerancji statyn. W modelu ewolokumab w dodaniu do terapii podstawowej (lub w monoterapii w przypadku nietolerancji statyn) jest porównywany z kontynuacją leczenia statynami (lub brakiem leczenia w przypadku nietolerancji statyn) lub z ezetymibem w skojarzeniu z terapią podstawową (lub w monoterapii w przypadku nietolerancji statyn).

Skuteczność ewolokumabu i ezetymibu przyjęto w oparciu o badania kliniczne. W przypadku badania RUTHERFORD-2 wyniki nie dotyczą jedynie chorych leczonych wcześniej statynami, ale również częściowo chorych leczonych wcześniej ezetymibem - wyniki w badaniu raportowano dla ramienia ewolokumab + statyny ± ezetymib oraz ramienia placebo + statyny ± ezetymib. Porównanie ewolokumabu z ezetymibem w tej populacji przeprowadzono przyjmując skuteczność z badania LAPLACE-2 (patrz rozdz. 6.6.1).

Ze względu na to, że statyny stanowią terapię podstawową (ang. *backbone*) występującą w obu analizowanych ramionach we wszystkich porównaniach, poza nietolerancją statyn, **pominięto dodatkowy wpływ statyn na skuteczność leczenia**. Należy zauważyć, że analizowane wskazania dotyczą sytuacji braku wystarczającej skuteczności leczenia przy pomocy statyn.

Interwencje i komparatory w populacji docelowej analizy zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 2. Porównania analizowane w modelu.

| Wskazanie | Analizowane porównania |
|--|--|
| Hipercholesterolemia rodzinna (badanie RUTHERFORD-2 dla porównania z kontynuacją leczenia statynami i badanie LAPLACE-2 dla porównania z ezetymibem) | Ewolukumab + statyny vs: <ul style="list-style-type: none"> • statyny • ezetymib + statyny |
| Chorzy po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (badanie LAPLACE-2) | Ewolukumab + statyny vs: <ul style="list-style-type: none"> • statyny • ezetymib + statyny |
| Chorzy z nietolerancją statyn, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (badanie GAUSS-2) | Ewolukumab w monoterapii vs: <ul style="list-style-type: none"> • brak leczenia • ezetymib w monoterapii |

6.1 Struktura modelu

Wykorzystany model jest modelem kohortowym, o strukturze modelu Markowa z uwzględnieniem przejść między stanami. Chorzy wchodzący do modelu znajdują się na początku albo w stanie wolnym od zdarzeń sercowo-naczyniowych (prewencja pierwotna) albo po przebytych wcześniej zdarzeniach sercowo-naczyniowych (prewencja wtórna). Struktura modelu bazuje na zaprezentowanej w dokumencie *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2014, załącznik L, rycina 165, p. 551).⁸

Cykl w modelu ma długość 1 roku. W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

Stany zdrowotne w modelu

Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym lub z nietolerancją statyn i po zdarzeniu sercowo-naczyniowym wchodzi do modelu i mogą doświadczyć różnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, które reprezentowane są przez stany zdrowotne. Chorzy z niekontrolowanym stężeniem cholesterolu LDL z hipercholesterolemią rodzinną na początku mogą znaleźć się w następujących stanach: brak CVD, rozpoznana choroba układu krążenia (ang. *established cardiovascular disease*, ECVD) lub stany po wystąpieniu CVD, w zależności od wcześniej przebytego zdarzenia CV (w oparciu o charakterystykę populacji, patrz rozdz. 6.5). Chorzy z niekontrolowanym stężeniem cholesterolu LDL po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (prewencja wtórna), w tym chorzy z nietolerancją statyn, na początku mogą przebywać albo w stanie ECVD, albo w którymś ze stanów po wystąpieniu CVD (tj. w stanie po ACS, po IS lub po UA), ponieważ u wszystkich tych chorych wystąpiło wcześniej zdarzenie sercowo-naczyniowe. Podejście to jest zgodne z innymi analizami ekonomicznymi dotyczącymi CVD.⁹

W modelu uwzględniono następujące stany zdrowotne:

- ostry zespół wieńcowy (ACS) - w tym zawał mięśnia sercowego (MI) i niestabilna dławica piersiowa (UA);
- stan po wystąpieniu ACS;

- ostry okres udaru niedokrwienego (IS);
- rozpoznana choroba układu krążenia (z wykluczeniem ACS i IS oraz stanów po tych zdarzeniach), uwzględniająca w szczególności następujące zdarzenia:
 - stabilna dławica piersiowa,
 - przemijający atak niedokrwienności (TIA),
 - zwężenie tętnic szyjnych (ang. *carotid stenosis*),
 - rewaskularyzacja w przypadku nieobecności MI (w tym przezskórnej interwencji wieńcowej, ang. *Percutaneous Coronary Intervention*, PCI, lub pomostowania tętnic wieńcowych, ang. *Coronary Artery Bypass Graft*, CABG),
 - tętniak aorty brzusznej (ang. *abdominal aortic aneurism*, AAA),
 - choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral arterial disease*, PAD);
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, podzielony na:
 - zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca (CHD),
 - zgon z powodu udaru;
- zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe;
- niewydolność serca (HF);

- stan po wystąpieniu HF.

Rewaskularyzacja nie stanowi oddzielnego stanu. W modelu uwzględniono koszty procedury rewaskularyzacji dla określonego odsetka chorych w stanach: ECVD, ACS i po wystąpieniu ACS (patrz rozdz. 6.9.2).

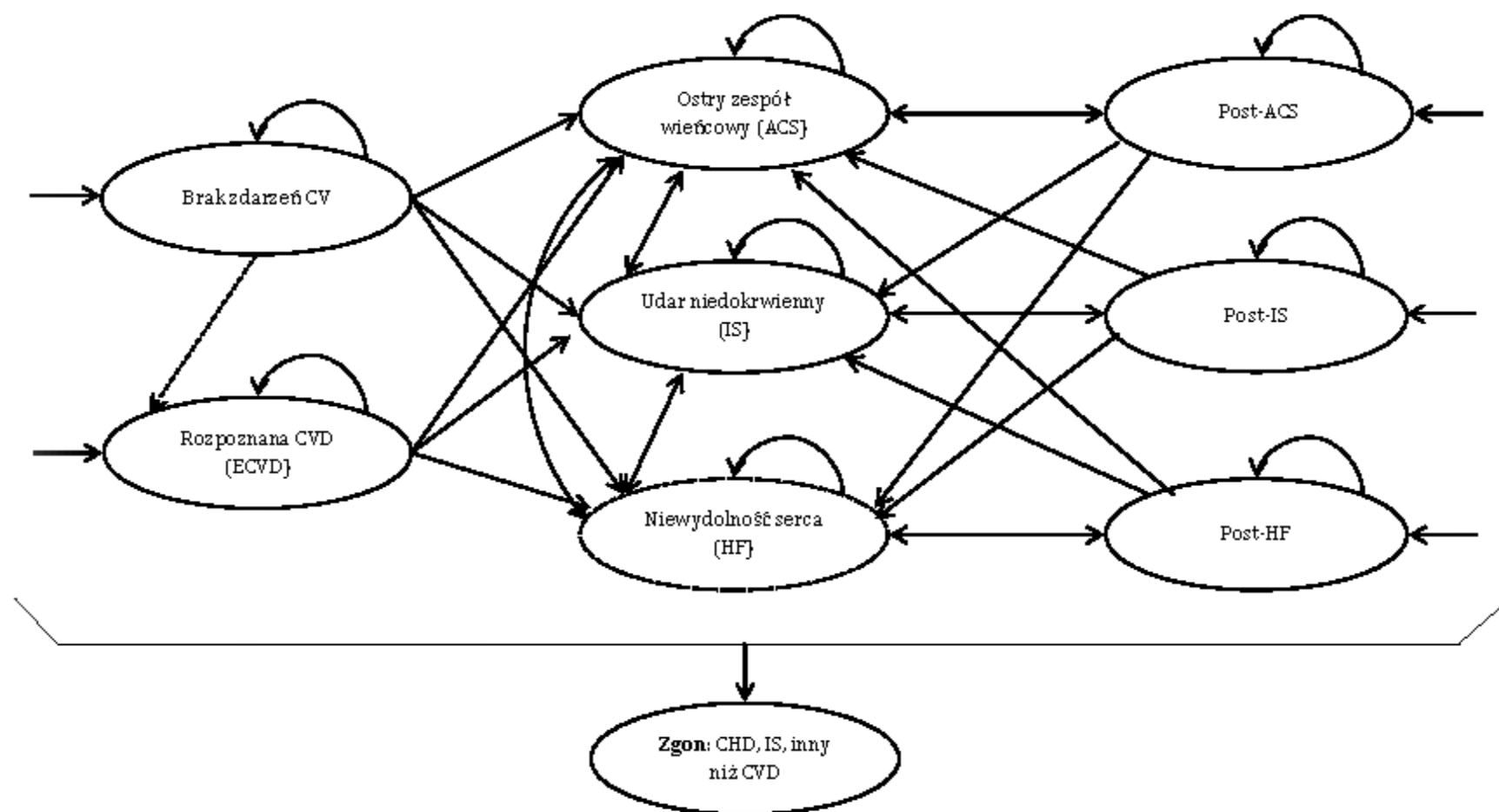
Oddzielenie ostrych i długoterminowych stanów zdrowia zostało wykonane z trzech głównych powodów:

1. Ryzyko CVD: ryzyko CVD jest wyższe w krótkim okresie po zdarzeniu.¹⁰
2. Koszty CVD: Koszty dla ostrego okresu CVD są wyższe.
3. Użyteczności CVD: Użyteczności są niższe w krótkim okresie po zdarzeniu CVD.

Podejście to jest zgodne z innymi analizami ekonomicznymi dotyczącymi CVD.⁹

Na poniższej rycinie zobrazowano podstawową strukturę modelu z przejściami pomiędzy stanami wskazanymi za pomocą strzałek.

Rysunek 1. Struktura modelu.



Chorzy, którzy podczas symulacji w modelu doświadczyli więcej niż jednego zdarzenia sercowo-naczyniowego przechodzą do stanów połączonych.

Ze względu na możliwość zdarzeń nawracających utworzono stany połączone, aby zachować informacje o ostatnich ostrych zdarzeniach, które wystąpiły u pacjentów. Do modelu włączono 13 następujących połączonych stanów zdrowotnych:

- IS + ACS
 - stan IS + stan po wystąpieniu ACS,
 - stan po wystąpieniu IS + stan ACS,
 - stan po wystąpieniu IS + stan po wystąpieniu ACS;
- HF + ACS
 - stan HF + stan po wystąpieniu ACS,
 - stan po wystąpieniu HF + stan ACS,
 - stan po wystąpieniu HF + stan po wystąpieniu ACS;
- HF + IS
 - stan HF + stan po wystąpieniu IS,
 - stan po wystąpieniu HF + stan IS,
 - stan po wystąpieniu HF + stan po wystąpieniu IS;
- HF + IS + ACS
 - stan HF + stan po wystąpieniu IS + stan po wystąpieniu ACS,
 - stan po wystąpieniu HF + stan po wystąpieniu IS + stan ACS,
 - stan po wystąpieniu HF + stan IS + stan po wystąpieniu ACS,
 - stan po wystąpieniu HF + stan po wystąpieniu IS + stan po wystąpieniu ACS.

Zaletą tych dodatkowych połączonych stanów zdrowia jest to, że pozwalają one kohorcie pacjentów doświadczać nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych w dłuższej perspektywie bez utraty istotnych informacji o przebytych wcześniej zdarzeniach.

W modelowaniu prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami oraz kosztów i użyteczności stanów połączonych stosuje się następujące zasady:

- prawdopodobieństwo przejścia z połączonego stanu zdrowia określone jest przez maksymalne z przejść pojedynczych stanów zdrowia;
- koszt połączonego stanu zdrowia został określony jako maksymalny z kosztów pojedynczych stanów zdrowia (sumowanie kosztów pojedynczych zdarzeń mogłoby skutkować przeszacowaniem kosztów);
- użyteczność połączonego stanu zdrowia została określony jako najmniejsza z użyteczności pojedynczych stanów zdrowia.

Podsumowanie możliwych przejść w modelu zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 3. Możliwe przejścia pomiędzy stanami zdrowia w modelu.

| Stan z którego następuje przejście | Stan do którego następuje przejście | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|------|-----|----|----|--------|-------|-------|----------|---------|-------------------|-------------|-------------|----------------|-------------|-------------|----------------|------------|---------------|------------------|---------------------|------------------------|----|
| | Bez CVD | ECVD | ACS | IS | HF | Po ACS | Po IS | Po HF | Zgon CHD | Zgon IS | Zgon inny niż CVD | IS + po ACS | Po IS + ACS | Po IS + po ACS | HF + po ACS | Po HF + ACS | Po HF + po ACS | HF + po IS | Po HF + po IS | HF + po IS + ACS | Po HF + po IS + ACS | Po HF + po IS + po ACS | |
| Bez CVD | # | | TE | TE | TE | | | | TE | TE | T | | | | | | | | | | | | |
| ECVD | | # | TE | TE | TE | | | | TE | TE | T | | | | | | | | | | | | |
| ACS | | | TE | | | # | | | TE | TE | T | TE | | | TE | | | | | | | | |
| IS | | | | TE | | | # | | TE | TE | T | | TE | | | | | TE | | | | | |
| HF | | | | | T | | | # | TE | TE | T | | | | TE | | | | TE | | | | |
| Po ACS | | | TE | | | # | | | TE | TE | T | TE | | | TE | | | | | | | | |
| Po IS | | | | TE | | | # | | TE | TE | T | | TE | | | | | TE | | | | | |
| Po HF | | | | | T | | | # | TE | TE | T | | | | TE | | | | TE | | | | |
| IS + po ACS | | | | | | | | | TE | TE | T | TE | TE | # | | | | | | TE | | | |
| Po IS + ACS | | | | | | | | | TE | TE | T | TE | TE | # | | | | | | TE | | | |
| Po IS + po ACS | | | | | | | | | TE | TE | T | TE | TE | # | | | | | | TE | | | |
| HF + po ACS | | | | | | | | | TE | TE | T | | | | TE | TE | # | | | | | | TE |
| Po HF + ACS | | | | | | | | | TE | TE | T | | | | TE | TE | # | | | | | | TE |
| Po HF + po ACS | | | | | | | | | TE | TE | T | | | | TE | TE | # | | | | | | TE |

| Stan z którego następuje przejście | Stan do którego następuje przejście | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|------|-----|----|----|--------|-------|-------|----------|---------|-------------------|-------------|-------------|----------------|-------------|-------------|----------------|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----|---|
| | Bez CVD | ECVD | ACS | IS | HF | Po ACS | Po IS | Po HF | Zgon CHD | Zgon IS | Zgon inny niż CVD | IS + po ACS | Po IS + ACS | Po IS + po ACS | HF + po ACS | Po HF + ACS | Po HF + po ACS | HF + po IS | Po HF + po IS | Po HF + po IS | Po HF + po IS | Po HF + po IS | | |
| HF + po IS | | | | | | | | | TE | TE | T | | | | | | | TE | TE | # | | TE | | |
| Po HF + IS | | | | | | | | | TE | TE | T | | | | | | | TE | TE | # | | TE | | |
| Po HF + po IS | | | | | | | | | TE | TE | T | | | | | | | TE | TE | # | | TE | | |
| HF + po IS + po ACS | | | | | | | | | TE | TE | T | | | | | | | | | | TE | TE | TE | # |
| Po HF + po IS + ACS | | | | | | | | | TE | TE | T | | | | | | | | | | TE | TE | TE | # |
| Po HF + IS + po ACS | | | | | | | | | TE | TE | T | | | | | | | | | | TE | TE | TE | # |
| Po HF + po IS + po ACS | | | | | | | | | TE | TE | T | | | | | | | | | | TE | TE | TE | # |

T – przejście; TE – przejście z efektem leczniczym; # - uzupełniające.

6.2 Populacja

Wnioskowane jest finansowanie ew olokumabu w II linii leczenia u chorych:

- z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami;
- z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym;
- z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

6.3 Kluczowe założenia

W modelu przyjęto następujące kluczowe założenia niezależnie od analizowanej populacji:

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

6.4 Ryzyko wyjściowe zdarzeń sercowo-naczyniowych

W modelu uwzględniono odsetki zdarzeń sercowo-naczyniowych w oparciu o najnowsze czynniki ryzyka wg Framingham¹⁷ dla pierwotnych zdarzeń CV oraz czynniki ryzyka wg REACH¹⁰ (ang. *REduction of Atherothrombosis for Continued Health*) dla nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jako źródło czynników ryzyka przyjęto początkową charakterystykę chorych z badań klinicznych dla odpowiednich populacji: hipercholesterolemia rodzinna heterozygotyczna – RUTHERFORD-2, hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – LAPLACE-2, hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – GAUSS-2 (patrz rozdz. 6.5). Wyjściowe ryzyko jest następnie korygowane o czynniki uzyskane dla poszczególnych populacji wysokiego ryzyka – patrz niżej.

Korekta dla populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną

Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną mają wyższe wyjściowe ryzyko CVD niż oszacowane w oparciu o równania Framingham i REACH, ponieważ chorzy z hipercholesterolemią rodzinną mają wyższe stężenie cholesterolu LDL przez dłuższy okres czasu w porównaniu do chorych w pozostałych populacjach analizowanych w raporcie.

Z 796 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeglądu literatury dotyczącej ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych w hipercholesterolemią rodzinną (Wong 2015) 14 spełniło kryteria włączenia.¹⁸ Badanie Benn 2012¹⁹, przeprowadzone w populacji duńskiej, związane było z najmniejszym błędem oszacowań. Zawiera ono bezpośrednie porównanie populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią inną niż rodzinna, i raportuje zarówno zakończone zgonem i niezakończone zgonem zdarzenia sercowo-naczyniowe. Zgodnie z wynikami tego badania odsetek zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych nieleczonych lekami obniżającymi stężenie lipidów w momencie diagnozy był większy w przypadku hipercholesterolemii rodzinnej niż

u innych chorych, [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki te zostały użyte do obliczenia względnego ryzyka i odsetka zdarzeń u chorych z hipercholesterolemią rodzinną w porównaniu z innymi chorymi z hiperlipidemią. W tym celu połączono grupy leczonych statynami i innymi lekami dla chorych z hiperlipidemią oraz pewną lub prawdopodobną hiperlipidemią rodzinną. Łączenie grup leczonych i nieleczonych zmniejsza potencjalne ograniczenie związane z tym, że pacjenci, u których wystąpiły wcześniej zdarzenia sercowo-naczyniowe, mają większe prawdopodobieństwo leczenia statynami w porównaniu z pacjentami bez wcześniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych.¹⁹ Dla celów modelowania ryzyko zdarzeń wg Framingham i REACH skorygowano [REDACTED]

[REDACTED] w celu odzwierciedlenia zwiększonego ryzyka u chorych z hipercholesterolemią rodzinną.²⁰

Korekta dla pozostałych populacji

Wyjściowe odsetki zdarzeń w pozostałych dwóch analizowanych populacjach chorych bazują na obliczeniach w oparciu o równania z badań Framingham i REACH, które mogą nie być reprezentatywne dla odsetków zdarzeń w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Z tego powodu porównano dane w warunkach rzeczywistych z obserwacyjnego badania retrospektywnego dla podstawowej (*Clinical Practice Research Datalink, CPRD*) i specjalistycznej (*Hospital Episode Statistics, HES*) opieki zdrowotnej w połączeniu z przyczynami zgonów wg danych *the Office for National Statistics (ONS)* z częstością zdarzeń przewidywanych w oparciu o dostępne funkcje ryzyka, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Współczynniki kalibracji zostały zastosowane do odsetków przewidywanych za pomocą równań przy uwzględnieniu specyficznej charakterystyki populacji docelowej.

¹⁹ przedział ufności (ang. *confidence interval*).

Umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych

Umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych modelowano oddzielnie jako konsekwencję zdarzeń sercowo-naczyniowych. Umieralność z innych powodów przyjęto w oparciu o tablice życia dla populacji Polski zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego na rok 2013.²² W celu uzyskania umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych umieralność całkowita została skorygowana o stosunek zgonów z powodu chorób układu krążenia do wszystkich zgonów wśród populacji polskiej obliczony w oparciu o dane WHO (dane dla Polski za rok 2012).²³

Tabela 4. Rozkład pierwotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.²³

| Grupa wiekowa | Mężczyźni | Kobiety |
|---------------|-----------|---------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

6.5 Demografia

Jako źródło czynników ryzyka przyjęto początkową charakterystykę chorych z badań klinicznych dla odpowiednich populacji: hipercholesterolemia rodzinna – RUTHERFORD-2, chorzy po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – LAPLACE-2, nietolerancja statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – GAUSS-2 – dla chorych ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl zgodnie z danymi wewnętrznymi Wnioskodawcy. patrz Tabela 5. Część danych, ze względu na brak odpowiednich danych w wymienionych powyżej badaniach klinicznych, przyjęto z innych opublikowanych źródeł^{10,17,24} – patrz Tabela 6. Czynniki te uwzględniono w ramach określania ryzyka CVD (patrz rozdz. 6.4).

W ramach analizy wrażliwości analizowano opłacalność ewolokumabu w wymienionych powyżej populacjach, ale zawężonych do chorych ze stężeniem LDL ≥ 190 mg/dl – wyjściowa charakterystyka pacjentów w oparciu o badania kliniczne zgodnie z danymi wewnętrznymi Wnioskodawcy patrz Tabela 7.

| Parametr | Chorzy z FH ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 (RUTHERFORD-2) | Chorzy po zdarzeniu CV ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 (LAPLACE-2) | Chorzy z nietolerancją statyn po zdarzeniu CV ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 (GAUSS-2) |
|------------|---|---|--|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

HDL – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*); sd – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); TG – trójglicerydy; * 1,00 w przypadku scenariusza analizy wrażliwości dotyczącego sytuacji, w której wszyscy chorzy mieliby cukrzycę typu 2; ** w tym dusznica bolesna, MI, CABG, PCI, TIA, VAD, PAD i HF; *** wcześniejsze zdarzenie CV poza MI, udarem lub HF.

Tabela 6. Wyjściowa charakterystyka pacjentów niezależnie od populacji.

| Parametr | Wartość | Źródło |
|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |

* średnia dla mężczyzn i kobiet %.

| Parametr | Chorzy z FH ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 190 (RUTHERFORD-2) | Chorzy po zdarzeniu CV ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 190 (LAPLACE-2) | Chorzy z nietolerancją statyn po zdarzeniu CV ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 190 (GAUSS-2) |
|----------------------|---|---|--|
| ████████████████████ | ████ | ████ | ████ |
| ████████████████████ | ████ | ████ | ████ |
| ████████████████████ | ████ | ████ | ████ |
| ████████████████████ | ████ | ████ | ████ |
| ████████████████████ | ██ | ██ | ████ |
| ████████████████████ | ██ | ████ | ██ |
| ████████████████████ | ████ | ████ | ████ |
| ████████████████████ | ██ | ██ | ██ |
| ████████████████████ | ████ | ██ | ██ |
| ████████████████████ | ████ | ████ | ████ |
| ████████████████████ | ████ | ██ | ██ |
| ████████████████████ | ██ | ██ | ██ |

HDL – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*); TG – trójglicerydy; * w tym dusznica bolesna, MI, CABG, PCI, TIA, VAD, PAD i HF; ** wcześniejsze zdarzenie CV poza MI, udarem lub HF.

6.6 Skuteczność

6.6.1 Obniżenie stężenia cholesterolu LDL

Skuteczność dla ewolokumabu w dawce 140 mg w postaci obniżenia stężenia cholesterolu LDL w odniesieniu do wartości początkowych (średnia z wyników w tyg. 10 i 12 w odniesieniu do wartości początkowych) przyjęto w oparciu o badania kliniczne fazy III, tj. badania rejestracyjne dedykowane do oceny skuteczności terapii, przeprowadzone na dużej grupie pacjentów:

- hipercholesterolemia rodzinna - badanie RUTHERFORD-2 (Raal 2015²⁵, *Clinical Study Report* [CSR] 2014²⁶) dla porównania z kontynuacją leczenia statynami i badanie LAPLACE-2 (Robinson 2014²⁷, CSR 2014²⁸) dla porównania z ezetymibem (patrz opis poniżej);
- chorzy po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – badanie LAPLACE-2 (Robinson 2014²⁷, CSR 2014²⁸);
- nietolerancja statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym - badanie GAUSS-2 (Stroes 2014²⁹, CSR 2014³⁰).

W przypadku populacji chorych z FH w badaniu RUTHERFORD-2 nie ma możliwości wydzielenia wyników dla ezetymibu – chorzy leczeni są statynami ± ezetymibem

i ewolokumabem lub placebo. W związku z tym skuteczność dla ezetymibu przyjęto w oparciu o badanie LAPLACE-2 (chorzy z hipercholesterolemią, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym).

Dla porównań ewolokumabu z ezetymibem przyjęto średnią zmianę stężenia cholesterolu LDL w tygodniu 10 i 12 w odniesieniu do wartości początkowych dla odpowiednich ramion - ewolokumabu ± statyny i ezetymib ± statyny. W przypadku porównania ewolokumabu z kontynuacją leczenia statynami przyjęto skuteczność ewolokumabu skorygowaną o efekt placebo ze względu na brak uwzględnienia skuteczności terapii podstawowej jako komparatora w modelu - w modelu wykorzystano „czysty efekt” stosowania ewolokumabu. W przypadku nietolerancji statyn skuteczność ewolokumabu w porównaniu z brakiem leczenia jest taka sama jak w porównaniu z ezetymibem, co jest związane z brakiem możliwości korekty o efekt placebo ze względu na metodologię badania (wszyscy chorzy leczeni ewolokumabem lub ezetymibem, brak możliwości stosowania statyn).

W ramach badań klinicznych dla ewolokumabu stężenie cholesterolu LDL było określane następującymi sposobami: przy wykorzystaniu ultrawirowania, metody obliczeniowej i złożonej. Wartości cholesterolu LDL uzyskane przy wykorzystaniu ultrawirowania stosowano w celu osiągnięcia najbardziej rygorystycznej i dokładnej oceny stężenia cholesterolu LDL, jednakże podejście to nie jest powszechnie dostępne i rutynowo stosowane w praktyce klinicznej. W związku z tym zastosowano metodę złożoną. Metodę tą stosowano dla obliczonego stężenia cholesterolu LDL poza sytuacją, w której obliczone stężenie cholesterolu LDL było mniejsze niż 1,0 mmol/l (40 mg/dl) lub stężenie trójglicerydów było większe niż 4,5 mmol/l (400 mg/dl) - w takich przypadkach stężenie cholesterolu LDL określano za pomocą metody ultrawirowania. Podejście to pozwala na dokładną ocenę stężenia cholesterolu LDL w rygorystycznych warunkach kontrolowanego badania klinicznego. W modelu przyjęto dane ocenione przy użyciu wyłącznie obliczonego stężenia cholesterolu LDL, ponieważ metoda ta jest powszechnie stosowana w rzeczywistej praktyce klinicznej (dane te zgodne są z Charakterystyką Produktu Leczniczego⁴⁶). W analizie wrażliwości uwzględniono wyniki skuteczności uzyskane za pomocą metody złożonej.

Parametry skuteczności przyjęte w analizie patrz Tabela 8. Szczegółowo sposób oszacowania parametrów przyjętych w analizie przedstawiono w oddzielnych tabelach - patrz Tabela 9-Tabela 12.

Tabela 8. Skuteczność uwzględniona w modelu: obniżenie stężenia cholesterolu LDL, średnia (SE).

| Terapia | BC – metoda obliczeniowa | SA – metoda złożona | Źródło |
|------------|--------------------------|---------------------|------------|
| [redacted] | | | |
| [redacted] | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | | | |

BC - analiza podstawowa (ang. *base case analysis*); SA – analiza wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); * skorygowana o efekt placebo, brak skuteczności terapii podstawowej w modelu; ** brak możliwości korekty o efekt placebo ze względu na metodologię badania; *** średnia zmiana stężenia cholesterolu LDL w tygodniu 10 i 12 w odniesieniu do wartości początkowych.

Tabela 9. Oszacowanie skuteczności ewolokumabu w porównaniu z placebo w badaniu RUTHERFORD-2 w pełnej populacji.

| | Ewolokumab vs placebo | |
|-----|-----------------------|---------------------------|
| | Placebo (N=54) | Ewolokumab 140 mg (N=110) |
| min | ██████████ | ██████████ |
| Q1 | ██████████ | ██████████ |
| Q2 | ██████████ | ██████████ |
| Q3 | ██████████ | ██████████ |
| max | ██████████ | ██████████ |
| LS | ██████████ | ██████████ |
| min | ██████████ | ██████████ |
| Q1 | ██████████ | ██████████ |
| Q2 | ██████████ | ██████████ |
| Q3 | ██████████ | ██████████ |
| max | ██████████ | ██████████ |
| LS | ██████████ | ██████████ |
| min | ██████████ | ██████████ |
| Q1 | ██████████ | ██████████ |
| Q2 | ██████████ | ██████████ |
| Q3 | ██████████ | ██████████ |
| max | ██████████ | ██████████ |
| LS | ██████████ | ██████████ |
| min | ██████████ | ██████████ |
| Q1 | ██████████ | ██████████ |
| Q2 | ██████████ | ██████████ |
| Q3 | ██████████ | ██████████ |
| max | ██████████ | ██████████ |
| LS | ██████████ | ██████████ |

Q - kwartyl; min - wartość najmniejsza; max - wartość największa; LS - metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*).

Tabela 10. Oszacowanie skuteczności ewolokumabu w porównaniu z placebo w badaniu LAPLACE-2 w pełnej populacji.

| Ewolokumab vs placebo | | | |
|-----------------------|-----------------|---------------------------|--|
| | Placebo (N=231) | Ewolokumab 140 mg (N=555) | |
| min | | | |
| Q1 | | | |
| Q2 | | | |
| Q3 | | | |
| max | | | |
| LS | | | |
| 95% CI | | | |
| 90% CI | | | |
| 80% CI | | | |
| 70% CI | | | |
| 60% CI | | | |
| 50% CI | | | |
| 40% CI | | | |
| 30% CI | | | |
| 20% CI | | | |
| 10% CI | | | |
| 0% CI | | | |

Q – kwartyl; min – wartość najmniejsza; max – wartość największa; LS – metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*).

Tabela 11. Oszacowanie skuteczności ezetymibu w porównaniu z placebo w badaniu LAPLACE-2 w pełnej populacji.

| | Ezetymib vs placebo | |
|-----|---------------------|------------------|
| | Placebo (N=558) | Ezetymib (N=221) |
| min | [redacted] | [redacted] |
| Q1 | [redacted] | [redacted] |
| Q2 | [redacted] | [redacted] |
| Q3 | [redacted] | [redacted] |
| max | [redacted] | [redacted] |
| LS | [redacted] | [redacted] |
| min | [redacted] | [redacted] |
| Q1 | [redacted] | [redacted] |
| Q2 | [redacted] | [redacted] |
| Q3 | [redacted] | [redacted] |
| max | [redacted] | [redacted] |
| LS | [redacted] | [redacted] |
| min | [redacted] | [redacted] |
| Q1 | [redacted] | [redacted] |
| Q2 | [redacted] | [redacted] |
| Q3 | [redacted] | [redacted] |
| max | [redacted] | [redacted] |
| LS | [redacted] | [redacted] |
| min | [redacted] | [redacted] |
| Q1 | [redacted] | [redacted] |
| Q2 | [redacted] | [redacted] |
| Q3 | [redacted] | [redacted] |
| max | [redacted] | [redacted] |
| LS | [redacted] | [redacted] |

Q - kwartyl; min - wartość najmniejsza; max - wartość największa; LS - metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*).

Tabela 12. Oszacowanie skuteczności ewolokumabu i ezetymibu w badaniu GAUSS-2 w pełnej populacji.*

| Ewolokumab vs ezetymib | | |
|------------------------|-----------------|---------------------------|
| | Ezetymib (N=51) | Ewolokumab 140 mg (N=103) |
| LS | ██████████ | ██████████ |
| max | ██████████ | ██████████ |
| Q3 | ██████ | ██████ |
| Q2 | ██████ | ██████ |
| Q1 | ██████ | ██████ |
| min | ██████████ | ██████████ |
| max | ██████████ | ██████████ |
| LS | ██████████ | ██████████ |
| max | ██████████ | ██████████ |
| Q3 | ██████████ | ██████████ |
| Q2 | ██████████ | ██████████ |
| Q1 | ██████████ | ██████████ |
| min | ██████████ | ██████████ |
| max | ██████████ | ██████████ |
| LS | ██████████ | ██████████ |
| max | ██████████ | ██████████ |
| Q3 | ██████████ | ██████████ |
| Q2 | ██████████ | ██████████ |
| Q1 | ██████████ | ██████████ |
| min | ██████████ | ██████████ |
| max | ██████████ | ██████████ |
| LS | ██████████ | ██████████ |
| max | ██████████ | ██████████ |
| Q3 | ██████████ | ██████████ |
| Q2 | ██████████ | ██████████ |
| Q1 | ██████████ | ██████████ |
| min | ██████████ | ██████████ |

* skuteczność dla ewolokumabu w porównaniu z brakiem leczenia przyjęto taką samą jak dla porównania ewolokumabu z ezetymibem (patrz opis w tekście); Q – kwartył; min – wartość najmniejsza; max – wartość największa; LS – metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*).

6.6.2 Wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych

Ponadto dostępne są wstępne dane na temat redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych przez ewolokumab. Dane te pochodzą z predefiniowanych analiz (tj. określonych przed rozpoczęciem badania) z przedłużenia badań OSLER-1 i OSLER-2. Wyniki są istotne statystycznie i klinicznie (ponad 50% redukcja częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w ciągu roku leczenia).^{31,32,33}

W badaniach interwencyjnych i epidemiologicznych wykazano, że obniżenie stężenia cholesterolu LDL zmniejsza ryzyko choroby niedokrwiennej serca i zdarzeń sercowo-naczyniowych. Średnio zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o każdy 1 mmol/l (39 mg/dl) obniża roczne ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 20-25%.^{64,34,35,36,37,41} Zależność między obniżaniem stężeniem cholesterolu LDL i redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych stosuje się zarówno do statyn jak i innych terapii.^{38,39,40,41} Leczenie mające na celu obniżenie stężenia cholesterolu LDL jest związane z korzystnym wpływem na zdarzenia sercowo-naczyniowe, niezależnie od

leczenia stosowanego w celu obniżenia stężenia cholesterolu LDL.⁴³ W związku z tym w analizie przyjęto wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych niezależnie od leczenia w oparciu o metaanalizę badań klinicznych dla statyn (CTCC^{iv} 2010³⁵) – patrz tabela poniżej.

Tabela 13. Względna redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych w wyniku obniżenia stężenia cholesterolu LDL o 1 mmol/L

| Zdarzenie | Redukcja względna [95%CI] | Źródło |
|------------|---------------------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

6.7 Działania niepożądane

Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia statynami są związane z mięśniami, wątrobą, nerkami i objawami neurologicznymi.

Zgodnie z badaniami klinicznymi ewolokumab jest lekiem dobrze tolerowanym. W badaniu RUTHERFORD-2 nie stwierdzono znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa w porównaniu z placebo w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną. W badaniu LAPLACE-2 u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym nie stwierdzono znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy ewolokumabem, placebo i ezetymibem. Zgodnie z wynikami badania GAUSS-2 ewolokumab był dobrze tolerowany z niskimi odsetkami objawów ze strony układu mięśniowego w populacji chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym z nietolerancją statyn.

