

**Ewolokumab (Repatha®)  
w leczeniu  
heterozygotycznej  
hipercholesterolemii rodzinnej**

**Analiza ekonomiczna**

---



Warszawa

2018



**Autorzy raportu:**

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

**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;
- [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 heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2018.

## Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	<b>7</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>11</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>12</b>
<b>1 Cel raportu</b> .....	<b>14</b>
1.1 Opis problemu zdrowotnego.....	18
<b>2 Strategia analityczna</b> .....	<b>19</b>
<b>3 Perspektywa</b> .....	<b>23</b>
<b>4 Horyzont czasowy</b> .....	<b>24</b>
<b>5 Technika analityczna</b> .....	<b>25</b>
<b>6 Model</b> .....	<b>26</b>
6.1 Struktura modelu.....	26
6.2 Populacja.....	31
6.3 Kluczowe założenia.....	31
6.4 Demografia.....	33
6.5 Ryzyko wyjściowe zdarzeń sercowo-naczyniowych.....	33
6.6 Umieralność.....	36
6.7 Skuteczność.....	39
6.7.1 Obniżenie stężenia cholesterolu LDL.....	39
6.7.2 Wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych.....	39
6.8 Działania niepożądane.....	43
6.9 Użyteczności.....	43
6.9.1 Użyteczności stanów zdrowia.....	43
6.10 Parametry kosztowe.....	45
6.10.1 Koszty terapii uwzględnione w modelu.....	46
6.10.1.1 Ewolokumab.....	46
6.10.1.1.1 Koszt leku.....	46
6.10.1.1.2 Koszt podania.....	48
6.10.1.1.3 Koszt monitorowania.....	49
6.10.1.1.4 Koszty łączne terapii ewolokumabem.....	50

6.10.1.2	Statyny i ezetymib.....	50
<b>6.10.2</b>	<b>Koszty stanów i procedur.....</b>	<b>51</b>
<b>6.10.3</b>	<b>Koszty aferezy.....</b>	<b>52</b>
6.11	Dyskontowanie.....	54
6.12	Walidacja modelu.....	55
6.13	Analiza wrażliwości.....	56
6.13.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	56
6.13.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	58
6.14	Analiza progowa.....	58
<b>7</b>	<b>Wyniki analizy.....</b>	<b>59</b>
7.1	██████████.....	60
7.1.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	63
7.1.2	Analiza progowa.....	65
7.2	██████████.....	66
7.2.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	69
7.2.2	Analiza progowa.....	71
7.3	Porównanie dodatkowe w populacji chorych leczonych LDL-aferezą.....	71
7.3.1	██████████.....	71
7.3.2	██████████.....	73
<b>8</b>	<b>Ograniczenia i dyskusja.....</b>	<b>75</b>
<b>9</b>	<b>Wyniki końcowe.....</b>	<b>82</b>
<b>10</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>84</b>
<b>11</b>	<b>Aneksy.....</b>	<b>87</b>
Aneks 1.	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	87
	Strategia wyszukiwania.....	87
	Wyniki przeglądu.....	89
	Spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy.....	93
Aneks 2.	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	96
	Strategia wyszukiwania.....	96
	Wyniki przeglądu.....	97

Spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy.....	105
Aneks 3. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ .....	108
<b>Spis tabel.....</b>	<b>113</b>
<b>Spis rycin .....</b>	<b>115</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>116</b>

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania ewolokumabu (Repatha®, Amgen) jako terapii dodanej do ezetymibu i statyn w porównaniu z terapią ezetymibem i statynami w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego).

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, co może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Ewolokumab w niniejszej analizie pozycjonowany jest jako 3 linia leczenia — dodawany jest do intensywnego leczenia statynami i ezetymibem, a komparator stanowi placebo zdefiniowane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia, tj. intensywne leczenie statynami i ezetymibem.

Wnioskowana populacja odpowiada kryteriom stosowania LDL-aferezy, jednakże biorąc pod uwagę niewielki odsetek wykonywanych zabiegów w Polsce, afereza nie stanowi terapii, która zostanie głównie zastąpiona przez ewolokumab. Ponadto, należy podkreślić, iż bardziej właściwym podejściem dla aferezy jest analiza częstości jej wykonywania jako punktu końcowego a nie bezpośrednio jako komparatora. W taki też sposób była analizowana w niniejszej analizie ekonomicznej. Niemniej jednak w celach poglądowych przedstawiono dodatkowo wyniki analizy ekonomicznej dla pacjentów leczonych LDL-aferezą.

### 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 dodatkowo z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta łącznie (w ramach analizy wrażliwości) w dożywotnim horyzoncie czasowym, pozwalającym na uwzględnienie wszystkich efektów zdrowotnych i kosztów. Przyjęto odsetki przerywania terapii ewolokumabem w oparciu o badanie FOURIER. Mają one wpływ na koszty terapii, ale nie na skuteczność, ponieważ zmniejszenie procentowe stężenia cholesterolu LDL przyjęte w oparciu o badanie FOURIER oszacowane zostało dla populacji ITT, w związku z czym uwzględnia już chorych, którzy przerwali leczenie.

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych (kosztów terapii, stanów zdrowotnych i procedur), wyjściowych użyteczności i umieralności chorych oraz porównywanych strategii terapeutycznych.

Wyniki skuteczności w postaci obniżenia stężenia LDL w odniesieniu do wartości początkowych przyjęto z badań klinicznych dotyczących analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną* (badania RUTHERFORD-2 i FOURIER), akceptując ograniczenie w postaci braku dedykowanych badań w tak precyzyjnie zdefiniowanej i bardzo wąskiej populacji chorych. W modelu uwzględniono wpływ obniżenia stężenia LDL na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wg wyników metaanaliz *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* (CTTC). Charakterystyki analizowanych populacji przyjęto zgodnie z charakterystyką chorych w badaniu RUTHERFORD-2 (odpowiednio dla chorych z pierwotną i wtórną prewencją – dane dostarczone przez Wnioskodawcę). Ryzyko wyjściowe zdarzeń sercowo-naczyniowych oszacowano w oparciu o metodologię przedstawioną w Villa 2017 – na podstawie równań ryzyka wg Framinghama i REACH, i skorygowano dla populacji HeFH oraz o czynniki ryzyka wg danych literaturowych. Wyjściowe wartości użyteczności oparto o dane specyficzne dla Polski zróżnicowane ze względu na płeć i wiek, a użyteczności stanów zdrowia przyjęto w oparciu publikację Matza 2015. Umieralność z przyczyn innych niż CV przyjęto w oparciu o ogólne tablice życia dla populacji Polski zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego. Umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych modelowano oddzielnie jako konsekwencję zdarzeń sercowo-naczyniowych przewidywanych w modelu.



Liczbę stosowanych w ciągu roku opakowań ewolokumabu określono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W analizie przyjęto podawanie 140 mg ewolokumabu raz na 2 tygodnie.

W analizie założono przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. Przyjęto, że na jednej wizycie lekarz wydaje receptę na 8 opakowań 140 mg 1 wstrzykiwacz lub 4 opakowania 140 mg 2 wstrzykiwacze (112 dni stosowania). Roczny koszt wizyt związanych z wydaniem ewolokumabu u 1 chorego będzie wynosił 352,73 PLN.

Założono, że stosowanie ewolokumabu nie będzie wymagało dodatkowego (specyficznego) monitorowania. Koszt monitorowania leczenia przyjęto konserwatywnie na poziomie najniższego kosztu związanego z monitorowaniem chorych w ramach programów lekowych. Roczny koszt monitorowania leczenia ewolokumabem będzie wynosił 195,00 PLN.

Koszty statyn i ezetymibu oszacowano w oparciu o średnią ważoną kosztu dawki dobowej preparatów obecnie refundowanych w oparciu o Obwieszczenie MZ (na wrzesień-październik 2018) i komunikaty DGL (sprzedaż w lipcu 2018). Koszty stanów i rewaskularyzacji przyjęto w oparciu o koszty stanów zdrowotnych oszacowanych w analizie ekonomicznej dla alirokumabu (Praluent®, Zlecenie 148/2017).

Odsetek chorych, u których będą wykonywane zabiegi aferezy w ciągu roku oszacowano w oparciu o statystyki JGP (dane NFZ) i wielkość populacji oszacowaną w ramach analizy wpływu na budżet




płatnika. Z uwagi na zbliżoną lub większą skuteczność ewolokumabu w porównaniu z alirokumabem i tzw. efekt klasy, przyjęto 75% redukcję częstości wykonywania LDL-aferezy u chorych leczonych ewolokumabem jak w badaniu klinicznym dla alirokumabu (ODDYSEY ESCAPE). Koszt jednostkowy zabiegów LDL-aferezy, koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu oraz koszt diagnostyki w programach lekowych przyjęto zgodnie z aktualnymi Zarządzeniami Prezesa NFZ.

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 dla analizy [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ**

*Populacja chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL  $\geq 160$  mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami i ezetymibem:*



The table content is completely redacted with black bars.

### **Wnioski**



The table content is completely redacted with black bars.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. 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”. Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z hipercholesterolemią rodzinną heterozygotyczną. Dostęp do terapii ewolokumabem jako terapii dodanej do leczenia statynami w połączeniu z ezetymibem będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym alternatywę dla aktualnie dostępnego, mniej skutecznego leczenia jedynie statynami w połączeniu z ezetymibem. Brak zapewnienia chorym odpowiedniej profilaktyki przyczynia się do wciąż zwiększającej się liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych i związanych z tym kosztów.