Należy jednak zauważyć, że ezetymib jest lekiem doustnym, podawanym codziennie, podczas gdy ewolokumab jest lekiem podawanym we wstrzyknięciach – samowstrzykiwaczu łatwym w użyciu – co 14 dni. Pomimo różnic w sposobie podania leków, w związku z różnicą w częstotliwości podania ezetymibu i ewolokumabu założono, że podanie nie powoduje różnic w użyteczności pomiędzy lekami. Co więcej, zgodnie z charakterystykami tych produktów leczniczych nie ma specjalnego monitorowania

^{iv} *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration.*

w związku z ich stosowaniem,^{46,50} stąd nie uwzględniono kosztów monitorowania w analizie.

W związku z powyższym w modelu nie uwzględniono częstości występowania i kosztów działań niepożądanych oraz obniżenia jakości życia związanej ze zdrowiem w przypadku ich wystąpienia.

6.8 Użyteczności

Wyjściowe wartości użyteczności, tj. w stanie bez CVD oparto o dane specyficzne dla Polski (publikacja Golicki 2015⁴³) zróżnicowane ze względu na płeć i wiek. Wartości przyjęte w analizie zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 14. Wyjściowe wartości użyteczności w modelu.⁴³

| Grupa wiekowa | Kobiety | Mężczyźni | Źródło |
|---------------|---------|-----------|--------------|
| 18-24 | 0,960 | 0,975 | Golicki 2015 |
| 25-34 | 0,958 | 0,966 | Golicki 2015 |
| 35-44 | 0,942 | 0,946 | Golicki 2015 |
| 45-54 | 0,891 | 0,916 | Golicki 2015 |
| 55-64 | 0,87 | 0,852 | Golicki 2015 |
| 64-75 | 0,802 | 0,831 | Golicki 2015 |
| 75-80 | 0,712 | 0,767 | Golicki 2015 |

6.8.1 Użyteczności stanów zdrowia

Amgen przeprowadził badanie użyteczności w oparciu o próbę z populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii.

Opisy stanów zdrowotnych oparto na przeglądzie literatury i opiniach ekspertów klinicznych, i dopracowano na podstawie badania pilotażowego wśród 22 ankietowanych - Matza 2015⁴⁴.

W badaniu tym opisano 6 stanów zdrowotnych dla następujących ostrych i przewlekłych zdarzeń sercowo-naczyniowych – udaru, ostrego zespołu wieńcowego (ACS) i niewydolności serca (HF):

- Trzy ostre stany zdrowia dotyczą roku, w którym nastąpiło zdarzenie sercowo-naczyniowe. W przypadku opisu ostrego udaru i ACS uwzględniono również: zdarzenie, pobyt w szpitalu, pierwsze 6 miesięcy po wystąpieniu zdarzenia oraz 7 do 12 miesięcy po wystąpieniu zdarzenia. Dla ostrej niewydolności serca w opisie uwzględniono: wcześniejsze zdarzenie przed rokiem wystąpienia ACS, aktualny stan zdrowia i zdarzenie w bieżącym roku.

- Trzy przewlekłe stany zdrowia użyto do opisu aktualnego stanu zdrowia osób, które wcześniej doświadczyły zdarzenia sercowo-naczyniowego: przewlekły udar, ACS, i niewydolność serca - wszystkie trzy obejmują wcześniejsze zdarzenie i aktualny stan zdrowia

Użyteczność zdarzenia nawracającego (złożony stan zdrowia) jest określona jako wartość najmniejsza z wchodzących w jej skład poszczególnych stanów zdrowotnych.

Pierwotne wyniki stanowiły wartości użyteczności oszacowane tymi metodami - oszacowano je w standardowej skali użyteczności, gdzie 1 odpowiada pełnemu zdrowiu, a 0 reprezentuje zgon.

Wartości użyteczności przyjęte w modelu w oparciu o wyniki badania Matza 2015 zebrano w poniższej tabeli.

| Stan zdrowia | Rok pierwszy wystąpienia zdarzenia (ostre stany zdrowia) | Kolejne lata (przewlekłe stany zdrowia) | Źródło |
|--------------|--|---|--------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ użyteczności stanów zdrowia na wyniki analizy poprzez przyjęcie alternatywnego zestawu wrażliwości w oparciu o publikacje Ara 2008 i Ara 2008b, w których uwzględniono podział na pierwszy rok wystąpienia zdarzenia i kolejne lata, i nie uwzględniono jedynie wartości użyteczności dla niewydolności serca (patrz rozdz. 6.11.2.2) - patrz tabela poniżej.

Tabela 16. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu w ramach analizy wrażliwości.

| Stan zdrowia | Alternatywne wartości w oparciu o publikacje Ara 2008/Ara 2008b |
|--------------|---|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

6.9 Parametry kosztowe

Koszty wejściowe w modelu są kosztami rocznymi. Koszty te dzielą się na:

- koszty terapii – patrz rozdz. 6.9.1;
- koszty stanów zdrowia i procedur uwzględnionych w modelu – patrz rozdz. 6.9.2.

Oszacowane koszty podane są w PLN i są aktualne na lipiec-sierpień 2015 r., w tym uwzględniają Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r.⁴⁹

Do obliczeń przyjęto, że rok ma 365,25 dni. W dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone.

W analizie pominięto koszty standardowego monitorowania chorych przyjmując, że zostały one już uwzględnione w kosztach rocznych stanów zdrowia.

W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, co oznacza, że całkowite koszty leczenia chorych mogą być niedoszacowane.

6.9.1 Koszty terapii uwzględnione w modelu

Poza kosztem ewolokumabu i ezetymibu w analizie uwzględniono koszt terapii podstawowej – statyn. W przypadku populacji:

- hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami - uwzględniono koszt statyn,
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym - uwzględniono koszt statyn,
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym - chorzy nie są leczeni statynami.

6.9.1.1 Ewolokumab

Ewolokumab nie jest obecnie refundowany. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego ewolokumab podawany jest raz na 2 tygodnie w dawce 140 mg⁴⁶ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z powyższym koszt roczny uwzględniony w modelu oszacowano na (patrz Tabela 19):

[REDACTED]

- [REDACTED] NFZ i 30 851,45 PLN z perspektyw wspólnej NFZ i pacjenta.

Tabela 17. Dane kosztowe dla preparatu Repatha® - dane Wnioskodawcy.

| Opakowanie handlowe | Cena zbytu netto* [PLN/opak.] | Urzędowa cena zbytu** [PLN/opak.] | Cena hurtowa brutto** * [PLN/opak.] | Cena detaliczna [PLN/opak.] | Limit finansowa | Odpłatność | Koszt dla NFZ [PLN/opak.] | Koszt dla pacjenta [PLN/opak.] |
|---------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------|------------|---------------------------|--------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

wstrz. – wstrzykiwacz; * dostarczona przez Wnioskodawcę; ** tj. z uwzględnieniem 8% podatku VAT; *** marża 5%.

Tabela 18. Koszty preparatu Repatha® w przypadku uwzględnienia RSA.

| Opakowanie handlowe | RSA* - zwrot dla NFZ | Cena detaliczna [PLN/opak.]* | Koszt dla NFZ po uwzględnieniu zwrotu [PLN/opak.] |
|---------------------|----------------------|------------------------------|---|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

wstrz. – wstrzykiwacz; * ceny zbytu netto, urzędowe ceny zbytu, ceny hurtowe brutto, ceny detaliczne i wysokość limitu finansowania nie zmieniają się w odniesieniu do analizy bez RSA.

Tabela 19. Koszt ewolokumabu uwzględniony w modelu.

| Opakowanie handlowe | Koszt za opakowanie, PLN/opak. | | Liczba opakowań leku na rok* | Udział w rynku* | Koszt roczny, PLN/rok | |
|---------------------|--------------------------------|--------------------|------------------------------|-----------------|-----------------------|--------------------|
| | Koszt NFZ | Koszt NFZ+pacjenta | | | Koszt NFZ | Koszt NFZ+pacjenta |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

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

6.9.1.2 Statyny

Do intensywnej terapii statynami zgodnie z wytycznymi *the American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* należą:⁴⁷

- symwastatyna 80 mg/d,
- atorwastatyna 40 mg/d,
- atorwastatyna 80 mg/d,
- rozuwastatyna 20 mg/d,
- rozuwastatyna 40 mg/d.

Koszty statyn oszacowano w oparciu o średnią ważoną kosztu dawki dobowej preparatów refundowanych (zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 24 czerwca 2015 r.⁴⁹) udziałem poszczególnych preparatów w rynku (według danych sprzedażowych NFZ za rok 2014⁴⁸).

Koszt terapii rocznej uwzględniony w modelu wyniósł **149,31 PLN z perspektywy NFZ i 357,66 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta** – patrz tabela poniżej.

Tabela 20. Koszt roczny statyn uwzględniony w modelu.

| Intensywna terapia statynami wg wytycznych ACC/AHA ⁴⁷ | Koszt dobowy, PLN/d | | Źródło | Koszt roczny, PLN/rok | |
|--|---------------------|--------------------|--|-----------------------|--------------------|
| | Koszt NFZ | Koszt NFZ+pacjenta | | Koszt NFZ | Koszt NFZ+pacjenta |
| symwastatyna 80 mg/d,* atorwastatyna 40 mg/d, atorwastatyna 80 mg/d, rozuwastatyna 20 mg/d, rozuwastatyna 40 mg/d. | 0,41 | 0,98 | Obwieszczenie MZ ⁴⁹ ważone udziałem poszczególnych statyn i ich preparatów w rynku wg danych NFZ ⁴⁸ | 149,31 | 357,66 |

* w związku z brakiem refundowanego preparatu symwastatyny w dawce 80 mg w najnowszym Obwieszczeniu MZ przyjęto, że chory przyjmuje na dobę dwie tabletki symwastatyny w dawce 40 mg.

6.9.1.3 Ezetymib

Koszty jednostkowe ezetymibu przyjęto zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r.)⁴⁹ – patrz Tabela 21. Obecnie do wskazań refundacyjnych dla ezetymibu należy hipercholesterolemia LDL-C^v powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku:

- stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej),
- stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej,

^v Cholesterol LDL.

- hipercholesterolemii rodzinnej.

Należy zauważyć, że we wskazaniu nietolerancja statyn ezetymib nie jest refundowany, stąd brak jest kosztu dla NFZ – cały koszt leku ponosi pacjent.

Ezetymib przyjmuje się doustnie. Zalecana dawka to jedna tabletka 10 mg raz na dobę.⁵⁰ W jednym opakowaniu Ezetrolu® znajduje się 28 tabletek po 10 mg, w związku z czym potrzeba 13 opakowań leku na rok terapii. Koszty jednostkowe preparatu Ezetrol® i koszty roczne przyjęte w modelu w analizie podstawowej patrz Tabela 21 i Tabela 22.

Tabela 21. Dane kosztowe dla preparatu Ezetrol® zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ.⁴⁹

| Opakowanie handlowe | Urzędowa cena zbytu [PLN/opak.] | Cena hurtowa brutto [PLN/opak.] | Cena detaliczna [PLN/opak.] | Limit finansowania [PLN/opak.] | Odpłatność | Koszt dla NFZ [PLN/opak.] |
|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------|---------------------------|
| 28 tabl. po 10 mg | 122,67 | 128,8 | 143,74 | 143,74 | 30% | 100,62 |

Tabela 22. Koszty roczne preparatu Ezetrol® uwzględnione w analizie podstawowej.

| Preparat | Koszt za opakowanie, PLN/opak.* | | Liczba opakowań leku na rok** | Koszt roczny, PLN/rok | |
|----------|---------------------------------|--------------------|-------------------------------|---------------------------|--------------------|
| | Koszt NFZ | Koszt NFZ+pacjenta | | Koszt NFZ | Koszt NFZ+pacjenta |
| Ezetrol | 100,62 | 143,74 | 13 | 1 312,55 (0,00***) | 1 875,04 |

* Obwieszczenie MZ⁴⁹; ** dawkowanie ezetymibu 10 mg/d wg ChPL⁵⁰; *** w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

Analiza wrażliwości

W wymienionych powyżej wskazaniach refundacyjnych pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) uzyskał niedawno Rosulip Plus® - 2 preparaty po 30 kaps. zawierających 10 mg ezetymibu i 10 lub 20 mg rozuwastatyny.⁵¹

Koszty jednostkowe i roczne preparatów Rosulip Plus® patrz Tabela 23 i Tabela 24.

Tabela 23. Preparaty zawierające: ezetymib + rozuwastatyna.

| Nazwa handlowa, producent | Dawka/skład | Opakowanie | Cena detaliczna [PLN/opak.] | Odpłatność | Koszt dla NFZ [PLN/opak.] |
|---------------------------|---|------------|-----------------------------|------------|---------------------------|
| Rosulip Plus, EGIS | 1 kaps. zawiera: 10 mg rozuwastatyny, 10 mg ezetymibu | 30 kaps. | 52,37 | 100% | 0,00 |
| Rosulip Plus, EGIS | 1 kaps. zawiera: 20 mg rozuwastatyny, 10 mg ezetymibu | 30 kaps. | 59,45 | 100% | 0,00 |

Tabela 24. Koszty roczne preparatów skojarzonych ezetymibu z rozuwastatyną.

| Preparat | Koszt za opakowanie, PLN/opak. | | Liczba opakowań leku na rok* | Koszt roczny, PLN/rok | |
|------------------------------------|--------------------------------|--------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------|
| | Koszt NFZ | Koszt NFZ+pacjenta | | Koszt NFZ | Koszt NFZ+pacjenta |
| Rosulip Plus (rozuwastatyna 10 mg) | 0,00 | 52,37 | 12 | 0,00 | 637,60 |
| Rosulip Plus (rozuwastatyna 20 mg) | 0,00 | 59,45 | 12 | 0,00 | 723,80 |

* dawkowanie ezetymibu 10 mg/d wg ChPL⁵⁰.

Preparat Ezetrol[®] może być stosowany we wszystkich analizowanych wskazaniach, podczas gdy preparaty Rosulip Plus[®] ze względu na zawartość statyny w kapsułce nie będą stosowane w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Co więcej, zgodnie z rozdz. 6.9.1.2 do intensywnej terapii statynami nie zaliczono rozuwastatyny w dawce 10 mg. Brak jest danych odnośnie udziału preparatów Rosulip Plus[®] w rynku. W związku z powyższym w analizie wrażliwości przyjęto średnią arytmetyczną preparatów Ezetrol[®] i Rosulip Plus[®] (rozuwastatyna 20 mg).

Ze względu na to, że koszty dla pacjenta i NFZ są mniejsze w przypadku stosowania preparatu skojarzonego zamiast osobno ezetymibu i statyn, w odmiennym scenariuszu analizy wrażliwości przyjęto koszt ezetymibu w oparciu o koszty preparatu Rosulip Plus[®] (rozuwastatyna 20 mg; z wyjątkiem nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym, gdzie Ezetrol[®] stosowany jest w monoterapii). Należy jednak zwrócić uwagę, że poza kosztem terapii na wybór leczenia może mieć też wpływ rodzaj stosowanej statyny – zakup preparatu skojarzonego ogranicza ten wybór.

Koszty ezetymibu uwzględnione w analizie wrażliwości skorygowano w modelu odpowiednio o koszt statyn w związku z tym, że koszt preparatu Rosulip Plus[®] obejmuje już koszt statyny (koszty statyn patrz rozdz. 6.9.1.2.).

Koszty roczne ezetymibu uwzględnione w modelu w zależności od analizowanego wskazania i scenariusza analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli. Pominięto chorych z nietolerancją statyn, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym, u których ze względu na niestosowanie statyn koszt będzie oparty jedynie na preparacie Ezetrol[®] i będzie taki jak w analizie podstawowej.

Tabela 25. Koszty roczne ezetymibu uwzględnione w modelu.

| Wskazanie | Preparat | Koszt roczny, PLN/rok | |
|---|---|-----------------------|--------------------|
| | | Koszt NFZ | Koszt NFZ+pacjenta |
| hipercholesterolemia rodzinna oraz hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu CV | średnia arytmetyczna: ½ Ezetrol, ½ Rosulip Plus (rozuwastatyna 20 mg); koszt pomniejszony o ½ kosztu statyn* | 581,62 | 1120,09 |
| hipercholesterolemia rodzinna oraz hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu CV | preparat najtańszy: Rosulip Plus (rozuwastatyna 20 mg); koszt pomniejszony o koszt statyn* | 0,00 | 365,14 |

wskazanie nietolerancja statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym bez zmian w odniesieniu do analizy podstawowej; * ze względu na to, że koszty statyn wchodzi w skład kosztów całkowitych ramienia ezetymibu, w przypadku uwzględnienia preparatów skojarzonych ezetymibu i rozuwastatyny odjęto koszt statyn w udziale odpowiadającym udziałowi preparatów skojarzonych w koszcie rocznym ezetymibu.

6.9.2 Koszty stanów i procedur

W poniższej tabeli przedstawiono koszty stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich związanych z wystąpieniem zdarzenia i przebywaniem w danych stanie, co oznacza, że koszty mogą być niedoszacowane.

Koszty przyjęto w oparciu o dostępne dane opublikowane uwzględniające koszty leczenia analizowanych stanów w warunkach polskich:

- publikację Szmurło 2011⁵²
- publikację Grzeszczak 2012,⁵³
- oraz analizy weryfikacyjne AOTMiT (AWA).^{54,55,56,57}

Koszty z wymienionych powyżej publikacji skorygowano o współczynniki inflacji według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS; 3,5% w 2009 r. 2,6% w 2010 r., 4,3% w 2011 r., 3,7% w 2012 r. i 0,9% w 2013 r., 0,0% w 2014 r.).⁵⁸

Ze względu na brak kosztów rewaskularyzacji i aferezy w wymienionych powyżej źródłach, koszty tych procedur oszacowano w oparciu o statystyki JGP (dane za rok 2014).⁵⁹ W przypadku aferezy uwzględniono dane dostarczone przez NFZ na temat częstości jej przeprowadzania w 2014 r.⁶⁰

Koszty leczenia stanów zdrowia i procedur uwzględnione w analizie zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 26. Koszty leczenia stanów w zdrowiu i procedur uwzględnione w analizie.*

| Stany zdrowia | Perspektywa NFZ, PLN | Perspektywa NFZ+pacjenta, PLN | Źródło |
|--|----------------------|-------------------------------|--|
| bez CVD | 0,00 | 0,00 | założenie |
| ECVD | 4 471,01 | 4 471,01 | średnia ważona kosztu ACS/IS/HF w kolejnych latach (założenie) |
| wcześniejsze zdarzenia (wartości na wejściu) | 0,00 | 0,00 | założenie |
| ACS (UA/MI) – rok pierwszy | 12 041,81 | 12 210,30 | koszt MI wg Szmurło 2011* ⁵² i AWA ^{54,55,56,57} (średnia arytmetyczna) |
| IS – rok pierwszy | 18 145,37 | 18 154,54 | średnia arytmetyczna z Szmurło 2011* ⁵² i AWA ^{54,55,56,57} |
| HF – rok pierwszy | 6 502,90 | 6 509,55 | średnia arytmetyczna z Szmurło 2011* ⁵² i AWA ^{54,55,56,57} |
| ACS (UA/MI) – kolejne lata | 3 091,75 | 3 091,75 | koszt MI wg Szmurło 2011* ⁵² i AWA ^{54,55,56,57} (średnia arytmetyczna) |
| IS – kolejne lata | 3 818,37 | 3 818,37 | średnia arytmetyczna z Szmurło 2011* ⁵² i AWA ^{54,55,56,57} |
| HF – kolejne lata | 6 502,90 | 6 502,90 | średnia arytmetyczna z Szmurło 2011* ⁵² i AWA ^{54,55,56,57} |
| CHD zakończona zgonem (UA/MI/HF) | 7 341,54 | 7 341,54 | średnia z MI i HF zakończonych zgonem (założenie) dla których przyjęto średni koszt z Grzeszczak 2012* ⁵³ i AWA ⁵⁶ , HF |
| IS zakończony zgonem | 4 154,80 | 4 154,80 | średnia arytmetyczna z Grzeszczak 2012* ⁵³ i AWA ^{54,55,56} |
| zgon z przyczyn innych niż CVD | 0,00 | 0,00 | założenie |
| rewaskularyzacja (PCI/CABG) | 15 430,15 | 15 430,15 | średnia ważona z CABG (JGP E04, E05, E06, E07) i PCI (JGP E20, E23, E24, E25, E26) w oparciu o liczbę wystąpień i średnie wartości hospitalizacji wg statystyk JGP ⁵⁹ |
| afereza | | | średnia wartość hospitalizacji wg statystyk JGP (katalog świadczeń odrębnych: hospitalizacja związana z LDL-aferezą) |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

AWA – analizy weryfikacyjne AOTMiT; * z uwzględnieniem współczynników inflacji.^{5B}

Afereza

Zabieg aferezy stosowany jest w przypadku stężenia cholesterolu LDL powyżej 300 mg/dl w pierwotnej i powyżej 200 mg/dl we wtórnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych⁶¹ – patrz tabela poniżej. Wyjściowe wartości stężenia cholesterolu LDL patrz rozdz. 6.5. Ze względu na obniżanie stężenia cholesterolu LDL przez ewolokumab lub jego komparatory, odsetek chorych przekraczających próg dla aferezy zostanie zmniejszony w zależności od wielkości efektu obniżenia stężenia cholesterolu LDL dla każdej z interwencji.

Tabela 27. Parametry w modelu dotyczące procedury aferezy.

| Parametr | Wartość | Źródło |
|--|---------|--|
| próg LDL-C dla aferezy w prewencji pierwotnej, mg/dl | 300 | III Kongres Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego ⁶¹ |
| próg LDL-C dla aferezy w prewencji wtórnej, mg/dl | 200 | |

Rewaskularyzacja

Procedura rewaskularyzacji w modelu została zaimplementowana w odniesieniu do trzech stanów zdrowia:

- ECVD,
- ACS w pierwszym roku,
- ACS w kolejnych latach.

W przypadku rozpoznanej choroby układu krążenia i stanu po wystąpieniu ACS częstość rewaskularyzacji przyjęto w oparciu o wytyczne NICE⁶² – dane dotyczące częstości występowania rewaskularyzacji w zależności od wieku chorych znajdujących się w stanie zdrowia po zawale serca, odpowiednio w populacji ze stabilną chorobą wieńcową lub z ACS.

W przypadku pierwszego roku wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego częstość rewaskularyzacji przyjęto w oparciu o raportowany stosunek PCI/CABG w rocznym raporcie szwedzkim SWEDHEART⁶³ – dane na 2012 rok dotyczące częstości występowania rewaskularyzacji (PCI/CABG) w zależności od wieku i płci chorych w trakcie hospitalizacji z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego.

Tabela 28. Parametry w modelu dotyczące procedury rewaskularyzacji.

| Rozpoznana CVD* | | ACS w pierwszym roku** | | | ACS w kolejnych latach - SA*** | |
|-----------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|------|--------------------------------|--|
| Wiek | Odsetek rewaskularyzacji | Wiek | Odsetek rewaskularyzacji | Wiek | Odsetek rewaskularyzacji | |
| ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ | |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| ■ | ■ | | | ■ | ■ | |

Źródła: * wytyczne NICE⁶²; ** raport szwedzki SW EDHEART⁶³.

6.10 Dyskontowanie

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*, HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych, dla analizy podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% wyników zdrowotnych.⁶⁹

Wartości stopy dyskontowej są przedmiotem analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów).

6.11 Walidacja modelu

Walidację modelu przeprowadzono na kilka sposobów opisanych poniżej. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych dla ewolokumabu i badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - patrz rozdz. 6.11.1 i 6.11.2.

Trafność fasadowa - (ang. *face validity*)

Trafność fasadową testowano na kilku międzynarodowych spotkaniach ekspertów i rady doradczej podczas tworzenia modelu w latach 2012-2014.

Walidacja wewnętrzna (ang. *internal validity*)

Przeprowadzono kontrolę jakości i testowanie modelu przez firmę zewnętrzną poprzez sprawdzenie obliczeń w modelu i spójności wyników. W ramach przeprowadzonej kontroli nie zidentyfikowano dużych błędów, a mniejsze błędy zaadresowano w końcowej wersji modelu. Stwierdzono, że model został właściwie zaprojektowany i działa zgodnie z przeznaczeniem.

Walidacja krzyżowa (ang. *cross-validation*)

Jako część walidacji model opracowano zarówno w programie Microsoft Excel® jak i TreeAge®, i przeprowadzono walidację krzyżową tych modeli.

Walidacja odsetka zdarzeń w modelu

W ramach walidacji zewnętrznej porównano względną redukcję ryzyka oszacowanego przez model dla zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem z odsetkami zdarzeń z badania *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* (CTCC)⁶⁴ – patrz tabela poniżej.

Tabela 29. Walidacja modelu. Przewidywane odsetki zdarzeń sercowo-naczyniowych dla ewolokumabu w porównaniu z terapią standardową w 5- i 10-letnim oraz dożywotnim horyzoncie czasowym.

| Badanie/zdarzenie | RR, CTTC 2010 | 5-letni horyzont | 10-letni horyzont | Dożywotni horyzont |
|-------------------|---------------|------------------|-------------------|--------------------|
| [Redacted] | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

6.11.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

6.11.1.1 Strategia wyszukiwania

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

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.⁶⁵ Bazę danych *Centre for Reviews and Dissemination* i *Cost-Effectiveness Analysis Registry* przeszukano używając następujących słów kluczowych: „evolocumab”, „repatha”, „AMG-145”, „AMG145”, „AMG 145”.

Wyszukiwania nie ograniczono do konkretnej jednostki chorobowej, populacji ani komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 30.07.2015 roku. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy




Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 30.07.2015 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #1 | Costs and cost analysis [MH] | 187 828 |
| #2 | Cost allocation [MH] | 1 956 |
| #3 | Cost-benefit analysis [MH] | 62 364 |
| #4 | Cost control [MH] | 29 535 |
| #5 | Cost savings [MH] | 9 232 |
| #6 | Cost of illness [MH] | 19 023 |
| #7 | Cost sharing [MH] | 3 718 |
| #8 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 187 828 |
| #9 | evolocumab [nm] | 31 |
| #10 | evolocumab [tw] | 43 |
| #11 | AMG 145 [tw] OR AMG-145 [tw] OR AMG145 [tw] | 52 |
| #12 | Repatha [TW] | 0 |
| #13 | #9 OR #10 OR #11 | 73 |
| #14 | #8 AND #13 | 0 |

Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 30.07.2015 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|-----------------------------------|-------------------|
| #1 | 'Cost benefit analysis'/exp | 67 696 |
| #2 | 'Cost effectiveness analysis'/exp | 107 793 |
| #3 | 'Cost of illness'/exp | 15 054 |
| #4 | 'Cost control'/exp | 52 510 |
| #5 | 'Cost minimization analysis'/exp | 2 677 |
| #6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 222 353 |
| #7 | 'evolocumab'/exp | 255 |
| #8 | evolocumab | 259 |
| #9 | 'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145' | 171 |
| #10 | repatha | 2 |
| #11 | #7 OR #8 OR #9 OR #10 | 286 |
| #12 | #6 AND #11 | 4 |
| #13 | #12 AND [embase]/lim | 4 |

Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 30.07.2015 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #1 | MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees | 23 838 |
| #2 | MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees | 16 |
| #3 | MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees | 17 130 |
| #4 | MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees | 1 221 |
| #5 | MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees | 949 |
| #6 | MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees | 1 177 |
| #7 | MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees | 41 |
| #8 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 23 838 |
| #9 | (evolocumab):ti,ab,kw | 24 |
| #10 | evolocumab | 25 |
| #11 | 'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145' | 53 |
| #12 | repatha | 0 |
| #13 | #9 OR #10 OR #11 OR #12 | 63 |
| #14 | #8 AND #13 | 0 |

Tabela 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 30.07.2015 r.

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

Tabela 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 30.07.2015 r.

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

6.11.1.2 Wyniki przeglądu

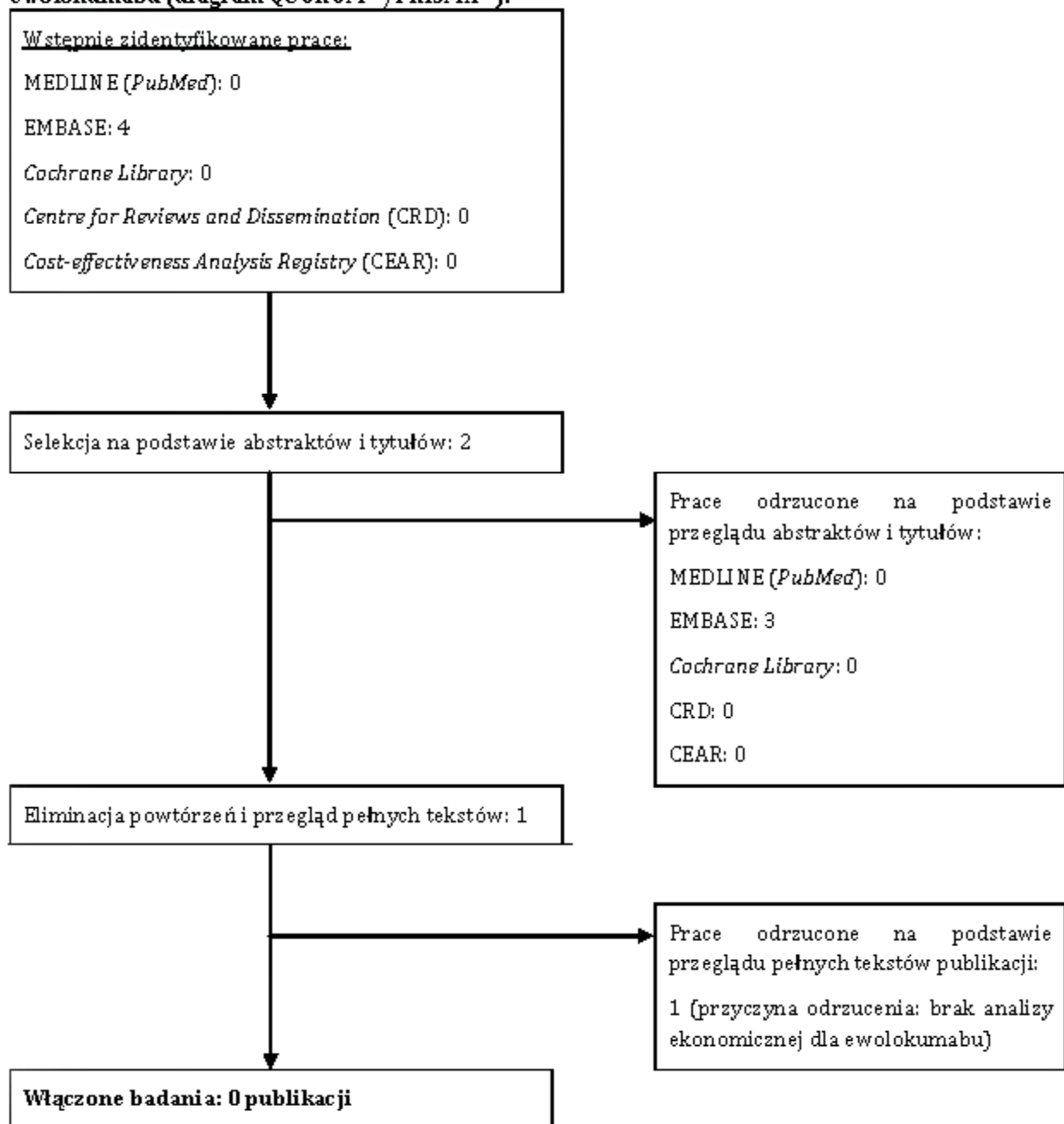
Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 30.07.2015 r. zidentyfikowano 1 pracę, której pełny tekst oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM⁶⁶/PRISMA,⁶⁷ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na poniższym schemacie.

Poszukiwano analiz ekonomicznych lub raportów HTA zawierających wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla ewolokumabu z dowolnym komparatorem i bez ograniczenia do jednostki chorobowej. Do oceny włączono publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim, nie zastosowano natomiast ograniczeń czasowych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dla ewolokumabu.

Spis publikacji wykluczonych z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych przedstawiono w aneksie.

Rysunek 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla ewolokumabu (diagram QUOROM⁶⁶/PRISMA⁶⁷).



6.11.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

6.11.2.1 Strategia wyszukiwania

Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby przedstawiono w poniższych tabelach, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry*. Elektroniczne systemy baz danych były przeszukiwane z datą odcięcia 30.07.2015 roku. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]

W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia 30.07.2015 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #1 | utility[Title/Abstract] OR disutility[Title/Abstract] OR EQ5D[Title/Abstract] OR SF36[Title/Abstract] OR QALY[Title/Abstract] | 135 924 |
| #2 | Hypercholesterolemia [Title/Abstract] | 19 874 |
| #3 | "Acute coronary syndrome"[Title/Abstract] OR "Unstable angina"[Title/Abstract] OR "Myocardial infarction"[Title/Abstract] OR stroke[Title/Abstract] OR "Heart failure"[Title/Abstract] OR "Cardiovascular disease"[Title/Abstract] OR "Stable angina"[Title/Abstract] OR "Transient ischemic attack"[Title/Abstract] OR "Carotid stenosis"[Title/Abstract] OR "Percutaneous Coronary Intervention"[Title/Abstract] OR "Coronary Artery Bypass Graft"[Title/Abstract] OR "Abdominal aortic aneurism"[Title/Abstract] OR "Peripheral vascular disease"[Title/Abstract] OR "Peripheral arterial disease"[Title/Abstract] | 498 066 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 23 |

Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE do dnia 30.07.2015 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #1 | utility:ab,ti OR disutility:ab,ti OR eq5d:ab,ti OR sf36:ab,ti OR qaly:ab,ti | 178 506 |
| #2 | Hypercholesterolemia:ab,ti | 26 559 |
| #3 | 'Acute coronary syndrome':ab,ti OR 'Unstable angina':ab,ti OR 'Myocardial infarction':ab,ti OR stroke:ab,ti OR 'Heart failure':ab,ti OR 'Cardiovascular disease':ab,ti OR 'Stable angina':ab,ti OR 'Transient ischemic attack':ab,ti OR 'Carotid stenosis':ab,ti OR 'Percutaneous Coronary Intervention':ab,ti OR 'Coronary Artery Bypass Graft':ab,ti OR 'Abdominal aortic aneurism':ab,ti OR 'Peripheral vascular disease':ab,ti OR 'Peripheral arterial disease':ab,ti | 701 398 |
| | | |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 49 |

Tabela 37. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy the Cochrane Library do dnia 30.07.2015 r.*

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #1 | utility:ti,ab,kw or disutility:ti,ab,kw or eq5d:ti,ab,kw or sf36:ti,ab,kw or qaly:ti,ab,kw | 7 443 |
| #2 | Hypercholesterolemia:ti,ab,kw | 4 366 |
| #3 | 'Acute coronary syndrome':ab,ti,kw OR 'Unstable angina':ab,ti,kw OR 'Myocardial infarction':ab,ti,kw OR stroke:ab,ti,kw OR 'Heart failure':ab,ti,kw OR 'Cardiovascular disease':ab,ti,kw OR 'Stable angina':ab,ti,kw OR 'Transient ischemic attack':ab,ti,kw OR 'Carotid stenosis':ab,ti,kw OR 'Percutaneous Coronary Intervention':ab,ti,kw OR 'Coronary Artery Bypass Graft':ab,ti,kw OR 'Abdominal aortic aneurism':ab,ti,kw OR 'Peripheral vascular disease':ab,ti,kw OR 'Peripheral arterial disease':ab,ti,kw | 73 960 |
| | | |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 7 |

* strategię wyszukiwania ze względu na niewielką ilość wyników rozszerzono o wyszukiwanie po słowach kluczowych.