## **Słowa kluczowe**

ewolokumab, hipercholesterolemia, analiza ekonomiczna

## Skróty i akronimy

ACS	ostry zespół wieńcowy (ang. <i>acute coronary syndrome</i> )
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCVD	Arteriosklerotyczna choroba układu krążenia (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i> )
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i> )
CABG	pomostowanie tętnic wieńcowych (ang. <i>Coronary Artery Bypass Graft</i> )
CAD	choroba wieńcowa (ang. <i>coronary artery disease</i> )
CHD	choroba niedokrwienna serca (ang. <i>coronary heart disease</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CTTC	<i>Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration</i>
CV	sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular</i> )
CVD	choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. <i>cardiovascular diseases</i> )
DLCN	<i>Dutch Lipid Clinic Network</i>
DSA	deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i> )
EVO	ew olokumab
EZE	ezetymib
FH	rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HeFH	heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i> )
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów - efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów - użyteczności (ang. <i>incremental cost-utilities ratio</i> )
IS	udar niedokrwienny (ang. <i>ischemic stroke</i> )
ITT	zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i> )

LDL-C	cholesterol LDL
LLT	terapia obniżająca stężenie lipidów (ang. <i>lipid lowering therapy</i> )
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
MI	zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i> )
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	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	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>Percutaneous Coronary Intervention</i> )
PCSK9	konwertaza proproteinu 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>
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
■	■
RV	rewaskularyzacja (ang. <i>revascularization</i> )
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i> )
STA	statyny
TIA	przemijający atak niedokrwienny (ang. <i>transient ischemic attack</i> )
TTO	metoda handlowania czasem (ang. <i>time-trade-off</i> )

## 1 Cel raportu

Zgodnie z szacowaniami Światowej Organizacji Zdrowia w 2008 r. ok. 40% osób powyżej 25 roku życia miało podwyższony poziom cholesterolu (definiowany jako stężenie cholesterolu całkowitego we krwi  $\geq 5,0$  mmol/l).<sup>1</sup> Podwyższone stężenie cholesterolu LDL (lipoproteina niskiej gęstości, ang. *low density lipoprotein*) jest uznawane za główny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Choroby sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego i udar mózgu, stanowią poważny problem zdrowotny, powodują znaczny wzrost niepełnosprawności funkcjonalnej w momencie zdarzenia oraz w kolejnych latach<sup>2</sup> i są najczęstszą przyczyną zgonów na całym świecie.<sup>3</sup>

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania ewolokumabu (Repatha®, Amgen; EVO) w porównaniu z placebo w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*, HeFH; >8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network [DLCN]*), u których, pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami w wnioskowanego programu lekowego statyny w maksymalnych lub maksymalnych tolerowanych dawkach stosowane łącznie przez 6 miesięcy, w tym leczenie skojarzone z ezetymibem przez minimum 1 miesiąc).

Ograniczenie populacji względem wskazania rejestracyjnego, w tym szczegółowe kryteria refundacyjne, wynika z ograniczeń ekonomicznych i potrzeby wyboru populacji, która obecnie najbardziej potrzebuje leczenia. Zgodnie z Opinią Rady przejrzystości nr 114/2017 w sprawie skuteczności LDL-aferezy (LA), stosowanej w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej wyniki najnowszych badań klinicznych sugerują, że wprowadzone do użytku klinicznego nowe leki hipolipemizujące (inhibitory PCSK9) mogą ograniczać częstość wykonywania zabiegów LDL-aferezy, „a nawet prowadzić do odstąpienia od zabiegów (u części chorych). (...) Dla ograniczonej grupy chorych kwalifikowanych do leczenia LDL-aferezą uzasadnione wydaje się sformułowanie programu obejmującego stosowanie w terapii także inhibitorów PCSK9, po starannym określeniu populacji uczestników programu terapeutycznego oraz rozważeniu wpływu nowego typu interwencji na budżet płatnika publicznego”.<sup>4</sup>

W Stanowisku Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w sprawie prowadzenia terapii pozaustrojowych oczyszczania krwi (aferezy) oraz zasad ich refundacji z 2017 r. „Grupa Robocza ds. Aferezy Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego zwraca uwagę, że dotychczas nie opracowano jednoznacznych kryteriów włączenia pacjentów do programu leczenia aferezą LDL”.<sup>5</sup> Według Opinii Rady przejrzystości nr 114/2017 zasadne jest finansowanie LDL-aferezy „stosowanej w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej po 3 miesiącach nieskutecznego leczenia dietą i lekami obniżającymi stężenie cholesterol”.<sup>4</sup> We wnioskowanym programie lekowym dla ewolokumabu okres nieskutecznego stosowania leczenia hipolipemizującego jest nawet dłuższy. Pomimo iż docelowe stężenia LDL-C wynoszą: < 115 mg/dl w przypadku małego i umiarkowanego ryzyka, < 100 mg/dl w

przypadku dużego ryzyka i < 70 mg/dl w przypadku bardzo dużego ryzyka zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej, we wnioskowanym wskazaniu przyjęto wartość stężenia LDL-C > 160 mg/dl w związku z ograniczeniem dla stosowania inhibitorów PCSK9 wymienionym w polskich wytycznych postępowania w zaburzeniach lipidowych z 2016 r. oraz w celu ograniczenia wydatków budżetowych.<sup>4,6</sup>

Proponowane ograniczenie populacji może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego. Finansowanie ewolokumabu w populacji najbardziej potrzebujących pacjentów przyniesie największe korzyści w systemie ochrony zdrowia.

Inny lek z grupy inhibitorów PCSK9, alirokumab, uzyskał ostatnio pozytywną opinię Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10<sup>i</sup> E78.01)”, w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem zmiany tytułu programu na „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej” i zapewnienia użyteczności kosztowej terapii.<sup>7B</sup> Pomimo pozytywnej oceny AOTMiT lek ten na moment pisania analizy nie znajdował się na liście refundacyjnej.

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

Ewolokumab w niniejszej analizie pozycjonowany jest jako 3 linia leczenia — dodawany jest do intensywnego leczenia statynami (STA) i ezetymibem (EZE), a komparator stanowi placebo zdefiniowane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia, tj. intensywnego leczenia statynami i ezetymibem.

Wybór komparatorów podyktowany był światowymi i polskimi wytycznymi klinicznymi, rekomendacjami refundacyjnymi, obecną praktyką kliniczną oraz aktualnym statusem finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu hipercholesterolemii w Polsce. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.<sup>9</sup>

Wnioskowana populacja odpowiada kryteriom stosowania LDL-aferezy,<sup>6</sup> jednakże biorąc pod uwagę niewielki odsetek wykonywanych zabiegów w Polsce (patrz *Analiza wpływu na budżet*<sup>6B</sup>), afereza nie stanowi terapii, która zostanie głównie zastąpiona przez ewolokumab. **Ponadto, należy podkreślić, iż bardziej właściwym podejściem dla aferezy jest analiza częstości jej wykonywania jako punktu końcowego a nie bezpośrednio jako komparatora.** W taki też sposób była analizowana w niniejszej analizie ekonomicznej. Ponadto uwzględnienie LDL-aferezy jako komparatora podstawowego zostało podważone

---

<sup>i</sup> Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*).

w Analizie weryfikacyjnej dla alirokumabu (Praluent®), zgodnie z którą „analiza wnioskodawcy zakłada nieograniczony dostęp do zabiegów LDL-aferezy (co 2 tygodnie), podczas gdy w praktyce – co podkreślają same analizy – LDL-afereza jest stosowana zupełnie wyjątkowo u niewielkiego odsetka pacjentów”.<sup>65</sup> W *Analizie klinicznej*<sup>14</sup> porównanie ewolokumabu z aferezą przedstawiono jako dodatkowa informacja dotycząca skuteczności leku. Niemniej jednak w celach poglądowych przedstawiono dodatkowo wyniki analizy ekonomicznej dla pacjentów leczonych LDL-aferezą (patrz rozdz. 7.3).

**Tabela 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	<p>Dorośli pacjenci (wiek 18 lat i powyżej) z pewną diagnozą heFH (tj. &gt; 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C &gt;160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy.</p> <p>Kwalifikacja do zabiegów LDL-aferezy: LDL-C &gt; 160 mg/dl (4,1 mmol/l) pomimo stosowania diety i:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach tj.: atorwastatyna 80mg lub rosuwastatyna 40mg, a następnie atorwastatyną 40-80mg lub rosuwastatyną 20-40mg w skojarzeniu z ezetymibem 10mg; stosowanego łącznie przez 6 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem 10mg; stosowanego przez łącznie 6 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc.</li> <li>lub spełnienie w/w kryteriów w chwili rozpoczęcia leczenia LDL-aferezą (dotyczy pacjentów już leczonych).</li> </ul>
interwencja (I)	ewolokumab (Repatha®, Amgen) jako leczenie dodane do terapii skojarzonej z wykorzystaniem statyn i ezetymibu
komparytor (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>placebo (kontynuacja dotychczasowej intensywnej terapii statynami i ezetymibem)</li> </ul>
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> <li>płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</li> <li>połączona perspektywa płatnika publicznego i chorego (analiza wrażliwości)</li> </ul>
horyzont czasowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>dożywotni horyzont analizy</li> </ul>
parametry	<p>skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>na podstawie badań klinicznych (patrz <i>Analiza kliniczna</i><sup>14</sup>) i opracowań wtórnych;</li> </ul> <p>koszty:</p>



Kryterium	Charakterystyka
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"><li>• bezpośrednie koszty medyczne ustalone w badaniu kosztowym</li><li>• inkrementalny koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)</li><li>• inkrementalny koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)</li></ul>

LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

## 1.1 Opis problemu zdrowotnego

Podwyższone stężenie cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości jest uznawane za główny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular diseases*, CVD). Zgodnie z szacowaniami Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) w 2008 r. ok. 39% osób powyżej 25 roku życia (37% kobiet i 40% mężczyzn) miało podwyższony poziom cholesterolu (definiowany jako stężenie cholesterolu całkowitego we krwi  $\geq 5,0$  mmol/l).<sup>1</sup> 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.<sup>3</sup> 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.<sup>10</sup>

Pomimo tego, że umieralność spowodowana chorobami układu sercowo-naczyniowego w Polsce spada od lat 90. (redukcja o ok. 30% w latach 1997-2001)<sup>11</sup>, według danych Światowej Organizacji Zdrowia w 2014 roku stanowiły one przyczynę ok. 49% zgonów, czyli 183 tys. z 374 tys. zgonów.<sup>12</sup> 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).<sup>13</sup>

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 (ang. *cardiovascular*, CV) 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*<sup>9</sup>, a w *Analizie klinicznej*<sup>14</sup> 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 porównaniu z brakiem stosowania ewolokumabu, tj. kontynuacją dotychczasowego leczenia statynami i ezetymibem bez dodania ewolokumabu (szczegółowy wybór komparatorów patrz *Analiza problemu decyzyjnego*<sup>9)</sup>, w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (>8 punktów w skali DLCN), u których, pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego).