Tabela 38. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 30.07.2015 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #1 | (utility or disutility or eq5d or sf36 or qaly) | 5 587 |
| #2 | (Hypercholesterolemia) | 194 |
| #3 | 'Acute coronary syndrome' OR 'Unstable angina' OR 'Myocardial infarction' OR stroke OR 'Heart failure' OR 'Cardiovascular disease' OR 'Stable angina' OR 'Transient ischemic attack' OR 'Carotid stenosis' OR 'Percutaneous Coronary Intervention' OR 'Coronary Artery Bypass Graft' OR 'Abdominal aortic aneurism' OR 'Peripheral vascular disease' OR 'Peripheral arterial disease' | 2 976 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 10 |

Tabela 39. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 30.07.2015 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|----------------------|-------------------|
| #1 | Hypercholesterolemia | 5* |

* odpowiadają 26 wartościom użyteczności.

6.11.2.2 Wyniki przeglądu

Dnia 30.07.2015 r. przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu.

Poszukiwano badań pełnotekstowych, w których przedstawiono wartości użyteczności dla analizowanych w modelu stanów zdrowia u chorych z hiperlipidemią. Do oceny włączono publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim, nie zastosowano natomiast ograniczeń czasowych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 15 publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia, z których **do przeglądu włączono 12** (3 publikacje wykluczono na podstawie oceny pełnego tekstu).

Diagram wg QUOROM⁶⁶/PRISMA⁶⁷, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rysunku.

Spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie.

Użyteczności z odnalezionych badań zebrano w poniższej tabeli. Wszystkie włączone badania stanowią opracowania wtórne. Dane w odnalezionych opracowaniach nie obejmują wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia rozpatrywanych w analizie. Co więcej, odnalezione badania często dotyczą specyficznych subpopulacji (jak np. chorzy po PCI albo po MI), a przedstawione w nich użyteczności nie do końca odpowiadają stanom zdrowia zdefiniowanym w analizie – poza użytecznościami z publikacji Ara 2008 i Ara 2008b oraz użytecznościami dla MI w publikacji Davies 2006 nie uwzględniono podziału na pierwszy rok wystąpienia zdarzenia i kolejne lata. W publikacjach Ara 2008 i Ara 2008b brak jest wartości użyteczności dla niewydolności serca.

W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto użyteczności z dedykowanego badania Matza 2015, w którym oceniono stany zdrowotne u 200 osób przy użyciu metody handlowania czasem – przyjęte wartości użyteczności patrz Tabela 15 w rozdz. 6.8.1. Przyjęty zestaw użyteczności najlepiej odpowiada analizowanym stanom zdrowotnym.

W ramach analizy wrażliwości testowano alterantynny zestaw użyteczności w oparciu o publikacje Ara 2008 i Ara 2008b, w których uwzględniono podział na pierwszy rok wystąpienia zdarzenia i kolejne lata i nie uwzględniono jedynie wartości użyteczności dla niewydolności serca.

Rysunek 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – (diagram QUOROM⁶⁶/PRISMA⁶⁷).

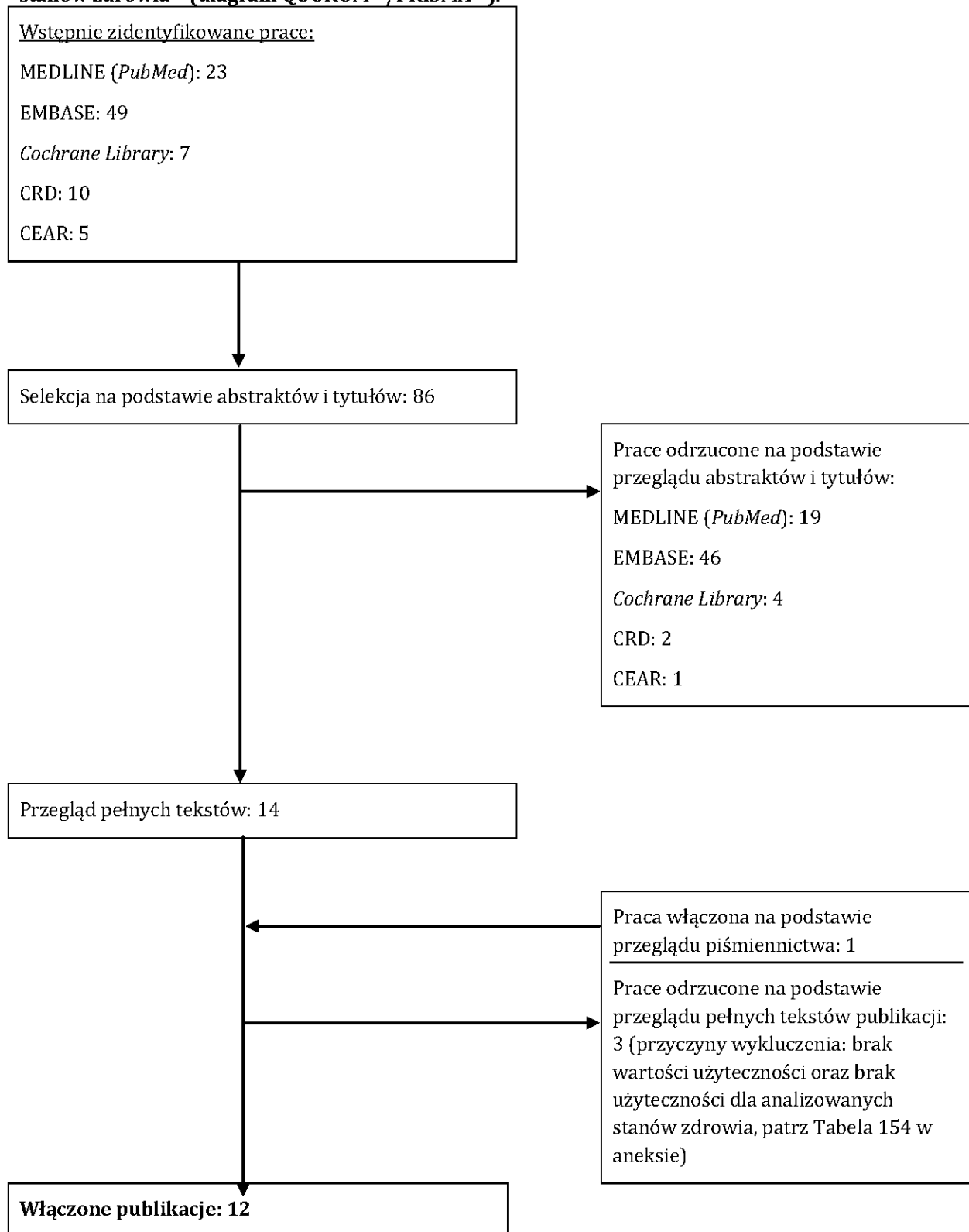


Tabela 40. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

| Badanie | Ara 2008/ Ara 2008b | Chan 2007 | Chen 2015 | Davies 2006 | MacDonald 2010 | Maitland-van der Zee 2004 | Nagata-Kobayashi 2005 | Scuffham 2006/ Scuffham 2004 | Tsevarf 2001 |
|---|--|---|---|---|---|---|---|---|--|
| Populacja | chorzy z hipercholesterolemią z ECVD (Ara 2008) / chorzy z hipercholesterolemią z ECVD nietolerujący statyn, lub u których leczenie statynami jest przeciwwskazane (Ara 2008b) | 60-letni chorzy z ACS i CAD leczeni statynami | chorzy z FH | pierwotna prewencja CHD u chorych z hipercholesterolemią | pierwotna prewencja zdarzeń CVD u chorych z podwyższonym stężeniem hs-CRP i stężeniem cholesterolu LDL <130 mg/dl** | mężczyźni z hipercholesterolemią (analizowano wyniki związane z zastosowaniem badań genetycznych przed rozpoczęciem leczenia statynami) | pierwotna prewencja CHD u chorych z hipercholesterolemią | wtórna prewencja MACE po pierwszym PCI u chorych z hipercholesterolemią | chorzy, którzy przeżyli MI ze średnim stężeniem cholesterolu |
| Typ badania: źródło (metoda pomiaru) | wtórne: użyte czności oparto o inne publikacje (EQ SD), założenia | wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (brak danych) | wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (EQ SD) | wtórne: użyte czności oparto o inne publikacje (EQ SD), założenia | wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (brak danych) | wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (brak danych) | wtórne: użyte czności oparto o inne publikacje (metoda TTO) | wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (brak danych) | wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (średnie użyteczności) |
| Użyte czność podstawowa | - | 0,974 (bez nawracających zdarzeń) | 0,996 (ze względu na przyjmowanie statyn) | - | 1 (bez zdarzenia CVD) | - | 1 (chorzy z hipercholesterolemią) | 0,86 (chorzy z CHD, którzy przeżyli PCI) | 0,9687/0,965** |
| Ostry zespół wieńcowy (ACS) – rok pierwszy/kolejne lata | | | | | | | | | |
| • UA | 0,77/0,80** | - | - | 0,718 | 0,695 (hospitalizacja z powodu UA) | - | - | - | 0,949/0,948** * |
| • MI | 0,76/0,80** | 0,90 | - | 0,683/0,718** | 0,704 (MI niezakończony) | 0,9 (MI niezakończony) | 0,73 (osty MI)/0,91 (przewlekły stan) | -0,083/0,78* | 0,957/0,943** * (MI niezakończony) |

| Badanie | Ara 2008/ Ara 2008b | Chan 2007 | Chen 2015 | Davies 2006 | MacDonald 2010 | Maitland-van der Zee 2004 | Nagata-Kobayashi 2005 | Scuffham 2006/ Scuffham 2004 | Tsevert 2001 |
|---|------------------------|--------------|-----------|--------------|---------------------------------|------------------------------|--------------------------|---------------------------------|---------------|
| | | | | | y zgonem] | zgonem] | MI] | | zgonem] |
| Udar niedokrwienny (IS) – rok pierwszy/kolejne lata | 0,63/0,63** | 0,76/0,39*** | 0,68 | 0,740/0,380* | 0,650 (niezakończony zgonem] | - | - | - | 0,947/0,937** |
| Niewydolność serca (HF) – rok pierwszy/kolejne lata | - | - | - | 0,683 | - | - | - | - | - |
| Choroba sercowo-naczyniowa (CVD) | - | - | 0,68 | - | - | - | - | - | - |
| • dławica piersiowa | 0,81/0,90** | - | - | - | - | - | - | - | - |
| • TIA | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| • Zwężenie tętnic szyjnych | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| • PCI | - | - | - | - | - | 0,9 | - | -0,042/0,86* | - |
| • CABG | - | - | - | - | - | 0,9 | - | -0,059/0,86* | - |
| • AAA | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| • PAD/PVD | - | - | - | 0,750 | - | - | - | - | - |

Wyniki i opis badania Matza 2015 patrz rozdz. 6.8.1; EQ-5D - kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol; hs-CRP – test wysokoczuły dla białka C-reaktywnego (ang. *highsensitivity C-reactive protein*); MACE – ciężkie zdarzenia wieńcowe (ang. *major adverse cardiac events*); PVD - choroba naczyń obwodowych (ang. *peripheral vascular disease*); * zmniejszenie użyteczności w wyniku wystąpienia zdarzenia w czasie jego trwania/użyteczność po czasie trwania zdarzenia; ** rok pierwszy/kolejne lata; *** powodujący niewielką niepełnosprawność/ powodujący umiarkowaną lub ciężką niepełnosprawność; # łagodny lub umiarkowany/ciężki; ## zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology, ESC*) z 2012 r. za nieprawidłowe uznaje się stężenia frakcji lipoprotein o małej $\geq 3,0$ mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl) w osoczu;⁶⁸ *** chorzy leczeni prawastatyna/chorzy leczeni innymi terapiami.

6.12 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.^{69,70}

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

6.12.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

Wszystkie badane scenariusze analizy wrażliwości patrz Tabela 41; opis przedstawiono poniżej oraz w odpowiednich rozdziałach dotyczących zmienianych parametrów.

Demografia (SA 1/1A, SA 1B)

Jako źródło czynników ryzyka przyjęto początkową charakterystykę chorych z badań klinicznych dla odpowiednich populacji: hipercholesterolemia rodzinna - RUTHERFORD-2, hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym - LAPLACE-2, hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym - GAUSS-2 - dla chorych ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w ramach analizy podstawowej (populacja wnioskowana) i dla chorych z stężeniem cholesterolu LDL ≥ 190 mg/dl w ramach analizy wrażliwości (populacja zawężona) - patrz rozdz. 6.4.

Dodatkowo w przypadku hipercholesterolemii z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym analizowano sytuację, w której wszyscy chorzy mieliby cukrzycę typu 2 - patrz rozdz. 6.4.

Dyskontowanie (SA 2A, SA2B, SA2C)

Wartości stopy dyskontowej są przedmiotem analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTMiT: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Długość leczenia (SA 3)

W analizie podstawowej założono, że leczenie jest kontynuowane do końca życia i cechuje się taką samą skutecznością przez całe życie. W ramach analizy wrażliwości analizowano wpływ na wyniki analizy skrócenia długości leczenia do okresu 10 lat (założenia arbitralne).

Skuteczność terapii (SA 4)

W analizie wrażliwości uwzględniono wyniki skuteczności uzyskane za pomocą metody złożonej – patrz rozdz. 6.6.1.

Użyteczności (SA 5)

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ użyteczności stanów zdrowia na wyniki analizy poprzez przyjęcie alternatywnego zestawu wrażliwości w oparciu o publikacje Ara 2008⁷¹ i Ara 2008b⁷², w których uwzględniono podział na pierwszy rok wystąpienia zdarzenia i kolejne lata (patrz rozdz. 6.11.2.2).

Koszty komparatora (SA 6A, SA 6B) - dotyczy porównania ewolokumabu z ezetymibem

Zgodnie z opisem przedstawionym w rozdz. 6.9.1.2 w ramach analizy wrażliwości testowano 2 alternatywne scenariusze dotyczące kosztu ezetymibu – w jednym przyjęto średnią arytmetyczną preparatów refundowanych i nier refundowanych ezetymibu, a w drugim jedynie preparatów nier refundowanych.

W analizie wrażliwości nie analizowano zmiany kosztów statyn, ponieważ występują zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora i ich zmiana ma pomijalny wpływ na wyniki analizy.

Tabela 41. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów - użyteczności (w wartości zmienionych parametrów i źródła).

| Scenariusz analizy wrażliwości | Wartość parametru przed zmianą - BC | Wartość parametru po zmianie - SA | Oznaczenie scenariuszy |
|--------------------------------|--|--|---|
| wyjściowe czynniki ryzyka | charakterystyka dla chorych ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl - wnioskowana populacja (patrz Tabela 5 w rozdz. 6.4) | charakterystyka dla chorych ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 190 mg/dl - populacja zawężona (patrz Tabela 7 w rozdz. 6.4) chorzy po zdarzeniu CV ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 - 100% chorych z cukrzycą typu 2 (analiza wyników w specyficznej populacji chorych, rozdz. 6.4) | SA 1/1A (demografia) SA 1B (100% chorych z cukrzycą) |
| dyskontowanie | 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (wytyczne AOTMIT, patrz rozdz. 6.10) | alternatywy w oparciu o wytyczne AOTMIT: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów | SA 2A (5% dla kosztów i wyników zdrowotnych) SA 2B (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych) SA 2C (0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów) |
| długość leczenia | leczenie jest kontynuowane w całym horyzoncie dożywotnym (patrz rozdz. 4) | leczenie kontynuowane przez 10 lat (założenie arbitralne) | SA 3 (długość leczenia) |
| skuteczność terapii - metoda | metoda obliczeniowa jako powszechnie stosowana w rzeczywistej praktyce klinicznej (patrz rozdz. 6.6.1) | metoda złożona jako alternatywna stosowana w badaniach klinicznych (patrz rozdz. 6.6.1) | SA 4 (metoda złożona) |
| użyteczności stanów zdrowia | wartości użyteczności przyjęto w oparciu o wyniki badania Matza 2015 ⁴⁴ (patrz rozdz. 6.8.1) | przyjęcie alternatywnego zestawu wrażliwości w oparciu o publikacje Ara 2008 ⁷¹ i Ara 2008 ⁷² (patrz rozdz. 6.11.2.2) | SA 5 (alternatywne użyteczności stanów zdrowia) |
| koszty ezetymibu | koszt preparatu refundowanego (patrz rozdz. 6.9.1.2) | średni koszt wszystkich dostępnych preparatów lub średni koszt preparatów skojarzonych ze statyną (patrz rozdz. 6.9.1.2; opis w tekście powyżej) | SA 6A (koszty ezetymibu - średnia) SA 6B (koszty ezetymibu - preparaty skojarzone) |

6.12.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

Wyniki analizy przedstawiono w postaci graficznej za pomocą:

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

Wykorzystane rozkłady, zgodnie z zalecanymi w publikacji Briggs 2006⁷³, zebrano w tabeli poniżej. Przeprowadzono walidację próbkowania poprzez porównanie wartości deterministycznych średniej i błędu standardowego z wartościami probabilistycznymi średniej i odchylenia standardowego z 10 000 losowych wartości z każdego rozkładu.

Tabela 42. Rozkłady przyjęte w probabilistycznej analizie wrażliwości.

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

6.13 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań,⁷⁰ w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **119 577 PLN/QALY**.⁷⁴

7 Wyniki analizy

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizowanych porównań dla analizy podstawowej (oraz dodatkowo analizy probabilistycznej) i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Przeprowadzono również analizę progową dla analizowanych scenariuszy (tj. analizy podstawowej i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości). Wyniki przedstawiono dla analizy z uwzględnieniem RSA i bez jej uwzględnienia (patrz rozdz. 6.9.1.1). Wyniki przedstawiono w postaci:

- zmniejszonego odsetka zdarzeń i NNT (ang. *number needed to treat*), tj. liczby pacjentów, których należy leczyć ewolokumabem (w porównaniu z komparatorem) w celu uniknięcia jednego zdarzenia sercowo-naczyniowego w horyzoncie analizy;
- kosztów całkowitych porównywanych terapii;
- zyskanych lat życia skorygowanych o jakość – QALY;
- zyskanych lat życia – LYG;
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) – ICUR;
- inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) – ICER.

7.1 Analiza z RSA

7.1.1 Hipercholesterolemia rodzinna – ewolokumab vs kontynuacja leczenia

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami.



Tabela 43. Odsetki zdarzeń: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami.

| Kategoria | Ewolokumab + statyny | Statyny | Ewolokumab + statyny vs statyny |
|-----------|----------------------|---------|---------------------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Tabela 44. Hipercholesterolemia rodzinna – modelowana częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w dożywotnim horyzoncie czasowym: ewolokumabu vs kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami.

| | Ewolokumab + statyny | Statyny | Bezwzględna redukcja liczby zdarzeń | Względna redukcja liczby zdarzeń |
|--|----------------------|---------|-------------------------------------|----------------------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

7.1.1.1 Perspektywa NFZ

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem RSA, dotyczące porównania ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami.

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Statyny | Ewolokumab + statyny vs statyny |
|------------------|----------------------|---------|---------------------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY).

Rysunek 4. Wykres typu *scatter plot*: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma.



Rysunek 5. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



7.1.1.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, z uwzględnieniem RSA, dotyczące porównania ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami.

| | |
|--|--|
| | |
| | |
| | |
| | |

Tabela 47. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA, PLN.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Statyny | Ewolokumab + statyny vs statyny |
|------------------|----------------------|------------|---------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 48. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Statyny | Ewolokumab + statyny vs statyny |
|------------------|----------------------|---------|---------------------------------|
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). █



Rysunek 6. Wykres typu *scatter plot*: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma.



Rysunek 7. Krzywa akceptowalności: ewolokurnab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



7.1.1.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.12.1.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 49. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab + statyny | | | Statyny | | | Ewolokumab + statyny vs statyny | | | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG |
|------------|-----------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|---------------------------------|--------------|---------------|-------------------|------------------|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | | |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

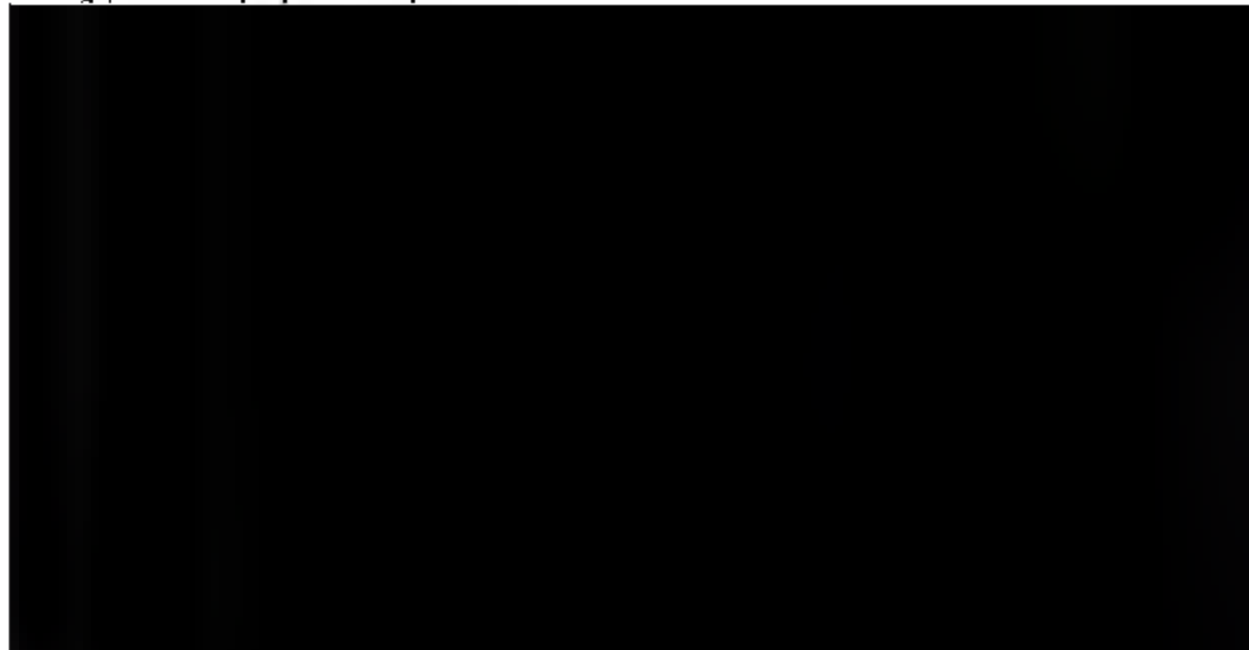
Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab + statyny | | | Statyny | | | Ewolokumab + statyny vs statyny | | | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG |
|------------|-----------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|---------------------------------|--------------|---------------|-------------------|------------------|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | | |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Rysunek 8. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



Rysunek 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



7.1.1.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie ewolokumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **119 577 PLN/QALY** (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca). Wyniki dla analizy podstawowej opisano poniżej.

Dla ewolokumabu w skojarzeniu ze statynami w porównaniu ze statynami w leczeniu chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami wynik analizy z uwzględnieniem RSA w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) [REDACTED]

| |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

Tabela 51. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|--|--|--|--|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

Tabela 52. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|--|--|--|--|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |

7.1.2 Hipercholesterolemia rodzinna – ewolokumabu vs ezetymib

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |

Tabela 53. Odsetki zdarzeń: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami.

| Kategoria | Ewolokumab + statyny | Ezetymib + statyny | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny |
|------------|----------------------|--------------------|--|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

Tabela 54. Hipercholesterolemia rodzinna – modelowana częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w dożywnym horyzoncie czasowym: ewolokumabu vs ezetymib.

| | Ewolokumab + statyny | Ezetymib + statyny | Bezwzględna redukcja liczby zdarzeń | Względna redukcja liczby zdarzeń |
|------------|----------------------|--------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

7.1.2.1 Perspektywa NFZ

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem RSA, dotyczące porównania ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami.

Tabela 56. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Ezetymib + statyny | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny |
|------------------|----------------------|--------------------|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY).

Rysunek 10. Wykres typu *scatter plot*: ewolokurnab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.



Rysunek 11. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



7.1.2.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, z uwzględnieniem RSA, dotyczące porównania ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami.



Tabela 57. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA, PLN.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Ezetymib + statyny | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny |
|------------------|----------------------|--------------------|--|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 58. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Ezetymib + statyny | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny |
|------------------|----------------------|--------------------|--|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY [REDACTED]



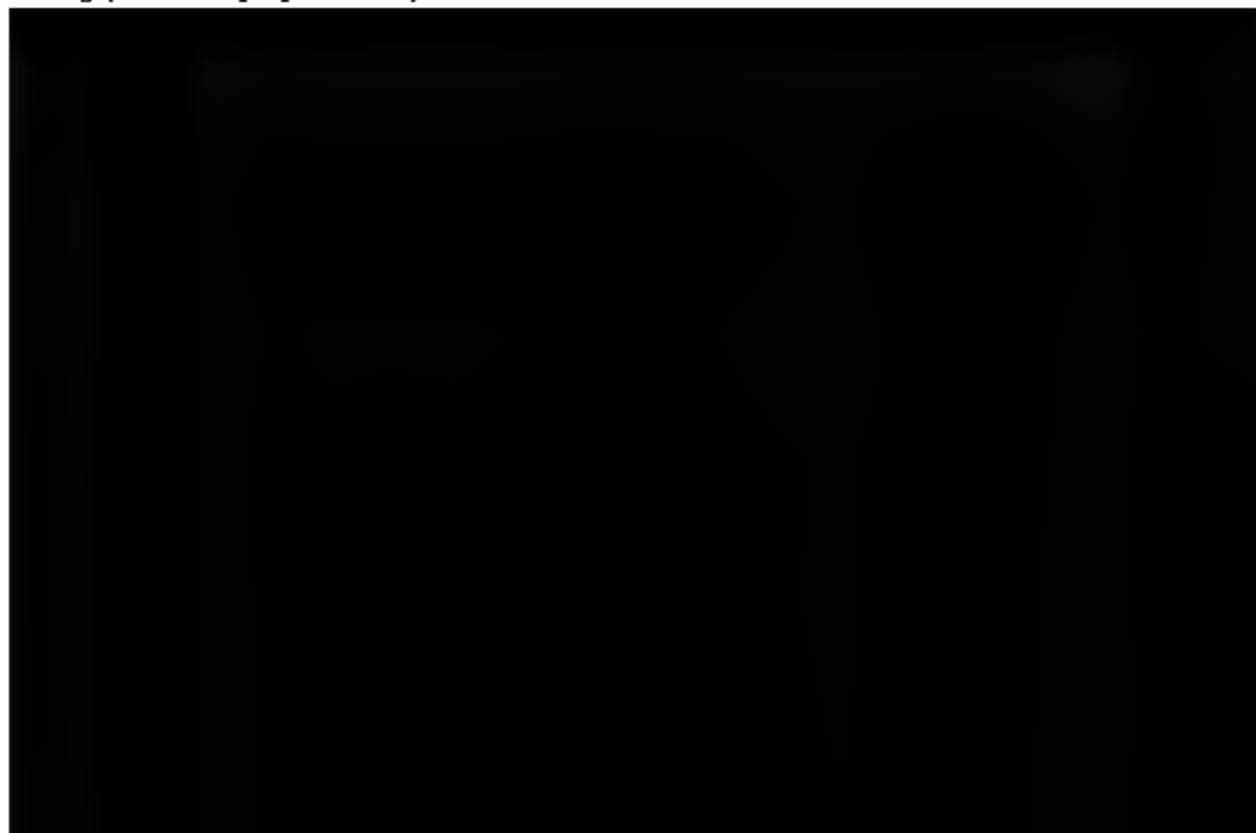
Rysunek 12. Wykres typu *scatter plot*: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.



Rysunek 13. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



7.1.2.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.12.1.



[Redacted text block]

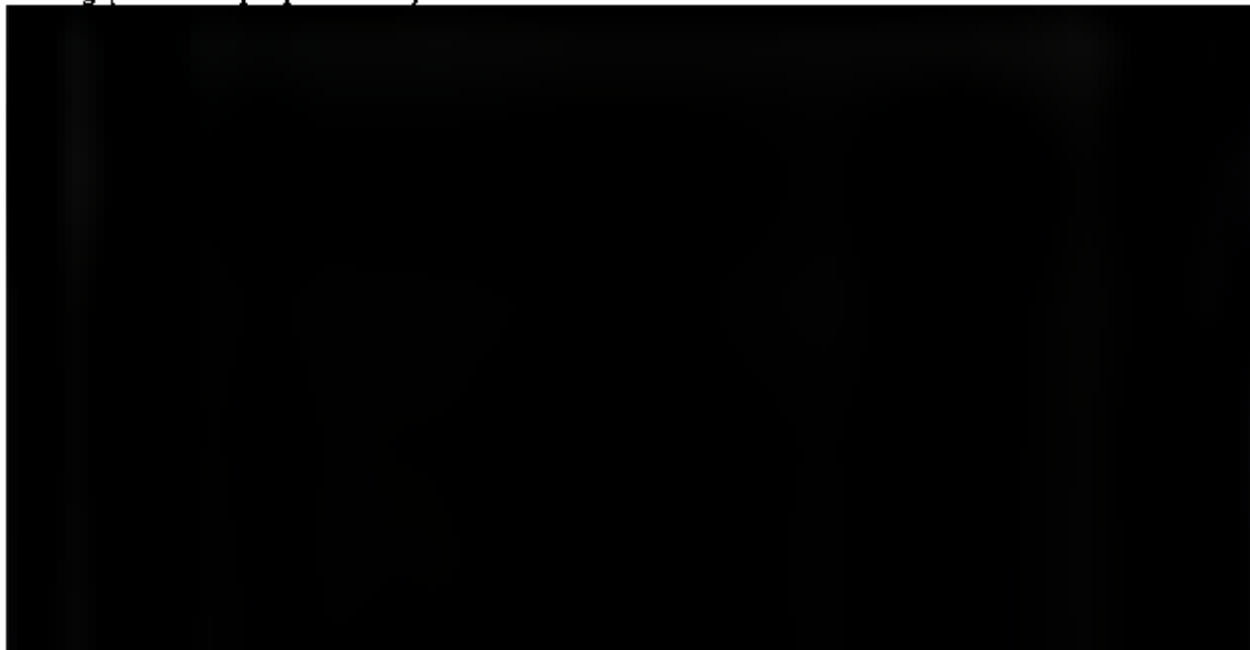
Tabela 59. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab + statyny | | | Ezetymib | | | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny | | | | |
|------------|-----------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|--|--------------|---------------|----------------|---------------|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |

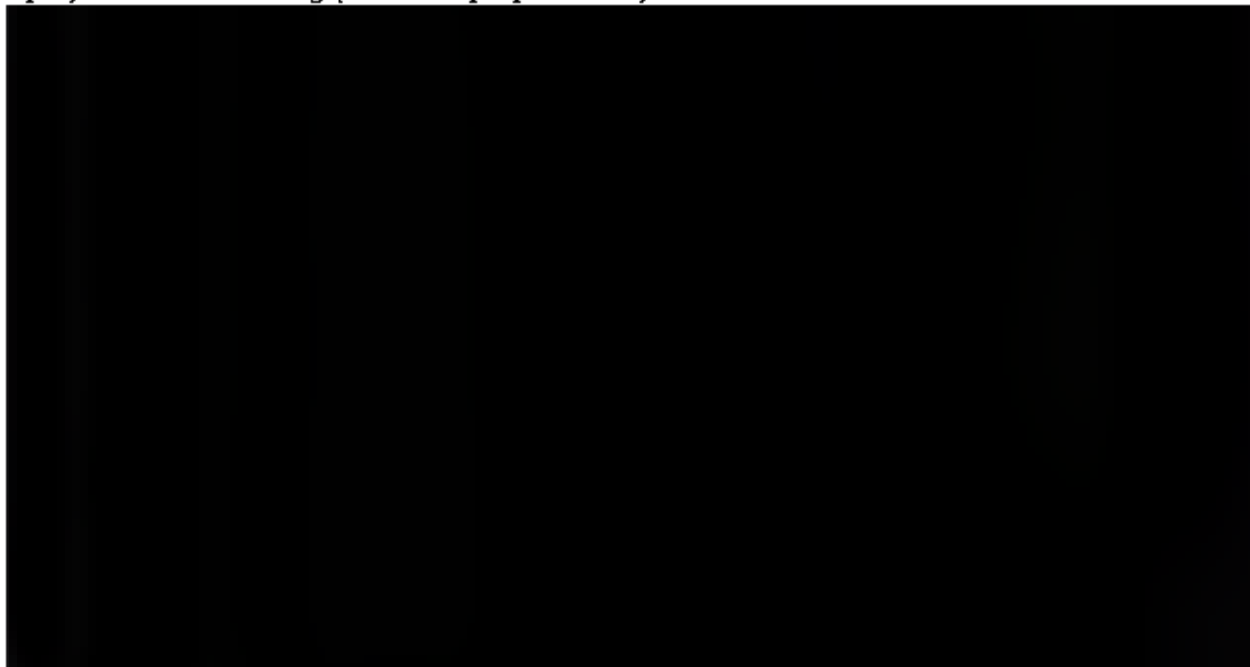
Tabela 60. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab + statyny | | | Ezetymib | | | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny | | | | | |
|------------|-----------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|--|--------------|---------------|----------------|---------------|--|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |

Rysunek 14. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



Rysunek 15. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



7.1.2.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie ewolokumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **119 577 PLN/QALY** (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca). Wyniki dla analizy podstawowej opisano poniżej.

Dla ewolokumabu w skojarzeniu ze statynami w porównaniu z ezetymibem w skojarzeniu ze statynami w leczeniu chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami wynik analizy z uwzględnieniem RSA w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 61. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|--|--|--|--|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

■

Tabela 62. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|--|--|--|--|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

7.1.3 Hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym - ewolokumab vs kontynuacja leczenia

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

[Redacted content]

Tabela 63. Odsetki zdarzeń: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

| Kategoria | Ewolokumab + statyny | Statyny | Ewolokumab + statyny vs statyny |
|------------|----------------------|------------|---------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Tabela 64. Hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – modelowana częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w dożywotnim horyzoncie czasowym: ewolokumabu vs kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami.

| | Ewolokumab + statyny | Statyny | Bezwzględna redukcja liczby zdarzeń | Względna redukcja liczby zdarzeń |
|------------|----------------------|------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

7.1.3.1 Perspektywa NFZ

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem RSA, dotyczące porównania ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

Tabela 66. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiz z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Statyny | Ewolokumab + statyny vs statyny |
|------------------|----------------------|------------|---------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [REDACTED]

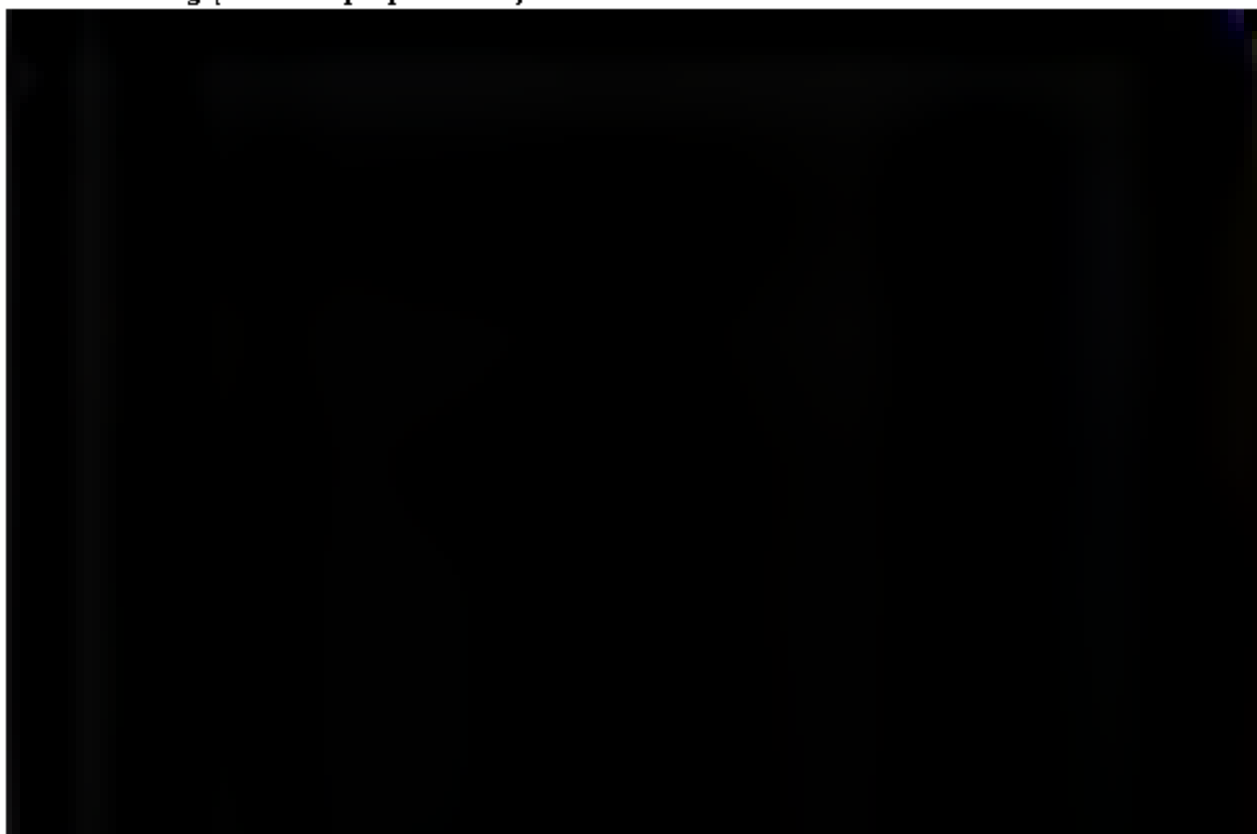
Rysunek 16. Wykres typu *scatter plot*: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiz z uwzględnieniem proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.