Wnioskowana populacja odpowiada kryteriom stosowania LDL-aferezy,<sup>6</sup> jednakże biorąc pod uwagę niewielki odsetek wykonywanych zabiegów w Polsce (patrz *Analiza wpływu na budżet*<sup>6B)</sup>, afereza nie stanowi terapii, która zostanie głównie zastąpiona przez ewolokumab. Ponadto, należy podkreślić, iż bardziej właściwym podejściem do aferezy jest analiza częstości jej wykonywania jako punktu końcowego a nie bezpośrednio jako komparatora. W taki też sposób była analizowana w niniejszej analizie ekonomicznej. Niemniej jednak w celach poglądowych przedstawiono dodatkowo wyniki analizy ekonomicznej dla pacjentów leczonych LDL-aferezą.

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 oraz kosztów stanów zdrowotnych i procedur) i porównywanych strategii terapeutycznych.

Ze względu na brak specyficznych danych w odniesieniu do obniżenia stężenia cholesterolu LDL dotyczących zawężonej populacji chorych, konieczne było przyjęcie wyników z populacji ogólnej z badań klinicznych - wyniki skuteczności w postaci obniżenia stężenia LDL w odniesieniu do wartości początkowych przyjęto z badań klinicznych dotyczących analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*<sup>14</sup> (badania RUTHERFORD-2<sup>31</sup> i FOURIER<sup>30</sup>). Należy jednak podkreślić że efekt leku jest niezależny od wyjściowego LDL. Dodatkowe liczne analizy, w tym predefiniowane analizy subpopulacji dla badań III fazy wykazały, że niezależnie od charakterystyki wyjściowej populacji (w tym ryzyka sercowo-naczyniowego i historii zdarzeń sercowo-naczyniowych) stosowanie ewolokumabu wiąże się z wysoką i utrzymującą się na podobnym poziomie skutecznością w zakresie redukcji stężenia LDL-C, w porównaniu z ezetymibem i placebo<sup>15</sup> (patrz dyskusja w *Analizie klinicznej*<sup>14</sup>). [REDACTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dane te wraz z wynikami w wcześniejszej *Analizie klinicznej*<sup>16</sup> dla ewolokumabu oraz wynikami z nieopublikowanej analizy Wnioskodawcy (szczegółowe wyniki patrz dyskusja w *Analizie klinicznej*<sup>14</sup>) **pozwalają wnioskować o dużej stabilności i niezależności efektów hipolipemizujących ewolokumabu niezależnie od czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i początkowego stężenia LDL-C.** Co więcej, należy podkreślić, że średnie stężenie LDL-C na początku badania RUTHERFORD-2 wynosiło w zależności od ramienia badania od 3,9 do 4,2 mmol/l, tj. było bardzo zbliżone do poziomu przyjętego w niniejszej analizie (tj. > 4,1 mmol/l).<sup>31</sup>

W modelu uwzględniono wpływ obniżenia stężenia LDL na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wg wyników metaanaliz *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* (CTTC). Charakterystyki analizowanych populacji przyjęto zgodnie z charakterystyką chorych w badaniu RUTHERFORD-2 (dla chorych z LDL  $\geq$  160 mg/dl zgodnie z wartościami przyjętymi we wcześniejszej analizie zweryfikowanej przez AOTMiT – patrz Zlecenie MZ nr 136/2015<sup>87</sup>). Ryzyko wyjściowe zdarzeń sercowo-naczyniowych oszacowano w oparciu o metodologię przedstawioną w Villa 2017 – na podstawie równań ryzyka wg Framinghama<sup>21</sup> i REACH (*REduction of Atherothrombosis for Continued Health*)<sup>22</sup>, i skorygowano dla populacji HeFH oraz o czynniki ryzyka wg danych literaturowych. Wyjściowe wartości użyteczności oparto o dane specyficzne dla Polski zróżnicowane ze względu na płeć i wiek (publikacja Golicki 2015<sup>52</sup>), a użyteczności stanów zdrowia przyjęto w oparciu publikację Matza 2015.<sup>53</sup> Umieralność z przyczyn innych niż CV przyjęto w oparciu o ogólne tablice życia dla populacji Polski zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS). Umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych modelowano oddzielnie jako konsekwencję zdarzeń sercowo-naczyniowych przewidywanych w modelu.

Wartości użyteczności walidowano w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny literatury (patrz Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia). Przeprowadzono również przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla ewolokumabu – wyniki przeglądu zebrano w rozdz. Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Liczbę stosowanych w ciągu roku opakowań ewolokumabu określono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W analizie przyjęto podawanie 140 mg ewolokumabu raz na 2 tygodnie.

W analizie założono przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. Przyjęto, że na jednej wizycie lekarz wydaje receptę na 8 opakowań 140 mg 1 wstrzykiwacz lub 4 opakowania 140 mg 2 wstrzykiwacze (112 dni stosowania<sup>57</sup>). Roczny koszt wizyt związanych z wydaniem ewolokumabu u 1 chorego będzie wynosił 352,73 PLN.

Założono, że stosowanie ewolokumabu nie będzie wymagało dodatkowego monitorowania, z uwagi na szczegółowe monitorowanie chorych leczonych statynami. Koszt monitorowania leczenia przyjęto konserwatywnie na poziomie najniższego kosztu związanego z monitorowaniem chorych w ramach programów lekowych. Roczny koszt monitorowania leczenia ewolokumabem będzie wynosił 195,00 PLN.

Koszty statyn i ezetymibu oszacowano w oparciu o średnią ważoną kosztu dawki dobowej preparatów obecnie refundowanych w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia (MZ) obowiązujące na wrzesień-październik 2018 i komunikaty DGL (sprzedaż w lipcu 2018 r.). Koszty stanów i rewaskularyzacji przyjęto w oparciu o koszty stanów zdrowotnych oszacowanych w analizie ekonomicznej dla alirokumabu (Praluent®, Zlecenie 148/2017).

Odsetek chorych i częstość hospitalizacji związanej z LDL-aferezą, u których będą wykonywane zabiegi aferezy w ciągu roku oszacowano w oparciu o statystyki JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów, dane NFZ) i wielkość populacji oszacowaną w ramach *Analizy wpływu na budżet płatnika*.<sup>68</sup> Z uwagi na zbliżoną lub większą skuteczność ewolokumabu w porównaniu z alirokumabem i tzw. efekt klasy, przyjęto 75% redukcję częstości wykonywania LDL-aferezy u chorych leczonych ewolokumabem jak w badaniu klinicznym dla alirokumabu (ODDYSEY ESCAPE).<sup>69,70</sup> Koszt jednostkowy LDL-aferezy, koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu oraz koszt diagnostyki w programach lekowych przyjęto zgodnie z aktualnymi Zarządzeniami Prezesa NFZ.

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.”<sup>54</sup>

Odnalezione w ramach *Analizy klinicznej*<sup>14</sup> badania dowodzą wyższość ewolokumabu nad alternatywnymi technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach,

dotychczas refundowanymi w analizowanych wskazaniach, tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

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

Dodatkowo wyniki przedstawione są w postaci odsetka zdarzeń takich jak MI, IS, umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych, umieralność z innych przyczyn oraz procedur rewaskularyzacji. Koszty w modelu przedstawione są osobno dla leku oraz zdarzeń CV (MI, IS – stany ostre, zgony z przyczyn CV, koszty po wystąpieniu zdarzeń CV w kolejnych latach) oraz procedur rewaskularyzacji i LDL-aferezy.

### 3 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0)<sup>74</sup> oraz Rozporządzeniem MZ<sup>ii</sup> w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych<sup>75</sup> „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 podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Ponieważ chory nie ponosi kosztów leczenia ewolokumabem (w tym kosztu leku, monitorowania w programie, podawania i wydania leku) perspektywę wspólną, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywę NFZ i pacjenta łącznie, uwzględniono w ramach deterministycznej analizy wrażliwości (niewielkie różnice wyników w perspektywie wspólnej w porównaniu do perspektywy NFZ będą wynikać z kosztów EZE i STA).

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.

---

<sup>ii</sup> Minister Zdrowia.

## 4 Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Dożywotni horyzont czasowy przyjęto, ponieważ hipercholesterolemia jest chorobą przewlekłą a ryzyko sercowo-naczyniowe i wyniki zdrowotne są istotne w całym okresie życia pacjenta. Pozwala on na uwzględnienie wszystkich kosztów i korzyści związanych z leczeniem.

Chorzy mogą teoretycznie przebywać w modelu aż do 120 r.ż. w celu uwzględnienia osób żyjących dłużej niż oczekiwana średnia, jednakże wieku 100 lat dożywa jedynie ok. ■  
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.



## 5 Technika analityczna

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

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY; tj. inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utilities ratio*, ICUR) oraz dodatkowo w postaci kosztu dodatkowego roku życia (PLN/LYG; tj. inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER).