Rysunek 17. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiz z uwzględnieniem proponowanej RSA.



7.1.3.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, z uwzględnieniem RSA, dotyczące porównania ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.



Tabela 68. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

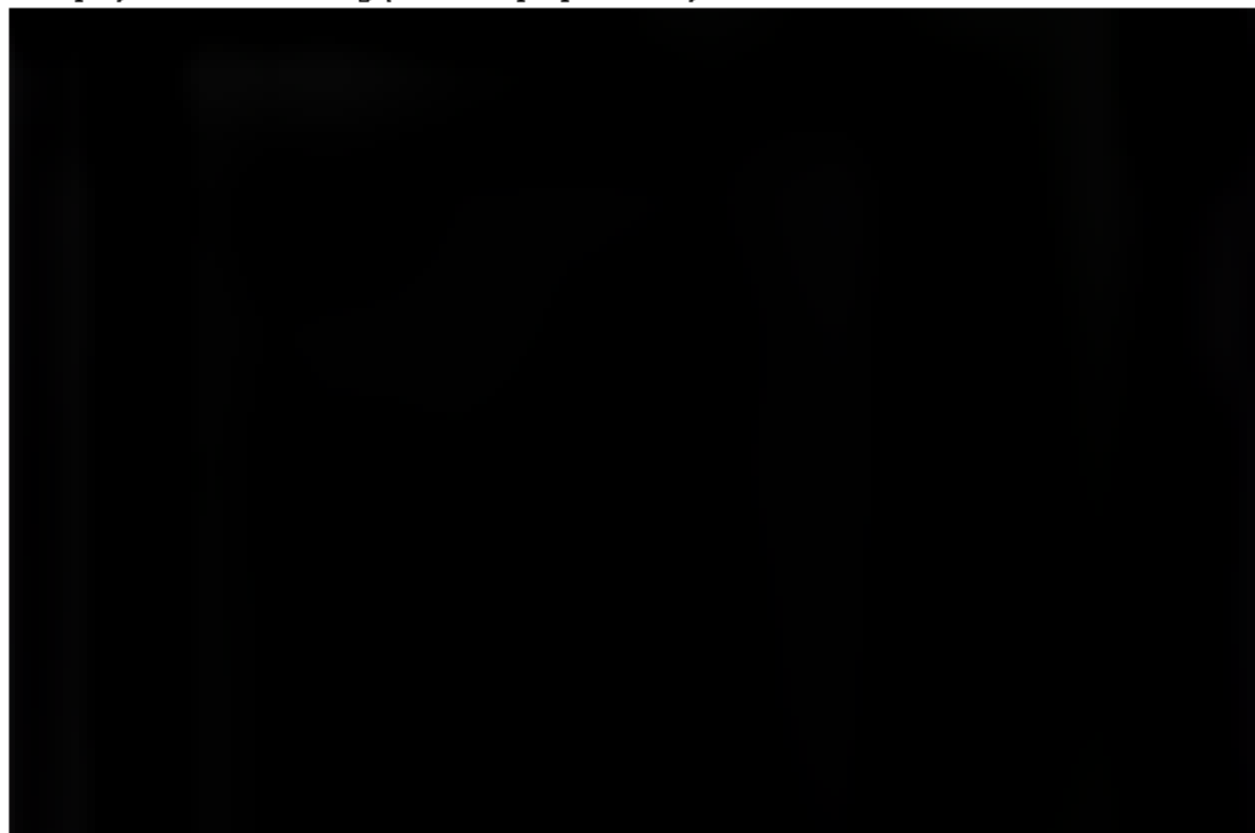
| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Statyny | Ewolokumab + statyny vs statyny |
|------------------|----------------------|------------|---------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [REDACTED]



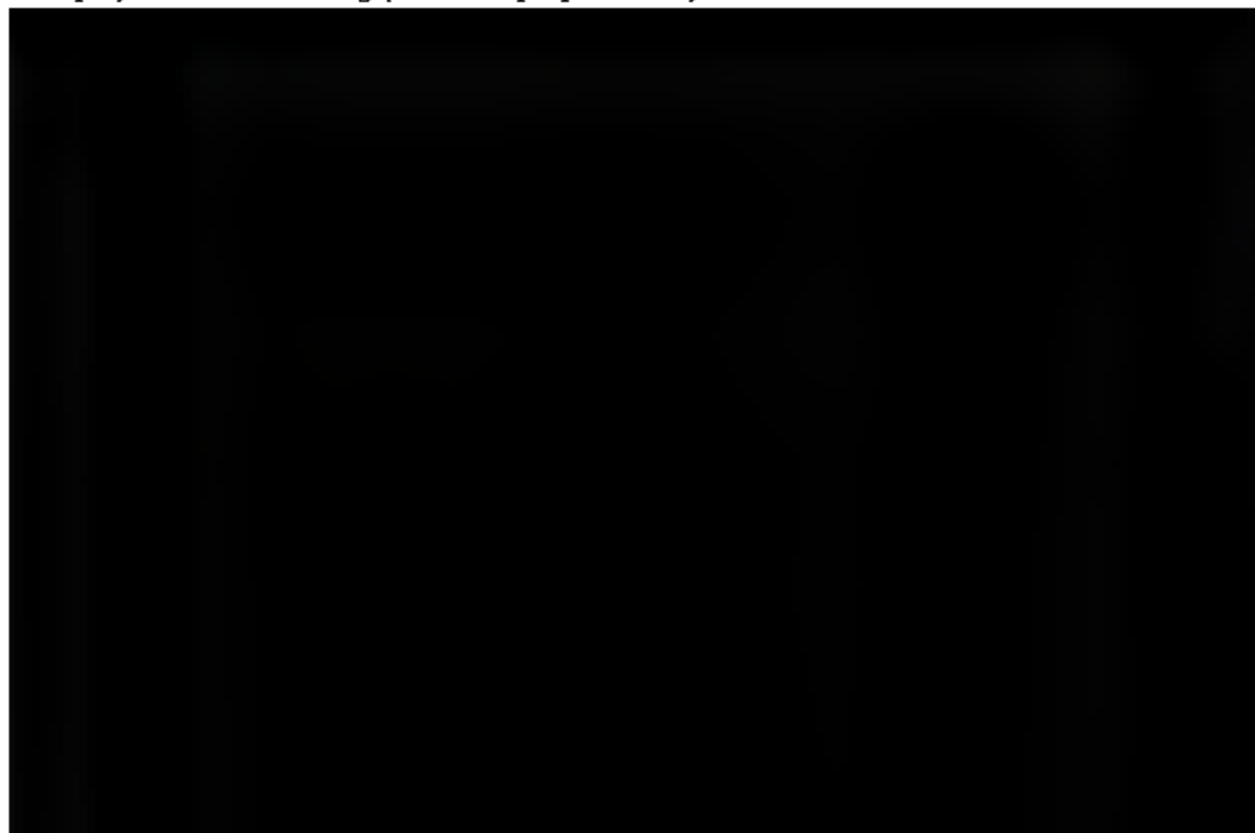
Rysunek 18. Wykres typu *scatter plot*: ewolokurnab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem prognozy w anej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.



Rysunek 19. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



7.1.3.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.12.1.

[Redacted text block]

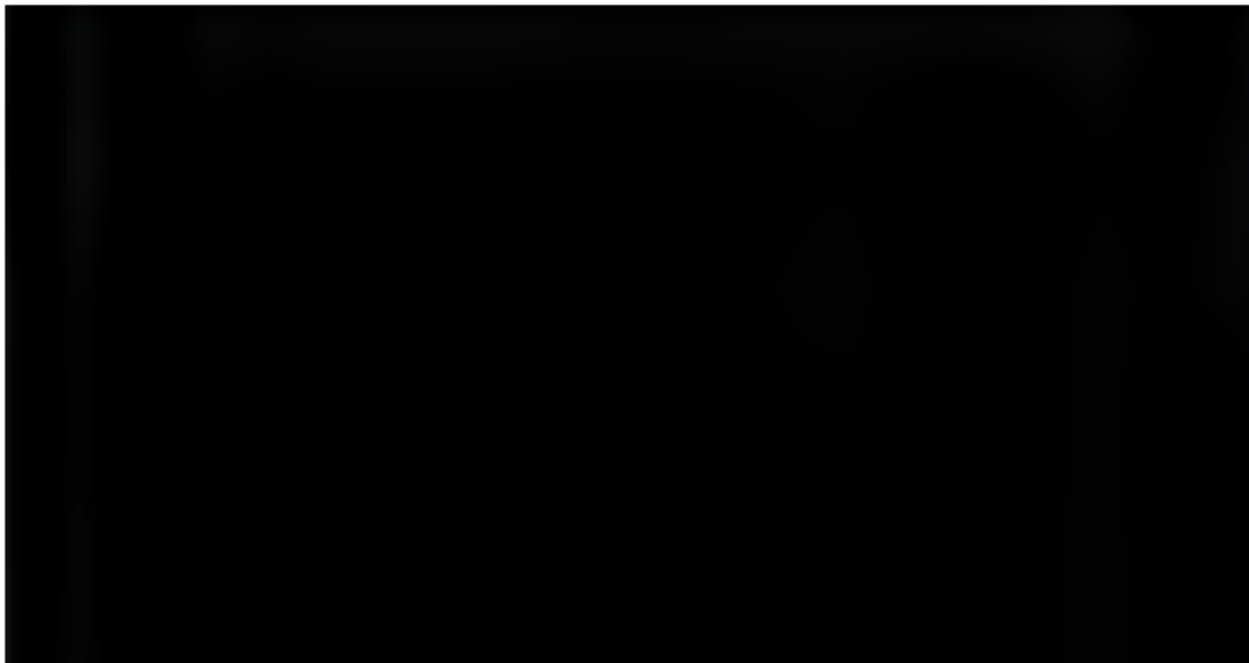
Tabela 69. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab + statyny | | | Statyny | | | Ewolokumab + statyny vs statyny | | | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG |
|------------|-----------------------|---------|---------|-----------------------|---------|---------|---------------------------------|--------------|---------------|-------------------|------------------|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | | |
| 1 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 1000000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

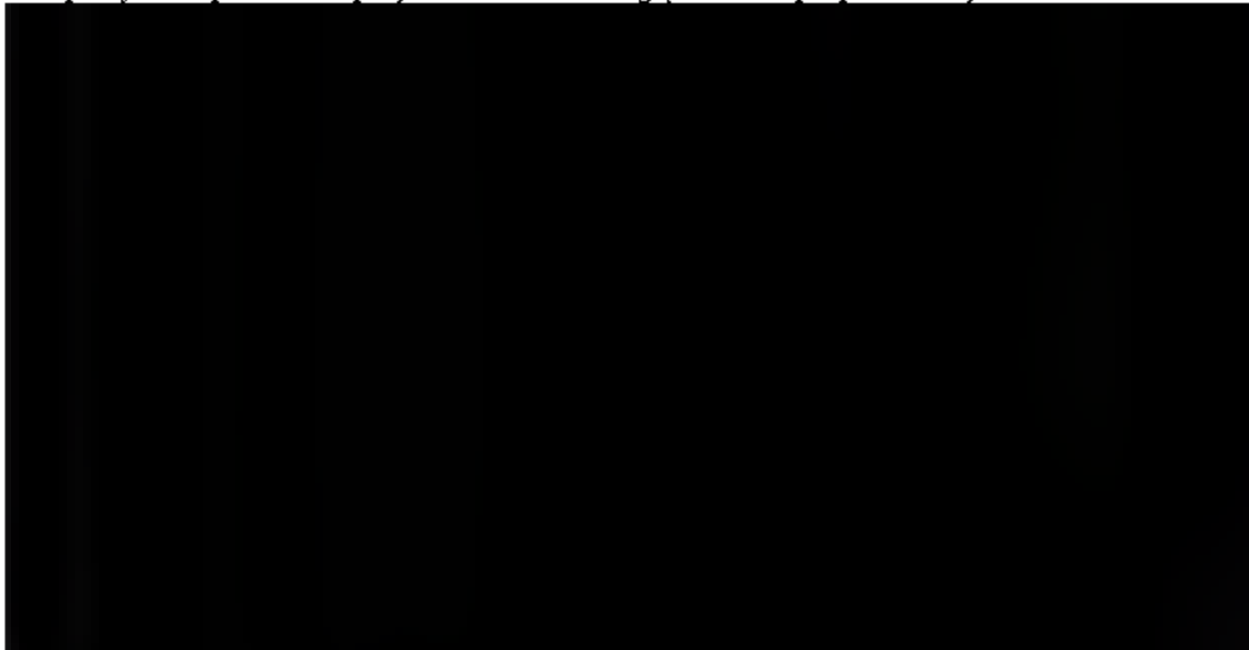
Tabela 70. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab + statyny | | | Statyny | | | Ewolokumab + statyny vs statyny | | | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG |
|------------|-----------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|---------------------------------|--------------|---------------|-------------------|------------------|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |

Rysunek 20. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



Rysunek 21. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



7.1.3.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie ewolokumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **119 577 PLN/QALY** (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca). Wyniki dla analizy podstawowej opisano poniżej.

Dla ewolokumabu w skojarzeniu ze statynami w porównaniu ze statynami w leczeniu chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym wynik analizy z uwzględnieniem RSA w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) [REDACTED]

[REDACTED TABLE]

Tabela 71. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|---|---|---|---|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

Tabela 72. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spółna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem propozycji w anej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|--|--|--|--|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

7.1.4 Hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym - ewolokumabu vs ezetymib

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

| |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

Tabela 73. Odsetki zdarzeń: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

| Kategoria | Ewolokumab + statyny | Ezetymib + statyny | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny |
|------------|----------------------|--------------------|--|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Tabela 74. Hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – modelowana częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w dożywotnim horyzoncie czasowym: ewolokumabu vs ezetymib.

| | Ewolokumab + statyny | Ezetymib + statyny | Bezwzględna redukcja liczby zdarzeń | Względna redukcja liczby zdarzeń |
|------------|----------------------|--------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

7.1.4.1 Perspektywa NFZ

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem RSA, dotyczące porównania ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem

[Redacted text]

Tabela 76. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

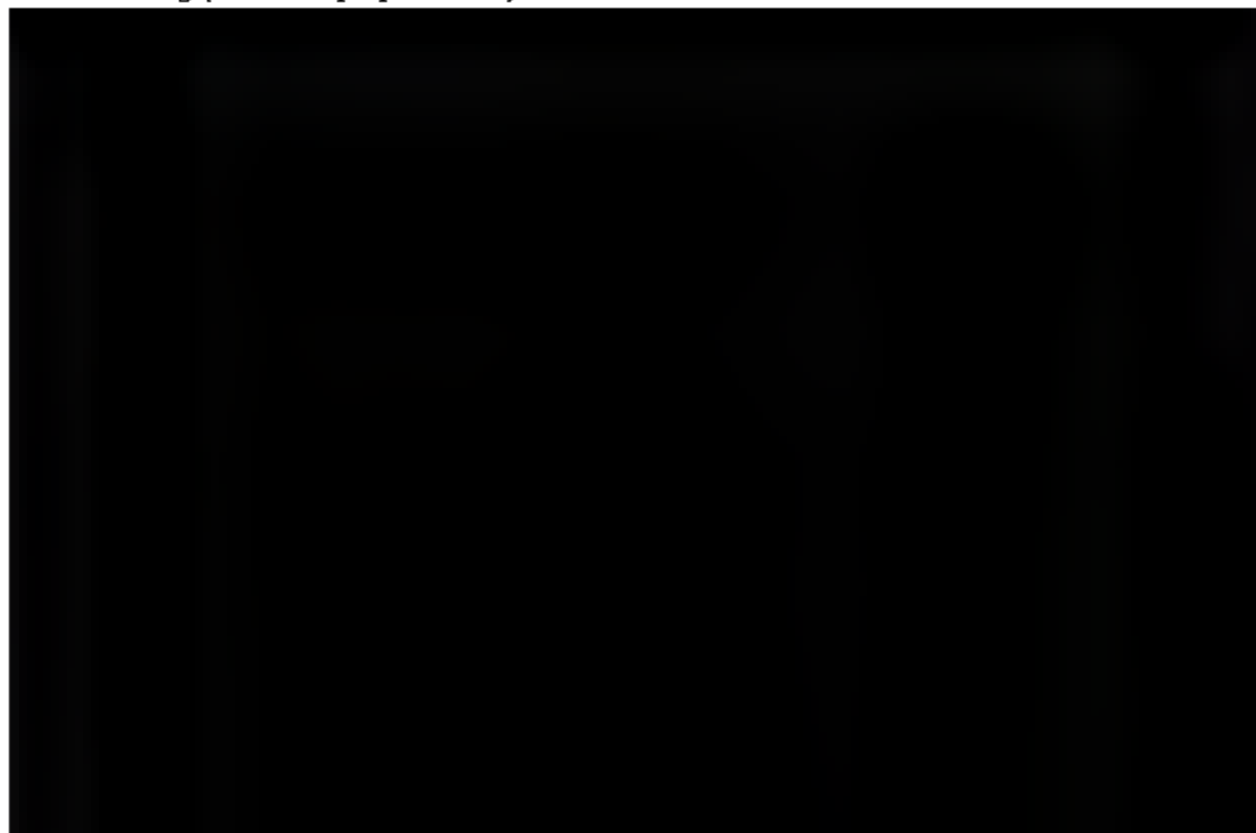
| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Ezetymib + statyny | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny |
|------------------|----------------------|--------------------|--|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [Redacted]

[Redacted text]

Rysunek 22. Wykres typu *scatter plot*: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiz z uwzględnieniem proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma.



Rysunek 23. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiz z uwzględnieniem proponowanej RSA.



7.1.4.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, z uwzględnieniem RSA, dotyczące porównania ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

Tabela 78. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

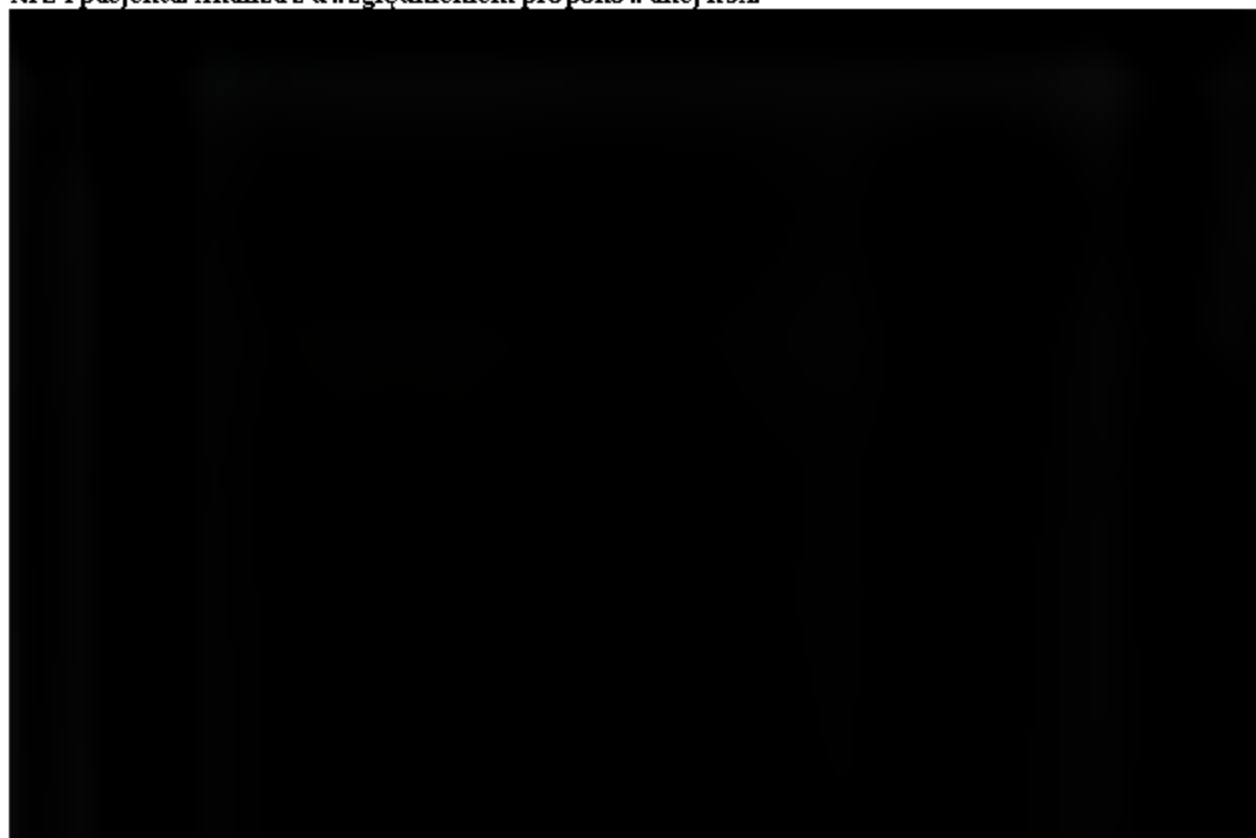
| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Ezetymib + statyny | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny |
|------------------|----------------------|--------------------|--|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [redacted]



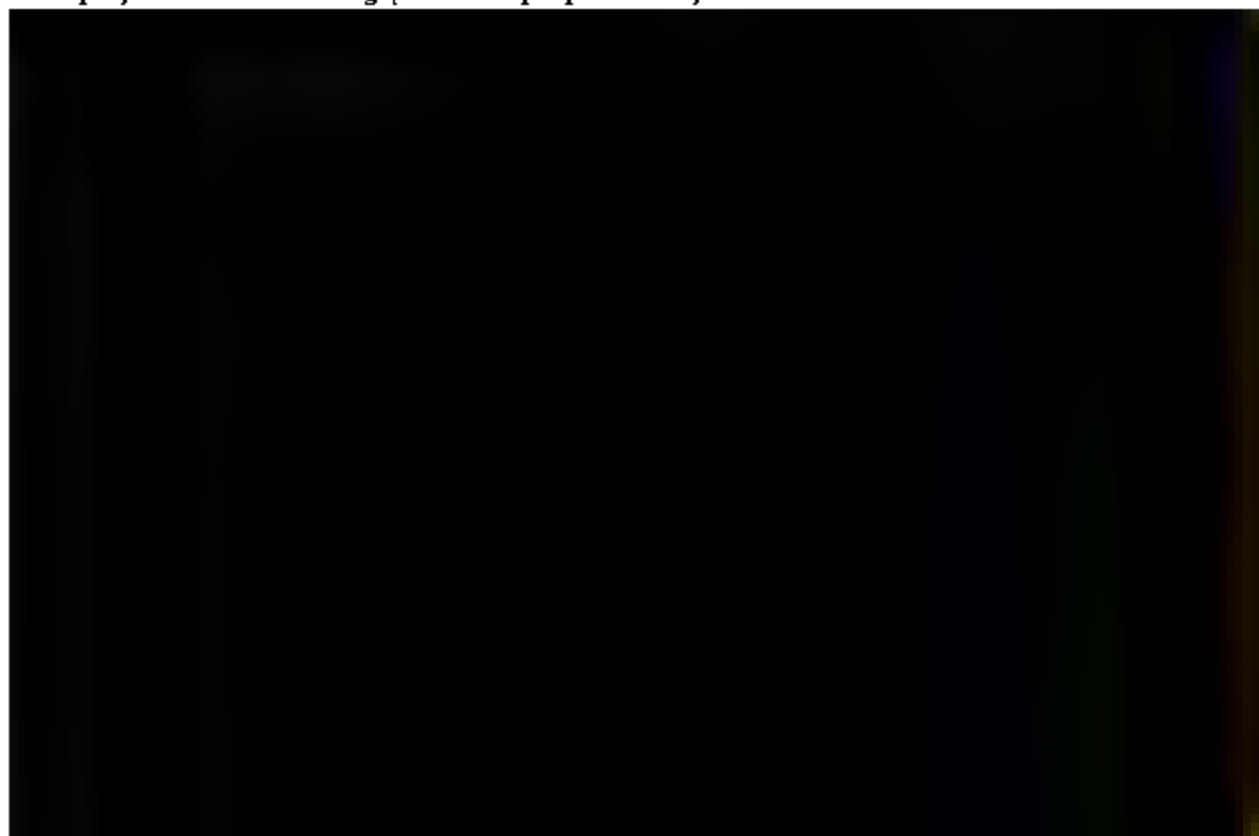
Rysunek 24. Wykres typu *scatter plot*: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma.



Rysunek 25. Krzywa akceptowalności: ewolokurnab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



7.1.4.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.12.1.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

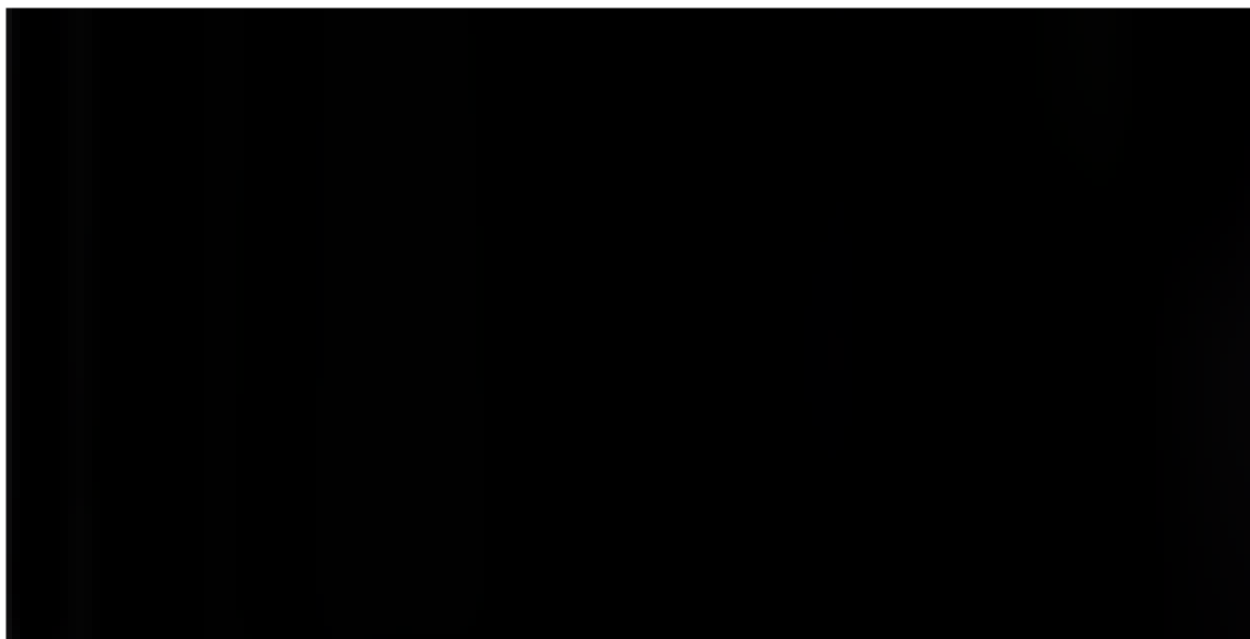
Tabela 80. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab + statyny | | | Ezetymib + statyny | | | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny | | | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG |
|------------|-----------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|--|--------------|---------------|----------------|---------------|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | | |
| 1 | | | | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | | |
| 11 | | | | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | | | | |
| 13 | | | | | | | | | | | |
| 14 | | | | | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | | | | | |
| 16 | | | | | | | | | | | |
| 17 | | | | | | | | | | | |
| 18 | | | | | | | | | | | |
| 19 | | | | | | | | | | | |
| 20 | | | | | | | | | | | |
| 21 | | | | | | | | | | | |
| 22 | | | | | | | | | | | |
| 23 | | | | | | | | | | | |
| 24 | | | | | | | | | | | |
| 25 | | | | | | | | | | | |
| 26 | | | | | | | | | | | |
| 27 | | | | | | | | | | | |
| 28 | | | | | | | | | | | |
| 29 | | | | | | | | | | | |
| 30 | | | | | | | | | | | |
| 31 | | | | | | | | | | | |
| 32 | | | | | | | | | | | |
| 33 | | | | | | | | | | | |
| 34 | | | | | | | | | | | |
| 35 | | | | | | | | | | | |
| 36 | | | | | | | | | | | |
| 37 | | | | | | | | | | | |
| 38 | | | | | | | | | | | |
| 39 | | | | | | | | | | | |
| 40 | | | | | | | | | | | |
| 41 | | | | | | | | | | | |
| 42 | | | | | | | | | | | |
| 43 | | | | | | | | | | | |
| 44 | | | | | | | | | | | |
| 45 | | | | | | | | | | | |
| 46 | | | | | | | | | | | |
| 47 | | | | | | | | | | | |
| 48 | | | | | | | | | | | |
| 49 | | | | | | | | | | | |
| 50 | | | | | | | | | | | |
| 51 | | | | | | | | | | | |
| 52 | | | | | | | | | | | |
| 53 | | | | | | | | | | | |
| 54 | | | | | | | | | | | |
| 55 | | | | | | | | | | | |
| 56 | | | | | | | | | | | |
| 57 | | | | | | | | | | | |
| 58 | | | | | | | | | | | |
| 59 | | | | | | | | | | | |
| 60 | | | | | | | | | | | |
| 61 | | | | | | | | | | | |
| 62 | | | | | | | | | | | |
| 63 | | | | | | | | | | | |
| 64 | | | | | | | | | | | |
| 65 | | | | | | | | | | | |
| 66 | | | | | | | | | | | |
| 67 | | | | | | | | | | | |
| 68 | | | | | | | | | | | |
| 69 | | | | | | | | | | | |
| 70 | | | | | | | | | | | |
| 71 | | | | | | | | | | | |
| 72 | | | | | | | | | | | |
| 73 | | | | | | | | | | | |
| 74 | | | | | | | | | | | |
| 75 | | | | | | | | | | | |
| 76 | | | | | | | | | | | |
| 77 | | | | | | | | | | | |
| 78 | | | | | | | | | | | |
| 79 | | | | | | | | | | | |
| 80 | | | | | | | | | | | |

Rysunek 26. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



Rysunek 27. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



7.1.4.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie ewolokumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **119 577 PLN/QALY** (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca). Wyniki dla analizy podstawowej opisano poniżej.

Dla ewolokumabu w skojarzeniu ze statynami w porównaniu z ezetymibem w skojarzeniu ze statynami w leczeniu chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym wynik analizy z uwzględnieniem RSA w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) [REDACTED]

| |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

[Redacted text block]

Tabela 86. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab w monoterapii | Brak leczenia | Ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia |
|------------------|--------------------------|---------------|---|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [Redacted]

[Redacted text block]

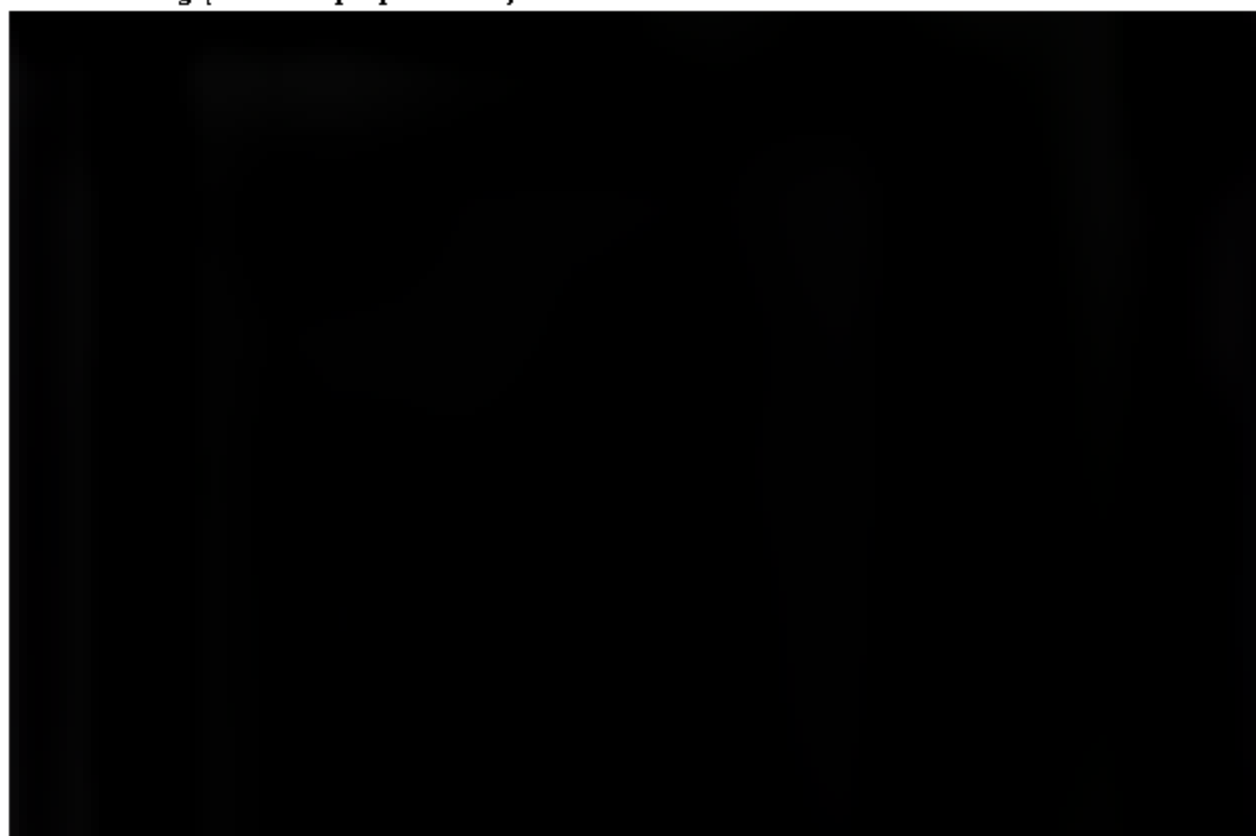
Rysunek 28. Wykres typu *scatter plot*: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiz z uwzględnieniem proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma.



Rysunek 29. Krzywa akceptowalności: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiz z uwzględnieniem proponowanej RSA.



7.1.5.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, z uwzględnieniem RSA, dotyczące porównania ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

Tabela 88. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab w monoterapii | Brak leczenia | Ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia |
|------------------|--------------------------|---------------|---|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [REDACTED]



Rysunek 30. Wykres typu *scatter plot*: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma.