## 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 w docelowej populacji chorych w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Niniejsza analiza dotyczy ewolokumabu w trzeciej linii leczenia, tj. w dodaniu do intensywnego leczenia statynami i ezetymibem, który porównywany jest z kontynuacją intensywnego leczenia statynami i ezetymibem bez dodania ewolokumabu.

### 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 – ang. *primary prevention*) albo po przebytych wcześniej zdarzeniu sercowo-naczyniowym (ang. *cardiovascular events*, CV; prewencja wtórna – ang. *secondary prevention*). Struktura modelu jest zbliżona do zaprezentowanej w dokumencie *National Institute for Health and Care Excellence* (Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej, NICE 2014, załącznik L, rycina 165, p. 551) oraz zweryfikowanej przez AOTMiT w ramach zlecenia nr 136/2015,<sup>84,87</sup> jednakże została zaktualizowana w celu uwzględnienia najnowszych dostępnych danych.

Cykl w modelu ma długość 1 roku, co jest zgodne z długością cyklu najczęściej zgłaszanej w ocenach ekonomicznych statyn/terapii obniżającej stężenie lipidów (ang. *lipid lowering therapy*, LLT). W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu (zakłada się, że zdarzenia CV, które występują w dowolnym rocznym cyklu, mają miejsce w połowie roku).

#### Stany zdrowotne w modelu

Pacjenci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wchodzą do modelu i mogą doświadczyć różnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, które reprezentowane są przez stany zdrowotne. Model obejmuje 8 głównych stanów zdrowia (patrz tabela poniżej): bez ASCVD (arteriosklerotyczna choroba sercowo-naczyniowa, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*), inne ASCVD, zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*, MI), udar niedokrwienny (ang. *ischemic stroke*, IS), po MI (ang. *post-MI*), po IS (ang. *post-IS*), zgon z przyczyn CV (ang. *CV death*) i zgon z przyczyn innych niż CV (ang. *non-CV death*). Stan "inne ASCVD" obejmuje mniej poważne zdarzenia CV. Stany MI i IS obejmują pierwszy rok po wystąpieniu zdarzenia; stan zdrowia po zdarzeniu obejmuje kolejne lata. Podział ten ma na celu uwzględnienie różnic w ryzykach (ryzyko CVD jest wyższe w krótkim okresie po zdarzeniu<sup>22</sup>), użytecznościach (użyteczności są niższe w krótkim okresie po zdarzeniu CVD) i kosztach (koszty dla okresu wystąpienia zdarzenia są wyższe) między pierwszym a

kolejnymi latami po wystąpieniu zdarzenia. Podejście to jest zgodne z innymi analizami ekonomicznymi dotyczącymi CVD.<sup>17</sup>

Standardowe ograniczenie modeli Markowa pozwala pacjentowi w danym stanie dokonać tylko jednej zmiany stanu w ciągu tego jednego roku, a zatem nie może przeżyć więcej niż jednego zdarzenia CV w ciągu roku. Nie ma jednak ograniczeń liczby wydarzeń, które mogą wystąpić w ciągu całego życia. Dodatkowo model uwzględnia złożone stany zdrowia, które są połączeniem dwóch lub trzech stanów zdrowia po wystąpieniu zdarzenia — do stanów połączonych przechodzą chorzy, którzy podczas symulacji w modelu doświadczyli więcej niż jednego zdarzenia sercowo-naczyniowego. Zostały stworzone, aby zachować w modelu pamięć poprzednich zdarzeń CV. 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 określona jako najmniejsza z użyteczności pojedynczych stanów zdrowia.

Na poniższym rysunku przedstawiono uproszczoną strukturę modelu (na strukturze nie przedstawiono złożonych stanów zdrowotnych) z przejściami pomiędzy stanami wskazanymi za pomocą strzałek. W zależności od historii zdarzeń CV, pacjenci wchodzą do modelu w stanie "bez ASCVD", "inne ASCVD", po MI lub po IS. Podejście to jest zgodne z innymi analizami ekonomicznymi dotyczącymi CVD.<sup>17</sup> Podczas każdego cyklu następującego po zdarzeniu CV, pacjenci przechodzą do odpowiedniego stanu po zdarzeniu, chyba że doświadczą tego samego lub innego zdarzenia CV. Pacjenci nie mogą doświadczyć poszczególnych zdarzeń CV objętych stanem "inne ASCVD" jako osobne stany zdrowia, ani też nie mogą przejść z powrotem do "innego ASCVD" po MI lub IS. Przejście do stanu zgonu z przyczyn CV i zgonu z innych przyczyn jest możliwe z każdego stanu zdrowia.

Rewaskularyzacja (ang. *revascularization*, RV) nie stanowi oddzielnego stanu, traktowana jest jako procedura. W modelu uwzględniono koszty procedury rewaskularyzacji dla chorych w stanie MI.

**Tabela 2. Stany zdrowia w modelu.**

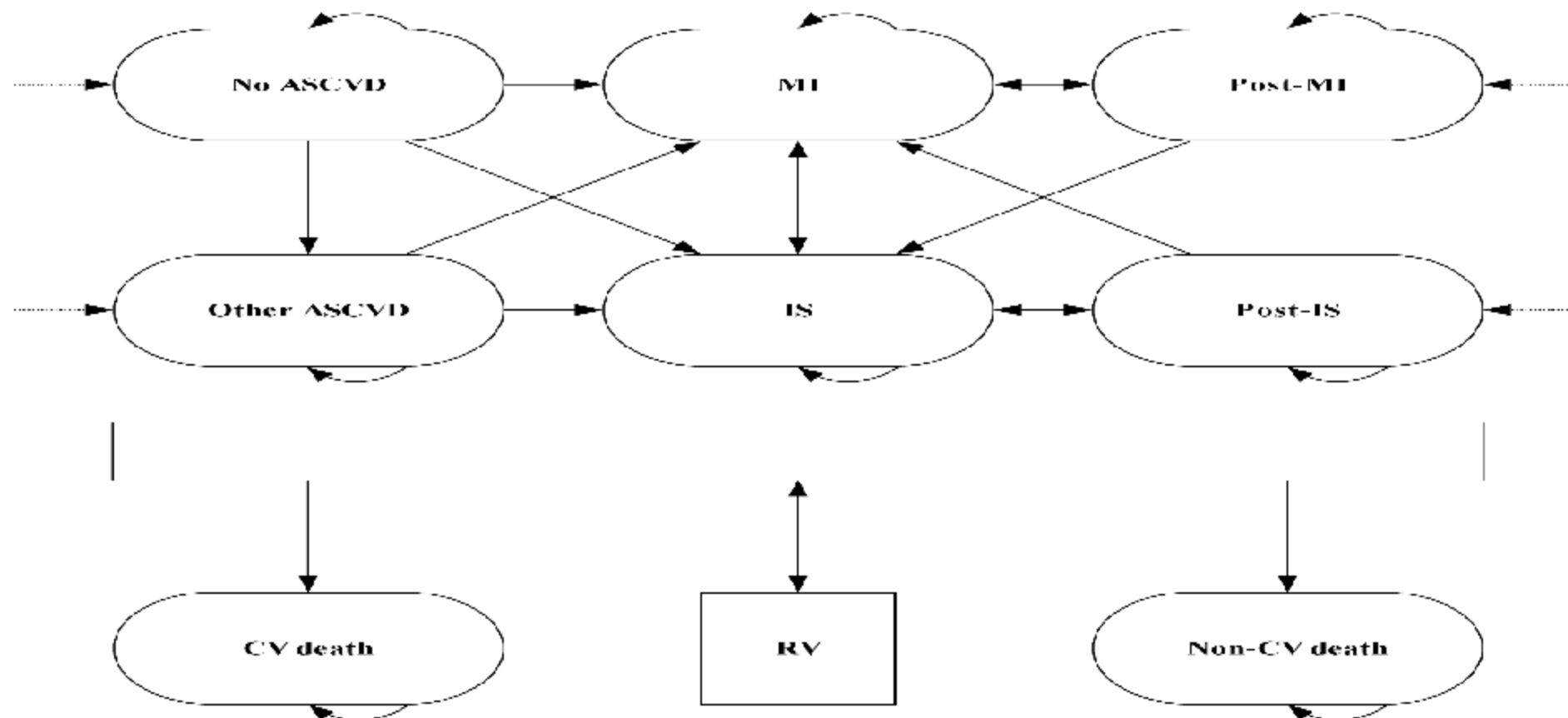
Stan zdrowia	Uwagi
bez ASCVD	Specyficzny dla populacji HeFH, ten stan zdrowia dotyczy tylko pacjentów bez historii chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) w momencie wejścia do modelu (określany także jako profilaktyka pierwotna).
inne ASCVD	Ogólny stan zdrowia, obejmujący mniej poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (CV), na które nie ma wpływu efekt leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba tętnic obwodowych</li> <li>• dusznica bolesna</li> <li>• przemijający atak niedokrwienny</li> <li>• zwężenie tętnic szyjnych</li> <li>• rewaskularyzacja</li> </ul>
<b>Ostre stany zdrowia</b>	
Zawał mięśnia sercowego (MI)	Zawał jest najważniejszym twardym punktem końcowym w terapii obniżającej stężenie lipidów.
Udar niedokrwienny (IS)	Obniżenie poziomu LDL-C przez statyny wykazało znaczące obniżenie ryzyka udaru niedokrwiennego, przy nieznacznym wzroście udarów krwotocznych <sup>44</sup> . Z uwagi na argumentację, że zdarzenia kliniczne, które nie różnią się statystycznie, można pominąć w ocenie ekonomicznej opartej na modelu, w ten stan zdrowia włączony jest jedynie udar niedokrwienny.
<b>Stan zdrowia po zdarzeniu</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Po zawałe mięśnia sercowego (po MI)</li> <li>• Po udarze niedokrwiennym (po IS)</li> </ul>	Stany zdrowia po zdarzeniu zostały uwzględnione w celu przedstawienia skutków zdarzenia sercowo-naczyniowego (CV) od drugiego roku po tym zdarzeniu. Dla stanów zdrowia po zdarzeniu koszty związane z chorobami układu sercowo-naczyniowego (CVD) są niższe (podczas gdy użyteczności są wyższe) niż w odpowiednim stanie zdrowia dla zdarzeń ostrych obejmujących pierwszy rok po zdarzeniu. <sup>17,18</sup>
<b>Złożone stany zdrowia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Po IS + po MI</li> <li>• Inne ASCVD + po MI</li> <li>• Inne ASCVD + po IS</li> <li>• Inne ASCVD + po IS + po MI</li> </ul>	<p>Model Markowa nie zachowuje pamięci o poprzednich zdarzeniach. Ta własność jest niwelowana poprzez tworzenie złożonych stanów zdrowia, które są połączeniem dwóch lub trzech stanów po zdarzeniu. Nie bierze pod uwagę historii zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV) spowodowałyby modelowanie nieprawdopodobnych klinicznie scenariuszy (np. pacjent po udarze niedokrwiennym (IS) miałby zwiększoną wartość użyteczności po doświadczeniu późniejszego zawału mięśnia sercowego (MI) i przejścia do odpowiedniego stanu zdrowia po zdarzeniu).</p> <p>Dla złożonych stanów zdrowia przyjęto następujące założenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• najwyższy z kosztów dla poszczególnych stanów zdrowia jest używany jako koszt złożonego stanu zdrowia (koszty nie są dodawane, ponieważ może prowadzić to do przeszacowania);</li> <li>• użyteczność złożonego stanu zdrowia definiowana jest przez najniższą z użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia;</li> <li>• współczynnik zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV) na początku badania jest regulowany przez historię zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV), co odzwierciedla odpowiedni stan złożonego stanu zdrowia.</li> </ul>

Założenia dotyczące kosztów i użyteczności są na ogół zachowawcze, ponieważ leczenie za pomocą ewolokumabu powoduje, że pacjenci pozostają dłużej w stanie zdrowia po wystąpieniu zdarzenia, unikając (śmiertelnych) zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV). Eksperti kliniczni i ekonomiczni zgadzają się, że te założenia są prawidłowe i skutkują mniej korzystnymi wynikami w zakresie opłacalności dla ewolokumabu.

Stany zgonu

zgon z przyczyn CV	Zgon z powodu dowolnej przyczyny sercowo-naczyniowej
zgon z przyczyn innych niż CV	Zgon z innych przyczyn

Rysunek 1. Struktura modelu.



*No ASCVD* - brak ASCVD; *other ASCVD* - inne ASCVD; MI i *post-MI* - zawał mięśnia sercowego, odpowiednio w 1. roku i w kolejnych latach po wystąpieniu zdarzenia; IS i *post-IS* - udar niedokrwienny, odpowiednio w 1. roku i w kolejnych latach po wystąpieniu zdarzenia; RV - rewaskularyzacja; *CV death* - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; *Non-CV death* - zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.



naczyniowe), i skorygowano dla populacji HeFH na podstawie Villa 2017<sup>26</sup> oraz o czynniki ryzyka wg Wilson 2012<sup>22</sup> (w tym w wcześniejsze zdarzenia CV – istotne przy złożonych stanach zdrowia);

- charakterystyki analizowanych populacji przyjęto w oparciu o dane dla subpopulacji chorych z badania RUTHERFORD-2 z LDL  $\geq$  160 mg/dl, użyte we wcześniejszym modelu zweryfikowanym przez AOTMiT w ramach zlecenia nr 136/2015<sup>87</sup>;
- ponieważ wykorzystany model jest modelem kohortowym, o strukturze modelu Markowa z uwzględnieniem przejść między stanami, tylko 1 zdarzenie może wystąpić w każdym cyklu w modelu;
- odrębne stany zdrowia dotyczą zarówno ostrych (tj. rok, w którym wystąpiło zdarzenie) jak i długotrwałych/przewlekłych (tj. kolejne lata po wystąpieniu zdarzenia) stanów zdrowia, pozwalając na uchwycenie różnych poziomów kosztów i użyteczności w tych okresach; po wystąpieniu zdarzenia pacjent znajduje się przez 1 cykl w ostrym stanie zdrowia, a następnie przechodzi do stanu po wystąpieniu ostrego stanu zdrowia aż do momentu wystąpienia nowego zdarzenia (lub zgonu);
- w przypadku stanu inne ASCVD przyjęto użyteczność jak dla MI w kolejnych latach (tj. wartość większą spośród stanów po MI i po IS), a koszty jak dla IS w kolejnych latach (tj. wartość mniejszą spośród stanów po MI i po IS);
- wprowadzono połączone stany zdrowotne w celu umożliwienia uwzględnienia w modelu nawrotu zdarzeń; przy szacowaniu użyteczności i kosztów zdarzeń nawracających, wykorzystywane są najniższe wartości użyteczności oraz najwyższe koszty spośród poszczególnych stanów wchodzących w skład połączonego stanu zdrowia (podejście to nie przeszacowuje kosztów w przypadku wystąpienia więcej niż 1 zdarzenia u chorego);
- wyjściowe wartości użyteczności, tj. w stanie bez CVD oparto o dane specyficzne dla Polski (publikacja Golicki 2015<sup>52</sup>) zróżnicowane ze względu na płeć i wiek; użyteczności stanów zdrowia przyjęto w oparciu publikację Matza 2015<sup>53</sup>;
- w analizie uwzględniono koszty terapii (leków i ich podania oraz monitorowania) oraz koszty stanów zdrowia i procedur uwzględnionych w modelu;
- rewaskularyzacja nie stanowi oddzielnego stanu, traktowana jest jako procedura - w modelu uwzględniono jej koszty dla chorych w stanie MI;
- założono, że umieralność z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe jest taka sama jak dla populacji ogólnej. Umieralność tę przyjęto w oparciu o tablice życia dla populacji Polski zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego na rok 2017<sup>29</sup>; umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych modelowano oddzielnie jako konsekwencję zdarzeń sercowo-naczyniowych przewidywanych w modelu.



## 6.4 Demografia

Ze względu na brak danych dla analizowanej populacji w publikacjach z badań włączonych do analizy klinicznej<sup>14</sup>, charakterystyki analizowanej populacji przyjęto w oparciu o dane wewnętrzne Wnioskodawcy na temat subpopulacji chorych z LDL  $\geq$  160 mg/dl z badania RUTHERFORD-2, **użyte we wcześniejszym modelu ekonomicznym przedstawionym w ramach zlecenia MZ nr 136/2015 i zweryfikowane pozytywnie przez AOTMiT<sup>B7</sup> — patrz tabela poniżej.**



## 6.5 Ryzyko wyjściowe zdarzeń sercowo-naczyniowych

Ryzyko wyjściowe zdarzeń sercowo-naczyniowych w modelu określa przewidywaną liczbę zdarzeń CV na rok podczas leczenia terapią podstawową. **Zostało ono oszacowane zgodnie z metodyką przedstawioną w publikacji Villa 2017 - opis poniżej.<sup>26</sup> Podejście analityczne szacowania ryzyka wyjściowego zdarzeń CV jest zgodne z założeniami analizy ekonomicznej dla ewolokumabu złożonej do AOTMiT w 2015<sup>B7</sup>, które zostały pozytywnie zweryfikowane przez analityków AOTMiT.**

W modelu uwzględniono odsetki zdarzeń sercowo-naczyniowych w oparciu o najnowsze czynniki ryzyka wg Framingham<sup>21</sup> dla pierwotnych zdarzeń CV oraz czynniki ryzyka wg REACH<sup>22</sup> (ang. *REduction of Atherothrombosis for Continued Health*) dla nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych. Źródło czynników ryzyka przyjęto tak jak w Villa 2017 (patrz tabela poniżej). Wyjściowe ryzyko jest następnie korygowane o czynniki uzyskane dla populacji wysokiego ryzyka (tj. chorych z hipercholesterolemią rodzinną) — patrz niżej.

Równania ryzyka Framinghama zastosowane do wyjściowej charakterystyki populacji pozwalają na oszacowanie zagregowanego 10-letniego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów bez historii CVD<sup>21</sup>. W przypadku pacjentów z wcześniejszymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi wykorzystuje się równanie ryzyka dla "następnego zdarzenia sercowo-naczyniowego" z rejestru REACH do oszacowania 20-miesięcznego zagregowanego ryzyka nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych<sup>22</sup>. Przewidywane ryzyka (ang. *risks* lub *probabilities*) są następnie przeliczane na odsetki (ang. *rates*) zgodnie z poniższym wzorem:

$$Rate = \frac{-[\ln(1 - p)]}{t}$$

gdzie:

*p* = całkowite prawdopodobieństwo w okresie czasu *t*,

*t* = czas, w którym występuje prawdopodobieństwo.

Odsetki te są następnie przedstawiane w ujęciu rocznym przy użyciu metody opisanej przez Lothgren 2012<sup>23</sup>.

### **Korekta dla populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną**

Ze względu na dłuższą ekspozycję na wyższe stężenia LDL-C pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną mają wyższe wyjściowe ryzyko CVD niż oszacowane w oparciu o równania Framingham i REACH uzyskane w ogólnej populacji chorych z hiperlipidemią, w związku z czym potrzebne jest zastosowanie korekty ryzyka dla chorych z HeFH.