Rysunek 31. Krzywa akceptowalności: ewolokurnab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



7.1.5.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.12.1.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

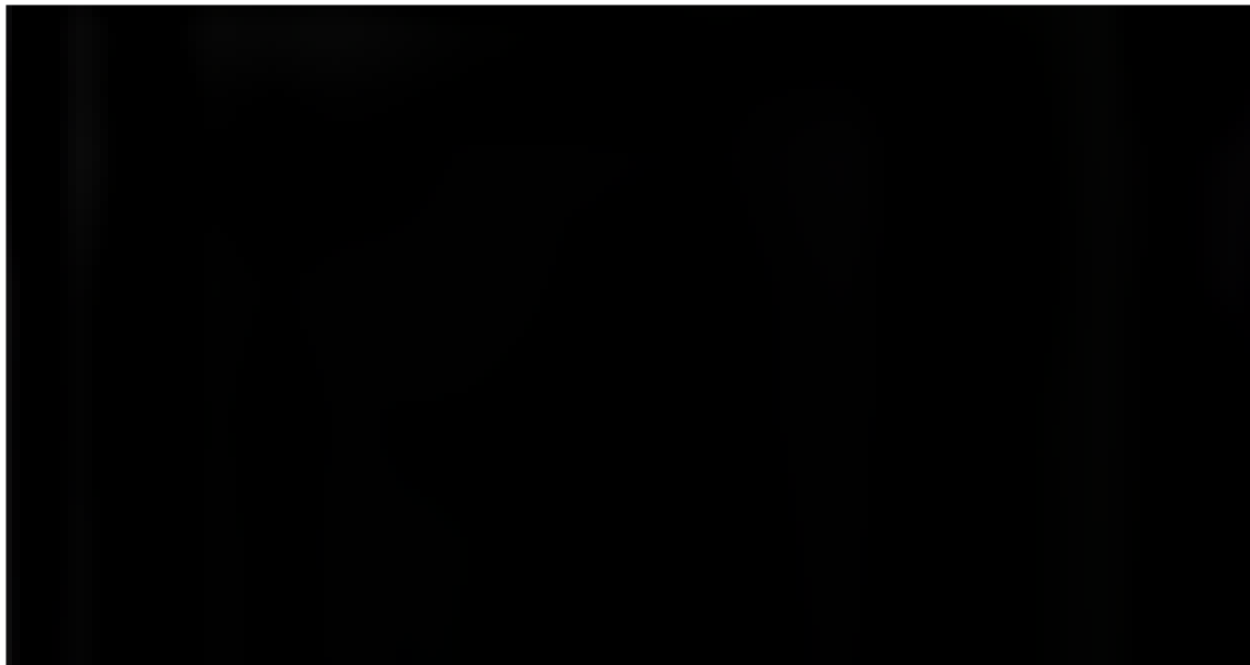
Tabela 89. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab w monoterapii | | | Brak leczenia | | | Ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia | | | | | |
|------------|--------------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|---|--------------|---------------|----------------|---------------|---|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG | |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

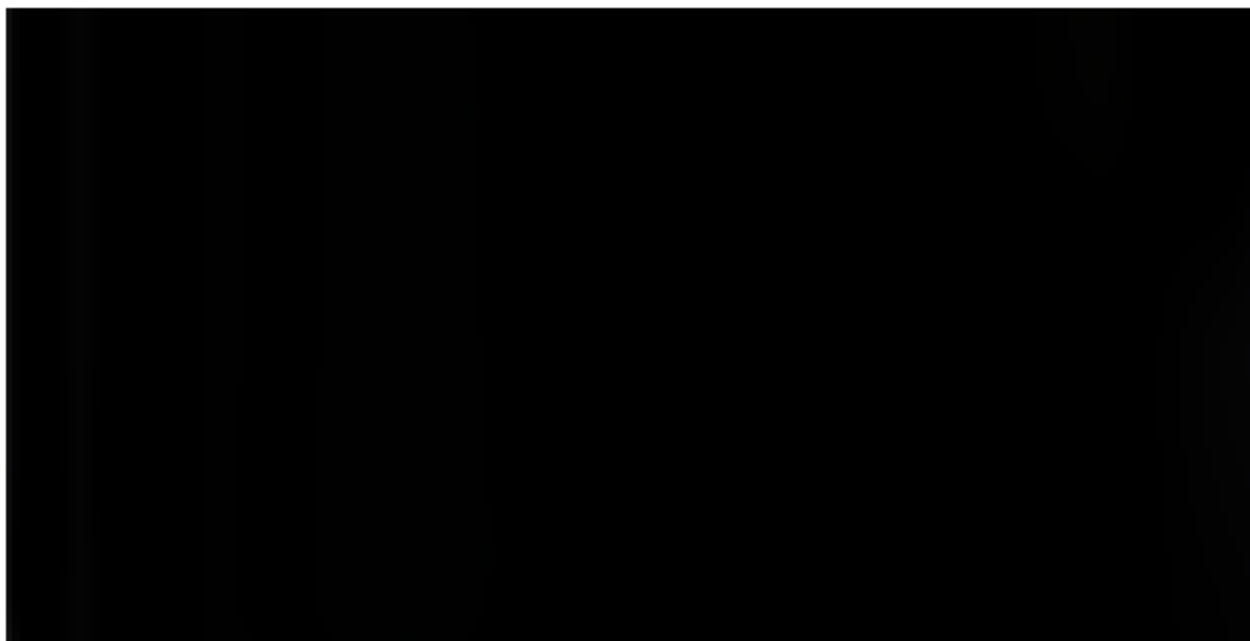
Tabela 90. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab w monoterapii | | | Brak leczenia | | | Ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia | | | | |
|------------|--------------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|---|--------------|---------------|----------------|---------------|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Rysunek 32. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



Rysunek 33. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



7.1.5.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie ewolokumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **119 577 PLN/QALY** (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca). Wyniki dla analizy podstawowej opisano poniżej.

Dla ewolokumabu w monoterapii w porównaniu z brakiem leczenia w leczeniu chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym wynik analizy z uwzględnieniem RSA w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) [REDACTED]

| |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

Tabela 91. Wyniki analizy progowej: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiz z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|--|--|--|--|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Tabela 92. Wyniki analizy progowej: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|--|--|--|--|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

7.1.6 Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – ewolokumabu vs ezetymib

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

| |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

Tabela 93. Odsetki zdarzeń: ewolokumab w monoterapii vs ezetylib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

| Kategoria | Ewolokumab w monoterapii | Ezetylib w monoterapii | Ewolokumab w monoterapii vs ezetylib w monoterapii |
|------------|--------------------------|------------------------|--|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

Tabela 94. Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – modelowana częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w dożywotnym horyzoncie czasowym: ewolokumabu vs ezetylib.

| | Ewolokumab | Ezetylib | Bezwzględna redukcja liczby zdarzeń | Względna redukcja liczby zdarzeń |
|------------|------------|------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

7.1.6.1 Perspektywa NFZ

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem RSA, dotyczące porównania ewolokumab w monoterapii vs ezetylib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem

cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.



Tabela 95. Zestawienie kosztów: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA, PLN.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab w monoterapii | Ezetymib w monoterapii | Ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii |
|------------------|--------------------------|------------------------|--|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 96. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab w monoterapii | Ezetymib w monoterapii | Ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii |
|------------------|--------------------------|------------------------|--|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

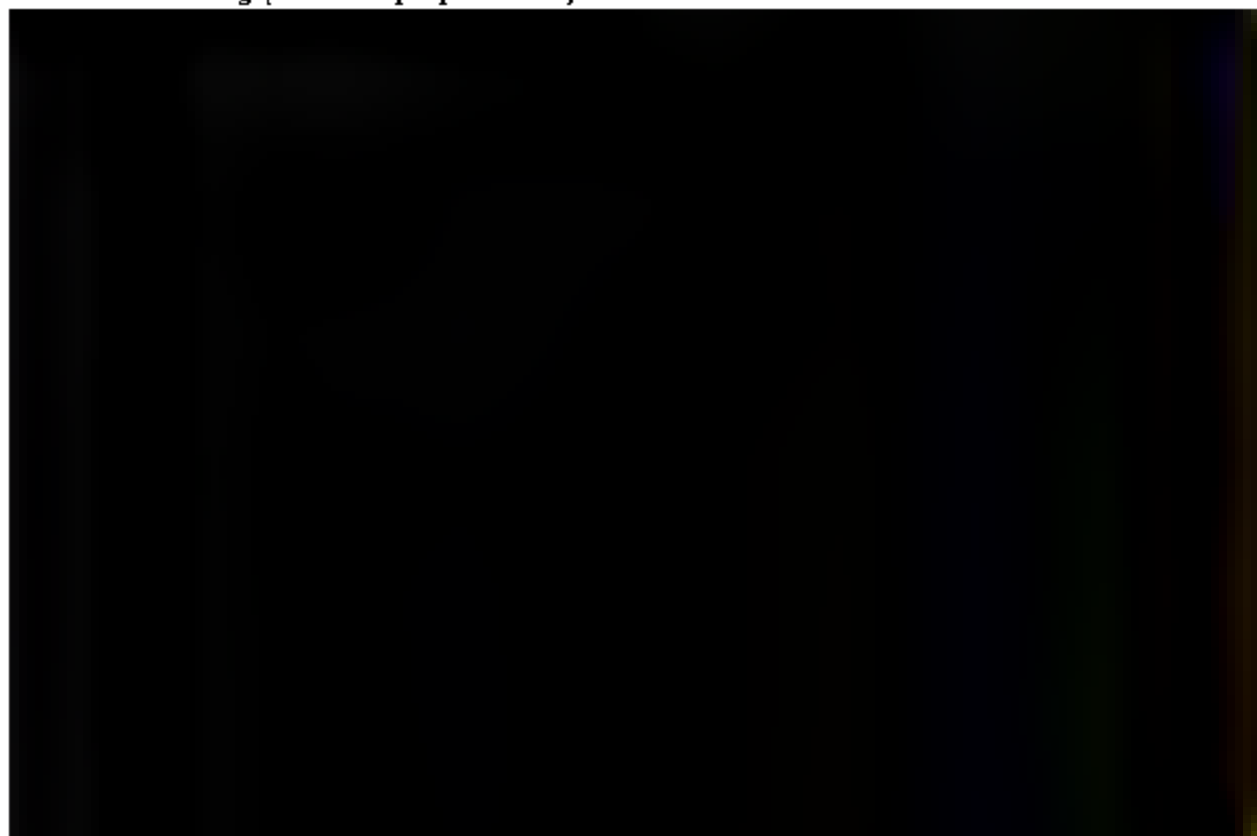
Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 34. Wykres typu *scatter plot*: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.



Rysunek 35. Krzywa akceptowalności: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



7.1.6.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, z uwzględnieniem RSA, dotyczące porównania ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

Tabela 97. Zestawienie kosztów: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA, PLN.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab w monoterapii | Ezetymib w monoterapii | Ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii |
|------------------|--------------------------|------------------------|--|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

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

Tabela 98. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab w monoterapii | Ezetymib w monoterapii | Ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii |
|------------------|--------------------------|------------------------|--|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [REDACTED]



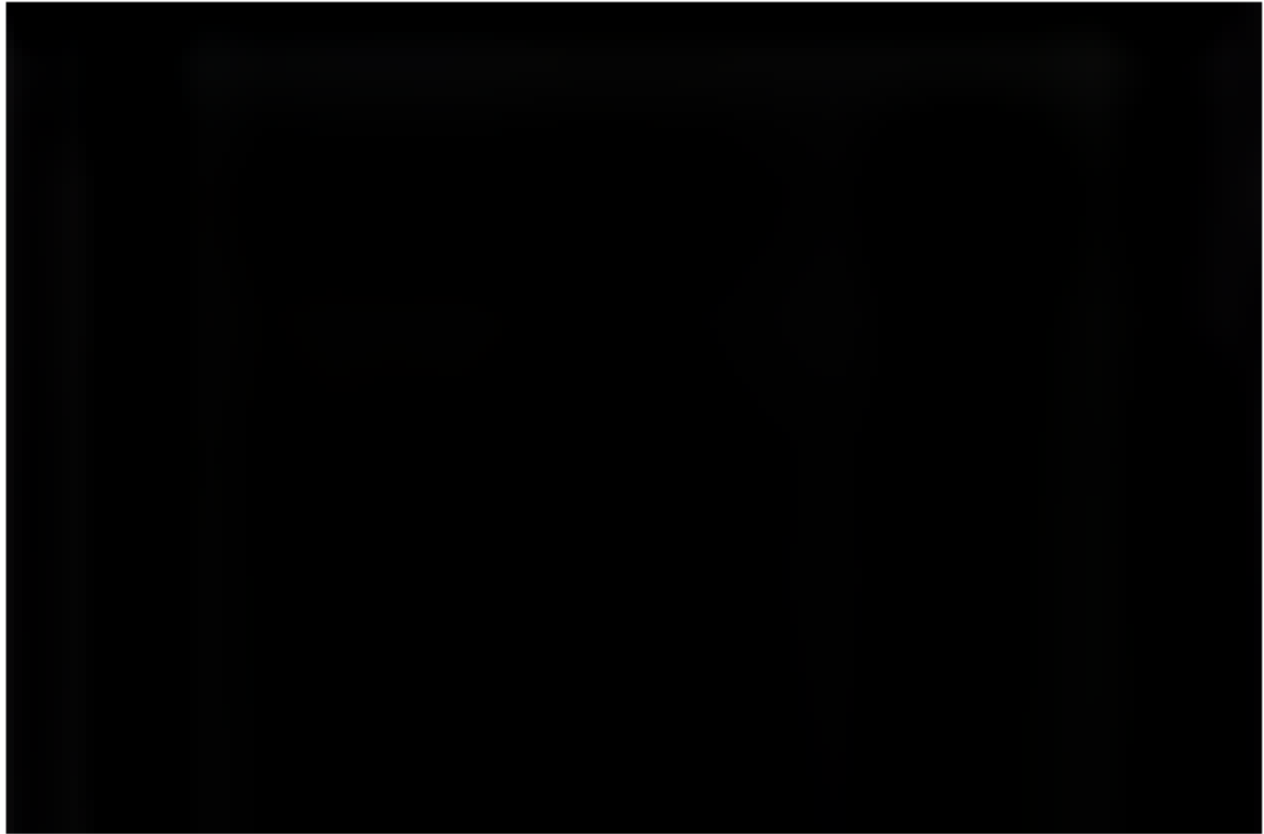
Rysunek 36. Wykres typu *scatter plot*: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.



Rysunek 37. Krzywa akceptowalności: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



7.1.6.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.12.1.



[Redacted content]

Tabela 100. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab w monoterapii | | | Ezetymib w monoterapii | | | Ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii | | | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG |
|------------|--------------------------|-----|------|------------------------|-----|------|--|--------------|---------------|----------------|---------------|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | | |
| 1 | | | | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | | |
| 11 | | | | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | | | | |
| 13 | | | | | | | | | | | |
| 14 | | | | | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | | | | | |
| 16 | | | | | | | | | | | |
| 17 | | | | | | | | | | | |
| 18 | | | | | | | | | | | |
| 19 | | | | | | | | | | | |
| 20 | | | | | | | | | | | |

Rysunek 38. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



Rysunek 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.



7.1.6.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie ewolokumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **119 577 PLN/QALY** (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca). Wyniki dla analizy podstawowej opisano poniżej.

Dla ewolokumabu w monoterapii w porównaniu z ezetymibem w monoterapii w leczeniu chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym wynik analizy z uwzględnieniem RSA w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) [redacted]

[redacted]

Tabela 101. Wyniki analizy progowej: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|---|---|---|---|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Tabela 102. Wyniki analizy progowej: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spółna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|--|--|--|--|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

7.2 Analiza bez RSA

7.2.1 Hipercholesterolemia rodzinna – ewolokumab vs kontynuacja leczenia

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami.

7.2.1.1 Perspektywa NFZ

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy NFZ, bez uwzględnienia RSA, dotyczące porównania ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami.

Tabela 103. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA, PLN.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Statyny | Ewolokumab + statyny vs statyny |
|------------------|----------------------|---------|---------------------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

[REDACTED]

Tabela 104. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Statyny | Ewolokumab + statyny vs statyny |
|------------------|----------------------|------------|---------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 40. Wykres typu *scatter plot*: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.



Rysunek 41. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



7.2.1.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, bez uwzględnienia RSA, dotyczące porównania ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami.



Tabela 106. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Statyny | Ewolokumab + statyny vs statyny |
|------------------|----------------------|------------|---------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [REDACTED]



Rysunek 42. Wykres typu *scatter plot*: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.



Rysunek 43. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



7.2.1.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.12.1.



[Redacted text block]

Tabela 107. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab + statyny | | | Statyny | | | Ewolokumab + statyny vs statyny | | | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG |
|------------|-----------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|---------------------------------|--------------|---------------|-------------------|------------------|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |

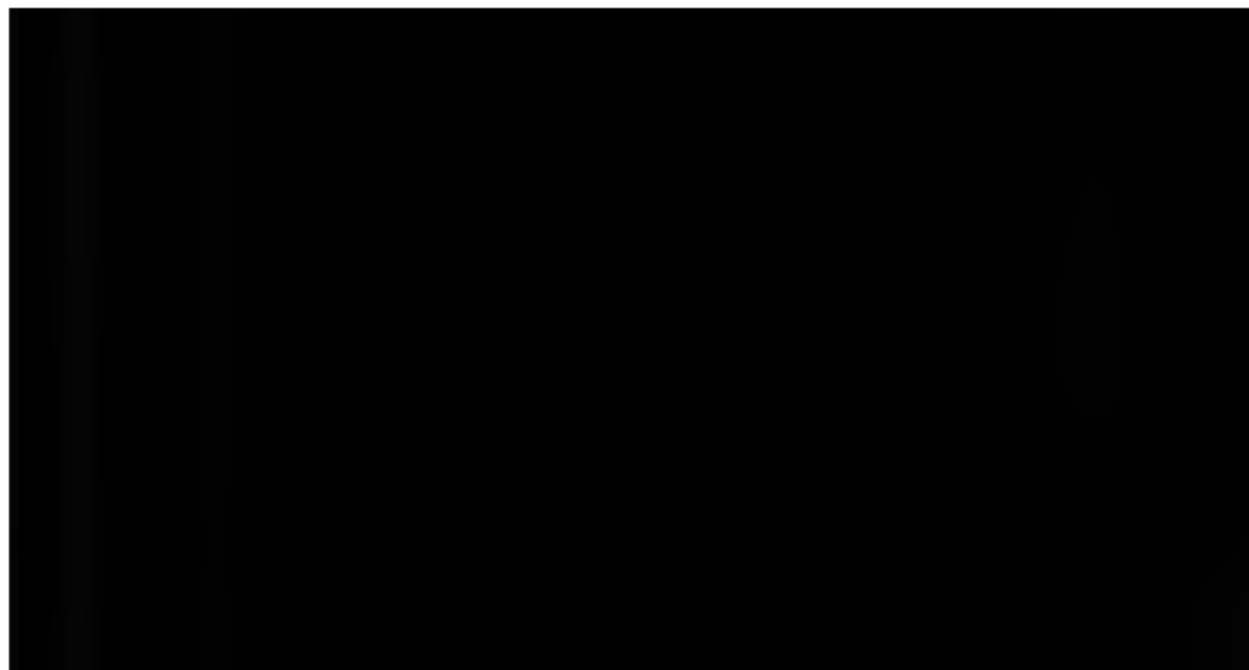
Tabela 108. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab + statyny | | | Statyny | | | Ewolokumab + statyny vs statyny | | | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG |
|------------|-----------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|---------------------------------|--------------|---------------|-------------------|------------------|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | | |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Rysunek 44. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



Rysunek 45. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



7.2.1.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie ewolokumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **119 577 PLN/QALY** (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca). Wyniki dla analizy podstawowej opisano poniżej.

Dla ewolokumabu w skojarzeniu ze statynami w porównaniu ze statynami w leczeniu chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami wynik analizy bez uwzględnienia RSA w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) [REDACTED]

| |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

Tabela 109. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|--|--|--|--|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

Tabela 110. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|--|--|--|--|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |

7.2.2 Hipercholesterolemią rodzinną – ewolokumabu vs ezetylib

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania ewolokumab + statyny vs ezetylib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |

7.2.2.1 Perspektywa NFZ

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy NFZ, bez uwzględnienia RSA, dotyczące porównania ewolokumab + statyny vs ezetylib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami.

Tabela 111. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA, PLN.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Ezetymib + statyny | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny |
|------------------|----------------------|--------------------|--|
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |

█
█
█
█
█
█
█
█

Tabela 112. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Ezetymib + statyny | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny |
|------------------|----------------------|--------------------|--|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [REDACTED]

Rysunek 46. Wykres typu *scatter plot*: ewolokurnab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma.



Rysunek 47. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



7.2.2.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, bez uwzględnienia RSA, dotyczące porównania ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami.



Tabela 113. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA, PLN.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Ezetymib + statyny | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny |
|------------------|----------------------|--------------------|--|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 114. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Ezetymib + statyny | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny |
|------------------|----------------------|--------------------|--|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [redacted]



Rysunek 48. Wykres typu *scatter plot*: ewolokurnab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.



Rysunek 49. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



7.2.2.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.12.1.



[Redacted text block]

Tabela 115. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab + statyny | | | Ezetymib + statyny | | | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny | | | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG |
|------------|-----------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|--|--------------|---------------|----------------|---------------|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | | |
| 1 | | | | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | | |
| 11 | | | | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | | | | |
| 13 | | | | | | | | | | | |
| 14 | | | | | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | | | | | |
| 16 | | | | | | | | | | | |
| 17 | | | | | | | | | | | |
| 18 | | | | | | | | | | | |
| 19 | | | | | | | | | | | |
| 20 | | | | | | | | | | | |
| 21 | | | | | | | | | | | |
| 22 | | | | | | | | | | | |
| 23 | | | | | | | | | | | |
| 24 | | | | | | | | | | | |
| 25 | | | | | | | | | | | |
| 26 | | | | | | | | | | | |
| 27 | | | | | | | | | | | |
| 28 | | | | | | | | | | | |
| 29 | | | | | | | | | | | |
| 30 | | | | | | | | | | | |
| 31 | | | | | | | | | | | |
| 32 | | | | | | | | | | | |
| 33 | | | | | | | | | | | |
| 34 | | | | | | | | | | | |
| 35 | | | | | | | | | | | |
| 36 | | | | | | | | | | | |
| 37 | | | | | | | | | | | |
| 38 | | | | | | | | | | | |
| 39 | | | | | | | | | | | |
| 40 | | | | | | | | | | | |
| 41 | | | | | | | | | | | |
| 42 | | | | | | | | | | | |
| 43 | | | | | | | | | | | |
| 44 | | | | | | | | | | | |
| 45 | | | | | | | | | | | |
| 46 | | | | | | | | | | | |
| 47 | | | | | | | | | | | |
| 48 | | | | | | | | | | | |
| 49 | | | | | | | | | | | |
| 50 | | | | | | | | | | | |
| 51 | | | | | | | | | | | |
| 52 | | | | | | | | | | | |
| 53 | | | | | | | | | | | |
| 54 | | | | | | | | | | | |
| 55 | | | | | | | | | | | |
| 56 | | | | | | | | | | | |
| 57 | | | | | | | | | | | |
| 58 | | | | | | | | | | | |
| 59 | | | | | | | | | | | |
| 60 | | | | | | | | | | | |
| 61 | | | | | | | | | | | |
| 62 | | | | | | | | | | | |
| 63 | | | | | | | | | | | |
| 64 | | | | | | | | | | | |
| 65 | | | | | | | | | | | |
| 66 | | | | | | | | | | | |
| 67 | | | | | | | | | | | |
| 68 | | | | | | | | | | | |
| 69 | | | | | | | | | | | |
| 70 | | | | | | | | | | | |
| 71 | | | | | | | | | | | |
| 72 | | | | | | | | | | | |
| 73 | | | | | | | | | | | |
| 74 | | | | | | | | | | | |
| 75 | | | | | | | | | | | |
| 76 | | | | | | | | | | | |
| 77 | | | | | | | | | | | |
| 78 | | | | | | | | | | | |
| 79 | | | | | | | | | | | |
| 80 | | | | | | | | | | | |
| 81 | | | | | | | | | | | |
| 82 | | | | | | | | | | | |
| 83 | | | | | | | | | | | |
| 84 | | | | | | | | | | | |
| 85 | | | | | | | | | | | |
| 86 | | | | | | | | | | | |
| 87 | | | | | | | | | | | |
| 88 | | | | | | | | | | | |
| 89 | | | | | | | | | | | |
| 90 | | | | | | | | | | | |
| 91 | | | | | | | | | | | |
| 92 | | | | | | | | | | | |
| 93 | | | | | | | | | | | |
| 94 | | | | | | | | | | | |
| 95 | | | | | | | | | | | |
| 96 | | | | | | | | | | | |
| 97 | | | | | | | | | | | |
| 98 | | | | | | | | | | | |
| 99 | | | | | | | | | | | |
| 100 | | | | | | | | | | | |

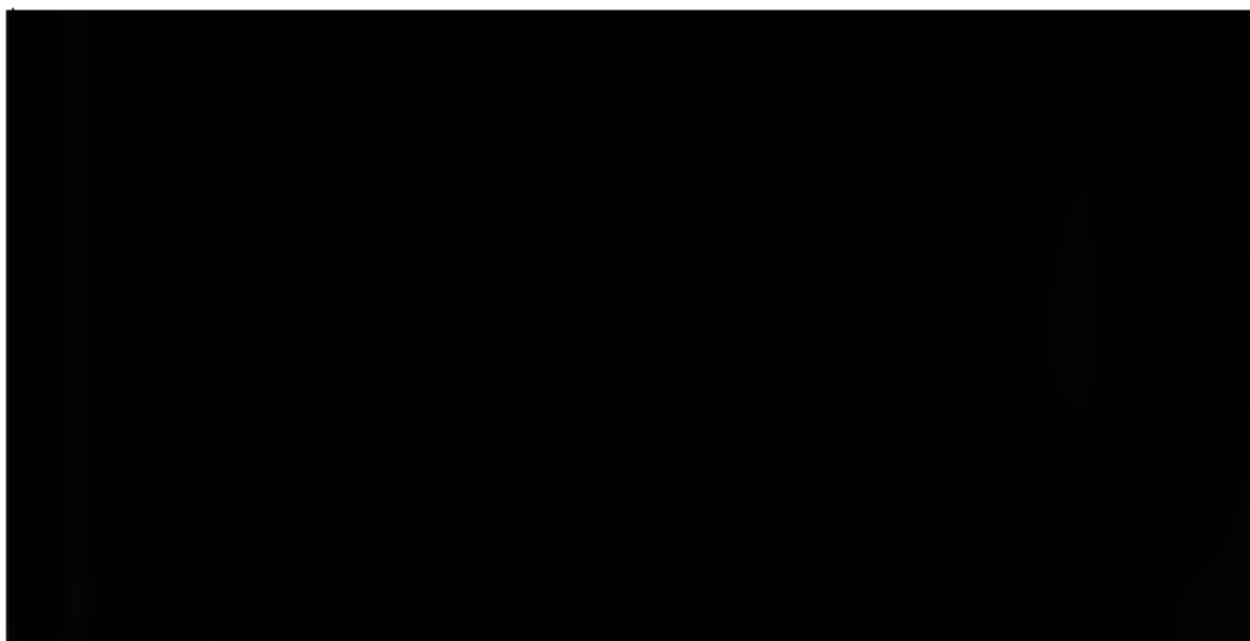
Tabela 116. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab + statyny | | | Ezetymib + statyny | | | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny | | | | |
|------------|-----------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|--|--------------|---------------|----------------|---------------|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG |
| 1 | | | | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | | |
| 11 | | | | | | | | | | | |

Rysunek 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



Rysunek 51. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



7.2.2.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie ewolokumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **119 577 PLN/QALY** (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca). Wyniki dla analizy podstawowej opisano poniżej.

Dla ewolokumabu w skojarzeniu ze statynami w porównaniu z ezetymibem w skojarzeniu ze statynami w leczeniu chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami wynik analizy bez uwzględnienia RSA w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 117. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|---|---|---|---|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Tabela 118. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs ezetymit + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|--|--|--|--|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

7.2.3 Hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym - ewolokumab vs kontynuacja leczenia

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

| |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

7.2.3.1 Perspektywa NFZ

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy NFZ, bez uwzględnienia RSA, dotyczące porównania ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.



Tabela 119. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA, PLN.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Statyny | Ewolokumab + statyny vs statyny |
|------------------|----------------------|---------|---------------------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 120. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Statyny | Ewolokumab + statyny vs statyny |
|------------------|----------------------|------------|---------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

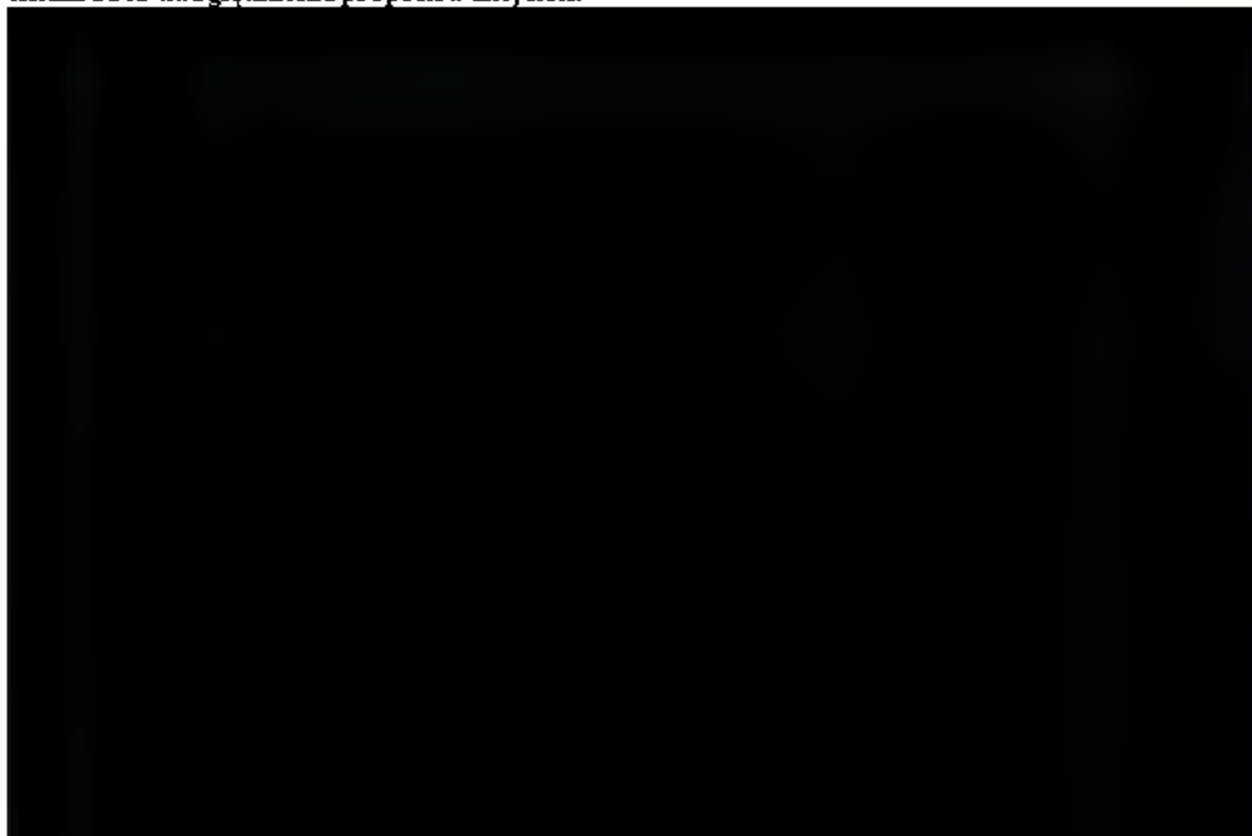
Rysunek 52. Wykres typu *scatter plot*: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.



Rysunek 53. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



7.2.3.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, bez uwzględnienia RSA, dotyczące porównania ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.



Tabela 122. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

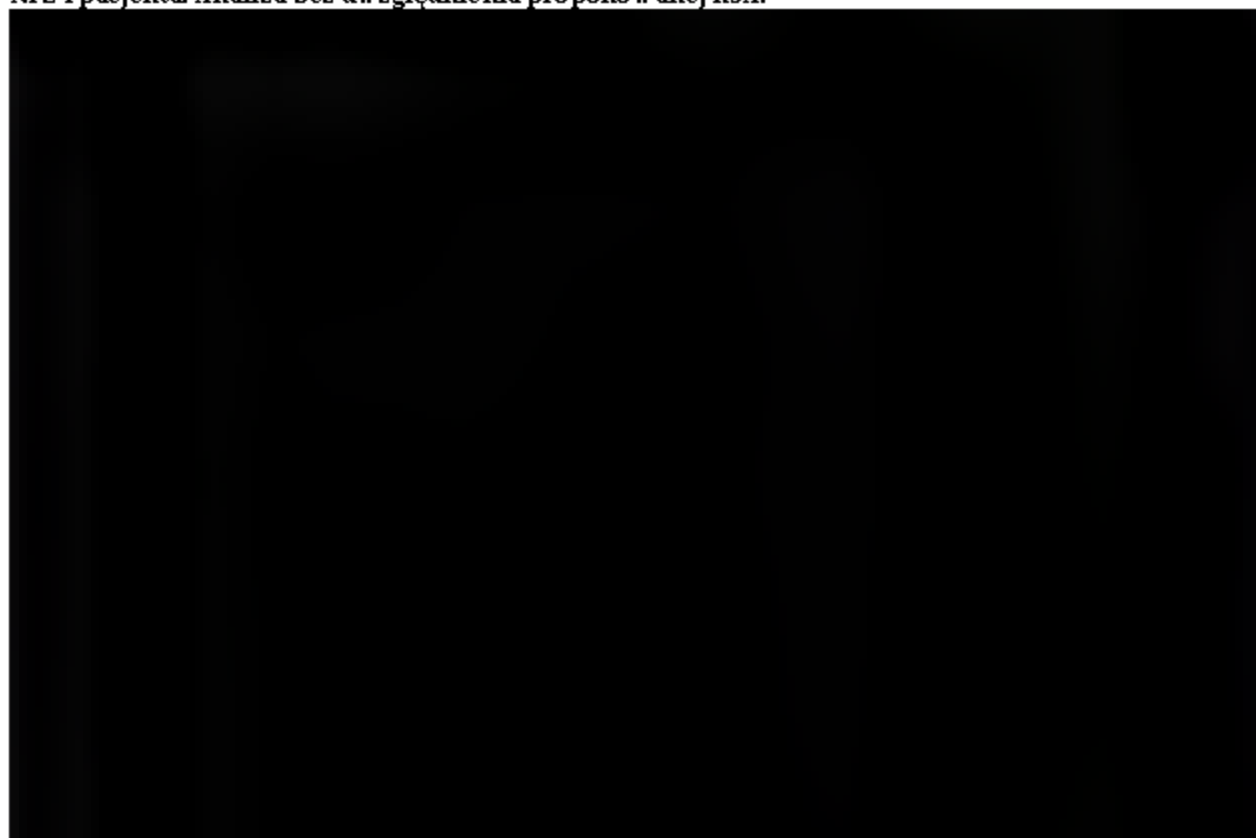
| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Statyny | Ewolokumab + statyny vs statyny |
|------------------|----------------------|------------|---------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [REDACTED]



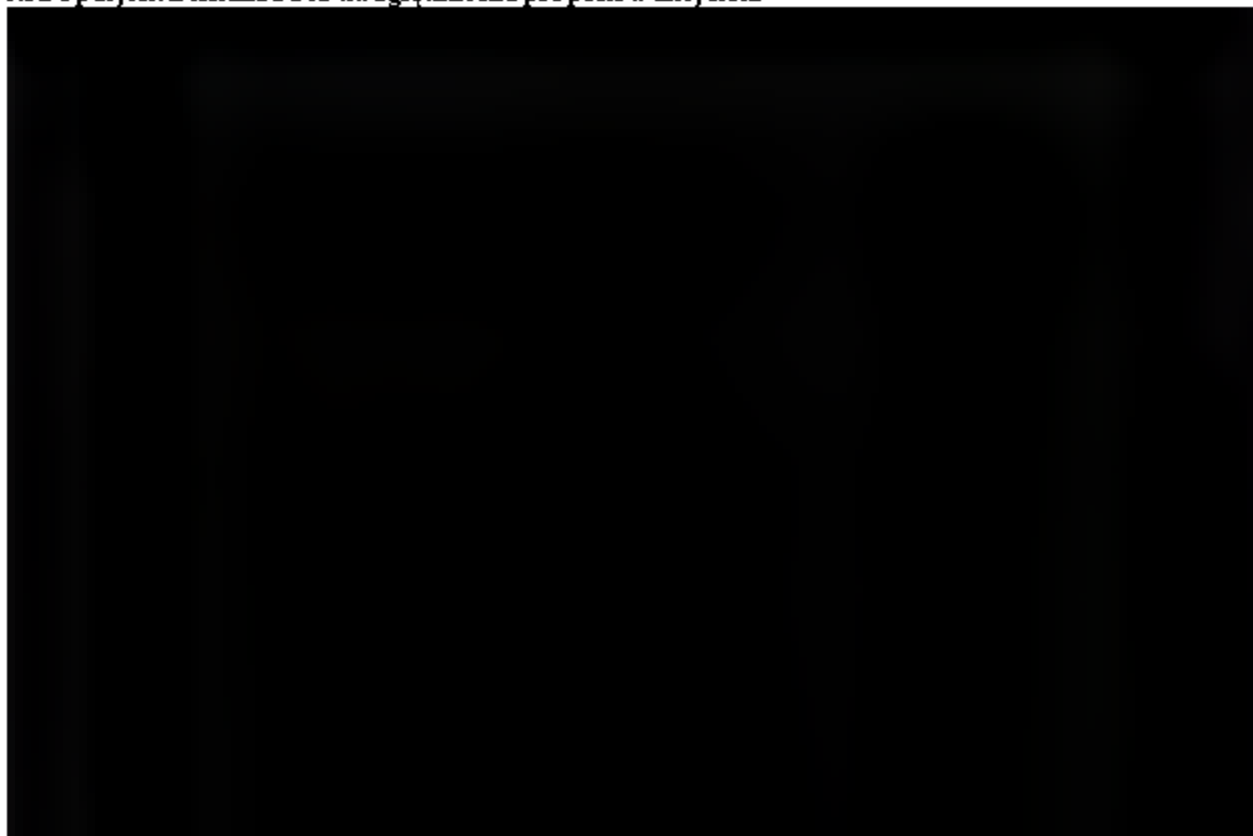
Rysunek 54. Wykres typu *scatter plot*: ewolokurnab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.