Z 796 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeglądu literatury dotyczącej ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z hipercholesterolemią rodzinną (Wong 2016<sup>24</sup>) 14 spełniło kryteria włączenia. Badanie Benn 2012<sup>25</sup>, 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 niezakończony 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, odpowiednio OR=13,2 [95%CI: 10,0; 17,4] vs OR=10,3 [95%CI: 7,8; 13,8]. Wyniki te zostały użyte do obliczenia względnego ryzyka i odsetka zdarzeń u chorych z hipercholesterolemią rodzinną w porównaniu z innymi chorymi z hiperlipidemią<sup>26</sup>. W celu odzwierciedlenia rutynowej praktyki klinicznej, ryzyka dla chorych leczonych i nieleczonych zostały połączone, aby uwzględniły zarówno chorych z wcześniejszymi CVD i bez wcześniejszych CVD. 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.<sup>25</sup> Dla celów modelowania ryzyko zdarzeń wg Framingham i REACH skorygowano o współczynnik 7,1 [95% CI: 5,7; 8,7] w celu odzwierciedlenia zwiększonego ryzyka zdarzeń CV u chorych z hipercholesterolemią rodzinną.<sup>31</sup>

Ryzyko wyjściowe zdarzeń sercowo-naczyniowych przyjęte w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4. Wyjściowe odsetki z darzeń sercowo-naczyniowych przyjęte w modelu.**

Parametr	HeFH	Źródło
<b>Chorzy bez wcześniejszych ASCVD</b>		
Ryzyko roczne ASCVD		obliczenia*
Wiek, średnia (lata)	51,0	Villa 2017 <sup>26</sup>
Cholesterol LDL, średnia (mg/dl)	217,8	Benn 2012 <sup>25</sup>
<b>Chorzy, u których wystąpiły wcześniej ASCVD</b>		
Ryzyko roczne ASCVD		obliczenia*
Wiek, średnia (lata)	51,0	Villa 2017 <sup>26</sup>
Cholesterol LDL, średnia (mg/dl)	217,8	Benn 2012 <sup>25</sup>

\* na podstawie równań ryzyka wg Framinghama (chorzy bez wcześniejszych chorób sercowo-naczyniowych) i rejestru REACH (chorzy, u których wystąpiły wcześniej zdarzenia sercowo-naczyniowe), i czynniki ryzyka wg Villa 2017 (tj. wiek z Villa 2017 i LDL-C z Benn 2012, ponieważ takie podejście przyjęto w Villa 2017), następnie przeliczone na odsetki, potem na wartości roczne na podstawie Lothgren 2012 i skorygowane dla populacji HeFH na podstawie Villa 2017.

#### Korekta o wiek i poziom LDL-C

Wszystkie wyjściowe odsetki zdarzeń CV (patrz Tabela 4) są korygowane o wiek i poziom LDL-C w analizowanej populacji (patrz demografia chorych w rozdz. 6.4) za pomocą następującego wzoru:

$$\begin{aligned}
 & \left[ \frac{\text{odsetki} \times \left( \frac{\text{wiek} - 50}{10} \right)^2}{100} \right] \times \left[ \frac{\text{LDL-C} - 200}{100} \right] \\
 & \left[ \frac{\text{odsetki} \times \left( \frac{\text{wiek} - 50}{10} \right)^2}{100} \right] \times \left[ \frac{\text{LDL-C} - 200}{100} \right] \\
 & \left[ \frac{\text{odsetki} \times \left( \frac{\text{wiek} - 50}{10} \right)^2}{100} \right] \times \left[ \frac{\text{LDL-C} - 200}{100} \right] \\
 & \left[ \frac{\text{odsetki} \times \left( \frac{\text{wiek} - 50}{10} \right)^2}{100} \right] \times \left[ \frac{\text{LDL-C} - 200}{100} \right] \\
 & \left[ \frac{\text{odsetki} \times \left( \frac{\text{wiek} - 50}{10} \right)^2}{100} \right] \times \left[ \frac{\text{LDL-C} - 200}{100} \right] \\
 & \left[ \frac{\text{odsetki} \times \left( \frac{\text{wiek} - 50}{10} \right)^2}{100} \right] \times \left[ \frac{\text{LDL-C} - 200}{100} \right] \\
 & \left[ \frac{\text{odsetki} \times \left( \frac{\text{wiek} - 50}{10} \right)^2}{100} \right] \times \left[ \frac{\text{LDL-C} - 200}{100} \right] \\
 & \left[ \frac{\text{odsetki} \times \left( \frac{\text{wiek} - 50}{10} \right)^2}{100} \right] \times \left[ \frac{\text{LDL-C} - 200}{100} \right] \\
 & \left[ \frac{\text{odsetki} \times \left( \frac{\text{wiek} - 50}{10} \right)^2}{100} \right] \times \left[ \frac{\text{LDL-C} - 200}{100} \right] \\
 & \left[ \frac{\text{odsetki} \times \left( \frac{\text{wiek} - 50}{10} \right)^2}{100} \right] \times \left[ \frac{\text{LDL-C} - 200}{100} \right]
 \end{aligned}$$

W badaniu Wilson 2012<sup>22</sup> zidentyfikowano czynniki ryzyka, które są statystycznie istotnie związane z większą częstością nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych w kohorcie pacjentów, u których wystąpiły wcześniej zdarzenia CV. Odsetki wyjściowe dla tych pacjentów są zatem dodatkowo zwiększane w zależności od liczby zdarzeń CV, których doświadczyli, przy użyciu HR pokazanych w poniższej tabeli.

**Tabela 5. Korekty dla wyjściowych odsetków z zdarzeń sercowo-naczyniowych przyjęte w modelu.**

Parametr	Wartość	Źródło
Wpływ obniżenia LDL-C na ryzyko zdarzenia CV	0,78	CTTC <sup>44</sup> (patrz rozdz. 6.7.2)
Wzrost ryzyka w związku z wystąpieniem 2 zdarzeń CV*	1,35	Wilson 2012 <sup>22</sup>
Wzrost ryzyka w związku z wystąpieniem 3 zdarzeń CV*	1,83	Wilson 2012 <sup>22</sup>
Wzrost ryzyka w związku z wystąpieniem zdarzenia CV w poprzednim roku	1,46	Wilson 2012 <sup>22</sup>
Wzrost ryzyka w związku z wiekiem (bez ASCVD/ASCVD)	1,03	Wilson 2012 <sup>22</sup>

### Rozkład zdarzeń

Skorygowane łączne ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest następnie rozkładane na odsetki roczne dla specyficznych zdarzeń CV, tj. MI, IS i zgonu z przyczyn CV (uzależnione od wcześniejszych zdarzeń i wieku) przy użyciu wielomianowych modeli regresji logistycznej uzyskanych na podstawie danych z UK CPRD wg Toth 2017<sup>27</sup> w przypadku chorych, u których wystąpiły wcześniej zdarzenia CV, a te konwertowane na ryzyka (patrz „p” po przekształceniu pierwszego wzoru w tym rozdziale), które stanowią prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowia w każdym cyklu modelu. W przypadku chorych, u których nie wystąpiły wcześniej zdarzenia CV, przyjęto rozkład zdarzeń na MI, IS i oASCVD jak w [redacted] (patrz rozdz. 6.4) i założono, że [redacted] zdarzeń jest zakończonych zgonem (na podstawie wykresów ryzyka SCORE<sup>2B</sup>).

## 6.6 Umieralność

Założono, że umieralność z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe jest taka sama jak dla populacji ogólnej. Umieralność tę przyjęto w oparciu o tablice życia dla populacji Polski zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego na rok 2017.<sup>29</sup> Przyjęte założenie jest założeniem konserwatywnym — zawyżenie liczby zgonów z przyczyn innych niż CV związane jest ze zmniejszeniem „możliwości” wystąpienia zdarzeń CV, a w związku z tym z mniej widocznym pośrednim efektem leczniczym EVO. Umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych modelowano oddzielnie jako konsekwencję zdarzeń sercowo-naczyniowych przewidywanych w modelu (patrz rozdz. 6.7).

Pacjenci są narażeni na jednoczesne ryzyko wystąpienia zarówno zdarzeń sercowo-naczyniowych, jak i zgonów innych niż CVD. Ponieważ ryzyka te z odrębnych a zatem niepowiązanych źródeł danych, możliwe jest, że suma wszystkich tych ryzyk może być większa niż jeden, co mogłoby prowadzić do ujemnych prawdopodobieństw przejścia w modelu w ekstremalnych warunkach i generować niewłaściwe wyniki. Aby tego uniknąć, w modelu wdrożono korektę ryzyka konkurencyjnego, zgodnie z którą w każdym cyklu uwzględnia się najpierw zgon niezwiązany z CVD, a następnie stosuje się współczynniki prawdopodobieństwa przejścia specyficzne dla zdarzenia CV, pod warunkiem, że chory żyje.

**Tabela 6. Umieralność z przyczyn innych niż CV przyjęta w modelu.**

Wiek	Umieralność, mężczyźni	Umieralność, kobiety
45	0,4020%	0,1460%
46	0,4440%	0,1630%
47	0,4900%	0,1810%
48	0,5410%	0,2000%
49	0,5960%	0,2220%
50	0,6570%	0,2460%
51	0,7240%	0,2720%
52	0,7970%	0,3010%
53	0,8770%	0,3340%
54	0,9640%	0,3700%
55	1,0590%	0,4090%
56	1,1610%	0,4520%
57	1,2700%	0,4990%
58	1,3860%	0,5500%
59	1,5090%	0,6050%
60	1,6400%	0,6650%
61	1,7780%	0,7300%
62	1,9220%	0,8010%
63	2,0730%	0,8770%
64	2,2310%	0,9600%
65	2,3940%	1,0480%
66	2,5650%	1,1430%
67	2,7410%	1,2430%
68	2,9260%	1,3500%
69	3,1210%	1,4630%

Wiek	Umieralność, mężczyźni	Umieralność, kobiety
70	3,3290%	1,5850%
71	3,5550%	1,7180%
72	3,8060%	1,8660%
73	4,0860%	2,0350%
74	4,4040%	2,2320%
75	4,7650%	2,4640%
76	5,1740%	2,7410%
77	5,6350%	3,0680%
78	6,1480%	3,4540%
79	6,7150%	3,9030%
80	7,3320%	4,4200%
81	7,9990%	5,0050%
82	8,7130%	5,6590%
83	9,4740%	6,3810%
84	10,2800%	7,1710%
85	11,1350%	8,0290%
86	12,0410%	8,9550%
87	13,0010%	9,9490%
88	14,0240%	11,0180%
89	15,1160%	12,1640%
90	16,2720%	13,3890%
91	17,5250%	14,7100%
92	18,8510%	16,1200%
93	20,2500%	17,6200%
94	21,7220%	19,2120%
95	23,2680%	20,8940%
96	24,8860%	22,6660%
97	26,5750%	24,5260%
98	28,3340%	26,4730%
99	30,1620%	28,5040%
100	32,0540%	30,6130%

Źródło: GUS dane na 2017 rok.<sup>29</sup>

## 6.7 Skuteczność

### 6.7.1 Obniżenie stężenia cholesterolu LDL

W modelu uwzględniono skuteczność względną dla ewolokumabu w dawce 140 mg (dodany do terapii podstawowej) w porównaniu z placebo (dodane do terapii podstawowej) w oparciu o wyniki dużych międzynarodowych randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (patrz tabela poniżej):

- badania FOURIER<sup>30</sup> (N=27 564, chorzy z CVD i cholesterolem LDL  $\geq 70$  mg/dl, 69,3% leczonych statynami w wysokich dawkach, 5,2% EZE) — w 48 tyg. średnie obniżenie stężenia cholesterolu LDL dla EVO w porównaniu z placebo wyniosło 59% (wynik istotny statystycznie,  $p < 0,001$ );
- badania RUTHERFORD-2<sup>31</sup> (N=331, chorzy z HeFH, 87% leczonych statynami w wysokich dawkach, 62% EZE) — w 12 tyg. średnie obniżenie stężenia cholesterolu LDL dla EVO (w dawce 140 mg co 2 tyg.) w porównaniu z placebo wyniosło 59% (wynik istotny statystycznie,  $p < 0,0001$ ).

W obu badaniach wszyscy chorzy otrzymywali statyny, w tym w większości statyny w wysokich dawkach oraz część chorych dostawała dodatkowo ezetymib. W związku z przyjęciem w ramieniu ewolokumabu w modelu wartości względnej redukcji stężenia LDL cholesterolu, w ramieniu komparatora przyjęto wartość 0%. Założenie to wydaje się tym bardziej właściwe, biorąc pod uwagę, że efekt bezwzględny terapii podstawowej (tj. ramienia placebo) w obydwu badaniach jest bliski 0 (kilkuprocentowy). Należy zauważyć, że analizowane wskazanie dotyczy sytuacji braku wystarczającej skuteczności leczenia przy pomocy terapii podstawowej (ang. *backbone*), w związku z czym nie jest spodziewany dodatkowy wpływ terapii podstawowej na skuteczność leczenia. W ramach analizy wrażliwości przyjęto skuteczność 61,30% dla EVO i 2% dla komparatora w oparciu o wyniki bezwzględne dla EVO i placebo w badaniu RUTHERFORD-2.

**Tabela 7. Obniżenie stężenia cholesterolu LDL uwzględnione w modelu.**

Ramię	Obniżenie stężenia cholesterolu LDL, %	Źródło
EVO+EZE+STA	59%*	FOURIER i RUTHERFORD-2
EZE+STA	0%	w związku z przyjęciem skuteczności względnej w ramieniu interwencji

\* w ramach analizy wrażliwości przyjęto skuteczność 61,30% dla EVO i 2% dla komparatora w oparciu o wyniki bezwzględne dla EVO i placebo w badaniu RUTHERFORD-2.

### 6.7.2 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).<sup>32,33,34</sup>

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%.<sup>35,36,37,38,42</sup> Zależność między obniżaniem stężeniem cholesterolu LDL i redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych stosuje się zarówno do statyn jak i do innych terapii.<sup>39,40,41,42</sup> 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.<sup>43</sup> 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 2010<sup>44</sup>) – patrz tabela poniżej.

Związek między obniżeniem stężenia LDL-C a zmniejszeniem częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych zaobserwowany w metaanalizach przeprowadzonych przez CTTC 2010 był stosowany w poprzednich analizach ekonomicznych dla terapii obniżającej stężenie lipidów i jest uważany za złoty standard oceny wpływu obniżenia stężenia cholesterolu LDL na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wynik metaanalizy w wszystkich 26 badań dla statyn (N=169 138, mediana obserwacji 4,9 roku) - RR (ryzyko względne, ang. *relative risk*) dla większego zdarzenia naczyniowego (zdefiniowanego jako śmierć w wyniku CHD, niezakończony zgonem MI, udar, rewaskularyzacja) na 1 mmol/l redukcji LDL-C oszacowano na 0,78 [95% CI: 0,76; 0,80] wg CTTC 2010<sup>44</sup>. Jest to zgodne z RR (0,80) na 1 mmol/l redukcji LDL-C oszacowanym w badaniu IMPROVE-IT dla ezetymibu<sup>45</sup>, w którym użyto tego samego punktu końcowego. Również leczenie EVO miało bardzo podobny wpływ na ryzyko różnych punktów końcowych CV na 1 mmol/l obniżenia LDL-C, jak pokazano oddzielnie dla roku 0 do 1 i roku 1 do 2 w badaniu FOURIER<sup>30</sup> (patrz rysunek poniżej).

Wyniki badania FOURIER są również bardzo spójne z wynikami niedawnego badania randomizowanego Ference 2016, które pokazało, że warianty genów kodujących PCSK9 i HMGCR (cel statyn) były powiązane z niemal identycznym wpływem na ryzyko zdarzeń CV na jednostkę redukcji LDL -C<sup>46</sup>. Dotyczyło to również zgonów z powodu CHD. Ponadto ostatnia metaanaliza 49 badań porównujących wpływ statyn i 8 LLT innych niż statyny (w tym inhibitorów PCSK9) wykazała, że obniżenie stężenia LDL-C wiązało się ze stałą proporcjonalną redukcją zdarzeń CV<sup>47</sup>. Według Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) "wyniki tych badań silnie sugerują, że inhibitory PCSK9 i statyny mają biologicznie równoważny wpływ na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych na jednostkę zmiany w LDL-C"<sup>48</sup>.

#### **CTTC 2010 vs CTTC 2012/2015**



W związku z tym, że wyniki z badania CTTC 2010 są zgodne z wynikami z badania FOURIER dla EVO (patrz rysunek poniżej) i jednocześnie obejmują dużo większą analizowaną populację, dane wejściowe do modelu oparte na wynikach badania CTTC 2010 zostały użyte w ramach analizy podstawowej.

Badania CTTC 2010<sup>44</sup>, CTTC 2012<sup>49</sup> i CTTC 2015<sup>50</sup> skupiają się na różnych problemach. CTTC 2010 dotyczy bezpieczeństwa i skuteczności bardziej intensywnego obniżania stężenia LDL-C za pomocą terapii statynami, podczas gdy CTTC dotyczy wpływu statyn na ludzi o niskim ryzyku zdarzeń naczyniowych. Co więcej, CTTC 2010 dostarczyło wyniki według typu zdarzenia CV i roku, które mają kluczowe znaczenie dla zwiększenia wiarygodności wyników modelu. Badanie CTTC 2015 dotyczyło wpływu terapii statynami u kobiet i mężczyzn.

Zaktualizowana analiza CTTC 2012 i 2015 obejmuje jedno dodatkowe badanie, którego nie uwzględniono w analizie CTTC 2010. Badanie to (Kjekshus 2007<sup>51</sup>) dotyczy oceny leczenia statynami vs leczenie kontrolne u pacjentów z niewydolnością serca. Ponieważ niniejsze badanie koncentruje się na niewydolności serca, która nie jest stanem zdrowia w niniejszym modelu, a większość pacjentów uwzględnionych w tym badaniu nie spełnia kryteriów włączenia do badania FOURIER, badanie to nie dodaje informacji istotnych dla naszej analizy. Biorąc pod uwagę, że badania CTTC 2012 i 2015 obejmują jedno dodatkowe badanie w porównaniu z badaniami zawartymi w CTTC 2010, wyniki redukcji ryzyka większych zdarzeń naczyniowych na 1 mmol/l redukcji LDL-C są bardzo zbliżone. CTTC 2010 wykazuje redukcję o 22% na mmol/L, podczas gdy CTTC 2012 i 2015 wykazują redukcję o 21%.