Rysunek 55. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



7.2.3.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.12.1.

[Redacted text block]

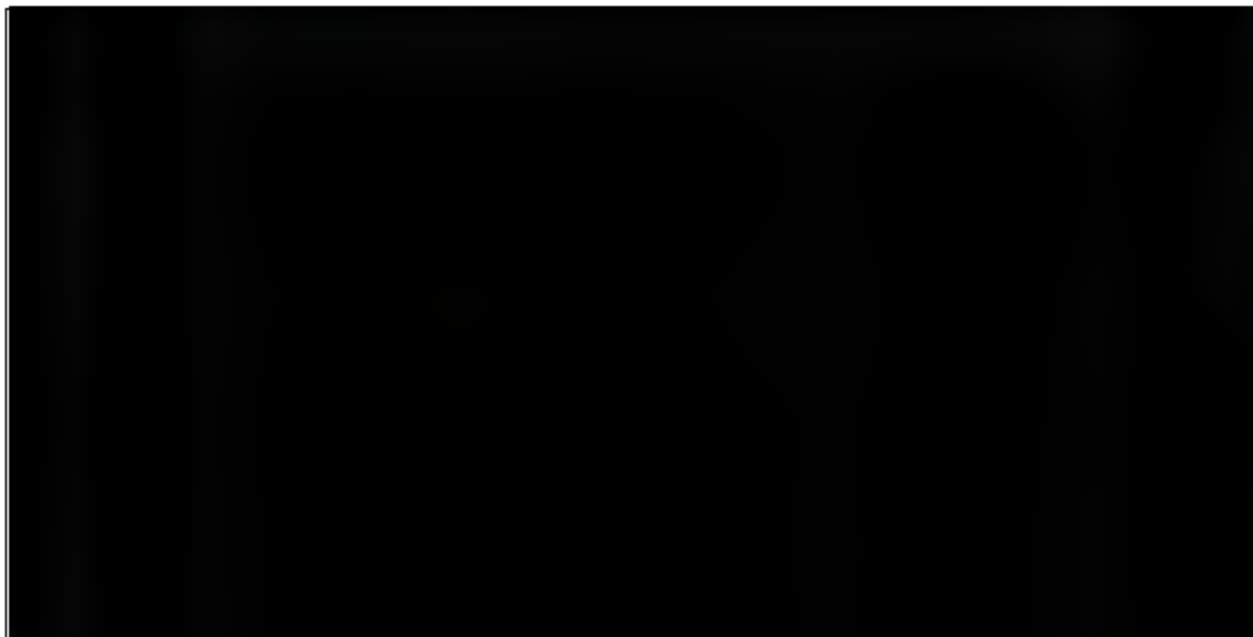
Tabela 123. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab + statyny | | | Statyny | | | Ewolokumab + statyny vs statyny | | | | |
|------------|-----------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|---------------------------------|--------------|---------------|----------------|---------------|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG |
| 1 | 123456 | 789 | 1011 | 234567 | 123 | 456 | 111111 | 234 | 567 | 199999 | 355555 |
| 2 | 123456 | 789 | 1011 | 234567 | 123 | 456 | 111111 | 234 | 567 | 199999 | 355555 |
| 3 | 123456 | 789 | 1011 | 234567 | 123 | 456 | 111111 | 234 | 567 | 199999 | 355555 |
| 4 | 123456 | 789 | 1011 | 234567 | 123 | 456 | 111111 | 234 | 567 | 199999 | 355555 |
| 5 | 123456 | 789 | 1011 | 234567 | 123 | 456 | 111111 | 234 | 567 | 199999 | 355555 |
| 6 | 123456 | 789 | 1011 | 234567 | 123 | 456 | 111111 | 234 | 567 | 199999 | 355555 |
| 7 | 123456 | 789 | 1011 | 234567 | 123 | 456 | 111111 | 234 | 567 | 199999 | 355555 |
| 8 | 123456 | 789 | 1011 | 234567 | 123 | 456 | 111111 | 234 | 567 | 199999 | 355555 |
| 9 | 123456 | 789 | 1011 | 234567 | 123 | 456 | 111111 | 234 | 567 | 199999 | 355555 |

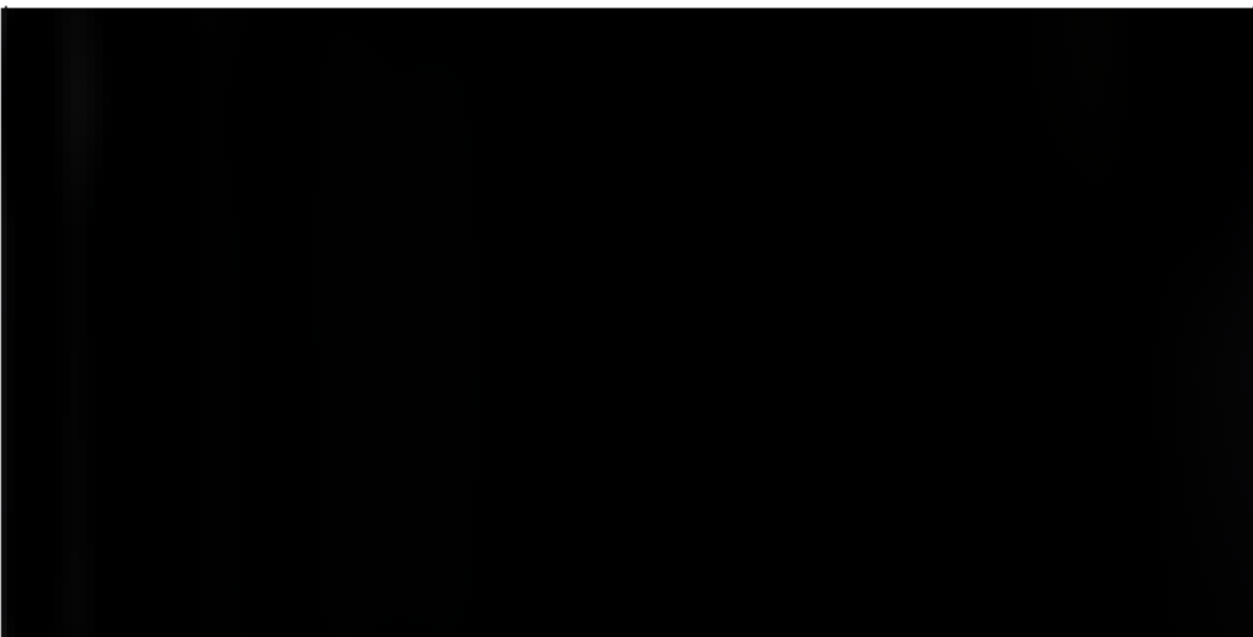
Tabela 124. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab + statyny | | | Statyny | | | Ewolokumab + statyny vs statyny | | | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG |
|------------|-----------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|---------------------------------|--------------|---------------|-------------------|------------------|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | | |
| 1 | | | | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | | |
| 11 | | | | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | | | | |
| 13 | | | | | | | | | | | |
| 14 | | | | | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | | | | | |
| 16 | | | | | | | | | | | |
| 17 | | | | | | | | | | | |
| 18 | | | | | | | | | | | |
| 19 | | | | | | | | | | | |
| 20 | | | | | | | | | | | |
| 21 | | | | | | | | | | | |
| 22 | | | | | | | | | | | |
| 23 | | | | | | | | | | | |
| 24 | | | | | | | | | | | |
| 25 | | | | | | | | | | | |
| 26 | | | | | | | | | | | |
| 27 | | | | | | | | | | | |
| 28 | | | | | | | | | | | |
| 29 | | | | | | | | | | | |
| 30 | | | | | | | | | | | |
| 31 | | | | | | | | | | | |
| 32 | | | | | | | | | | | |
| 33 | | | | | | | | | | | |
| 34 | | | | | | | | | | | |
| 35 | | | | | | | | | | | |
| 36 | | | | | | | | | | | |
| 37 | | | | | | | | | | | |
| 38 | | | | | | | | | | | |
| 39 | | | | | | | | | | | |
| 40 | | | | | | | | | | | |
| 41 | | | | | | | | | | | |
| 42 | | | | | | | | | | | |
| 43 | | | | | | | | | | | |
| 44 | | | | | | | | | | | |
| 45 | | | | | | | | | | | |
| 46 | | | | | | | | | | | |
| 47 | | | | | | | | | | | |
| 48 | | | | | | | | | | | |
| 49 | | | | | | | | | | | |
| 50 | | | | | | | | | | | |
| 51 | | | | | | | | | | | |
| 52 | | | | | | | | | | | |
| 53 | | | | | | | | | | | |
| 54 | | | | | | | | | | | |
| 55 | | | | | | | | | | | |
| 56 | | | | | | | | | | | |
| 57 | | | | | | | | | | | |
| 58 | | | | | | | | | | | |
| 59 | | | | | | | | | | | |
| 60 | | | | | | | | | | | |
| 61 | | | | | | | | | | | |
| 62 | | | | | | | | | | | |
| 63 | | | | | | | | | | | |
| 64 | | | | | | | | | | | |
| 65 | | | | | | | | | | | |
| 66 | | | | | | | | | | | |
| 67 | | | | | | | | | | | |
| 68 | | | | | | | | | | | |
| 69 | | | | | | | | | | | |
| 70 | | | | | | | | | | | |
| 71 | | | | | | | | | | | |
| 72 | | | | | | | | | | | |
| 73 | | | | | | | | | | | |
| 74 | | | | | | | | | | | |
| 75 | | | | | | | | | | | |
| 76 | | | | | | | | | | | |
| 77 | | | | | | | | | | | |
| 78 | | | | | | | | | | | |
| 79 | | | | | | | | | | | |
| 80 | | | | | | | | | | | |
| 81 | | | | | | | | | | | |
| 82 | | | | | | | | | | | |
| 83 | | | | | | | | | | | |
| 84 | | | | | | | | | | | |
| 85 | | | | | | | | | | | |
| 86 | | | | | | | | | | | |
| 87 | | | | | | | | | | | |
| 88 | | | | | | | | | | | |
| 89 | | | | | | | | | | | |
| 90 | | | | | | | | | | | |
| 91 | | | | | | | | | | | |
| 92 | | | | | | | | | | | |
| 93 | | | | | | | | | | | |
| 94 | | | | | | | | | | | |
| 95 | | | | | | | | | | | |
| 96 | | | | | | | | | | | |
| 97 | | | | | | | | | | | |
| 98 | | | | | | | | | | | |
| 99 | | | | | | | | | | | |
| 100 | | | | | | | | | | | |

Rysunek 56. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



Rysunek 57. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



7.2.3.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie ewolokumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **119 577 PLN/QALY** (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca). Wyniki dla analizy podstawowej opisano poniżej.

Dla ewolokumabu w skojarzeniu ze statynami w porównaniu ze statynami w leczeniu chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym wynik analizy bez uwzględnienia RSA w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) [REDACTED]

[REDACTED TABLE]

Tabela 125. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|---|---|---|---|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

Tabela 126. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|--|--|--|--|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |

7.2.4 Hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – ewolokumabu vs ezetylib

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania ewolokumab + statyny vs ezetylib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

| |
|---|
| █ |
| █ |
| █ |
| █ |
| █ |
| █ |
| █ |
| █ |
| █ |
| █ |
| █ |

7.2.4.1 Perspektywa NFZ

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy NFZ, bez uwzględnienia RSA, dotyczące porównania ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.



Tabela 127. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA, PLN.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Ezetymib + statyny | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny |
|------------------|----------------------|--------------------|--|
| [blurred] | [blurred] | [blurred] | [blurred] |
| [blurred] | [blurred] | [blurred] | [blurred] |
| [blurred] | [blurred] | [blurred] | [blurred] |
| [blurred] | [blurred] | [blurred] | [blurred] |
| [blurred] | [blurred] | [blurred] | [blurred] |
| [blurred] | [blurred] | [blurred] | [blurred] |
| [blurred] | [blurred] | [blurred] | [blurred] |
| [blurred] | [blurred] | [blurred] | [blurred] |
| [blurred] | [blurred] | [blurred] | [blurred] |
| [blurred] | [blurred] | [blurred] | [blurred] |
| [blurred] | [blurred] | [blurred] | [blurred] |
| [blurred] | [blurred] | [blurred] | [blurred] |
| [blurred] | [blurred] | [blurred] | [blurred] |
| [blurred] | [blurred] | [blurred] | [blurred] |
| [blurred] | [blurred] | [blurred] | [blurred] |
| [blurred] | [blurred] | [blurred] | [blurred] |
| [blurred] | [blurred] | [blurred] | [blurred] |
| [blurred] | [blurred] | [blurred] | [blurred] |
| [blurred] | [blurred] | [blurred] | [blurred] |



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 128. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Ezetymib + statyny | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny |
|------------------|----------------------|--------------------|--|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

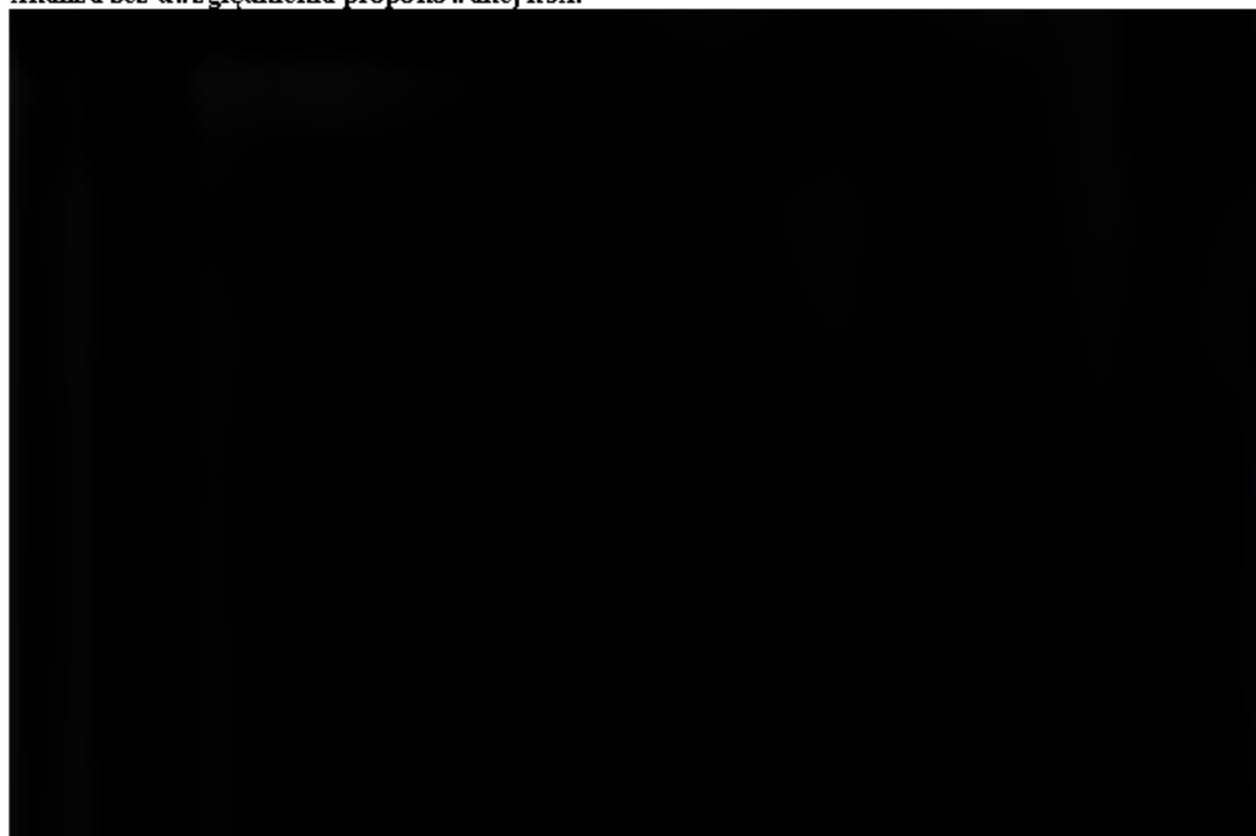
Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

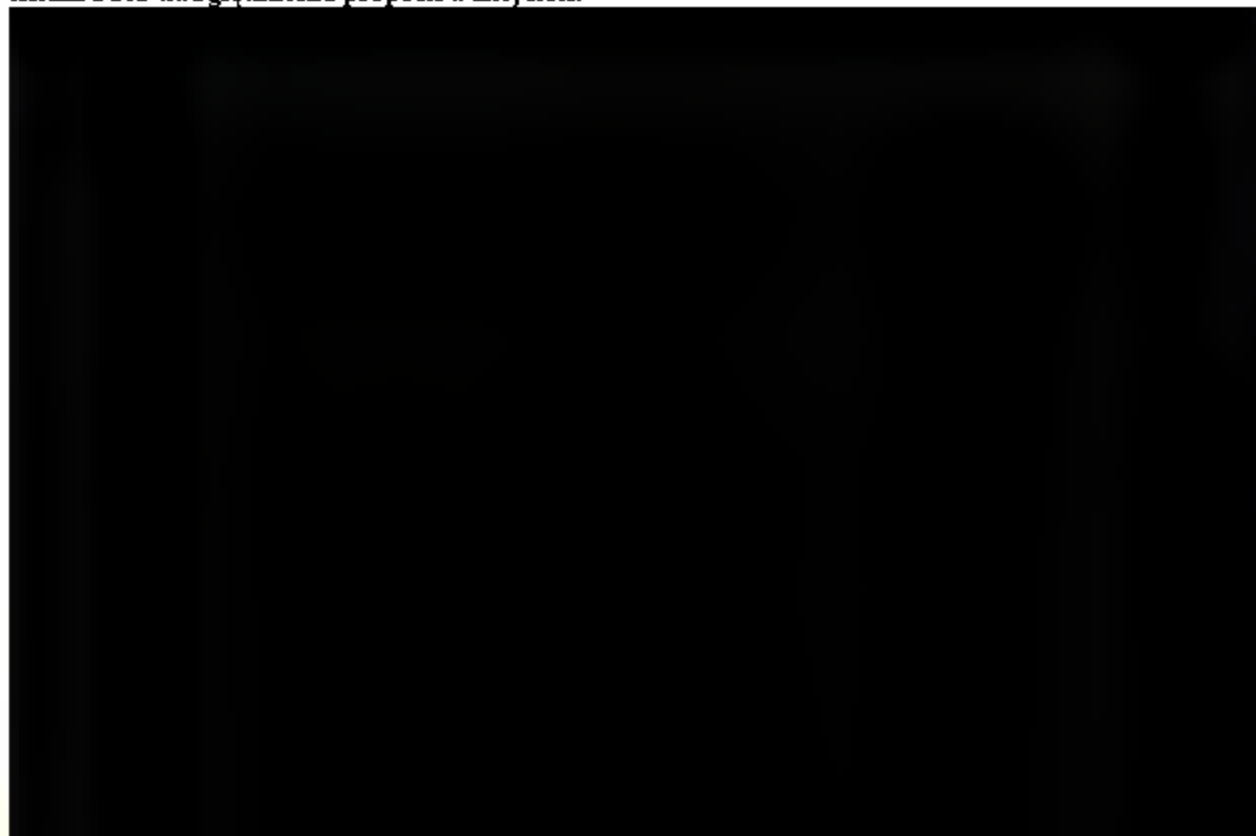
Rysunek 58. Wykres typu *scatter plot*: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.



Rysunek 59. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



7.2.4.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, bez uwzględnienia RSA, dotyczące porównania ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.



Tabela 129. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA, PLN.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Ezetymib + statyny | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny |
|------------------|----------------------|--------------------|---|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 130. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab + statyny | Ezetymib + statyny | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny |
|------------------|----------------------|--------------------|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY).



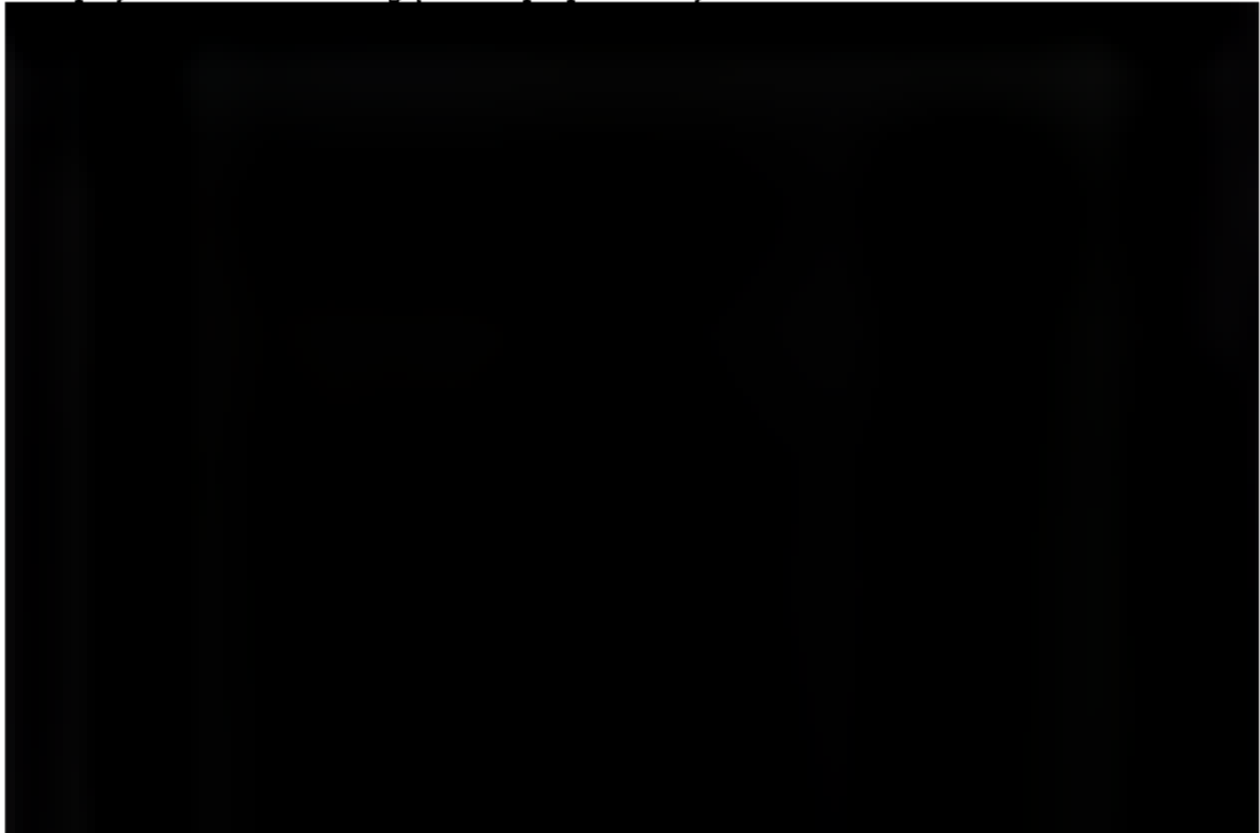
Rysunek 60. Wykres typu *scatter plot*: ewolokurnab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.



Rysunek 61. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



7.2.4.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.12.1.

[Redacted text block]

Tabela 131. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab + statyny | | | Ezetymib + statyny | | | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny | | | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG |
|------------|-----------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|--|--------------|---------------|----------------|---------------|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |

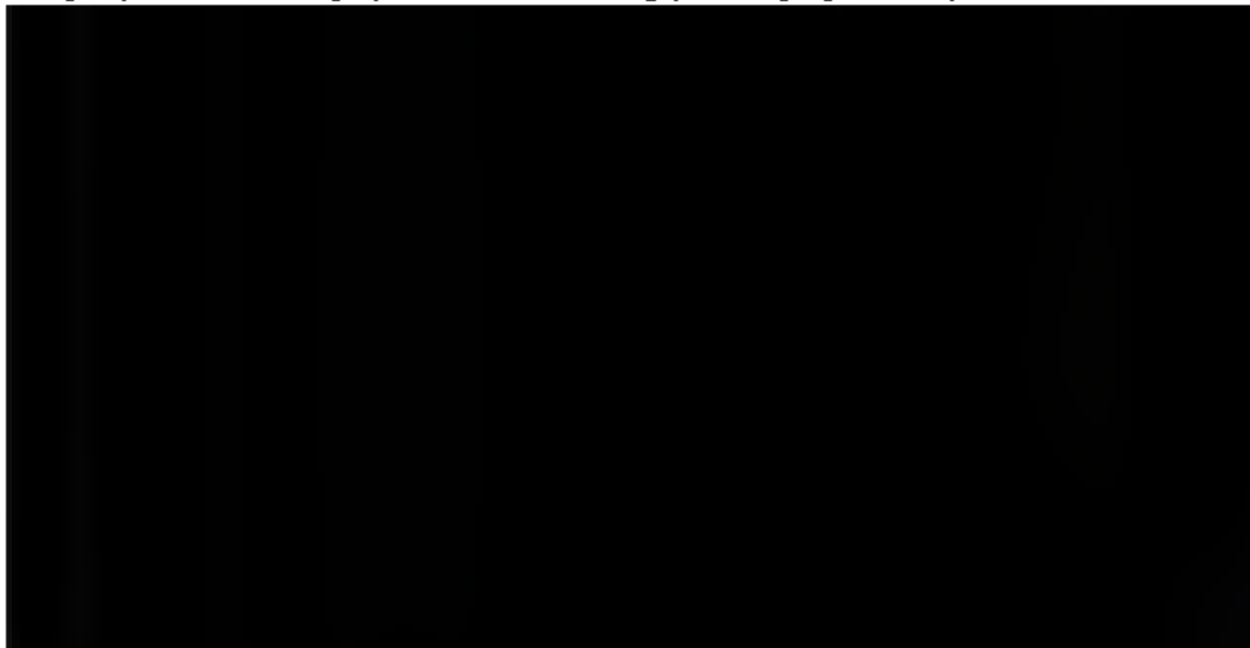
Tabela 132. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa łączna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab + statyny | | | Ezetymib + statyny | | | Ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny | | | | | |
|------------|-----------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|--|--------------|---------------|----------------|---------------|--|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |

Rysunek 62. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



Rysunek 63. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa łączna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



7.2.4.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie ewolokumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **119 577 PLN/QALY** (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca). Wyniki dla analizy podstawowej opisano poniżej.

Dla ewolokumabu w skojarzeniu ze statynami w porównaniu z ezetymibem w skojarzeniu ze statynami w leczeniu chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym wynik analizy bez uwzględnienia RSA w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) [REDACTED]

[REDACTED TABLE]

Tabela 133. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|--|--|--|--|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Tabela 134. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|---|---|---|---|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

7.2.5 Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – ewolokumab vs brak leczenia

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

| |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

[REDACTED]

Tabela 136. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

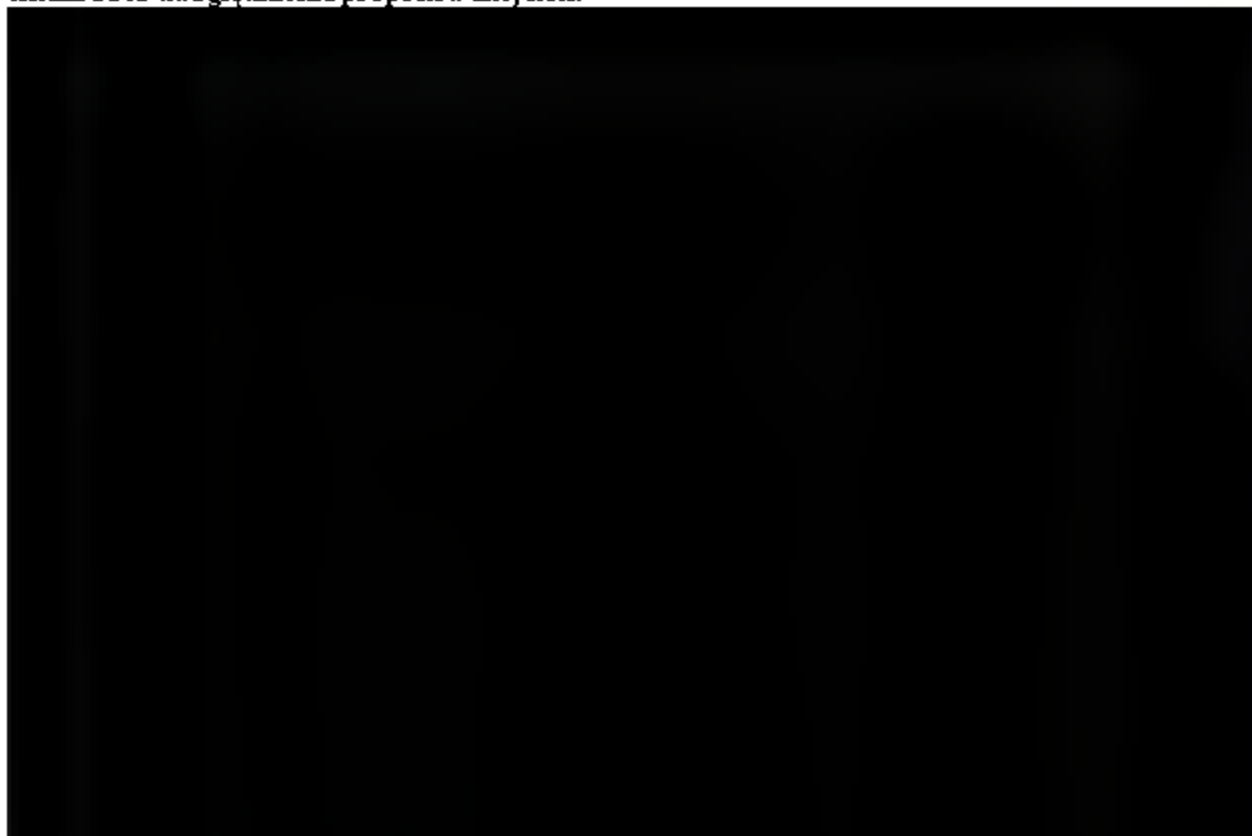
| Kategoria kosztu | Ewolokumab w monoterapii | Brak leczenia | Ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia |
|------------------|--------------------------|---------------|---|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 64. Wykres typu *scatter plot*: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma.



Rysunek 65. Krzywa akceptowalności: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



7.2.5.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, bez uwzględnienia RSA, dotyczące porównania ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

Tabela 138. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

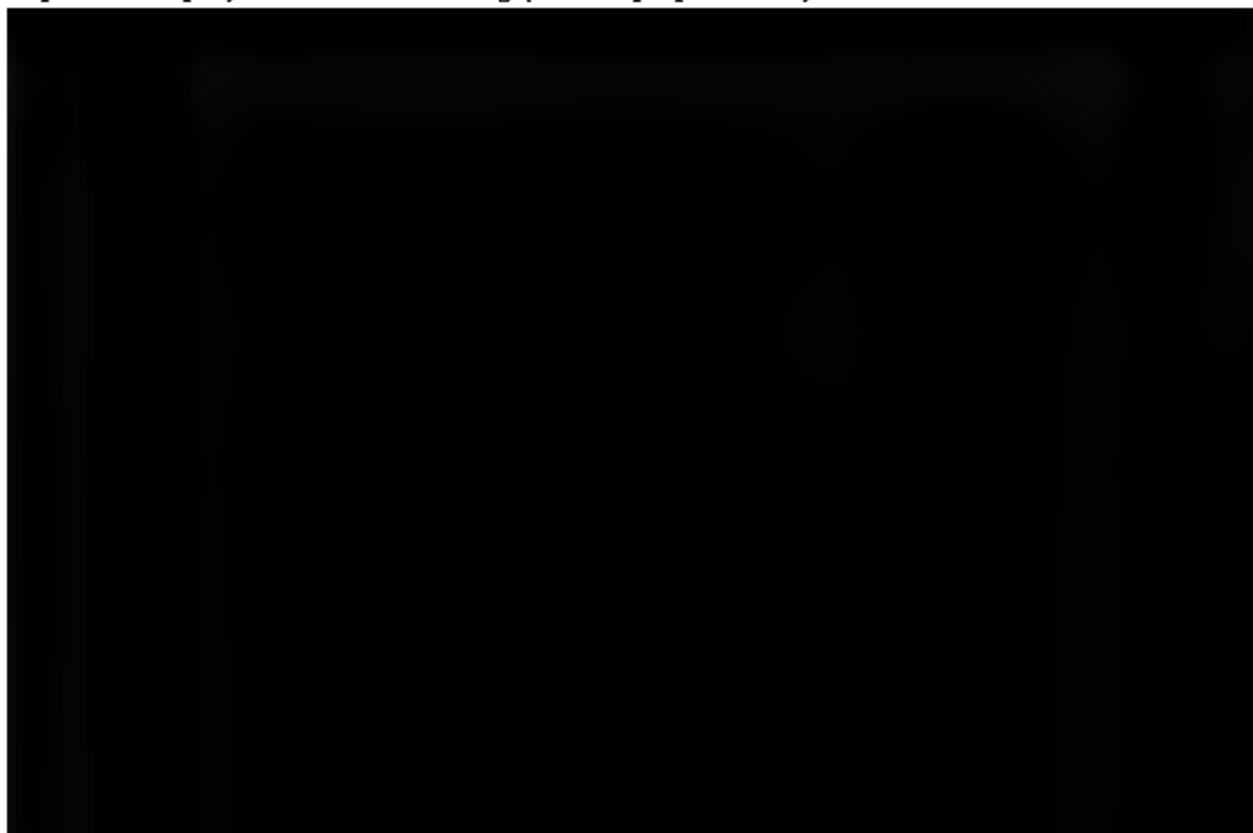
| Kategoria kosztu | Ewolokumab w monoterapii | Brak leczenia | Ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia |
|------------------|--------------------------|---------------|---|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [redacted]



Rysunek 66. Wykres typu *scatter plot*: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma.



Rysunek 67. Krzywa akceptowalności: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



7.2.5.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.12.1.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 139. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab w monoterapii | | | Brak leczenia | | | Ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia | | | | | |
|------------|--------------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|---|--------------|---------------|----------------|---------------|---|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG | |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

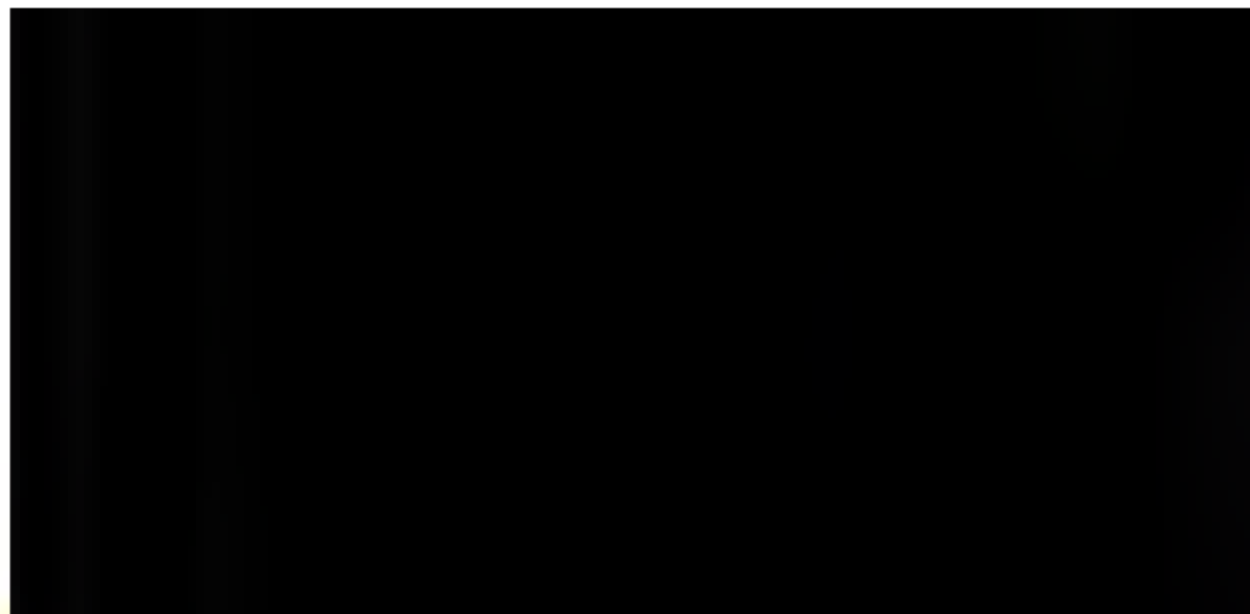
Tabela 140. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab w monoterapii | | | Brak leczenia | | | Ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia | | | | |
|------------|--------------------------|-----|------|-----------------------|-----|------|---|--------------|---------------|----------------|---------------|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Rysunek 68. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



Rysunek 69. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



7.2.5.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie ewolokumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **119 577 PLN/QALY** (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca). Wyniki dla analizy podstawowej opisano poniżej.

Dla ewolokumabu w monoterapii w porównaniu z brakiem leczenia w leczeniu chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym wynik analizy bez uwzględnienia RSA w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) [REDACTED]

| |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

Tabela 141. Wyniki analizy progowej: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|--|--|--|--|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Tabela 142. Wyniki analizy progowej: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|--|--|--|--|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

7.2.6 Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – ewolokumabu vs ezetymib

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.2.6.1 Perspektywa NFZ

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy NFZ, bez uwzględnienia RSA, dotyczące porównania ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem

[Redacted text]

Tabela 144. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

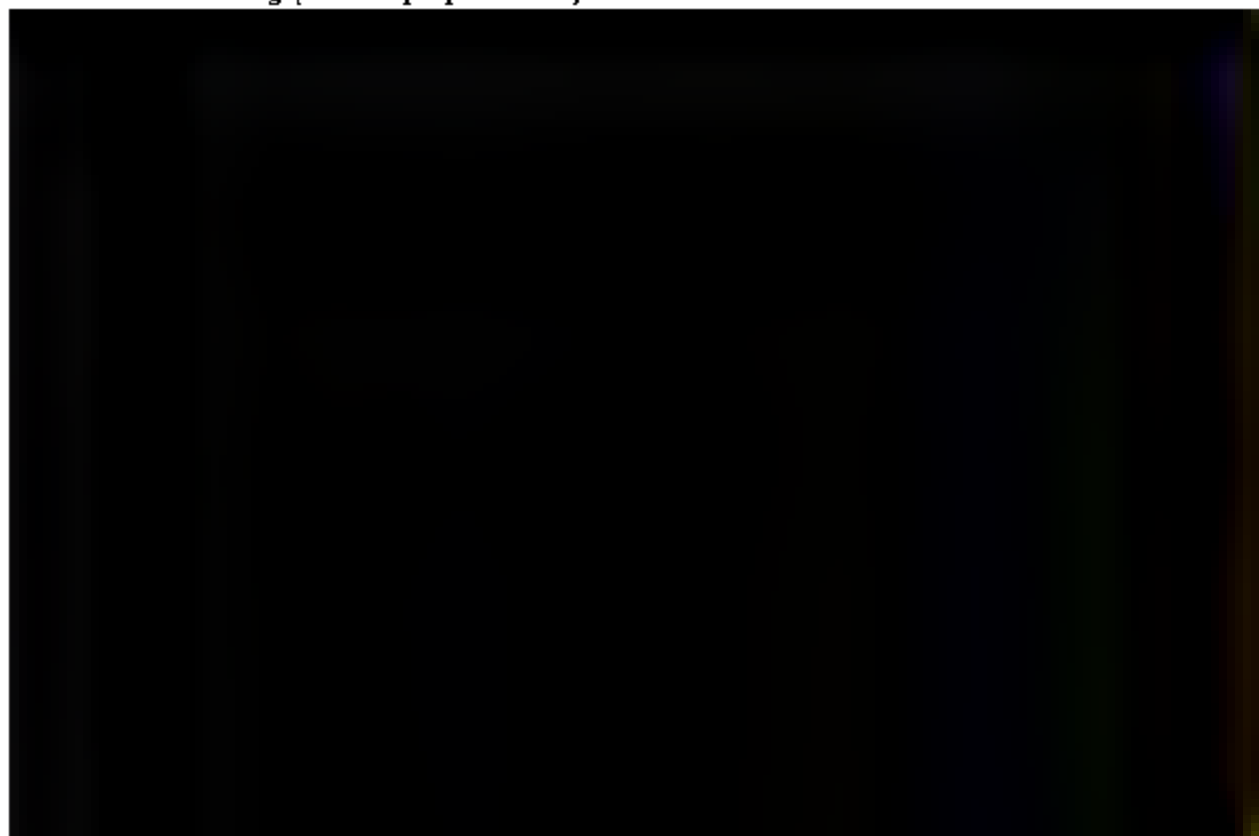
| Kategoria kosztu | Ewolokumab w monoterapii | Ezetymib w monoterapii | Ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii |
|------------------|--------------------------|------------------------|--|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [Redacted]

[Redacted text]

Rysunek 70. Wykres typu *scatter plot*: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma.



Rysunek 71. Krzywa akceptowalności: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



7.2.6.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, bez uwzględnienia RSA, dotyczące porównania ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

Tabela 146. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Kategoria kosztu | Ewolokumab w monoterapii | Ezetymib w monoterapii | Ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii |
|------------------|--------------------------|------------------------|--|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [REDACTED]



Rysunek 72. Wykres typu *scatter plot*: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.



Rysunek 73. Krzywa akceptowalności: ewolokurnab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



7.2.6.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.12.1.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

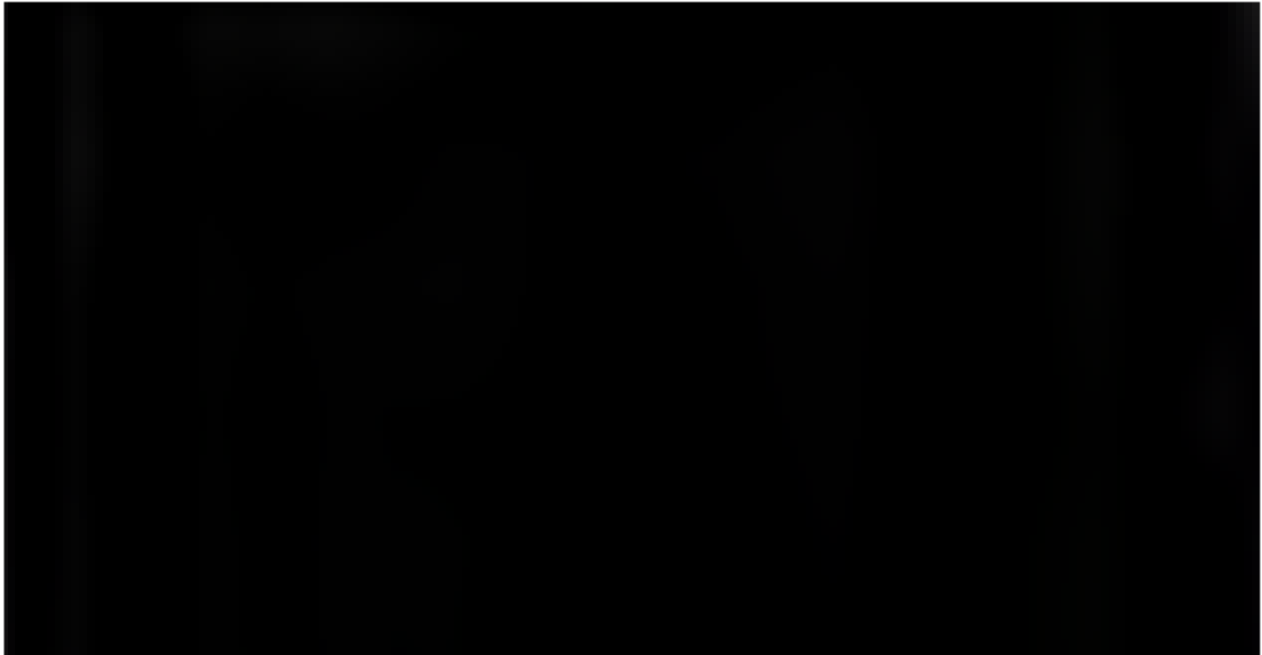
Tabela 147. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab w monoterapii | | | Ezetymib w monoterapii | | | Ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii | | | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG |
|------------|--------------------------|------------|------------|------------------------|------------|------------|--|--------------|---------------|-------------------|------------------|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

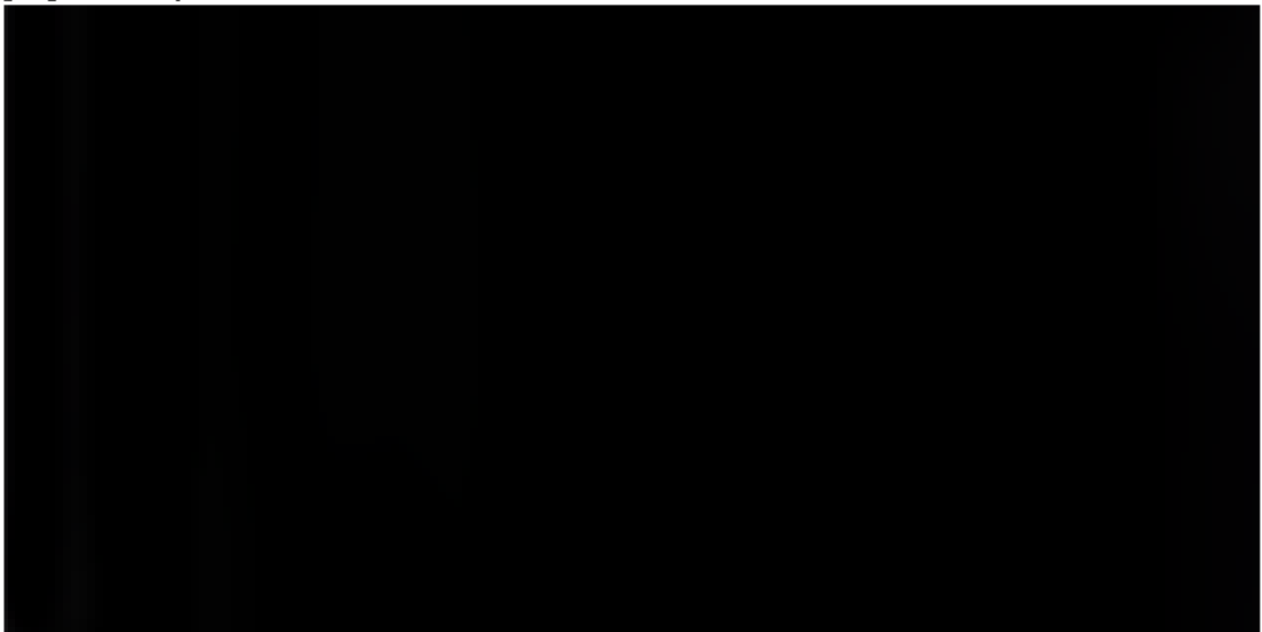
Tabela 148. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Ewolokumab w monoterapii | | | Ezetymib w monoterapii | | | Ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii | | | ICUR, PLN/QALY | ICER, PLN/LYG |
|------------|--------------------------|-----|------|------------------------|-----|------|--|--------------|---------------|-------------------|------------------|
| | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Koszty całkowite, PLN | LYG | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ LYG | Δ QALY | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |

Rysunek 74. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



Rysunek 75. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.



7.2.6.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie ewolokumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **119 577 PLN/QALY** (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca). Wyniki dla analizy podstawowej opisano poniżej.

Dla ewolokumabu w monoterapii w porównaniu z ezetymibem w monoterapii w leczeniu chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym wynik analizy bez uwzględnienia RSA w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) [REDACTED]

| |
|--|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

Tabela 149. Wyniki analizy progowej: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|--|--|--|--|--|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Tabela 150. Wyniki analizy progowej: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA.

| Scenariusz | Cena zbytu netto pierwotna za opak. mniejsze*, PLN/opak. | | Cena zbytu netto pierwotna za opak. większe**, PLN/opak. | |
|------------|--|--|--|--|
| | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % | Cena progowa, PLN | Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, % |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |

█

8 Ograniczenia i dyskusja

Choroby sercowo-naczyniowe (CVD) stanowią poważny problem zdrowotny i społeczny na całym świecie i pozostają najczęstszą przyczyną zgonów na całym świecie. Obniżenie podwyższonego stężenia cholesterolu LDL prowadzi do zmniejszenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz związanych z nimi kosztów i umieralności. Szacuje się, że zgon w wyniku zdarzenia sercowo-naczyniowego skraca życie człowieka o 17 lat.⁷⁵

Ewolokumab jest innowacyjną terapią o nowym mechanizmie działania, która pozwala chorym z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowych na obniżenie stężenia cholesterolu LDL. Ewolokumab skierowany jest do grupy pacjentów wysokiego ryzyka z niewystarczającą kontrolą stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu obecnie dostępnych terapii hipolipemizujących. Jego stosowanie może zmniejszyć częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i w związku z tym wpłynąć na obniżenie kosztów leczenia tych zdarzeń oraz przedłużenie przeżycia.

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania ewolokumabu (Repatha®, Amgen) w leczeniu hipercholesterolemii w porównaniu z placebo i ezetymibem we wskazaniach:

- hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami,
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym,
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych. Placebo zdefiniowane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami stanowi podstawowy komparator w analizie – szczegółowy wybór komparatorów patrz *Analiza problemu decyzyjnego*¹. W przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym komparator główny stanowi placebo zdefiniowane jako brak leczenia. W celu pokrycia wszelkich możliwości dodatkowo przedstawiono porównanie ewolokumabu z ezetymibem, pomimo braku refundacji ezetymibu w tym wskazaniu. Ze względu na to, że statyny stanowią terapię podstawową (ang. *backbone*) występującą w obu analizowanych ramionach we wszystkich porównaniach, poza nietolerancją statyn, pominięto dodatkowy wpływ statyn na skuteczność leczenia. Należy zauważyć, że analizowane wskazania dotyczą sytuacji braku wystarczającej skuteczności leczenia przy pomocy statyn.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania ewolokumabu. Jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Ograniczenie populacji względem wskazania rejestracyjnego, w tym szczegółowe kryteria refundacyjne, dające możliwość dostępu do leczenia chorym z obiektywnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym konsultowano w zespole ekspertów klinicznych. Formalny konsensus środowiska ekspertów związanych z leczeniem hiperlipidemii, obejmujący stężenie cholesterolu LDL oraz definicje intensywności leczenia statynami oraz nietolerancji statyn, jest w trakcie przygotowania do publikacji.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”⁴⁵

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ewolokumabu przedstawiono w *Analizie klinicznej*⁷ na podstawie randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie ewolokumabu we wnioskowanych wskazaniach. W modelu skuteczność przyjęto w oparciu o wyniki badań fazy III, tj. badań rejestracyjnych dedykowanych do oceny skuteczności terapii, przeprowadzonych na dużej grupie pacjentów:

- badania RUTHERFORD-2 dla populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną (dotyczy porównania z kontynuacją leczenia statynami; dla porównania z ezetymibem przyjęto wyniki z badania LAPLACE-2– patrz opis poniżej),
- badania LAPLACE-2 dla populacji chorych z hipercholesterolemią po zdarzeniu sercowo-naczyniowym,
- badania GAUSS-2 dla populacji chorych z hipercholesterolemią po zdarzeniu sercowo-naczyniowym w przypadku nietolerancji statyn.

Wymienione powyżej badania dowodzą wyższości ewolokumabu nad alternatywnymi technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanych w analizowanych wskazaniach (patrz: *Analiza kliniczna*⁷), **tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.**

Ze względu na brak możliwości porównania ewolokumabu z ezetymibem w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną (patrz *Analiza kliniczna*⁷) o skuteczności stosowania ewolokumabu w porównaniu z ezetymibem można wnioskować np. z bezpośredniego porównania ewolokumabu z ezetymibem przeprowadzonego wśród

pacjentów z hipercholesterolemią wielogenową stosujących statyny o umiarkowanej lub wysokiej intensywności działania - patrz wyniki badania LAPLACE-2 wskazującego na wyższość ewolokumabu. W związku z powyższym skuteczność dla ezetymibu przyjęto w oparciu o badanie LAPLACE-2.

W celu oceny ekonomicznej stosowania ewolokumabu we wnioskowanych wskazaniach refundacyjnych zastosowano model kohortowy, o strukturze modelu Markowa z uwzględnieniem przejść między stanami, dostarczony przez Wnioskodawcę. Chorzy wchodzący do modelu znajdują się na początku albo w stanie wolnym od zdarzeń sercowo-naczyniowych (prewencja pierwotna) albo po przebytych wcześniej zdarzeniu sercowo-naczyniowym (prewencja wtórna). Struktura modelu bazuje na zaprezentowanej w dokumencie NICE.⁸ Uwzględniono osobno ostre i przewlekłe stany zdrowia, co pozwala na uwzględnienie różnic pomiędzy ostrymi i przewlekłymi stanami w odniesieniu do kosztów, użyteczności i ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (co jest zgodne z innymi opublikowanymi analizami ekonomicznymi),⁹ oraz stany połączone w celu umożliwienia uwzględnienia w modelu nawrotu zdarzeń.

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Założono, że leczenie jest kontynuowane przez cały ten okres i cechuje się taką samą skutecznością przez całe życie. Przyjęto wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Skuteczność przyjęto w oparciu o wymienione wyżej badania kliniczne fazy III. Wyjściowe czynniki ryzyka przyjęto zgodnie z charakterystyką chorych w badaniach RUTHERFORD-2, LAPLACE-2 i GAUSS-2 - dane dla subpopulacji chorych z tych badań ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl zostały dostarczone przez Wnioskodawcę.

Wyjściowe wartości użyteczności oparto o dane specyficzne dla Polski (publikacja Golicki 2015) zróżnicowane ze względu na płeć i wiek. Umieralność całkowitą przyjęto w oparciu o tablice życia dla populacji Polski zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego, a umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych w oparciu o dane dla Polski wg Światowej Organizacji Zdrowia. W analizie uwzględniono koszty terapii i koszty stanów zdrowotnych w warunkach polskich. Pozostałe parametry, np. użyteczności dla konkretnych stanów zdrowotnych, zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu (ze względu na brak dostępności odpowiednich polskich danych).

Koszty użyte w niniejszej analizie są aktualne na lipiec-sierpień 2015 r. i uwzględniają obwieszczenie MZ określające warunki refundacji leków obowiązujące od 1 lipca 2015 r.). Należy zwrócić uwagę, że w wyniku zmian Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz aktualizacji wykazu leków refundowanych (co 2 m-ce), koszty i wyceny technologii mogą się zmieniać. Jednakże koszty inne niż koszt nabycia ewolokumabu mają pomijalny wpływ na wyniki analizy.

W modelu nie uwzględniono częstości występowania i kosztów działań niepożądanych oraz jakości życia związanej ze zdrowiem w przypadku ich wystąpienia.

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej*⁷ ewolokumab był dobrze tolerowany przez pacjentów - nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ewolokumabu i placebo oraz ewolokumabu i ezetymibu pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zdarzeń niepożądanych związanych z miażdżycą naczyń łącznie oraz zdarzeń niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia. W żadnej z grup nie raportowano występowania przeciwciał neutralizujących, natomiast przeciwciała wiążące raportowano jedynie u 2 chorych w grupie ewolokumabu oraz u 1 pacjenta w grupie placebo.

Należy jednak zauważyć, że ezetymib jest lekiem doustnym, podawanym codziennie, podczas gdy ewolokumab jest lekiem podawanym we wstrzyknięciach – w postaci łatwej w użyciu – co 14 dni. Pomimo różnic w sposobie podania leków, w związku z różnicą w częstości podania ezetymibu i ewolokumabu założono, że podanie nie powoduje różnic w użyteczności pomiędzy lekami. Co więcej, zgodnie z charakterystykami tych produktów leczniczych nie ma specjalnego monitorowania w związku z ich stosowaniem,^{46,50} stąd nie uwzględniono kosztów monitorowania w analizie.

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu zgodnie z opisem w rozdz. 6.11. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dla ewolokumabu (patrz rozdz. 6.11.1) - ze względu na brak opublikowanych alternatywnych modeli nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej. W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia odnaleziono 11 publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 6.11.2.2). Wszystkie włączone badania stanowią opracowania wtórne. Dane w odnalezionych opracowaniach nie obejmują wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia rozpatrywanych w analizie. Co więcej, odnalezione badania często dotyczą specyficznych subpopulacji (jak np. chorzy po zawałe serca), a przedstawione w nich użyteczności nie do końca odpowiadają stanom zdrowia zdefiniowanym w analizie – poza użytecznościami z publikacji Ara 2008 i Ara 2008b oraz użytecznościami dla zawału mięśnia sercowego w publikacji Davies 2006 nie uwzględniono podziału na pierwszy rok wystąpienia zdarzenia i kolejne lata. W publikacjach Ara 2008 i Ara 2008b brak jest jedynie wartości użyteczności dla niewydolności serca, stąd alternatywny zestaw użyteczności w oparciu o publikacje Ara 2008 i Ara 2008b testowano w ramach analizy wrażliwości. W analizie podstawowej przyjęto użyteczności z dedykowanego badania Matza 2015, w którym oceniono stany zdrowotne u 200 osób przy użyciu metody handlowania czasem. Przyjęty zestaw użyteczności najlepiej odpowiada analizowanym stanom zdrowotnym (patrz rozdz. 6.8.1).

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Należy zwrócić uwagę, że stosowanie ezetymibu jest mało rozpowszechnione zgodnie z danymi sprzedażowymi NFZ (kilkuprocentowy udział w rynku w porównaniu z intensywną terapią statynami).

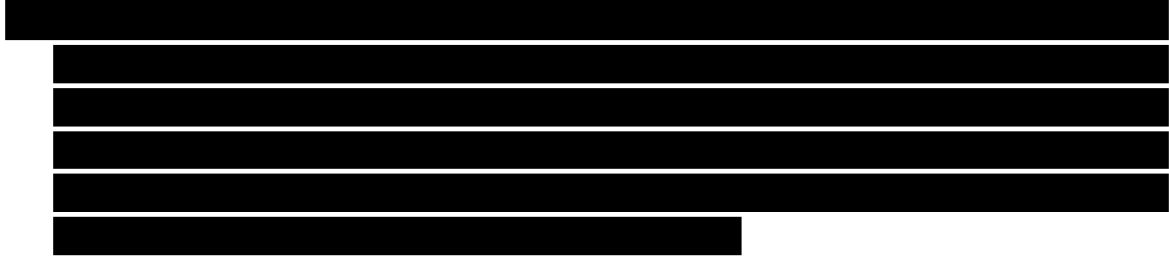
Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów wykazała [REDACTED]

[REDACTED]

9 Wyniki końcowe

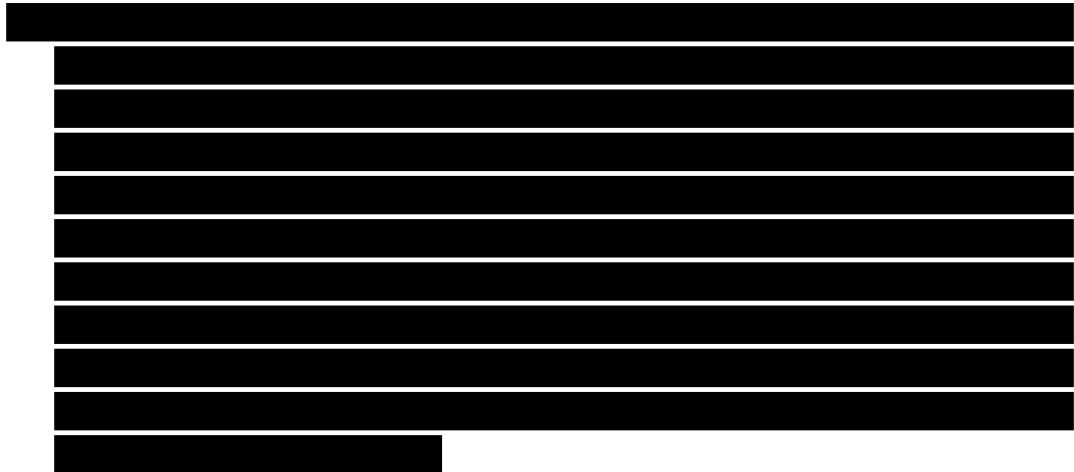
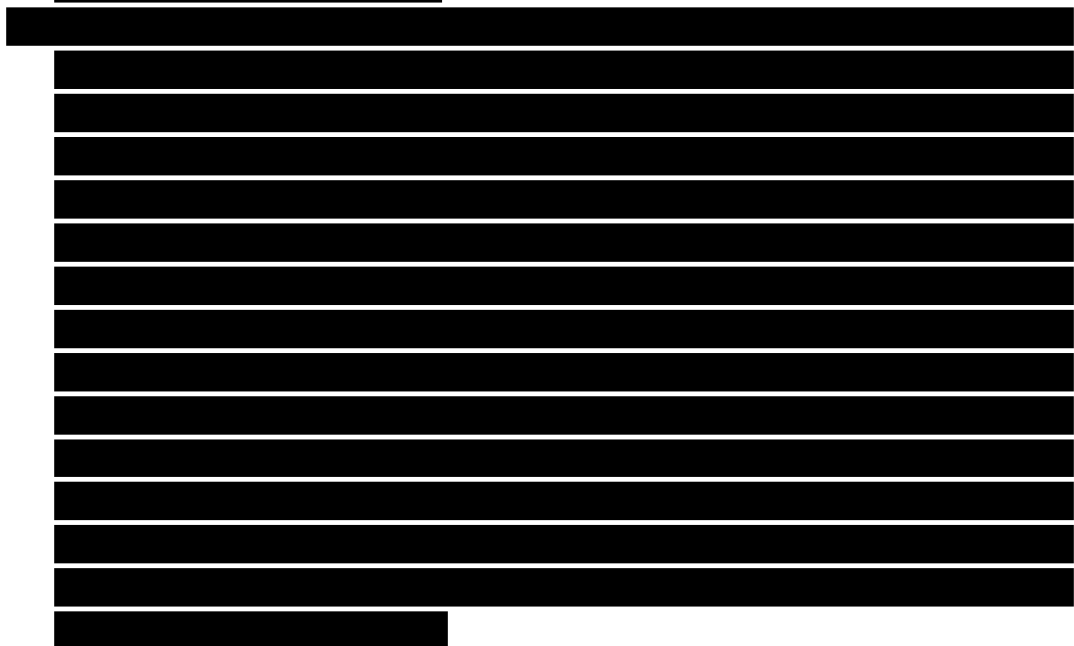
Populacja chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami

Wyniki dla porównania ewolokumab + statyny vs statyny:

A table with 5 rows and 2 columns, completely redacted with black bars.

analiza z RSA

- perspektywa NFZ

A table with 10 rows and 2 columns, completely redacted with black bars.A table with 13 rows and 2 columns, completely redacted with black bars.

- perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

[Redacted text block]

[Redacted text block]

analiza bez RSA

- perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki dla porównania ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny:

[Redacted text block]

analiza z RSA

- perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

[Redacted text block]

[Redacted text block]

analiza bez RSA

- perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Populacja chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym

Wyniki dla porównania ewolokumab + statyny vs statyny:

[Redacted text block]

analiza z RSA

- perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

[Redacted text block]

[Redacted text block]

analiza bez RSA

- perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki dla porównania ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny:

[Redacted text block]

analiza z RSA

- perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

analiza bez RSA

- perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Populacja chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym

Wyniki dla porównania ewolokumab vs brak leczenia:

[REDACTED]

analiza z RSA

- perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

[Redacted text block]

[Redacted text block]

analiza bez RSA

- perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki dla porównania ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii:

[Redacted text block]

analiza z RSA

- perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

- perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

analiza bez RSA

- perspektywa NFZ

[Redacted text]

[Redacted text]

- perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

[Redacted text]

[REDACTED]

10 Wnioski

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania ewolokumabu (Repatha®, Amgen) w leczeniu hipercholesterolemii w porównaniu z placebo i ezetymibem we wskazaniach:

- hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami,
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym,
- hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym.

Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych. Placebo zdefiniowane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami stanowi podstawowy komparator w analizie. Stosowanie ezetymibu, przy ograniczeniach związanych z dostępem i skutecznością oraz ze względu na niewielki udział w rynku, stanowi komparator dodatkowy. W przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym komparator główny stanowi placebo zdefiniowane jako brak leczenia. W celu pokrycia wszelkich możliwości terapeutycznych dodatkowo przedstawiono porównanie ewolokumabu z ezetymibem, pomimo braku refundacji ezetymibu w tym wskazaniu.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Pomimo, iż wszyscy pacjenci wymienieni w ChPL mogą odnieść korzyści ze stosowania ewolokumabu, to skupiono się na populacji pacjentów z najwyższym ryzykiem mogących odnieść największe korzyści z leczenia – populacja ta jest zgodna ze wspólnym stanowiskiem polskich ekspertów dotyczącym miejsca leków z grupy inhibitorów PCSK-9 w schematach terapeutycznych.

Model kohortowy dostarczony przez Wnioskodawcę adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych (kosztów terapii i kosztów stanów zdrowotnych), wyjściowych użyteczności i umieralności chorych oraz porównywanych strategii terapeutycznych. Wyjściowe czynniki ryzyka i parametry skuteczności w postaci obniżenia stężenia cholesterolu LDL w odniesieniu do wartości początkowych przyjęto w oparciu o badania kliniczne fazy III:

- hipercholesterolemia rodzinna heterozygotyczna - badanie RUTHERFORD-2,^{25,26,v1}
- hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym - badanie LAPLACE-2,^{27,28}
- hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym - badanie GAUSS-2.^{29,30}

Przyjęto wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Założono, że leczenie jest kontynuowane przez cały ten okres i cechuje się taką samą skutecznością przez całe życie.

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta łącznie w dożywotnim horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

^{v1} W przypadku chorych z hipercholesterolemią rodzinną w badaniu RUTHERFORD-2 nie ma możliwości wydzielenia wyników dla ezetymibu - chorzy leczeni są statynami ± ezetymibem i ewolokumabem lub placebo. W związku z tym skuteczność dla ezetymibu przyjęto w oparciu o badanie LAPLACE-2.



Co więcej, wprowadzenie finansowania ewolokumabu w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym umożliwi dostęp do nowoczesnej opcji terapeutycznej chorym z nietolerancją statyn, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których korzyść ze stosowania ewolokumabu i obniżenia stężenia cholesterolu LDL powinna być największa. Nie istnieje obecnie w Polsce alternatywna refundowana opcja terapeutyczna dla chorych z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych i z nietolerancją statyn.

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym zwiększającej długość życia, szczególnie w e wskazanej subpopulacji chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu chorób naczyniowo-sercowych, w tym zawałów serca i udarów mózgu”.

11 Aneksy

Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy

Tabela 152. Analizy ekonomiczne wykluczone z przeglądu systematycznego.

| Nr | Publikacja | Przyczyna odrzucenia |
|----|---|---|
| 1 | Wagener G. Hyperlipidaemia and monoclonal antibodies - Paying for outcome. British Journal of Cardiology 2014;21(3):94-5. | brak analizy ekonomicznej dla ewolokumabu |

Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy

Tabela 153. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

| Nr | Oznaczenie | Publikacja |
|----|---------------------------|---|
| 1 | Ara 2008 | Ara R, Pandor A, Tumur I, Paisley S, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, Durrington P, Chilcott J. Estimating the health benefits and costs associated with ezetimibe coadministered with statin therapy compared with higher dose statin monotherapy in patients with established cardiovascular disease: results of a Markov model for UK costs using data registries. <i>Clin Ther.</i> 2008 Aug;30(8):1508-23. |
| 2 | Ara 2008b | Ara R, Pandor A, Tumur I, Paisley S, Duenas A, Williams R, Rees A, Wilkinson A, Durrington P, Chilcott J. Cost effectiveness of ezetimibe in patients with cardiovascular disease and statin intolerance or contraindications: a Markov model. <i>Am J Cardiovasc Drugs.</i> 2008;8(6):419-27. |
| 3 | Chan 2007 | Chan PS, Nallamothu BK, Gurm HS, Hayward RA, Vijan S. Incremental benefit and cost-effectiveness of high-dose statin therapy in high-risk patients with coronary artery disease. <i>Circulation.</i> 2007 May 8;115(18):2398-409. |
| 4 | Chen 2015 | Chen CX, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of alternative screening and treatment strategies for heterozygous familial hypercholesterolemia in the United States. <i>Int J Cardiol.</i> 2015 Feb 15;181:417-24. |
| 5 | Davies 2006 | Davies A, Hutton J, O'Donnell J, Kingslake S. Cost-effectiveness of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, pravastatin and fluvastatin for the primary prevention of CHD in the UK. <i>British Journal of Cardiology</i> 2006; 13(3):196-202. |
| 6 | MacDonald 2010 | MacDonald GP. Cost-effectiveness of rosuvastatin for primary prevention of cardiovascular events according to Framingham Risk Score in patients with elevated C-reactive protein. <i>J Am Osteopath Assoc.</i> 2010 Aug;110(8):427-36. |
| 7 | Maitland-van der Zee 2004 | Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Stricker BH, Veenstra DL, Kastelein JJ, Hofman A, Witteman JC, Leufkens HG, van Duijn CM, de Boer A. Pharmacoeconomic evaluation of testing for angiotensin-converting enzyme genotype before starting beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in men. <i>Pharmacogenetics.</i> 2004 Jan;14(1):53-60. |
| 8 | Matza 2015 | Matza LS, Stewart KD, Gandra SR, Delio PR, Fenster BE, Davies EW, Jordan JB, Lothgren M, Feeny DH. Acute and chronic impact of cardiovascular events on health state utilities. <i>BMC Health Serv Res.</i> 2015 Apr 22;15(1):173. |
| 9 | Nagata-Kobayashi 2005 | Nagata-Kobayashi S, Shimbo T, Matsui K, Fukui T. Cost-effectiveness of pravastatin for primary prevention of coronary artery disease in Japan. <i>Int J Cardiol.</i> 2005 Sep 30;104(2):213-23. |
| 10 | Scuffham 2006 | Scuffham PA, Kósa J. The cost-effectiveness of fluvastatin in Hungary following successful percutaneous coronary intervention. <i>Cardiovasc Drugs Ther.</i> 2006 Aug;20(4):309-17. |
| 11 | Scuffham 2004 | Scuffham PA, Chaplin S. An economic evaluation of fluvastatin used for the prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention in the UK. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2004;22(8):525-35. |
| 12 | Tsevat 2001 | Tsevat J, Kuntz KM, Orav EJ, Weinstein MC, Sacks FM, Goldman L. Cost-effectiveness of pravastatin therapy for survivors of myocardial infarction with |

| Nr | Oznaczenie | Publikacja |
|----|------------|---|
| | | average cholesterol levels. Am Heart J. 2001 May;141(5):727-34. |

Tabela 154. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.

| Nr | Publikacja | Przyczyna odrzucenia |
|----|--|---|
| 1 | Barton GR, Goodall M, Bower P, Woolf S, Capewell S, Gabbay MB. Increasing heart-health lifestyles in deprived communities: economic evaluation of lay health trainers. J Eval Clin Pract. 2012 Aug;18(4):835-40. | nie wszyscy chorzy musieli mieć podwyższony cholesterol; brak użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia |
| 2 | Folse HJ, Goswami D, Rengarajan B, Budoff M, Kahn R. Clinical- and cost-effectiveness of LDL particle-guided statin therapy: a simulation study. Atherosclerosis. 2014 Sep;236(1):154-61. | wartości utraty użyteczności podane w odniesieniu do populacji ogólnej, z której nie wszyscy mieli hiperlipidemię |
| 3 | Rubinstein A, García Martí S, Souto A, Ferrante D, Augustovski F. Generalized cost-effectiveness analysis of a package of interventions to reduce cardiovascular disease in Buenos Aires, Argentina. Cost Eff Resour Alloc. 2009 May 6;7:10. | brak wartości użyteczności, hipercholesterolemia jako jeden z czynników ryzyka |

Aneks 3. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ⁷⁰

| | Analiza ekonomiczna | Rozdział | Komentarz |
|---|----------------------------------|--|-----------|
| 1 | Czy analiza ekonomiczna zawiera: | | |
| | a) analizę podstawową, | 7.1.1.1, 7.1.1.2, 7.1.2.1, 7.1.2.2, 7.1.3.1, 7.1.3.2, 7.1.4.1, 7.1.4.2, 7.1.5.1, 7.1.5.2, 7.1.6.1, 7.1.6.2, 7.2.1.1, 7.2.1.2, 7.2.2.1, 7.2.2.2, 7.2.3.1, 7.2.3.2, 7.2.4.1, 7.2.4.2, 7.2.5.1, 7.2.5.2, 7.2.6.1, 7.2.6.2 | tak |

| Analiza ekonomiczna | Rozdział | Komentarz |
|---|--|-----------|
| b) analizę wrażliwości, | 7.1.1.1, 7.1.1.2, 7.1.2.1, 7.1.2.2, 7.1.3.1, 7.1.3.2, 7.1.4.1, 7.1.4.2, 7.1.5.1, 7.1.5.2, 7.1.6.1, 7.1.6.2, 7.2.1.1, 7.2.1.2, 7.2.2.1, 7.2.2.2, 7.2.3.1, 7.2.3.2, 7.2.4.1, 7.2.4.2, 7.2.5.1, 7.2.5.2, 7.2.6.1, 7.2.6.2, (PSA); 7.1.1.3, 7.1.2.3, 7.1.3.3, 7.1.4.3, 7.1.5.3, 7.1.6.3, 7.2.1.3, 7.2.2.3, 7.2.3.3, 7.2.4.3, 7.2.5.3, 7.2.6.3 (DSA); | tak |
| c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku? | 6.11.1 | tak |
| 2 Czy analiza podstawowa, zawiera: | | |
| zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: | 7.1.1.1, 7.1.1.2, 7.1.2.1, 7.1.2.2, 7.1.3.1, 7.1.3.2, 7.1.4.1, 7.1.4.2, 7.1.5.1, 7.1.5.2, 7.1.6.1, 7.1.6.2, 7.2.1.1, 7.2.1.2, 7.2.2.1, 7.2.2.2, 7.2.3.1, 7.2.3.2, 7.2.4.1, 7.2.4.2, 7.2.5.1, 7.2.5.2, 7.2.6.1, 7.2.6.2 | tak |
| oszacowania kosztów stosowania każdej technologii, | 7.1.1.1, 7.1.1.2, 7.1.2.1, 7.1.2.2, 7.1.3.1, 7.1.3.2, 7.1.4.1, 7.1.4.2, 7.1.5.1, 7.1.5.2, 7.1.6.1, 7.1.6.2, 7.2.1.1, 7.2.1.2, 7.2.2.1, 7.2.2.2, 7.2.3.1, 7.2.3.2, 7.2.4.1, 7.2.4.2, 7.2.5.1, 7.2.5.2, 7.2.6.1, 7.2.6.2 | tak |
| oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii, | 7.1.1.1, 7.1.1.2, 7.1.2.1, 7.1.2.2, 7.1.3.1, 7.1.3.2, 7.1.4.1, 7.1.4.2, 7.1.5.1, 7.1.5.2, 7.1.6.1, 7.1.6.2, 7.2.1.1, 7.2.1.2, 7.2.2.1, 7.2.2.2, 7.2.3.1, 7.2.3.2, 7.2.4.1, 7.2.4.2, 7.2.5.1, 7.2.5.2, 7.2.6.1, 7.2.6.2 | tak |

| Analiza ekonomiczna | Rozdział | Komentarz |
|--|---|---|
| oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, | 7.1.1.1, 7.1.1.2, 7.1.2.1, 7.1.2.2, 7.1.3.1, 7.1.3.2, 7.1.4.1, 7.1.4.2, 7.1.5.1, 7.1.5.2, 7.1.6.1, 7.1.6.2, 7.2.1.1, 7.2.1.2, 7.2.2.1, 7.2.2.2, 7.2.3.1, 7.2.3.2, 7.2.4.1, 7.2.4.2, 7.2.5.1, 7.2.5.2, 7.2.6.1, 7.2.6.2 | tak |
| oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowana technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b. | 7.1.1.1, 7.1.1.2, 7.1.2.1, 7.1.2.2, 7.1.3.1, 7.1.3.2, 7.1.4.1, 7.1.4.2, 7.1.5.1, 7.1.5.2, 7.1.6.1, 7.1.6.2, 7.2.1.1, 7.2.1.2, 7.2.2.1, 7.2.2.2, 7.2.3.1, 7.2.3.2, 7.2.4.1, 7.2.4.2, 7.2.5.1, 7.2.5.2, 7.2.6.1, 7.2.6.2 | tak |
| oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu, | 7.1.1.4, 7.1.2.4, 7.1.3.4, 7.1.4.4, 7.1.5.4, 7.1.6.4, 7.2.1.4, 7.2.2.4, 7.2.3.4, 7.2.4.4, 7.2.5.4, 7.2.6.4 | tak |
| zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji, | 6.4 – Tabela 4; 6.5 – Tabela 5, Tabela 6, Tabela 7; 6.6.1– Tabela 8; 6.6.2– Tabela 13; 6.8– Tabela 14; 6.8.1 - Tabela 15; 6.9.1.1 - Tabela 19; 6.9.1.2– Tabela 22, Tabela 25 (SA); 6.9.1.2– Tabela 20; 6.9.2 – Tabela 26, Tabela 27, Tabela 28; 6.12.1 – Tabela 41 (SA) | tak; parametry skuteczności przedstawiono oddzielnie w różnych tabelach ze względu na ich zróżnicowanie |
| wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji, | 2, 3, 4, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 6.10, 6.12, 6.13 | tak |
| dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii? | - | dołączony |

| | Analiza ekonomiczna | Rozdział | Komentarz |
|---|--|----------|-------------|
| 3 | Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej? | - | nie dotyczy |
| 4 | Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero? | - | nie dotyczy |
| 5 | Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty: | | |
| | z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, | 7.1 | tak |
| | bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? | 7.2 | tak |
| 6 | Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera: | | |
| | oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, | - | nie dotyczy |
| | oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; | - | nie dotyczy |

| Analiza ekonomiczna | Rozdział | Komentarz |
|---|---|--|
| kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b? | - | nie dotyczy |
| 7 Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych? | 6.10, 6.12.1, 7.1.1.1, 7.1.2.1, 7.1.3.1, 7.1.4.1, 7.1.5.1, 7.1.6.1, 7.2.1.1, 7.2.2.1, 7.2.3.1, 7.2.4.1, 7.2.5.1, 7.2.6.1 | tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania |
| 8 Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby? | 6.11.2 | tak |
| 9 Czy analiza wrażliwości zawiera: | | |
| określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, | 6.12.1 | tak |
| uzasadnienie zakresów zmienności, | 6.12.1 | tak |
| oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? | 7.1.1.3, 7.1.2.3, 7.1.3.3, 7.1.4.3, 7.1.5.3, 7.1.6.3, 7.2.1.3, 7.2.2.3, 7.2.3.3, 7.2.4.3, 7.2.5.3, 7.2.6.3 | tak |
| 10 Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach: | | |
| z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, | 7.1.1.1, 7.1.2.1, 7.1.3.1, 7.1.4.1, 7.1.5.1, 7.1.6.1, 7.2.1.1, 7.2.2.1, 7.2.3.1, 7.2.4.1, 7.2.5.1, 7.2.6.1 (BC i PSA); 7.1.1.3, 7.1.2.3, 7.1.3.3, 7.1.4.3, 7.1.5.3, 7.1.6.3, 7.2.1.3, 7.2.2.3, 7.2.3.3, 7.2.4.3, 7.2.5.3, 7.2.6.3 (DSA); 7.1.1.4, 7.1.2.4, 7.1.3.4, 7.1.4.4, 7.1.5.4, 7.1.6.4, 7.2.1.4, 7.2.2.4, 7.2.3.4, 7.2.4.4, 7.2.5.4, 7.2.6.4 (analiza progowa) | tak |

| | Analiza ekonomiczna | Rozdział | Komentarz |
|----|--|--|-----------|
| | z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? | 7.1.1.2, 7.1.2.2, 7.1.3.2, 7.1.4.2, 7.1.5.2, 7.1.6.2, 7.2.1.2, 7.2.2.2, 7.2.3.2, 7.2.4.2, 7.2.5.2, 7.2.6.2 (BCi PSA); 7.1.1.3, 7.1.2.3, 7.1.3.3, 7.1.4.3, 7.1.5.3, 7.1.6.3, 7.2.1.3, 7.2.2.3, 7.2.3.3, 7.2.4.3, 7.2.5.3, 7.2.6.3 (DSA); 7.1.1.4, 7.1.2.4, 7.1.3.4, 7.1.4.4, 7.1.5.4, 7.1.6.4, 7.2.1.4, 7.2.2.4, 7.2.3.4, 7.2.4.4, 7.2.5.4, 7.2.6.4 (analiza progowa) | tak |
| 11 | Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej? | 4 | tak |
| 12 | Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu? | 6.11.1, 6.11.2 | tak |
| | Ogólne adnotacje | | |
| 13 | Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: | | |
| | dane bibliograficzne w wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji, | Piśmiennictwo | |
| | wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? | w tekście | |

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

Spis tabel

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO..... | 17 |
| Tabela 2. Porównania analizowane w modelu..... | 26 |
| Tabela 3. Możliwe przejścia pomiędzy stanami zdrowia w modelu..... | 30 |
| Tabela 4. Rozkład pierwotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych..... | 35 |
| Tabela 5. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w oparciu o badania kliniczne..... | 36 |
| Tabela 6. Wyjściowa charakterystyka pacjentów niezależnie od populacji..... | 37 |
| Tabela 7. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w oparciu o badania kliniczne przyjęta w analizie wrażliwości..... | 38 |
| Tabela 8. Skuteczność uwzględniona w modelu: obniżenie stężenia cholesterolu LDL, średnia (SE)..... | 41 |
| Tabela 9. Oszacowanie skuteczności ewolokumabu w porównaniu z placebo w badaniu RUTHERFORD-2 w pełnej populacji..... | 42 |
| Tabela 10. Oszacowanie skuteczności ewolokumabu w porównaniu z placebo w badaniu LAPLACE-2 w pełnej populacji..... | 43 |
| Tabela 11. Oszacowanie skuteczności ezetymibu w porównaniu z placebo w badaniu LAPLACE-2 w pełnej populacji..... | 44 |
| Tabela 12. Oszacowanie skuteczności ewolokumabu i ezetymibu w badaniu GAUSS-2 w pełnej populacji.*..... | 45 |
| Tabela 13. Względna redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych w wyniku obniżenia stężenia cholesterolu LDL o 1 mmol/l..... | 46 |
| Tabela 14. Wyjściowe wartości użyteczności w modelu..... | 47 |
| Tabela 15. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu. Wartości bezwzględne..... | 48 |
| Tabela 16. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu w ramach analizy wrażliwości..... | 49 |
| Tabela 17. Dane kosztowe dla preparatu Repatha® - dane Wnioskodawcy..... | 51 |
| Tabela 18. Koszty preparatu Repatha® w przypadku uwzględnienia RSA..... | 51 |
| Tabela 19. Koszt ewolokumabu uwzględniony w modelu..... | 51 |
| Tabela 20. Koszt roczny statyn uwzględniony w modelu..... | 52 |
| Tabela 21. Dane kosztowe dla preparatu Ezetrol® zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ..... | 53 |
| Tabela 22. Koszty roczne preparatu Ezetrol® uwzględnione w analizie podstawowej..... | 53 |
| Tabela 23. Preparaty zawierające: ezetymib + rozuwastatyna..... | 53 |
| Tabela 24. Koszty roczne preparatów skojarzonych ezetymibu z rozuwastatyną..... | 54 |
| Tabela 25. Koszty roczne ezetymibu uwzględnione w modelu..... | 55 |
| Tabela 26. Koszty leczenia stanów zdrowia i procedur uwzględnione w analizie.*..... | 56 |
| Tabela 27. Parametry w modelu dotyczące procedury aferezy..... | 57 |
| Tabela 28. Parametry w modelu dotyczące procedury rewaskularyzacji..... | 58 |
| Tabela 29. Walidacja modelu. Przewidywane odsetki zdarzeń sercowo-naczyniowych dla ewolokumabu w porównaniu z terapią standardową w 5- i 10-letnim oraz dożywotnim horyzoncie czasowym..... | 59 |
| Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy MEDLINE (<i>PubMed</i>); dane na dzień 30.07.2015 r..... | 61 |

| | |
|--|----|
| Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 30.07.2015 r..... | 61 |
| Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 30.07.2015 r..... | 62 |
| Tabela 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 30.07.2015 r. | 62 |
| Tabela 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 30.07.2015 r..... | 62 |
| Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (<i>PubMed</i>) do dnia 30.07.2015 r..... | 65 |
| Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE do dnia 30.07.2015 r..... | 66 |
| Tabela 37. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 30.07.2015 r.*..... | 66 |
| Tabela 38. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 30.07.2015 r..... | 67 |
| Tabela 39. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 30.07.2015 r..... | 67 |
| Tabela 40. Badania włączone do przeglądu systematycznego..... | 70 |
| Tabela 41. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła)..... | 74 |
| Tabela 42. Rozkłady przyjęte w probabilistycznej analizie wrażliwości..... | 75 |
| Tabela 43. Odsetki zdarzeń: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami..... | 77 |
| Tabela 44. Hipercholesterolemia rodzinna – modelowana częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w dwojżywotnym horyzoncie czasowym: ewolokumabu vs kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami..... | 77 |
| Tabela 45. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA, PLN..... | 78 |
| Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 79 |
| Tabela 47. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA, PLN. | 82 |
| Tabela 48. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 83 |
| Tabela 49. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się | |

| | |
|--|-----|
| stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 87 |
| Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 88 |
| Tabela 51. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 90 |
| Tabela 52. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 91 |
| Tabela 53. Odsetki zdarzeń: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami..... | 92 |
| Tabela 54. Hipercholesterolemia rodzinna – modelowana częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w dożywotnym horyzoncie czasowym: ewolokumabu vs ezetymib..... | 92 |
| Tabela 55. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA, PLN..... | 93 |
| Tabela 56. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 94 |
| Tabela 57. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA, PLN. | 97 |
| Tabela 58. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 98 |
| Tabela 59. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 102 |
| Tabela 60. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 103 |
| Tabela 61. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 106 |
| Tabela 62. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem | |

| | |
|---|-----|
| cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 107 |
| Tabela 63. Odsetki zdarzeń: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. | 108 |
| Tabela 64. Hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – modelowana częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w dożywotnym horyzoncie czasowym: ewolokumabu vs kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami. | 108 |
| Tabela 65. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA, PLN. | 109 |
| Tabela 66. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 110 |
| Tabela 67. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA, PLN. | 113 |
| Tabela 68. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 114 |
| Tabela 69. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 118 |
| Tabela 70. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 119 |
| Tabela 71. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 121 |
| Tabela 72. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 122 |
| Tabela 73. Odsetki zdarzeń: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. | 123 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 74. Hipercholesterolemia u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – modelowana częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w dożywotnim horyzoncie czasowym: ewolokumabu vs ezetymib..... | 123 |
| Tabela 75. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA, PLN. | 124 |
| Tabela 76. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 125 |
| Tabela 77. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA, PLN. | 128 |
| Tabela 78. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 129 |
| Tabela 79. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 133 |
| Tabela 80. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 134 |
| Tabela 81. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 137 |
| Tabela 82. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 138 |
| Tabela 83. Odsetki zdarzeń: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym..... | 139 |
| Tabela 84. Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – modelowana częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w dożywotnim horyzoncie czasowym: ewolokumabu vs brak leczenia. | 139 |
| Tabela 85. Zestawienie kosztów: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA, PLN..... | 140 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 86. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 141 |
| Tabela 87. Zestawienie kosztów: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA, PLN..... | 144 |
| Tabela 88. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 145 |
| Tabela 89. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 149 |
| Tabela 90. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 150 |
| Tabela 91. Wyniki analizy progowej: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 152 |
| Tabela 92. Wyniki analizy progowej: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 153 |
| Tabela 93. Odsetki zdarzeń: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. | 154 |
| Tabela 94. Hipercholesterolemia w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym – modelowana częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w dożywotnym horyzoncie czasowym: ewolokumabu vs ezetymib..... | 154 |
| Tabela 95. Zestawienie kosztów: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA, PLN. | 155 |
| Tabela 96. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 156 |
| Tabela 97. Zestawienie kosztów: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo- | |

| | |
|---|-----|
| naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA, PLN. | 159 |
| Tabela 98. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab w monoterapii vs ezety TRIB w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 160 |
| Tabela 99. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs ezety TRIB w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 164 |
| Tabela 100. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs ezety TRIB w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 165 |
| Tabela 101. Wyniki analizy progowej: ewolokumab w monoterapii vs ezety TRIB w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 167 |
| Tabela 102. Wyniki analizy progowej: ewolokumab w monoterapii vs ezety TRIB w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 168 |
| Tabela 103. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA, PLN. | 169 |
| Tabela 104. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA. | 170 |
| Tabela 105. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA, PLN. | 173 |
| Tabela 106. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA. | 174 |
| Tabela 107. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA. | 178 |
| Tabela 108. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA. | 179 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 109. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 181 |
| Tabela 110. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 182 |
| Tabela 111. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA, PLN. | 183 |
| Tabela 112. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 184 |
| Tabela 113. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA, PLN..... | 187 |
| Tabela 114. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA. | 188 |
| Tabela 115. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 192 |
| Tabela 116. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA. | 193 |
| Tabela 117. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 195 |
| Tabela 118. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA. | 196 |
| Tabela 119. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA, PLN..... | 197 |
| Tabela 120. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 198 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 121. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA, PLN..... | 201 |
| Tabela 122. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 202 |
| Tabela 123. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 206 |
| Tabela 124. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 207 |
| Tabela 125. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 209 |
| Tabela 126. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 210 |
| Tabela 127. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA, PLN. | 211 |
| Tabela 128. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 212 |
| Tabela 129. Zestawienie kosztów: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA, PLN. | 215 |
| Tabela 130. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 216 |
| Tabela 131. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych | |

| | |
|--|-----|
| po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 220 |
| Tabela 132. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa łączna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 221 |
| Tabela 133. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 224 |
| Tabela 134. Wyniki analizy progowej: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 225 |
| Tabela 135. Zestawienie kosztów: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA, PLN..... | 226 |
| Tabela 136. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 227 |
| Tabela 137. Zestawienie kosztów: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA, PLN..... | 230 |
| Tabela 138. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 231 |
| Tabela 139. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 235 |
| Tabela 140. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 236 |
| Tabela 141. Wyniki analizy progowej: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 238 |
| Tabela 142. Wyniki analizy progowej: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL | |

| | |
|--|-----|
| ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 239 |
| Tabela 143. Zestawienie kosztów: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA, PLN. | 240 |
| Tabela 144. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA. | 241 |
| Tabela 145. Zestawienie kosztów: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA, PLN. | 244 |
| Tabela 146. Wyniki analizy podstawowej: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 245 |
| Tabela 147. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 249 |
| Tabela 148. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 250 |
| Tabela 149. Wyniki analizy progowej: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA. | 252 |
| Tabela 150. Wyniki analizy progowej: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 253 |
| Tabela 151. Zestawienie wyników analizy podstawowej dla analizowanych porównań w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY)..... | 281 |
| Tabela 152. Analizy ekonomiczne wykluczone z przeglądu systematycznego..... | 283 |
| Tabela 153. Badania włączone do przeglądu systematycznego..... | 284 |
| Tabela 154. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego..... | 285 |

Spis rycin

| | |
|--|-----|
| Rysunek 1. Struktura modelu | 28 |
| Rysunek 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla ewolokumabu (diagram QUOROM ⁶⁶ /PRISMA ⁶⁷)..... | 64 |
| Rysunek 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – (diagram QUOROM ⁶⁶ /PRISMA ⁶⁷)..... | 69 |
| Rysunek 4. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 80 |
| Rysunek 5. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 81 |
| Rysunek 6. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 84 |
| Rysunek 7. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 85 |
| Rysunek 8. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 89 |
| Rysunek 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 89 |
| Rysunek 10. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 95 |
| Rysunek 11. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 96 |
| Rysunek 12. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 99 |
| Rysunek 13. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 100 |

| | |
|---|-----|
| Rysunek 14. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 104 |
| Rysunek 15. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA. | 104 |
| Rysunek 16. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 111 |
| Rysunek 17. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 112 |
| Rysunek 18. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 115 |
| Rysunek 19. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 116 |
| Rysunek 20. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 120 |
| Rysunek 21. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 120 |
| Rysunek 22. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 126 |
| Rysunek 23. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 127 |
| Rysunek 24. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 130 |

| | |
|--|-----|
| Rysunek 25. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 131 |
| Rysunek 26. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 135 |
| Rysunek 27. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 135 |
| Rysunek 28. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 142 |
| Rysunek 29. Krzywa akceptowalności: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 143 |
| Rysunek 30. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 146 |
| Rysunek 31. Krzywa akceptowalności: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 147 |
| Rysunek 32. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 151 |
| Rysunek 33. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 151 |
| Rysunek 34. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 157 |
| Rysunek 35. Krzywa akceptowalności: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem | |

| | |
|--|-----|
| cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 158 |
| Rysunek 36. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 161 |
| Rysunek 37. Krzywa akceptowalności: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 162 |
| Rysunek 38. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 166 |
| Rysunek 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z uwzględnieniem proponowanej RSA..... | 166 |
| Rysunek 40. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 171 |
| Rysunek 41. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 172 |
| Rysunek 42. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 175 |
| Rysunek 43. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 176 |
| Rysunek 44. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 180 |
| Rysunek 45. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 180 |
| Rysunek 46. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 185 |

| | |
|--|-----|
| Rysunek 47. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 186 |
| Rysunek 48. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 189 |
| Rysunek 49. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 190 |
| Rysunek 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 194 |
| Rysunek 51. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 194 |
| Rysunek 52. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 199 |
| Rysunek 53. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 200 |
| Rysunek 54. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 203 |
| Rysunek 55. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 204 |
| Rysunek 56. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 208 |
| Rysunek 57. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 208 |

| | |
|--|-----|
| Rysunek 58. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 213 |
| Rysunek 59. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 214 |
| Rysunek 60. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 217 |
| Rysunek 61. Krzywa akceptowalności: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 218 |
| Rysunek 62. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 222 |
| Rysunek 63. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab + statyny vs ezetymib + statyny w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa łączna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 222 |
| Rysunek 64. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 228 |
| Rysunek 65. Krzywa akceptowalności: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 229 |
| Rysunek 66. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 232 |
| Rysunek 67. Krzywa akceptowalności: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 233 |
| Rysunek 68. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po | |

| | |
|---|-----|
| zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 237 |
| Rysunek 69. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs brak leczenia w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 237 |
| Rysunek 70. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA. | 242 |
| Rysunek 71. Krzywa akceptowalności: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA. | 243 |
| Rysunek 72. Wykres typu <i>scatter plot</i> : ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 246 |
| Rysunek 73. Krzywa akceptowalności: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 247 |
| Rysunek 74. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa NFZ. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 251 |
| Rysunek 75. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: ewolokumab w monoterapii vs ezetymib w monoterapii w populacji chorych z hipercholesterolemią z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn u chorych po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez uwzględnienia proponowanej RSA..... | 251 |

Piśmiennictwo

- 1 [REDACTED] Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, sierpień 2015.
- 2 World Health Organization (WHO). Global status report on non-communicable diseases 2014. <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/> [stan na 16.03.2015 r.].
- 3 Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis.
- 4 Broda G, Rywik S. Wieloośrodkowe ogólnopolskie badanie stanu zdrowia ludności – projekt WOBASZ. Zdefiniowanie problemu oraz cele badania. *Kardiologia Polska*. 2005;63:6 (supl. 4).
- 5 World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2014. Poland. http://www.who.int/nmh/countries/pol_en.pdf?ua=1 [stan na 25.03.2015 r.].
- 6 Chlebus K, Gąsior M, Gierlotka M, Kalarus Z, Kozierekiewicz A, Opolski G, Poloński D, Stokwizewski J, Wierucki Ł, Wojtyniak B, Wysocki M, Zdrojewski T. Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce. http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/aktualnosci/raport/2014-05-11%20Raport%20ZS%20w%20PI%20ost.pdf [stan na 13.04.2015 r.].
- 7 [REDACTED] Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii. Analiza kliniczna. Warszawa, sierpień 2015.
- 8 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). National clinical guideline centre. Lipid modification - Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Clinical guideline 181. July 2014. Accessed at: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/guidance-lipid-modification-cardiovascular-risk-assessment-and-the-modification-of-blood-lipids-for-the-primary-and-secondary-prevention-of-cardiovascular-disease-pdf> on August 14, 2014.
- 9 Ara R, Basarir H, Ward SE. Principles of health economic evaluation of lipid-lowering strategies. *Current Opinion in Lipidology*. 2012;23(4):271–81.
- 10 Wilson PWF, D’Agostino R, Bhatt DL et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med*. 2012;125(7):695-703.
- 11 Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014; 370(19):1809-19.
- 13 LaRosa JC, Grundy CM, Lastelein JJP, et al. Safety and efficacy of atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] study). *Am J Cardiol*. 2007;100(5):747–52.

¹⁴ LaRosa JC, Pedersen TR, Somaratne R, Wasserman SM. Safety and effect of very low levels of low-density lipoprotein cholesterol on cardiovascular events. *Am J Cardiol.* 2013;111(8):1221-9.

¹⁵ Leeper NJ, Ardehali R, deGoma EM, Heidenreich PA. Statin use in patients with extremely low low-density lipoprotein levels is associated with improved survival. *Circulation.* 2007;116(6):613-8.


¹⁶ Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy. A PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(8):1411-6.

¹⁷ D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53.

¹⁸ Wong B, Kruse G, Kutikova L, Ray K, Mata, P, Bruckert E. The magnitude of increased cardiovascular disease risk associated with familial hypercholesterolaemia – a literature review. Abstract submitted to the American Heart Association Scientific Sessions 2015; Orlando, Florida; November 7-11, 2015.

¹⁹ Benn M, Watts G, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard B. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: Prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3956-64.

²⁰ Wong B, Kruse G, Kutikova L, et al. The magnitude of increased cardiovascular risk associated with familial hypercholesterolaemia for cost-effectiveness assessments. Abstract submitted to the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 18th Annual European Congress; Milan, Italy; November 7-11, 2015.



²² Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2013.

<http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> [stan na 27.07.2015 r.].

²³ European Detailed Mortality Database, World Health Organization Regional Office for Europe. <http://data.euro.who.int/dmdb/> [stan na 13.05.2015 r.].

²⁴ Kannel WB, D'Agostino RW, Silbershatz H et al. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Int Med.* 1999;159(11):1197-204.

²⁵ Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015 Jan 24;385(9965):331-40.


²⁷ Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al, for the LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering

in patients with hypercholesterolemia. The LAPLACE-2 Randomized Clinical Trial. *J Am Med Assoc.* 2014;311(18):1870-82.

[REDACTED]
²⁹ Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al, for the GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: The GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jun 17;63(23):2541-8.

[REDACTED]
³¹ Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, et al; for the OSLER Investigators. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) Randomized Trial. *Circulation.* 2014;129(2):234-43.

³² Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, et al; for the OSLER Investigators. Two year analysis of the safety, tolerability and efficacy of evolocumab: The OSLER-1 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(10S):A1364.

³³ Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al, for the OSLER Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1500-9.

³⁴ Baigent C, Blackwell L, Emberson J. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-81.

³⁵ Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-78.

³⁶ LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352(14):1425-35.

³⁷ Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33, 1635-701.

³⁸ Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation.* 1998;97:946-52.

³⁹ Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease? *Br Med J.* 1994;308:367-72.

⁴⁰ Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *Br Med J.* 2003;326:1423-7.

- ⁴¹ Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: Benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1855–62.
- ⁴² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia. NICE technology appraisal guidance 132. November 2007.
- ⁴³ Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(1-2):18-26.
- ⁴⁴ Matza LS, Stewart KD, Shraavanthi RG, Delio PR, Fenster BE, Daviews EW, Jordan JB, Lothgren M, Feenty DH. Acute and Chronic Impact of Cardiovascular Events on Health State Utilities. *BMC Health Services Research* 2015;15:173.
- ⁴⁵ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zmianami).
- ⁴⁶ Charakterystyka Produktu Leczniczego. Repatha®. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/> [stan na 04.08.2015 r].
- ⁴⁷ Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith S.C. Jr, Watson K, Wilson PWF. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013.
- ⁴⁸ Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-grudzień 2014). <http://www.nfz.gov.pl/> [stan na 30.07.2015 r.].
- ⁴⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27).
- ⁵⁰ URPL. Ezetrol (ezetymib). Charakterystyka Produktu leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/Ezetrol_tabl_10mg.pdf [stan na 05.08.2015 r.].
- ⁵¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 34/2015 z dnia 27 kwietnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Rosulip Plus (rozuwastatyna+ezetymib) we wskazaniu: hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej – u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/027/REK/RP_34_2015_Rosulip_Plus.pdf [stan na 05.08.2015 r.].

- ⁵² Szmurło D, Schubert A, Kostrzewska K, Ryś P, Skrzekowska-Baran I. Economic analysis of the implementation of guidelines for type 2 diabetes control developed by Diabetes Poland: what increase in costs is justified by clinical results? *Pol Arch Med Wewn.* 2011 Oct;121(10):345-50.
- ⁵³ Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, Sciborski C, Lomon ID, McEwan P. The cost-effectiveness of saxagliptin versus NPH insulin when used in combination with other oral antidiabetes agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Poland. *Diabetes Technol Ther.* 2012 Jan;14(1):65-73.
- ⁵⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Raport nr AOTM-OT-4350-22/2014. Sierpień 2014.
- ⁵⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Levemir (insulina detemir) we wskazaniu: cukrzyca typu 2. Analiza weryfikacyjna. Raport nr AOTM-OT-4350-28/2014. Wrzesień 2014.
- ⁵⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Januvia (sitagliptyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2. Analiza weryfikacyjna. Raport nr AOTM-OT-4350-18/2014. Lipiec 2014.
- ⁵⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wnioski o objęcie refundacją leków Invokana (kanagliflozyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Raport nr AOTM-OT-4350-27/2014. Sierpień 2014.
- ⁵⁸ Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950-2012. GUS. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1634_PLK_HTML.htm [stan na 05.08.2015 r.].
- ⁵⁹ Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ. Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Start.aspx> [stan na 30.07.2015 r.].
- ⁶⁰ Narodowy Fundusz Zdrowia. Liczba hospitalizacji oraz pacjentów, którym wykonano zabieg aferezy LDL w latach 2011-2014. Kwiecień 2015.
- ⁶¹ Rynkiewicz A. Rodzinna hipercholesterolemia u dorosłych jako przykład kompleksowego leczenia miażdżycy. III Kongres Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego. Aktualne rekomendacje leczenia zaburzeń lipidowych. Warszawa 2013. http://www.termedia.pl/Konferencje?Materialy_konferencyjne&e=170&p=2139 [stan na 05.08.2015 r.].
- ⁶² National Collaborating Centre for Primary Care. Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 May. 37 p. (Clinical guideline; no. 67).
- ⁶³ SWEDEHEART 2012 Annual Report, Issued 2013. Executive editor: Tomas Jernberg, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm.
- ⁶⁴ Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of

more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.

⁶⁵ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters.

<http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [stan na 05.08.2015 r.].

⁶⁶ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999;354:1896-900.

⁶⁷ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009;6(7):e1000097.

⁶⁸ Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germanò G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med*. 2012 Dec 19(4):403-88.

⁶⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) Warszawa, kwiecień 2009.

⁷⁰ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 poz. 388).

⁷¹ Ara R, Pandor A, Tumur I, Paisley S, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, Durrington P, Chilcott J. Estimating the health benefits and costs associated with ezetimibe coadministered with statin therapy compared with higher dose statin monotherapy in patients with established cardiovascular disease: results of a Markov model for UK costs using data registries. *Clin Ther*. 2008 Aug;30(8):1508-23.

⁷² Ara R, Pandor A, Tumur I, Paisley S, Duenas A, Williams R, Rees A, Wilkinson A, Durrington P, Chilcott J. Cost effectiveness of ezetimibe in patients with cardiovascular disease and statin intolerance or contraindications: a Markov model. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8(6):419-27.

⁷³ Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006.

⁷⁴ Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=909> [stan na 05.08.2015 r.].

⁷⁵ Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics—2014 Update. A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:e28-e292.