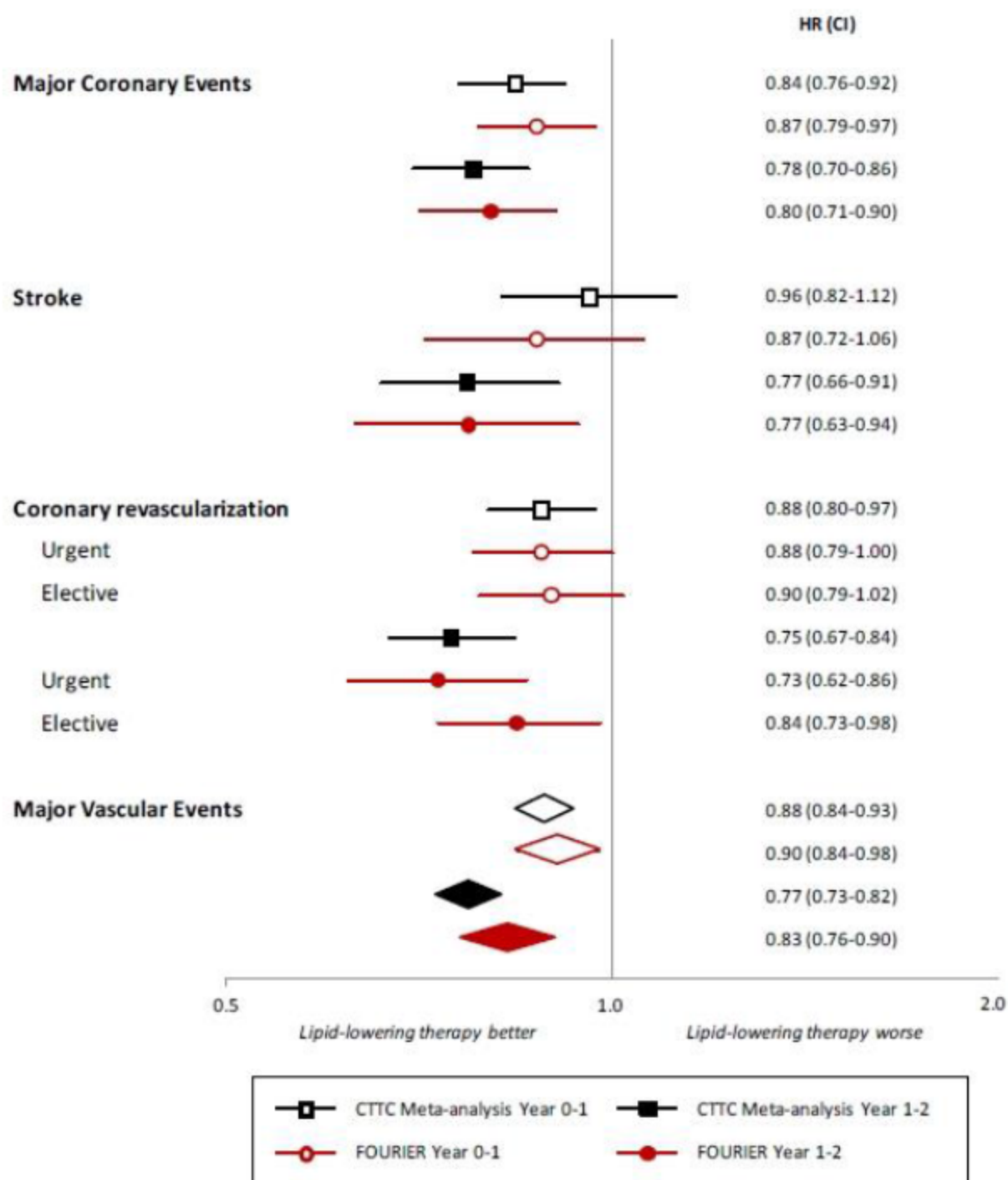
W związku z powyższymi wartościami względnej redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych w wyniku obniżenia stężenia cholesterolu LDL o 1 mmol/l w oparciu o CTTC 2012/2015 zostały użyte w ramach analizy wrażliwości.

**Tabela 8. Względna redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych w wyniku obniżenia stężenia cholesterolu LDL o 1 mmol/l**

Zdarzenie	Redukcja względna* — analiza podstawowa (analiza wrażliwości)	Źródło
zawał mięśnia sercowego (MI)	0,73 (0,74)	CTCC 2010 <sup>44</sup> (CTTC 2012 <sup>49</sup> /2015 <sup>50</sup> )
udar niedokrwienny (IS)	0,79 (0,80)	CTCC 2010 <sup>44</sup> (CTTC 2012 <sup>49</sup> /2015 <sup>50</sup> )
zgon z przyczyn CV	0,86 (0,88)	CTCC 2010 <sup>44</sup> (CTTC 2012 <sup>49</sup> /2015 <sup>50</sup> )
rewaskularyzacja	1	założenie

\* przyjęto takie same wartości dla pierwszego roku wystąpienia zdarzenia oraz dla kolejnych lat.

Rysunek 2. Porównanie wyników badania FOURIER i wyników metaanalizy CTTC: HR (CI) na 1 mmol/l redukcji LDL-C



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

Wykorzystanie danych z CTTC 2010 w analizie podstawowej **jest zgodne z założeniami analizy ekonomicznej dla ewolokumabu złożonej do AOTMiT w 2015<sup>B7</sup>**, które zostały pozytywnie zweryfikowane przez analityków AOTMiT.

## 6.8 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.

Należy jednak zauważyć, że ezetymib i statyny są lekami doustnymi, podawanymi codziennie, podczas gdy ewolokumab jest lekiem podawanym we wstrzyknięciach podskórnych - w samowstrzykiwaczu łatwym w użyciu - co 14 dni. Pomimo różnic w sposobie podania leków, w związku z różnicą w częstotliwości podania ezetymibu/statyn i ewolokumabu założono, że podanie nie powoduje różnic w użyteczności pomiędzy lekami.

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

## 6.9 Użyteczności

Wyjściowe wartości użyteczności, tj. w stanie bez CVD oparto o dane specyficzne dla Polski (publikacja Golicki 2015<sup>52</sup>) zróżnicowane ze względu na płeć i wiek. Wartości przyjęte w analizie zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 9. Wyjściowe wartości użyteczności w modelu.<sup>52</sup>

Grupa wiekowa	Kobiety	Mężczyźni	Źródło
45-54	0,891	0,916	Golicki 2015 <sup>52</sup>
55-64	0,87	0,852	Golicki 2015 <sup>52</sup>
64-75	0,802	0,831	Golicki 2015 <sup>52</sup>
75+	0,712	0,767	Golicki 2015 <sup>52</sup>

### 6.9.1 Użyteczności stanów zdrowia


 dopracowano na podstawie badania pilotażowego wśród 22 ankietowanych - Matza 2015<sup>53</sup>.

W badaniu tym opisano 6 stanów zdrowotnych dla następujących ostrych i przewlekłych zdarzeń sercowo-naczyniowych - udaru, ostrego zespołu wieńcowego (ang. *acute coronary syndrome*, 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

1-letnia metoda TTO została użyta do oszacowania ostrych stanów zdrowia, a 10-letnia metoda TTO - do przewlekłych. 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. Dla stanu przyjęto użyteczność jak dla ACS, a dla stanu inne ASCVD przyjęto użyteczność jak dla MI w kolejnych latach. W przypadku zdarzeń zakończonych zgonem użyteczność wynosi 0. Użyteczność zdarzenia nawracającego (złożony stan zdrowia) jest określona jako wartość najmniejsza z wchodzących w jej skład poszczególnych stanów zdrowotnych.

Łączna wartość QALY obliczana jest poprzez zastosowanie użyteczności specyficznych dla konkretnych stanów zdrowia do prawdopodobieństwa przebywania w każdym stanie w modelowanym horyzoncie analizy.

**Tabela 10. Użyteczności stanów z zdrowia przyjęte w modelu.**

Stan zdrowia	Rok pierwszy wystąpienia zdarzenia (ostre stany zdrowia)	Kolejne lata (przewlekłe stany zdrowia)	Źródło
MI	0,672	0,824	Matza 2015 <sup>53</sup> (jak dla ACS)
udar	0,327	0,524	Matza 2015 <sup>53</sup>
inne ASCVD	-	0,824	założenie (jak MI w kolejnych latach)
zgon z przyczyn CV	0		założenie

Dla stanów złożonych przyjęto konserwatywnie wartość najmniejszą spośród składowych, odpowiednio: po IS + po MI jak po IS, inne ASCVD i po MI jak po MI, inne ASCVD i po IS jak po IS, inne ASCVD, po IS i po MI jak po IS.

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 (patrz Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących

użyteczności stanów zdrowia) oraz wartości użyteczności użyte w modelu złożonym dla leku alirokumab w ramach zlecenia nr 148/2017<sup>65</sup> – patrz tabela poniżej.

**Tabela 11. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu w ramach analizy wrażliwości – rok pierwszy w wystąpieniu zdarzenia / kolejne lata.**

Stan zdrowia*	Analiza podstawowa (Matza 2015)	Analiza wrażliwości (Ara 2008/Ara 2008b)	Analiza wrażliwości (Zlecenie 148/2017)
MI	0,672/0,824	0,76/0,80	0,615/0,742**
udar	0,327/0,524	0,63/0,63	0,626/0,668***

\* inne ASCVD jak MI w kolejnych latach, zgon z przyczyn CV0 (założenie); \*\* zawał mięśnia sercowego (< 1 rok), historia tylko zawału mięśnia sercowego/Brak zdarzeń (< 1 rok), historia tylko zawału mięśnia sercowego; \*\*\* udar mózgu (< 1 rok), historia tylko udaru mózgu/Brak zdarzeń (< 1 rok), historia tylko udaru mózgu.

## 6.10 Parametry kosztowe

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

- koszty terapii (leków i ich podania oraz monitorowania) – patrz rozdz. 6.10.1;
- koszty stanów zdrowia i procedur uwzględnionych w modelu – patrz rozdz. 6.10.2.

Oszacowane koszty podane są w PLN i są aktualne na 16 października 2018 r., w tym uwzględniają Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r.<sup>60</sup>

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

W analizie pominięto koszty standardowego monitorowania chorych terapią podstawową (intensywne leczenie statynami i ezetymibem) przyjmując, że zostały one już uwzględnione w kosztach rocznych stanów zdrowia. Ze względu na wnioskowane finansowanie EVO w ramach programu lekowego dodano koszty monitorowania w programie lekowym dla ewolokumabu.

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

---

## 6.10.1 Koszty terapii uwzględnione w modelu

### 6.10.1.1 Ewolokumab

#### 6.10.1.1.1 Koszt leku

Ewolokumab nie jest obecnie refundowany. Wnioskowane jest finansowanie ewolokumabu w ramach programu lekowego (odpłatność 0 PLN dla pacjenta w ramach programu lekowego zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r.<sup>54</sup>).

Wniosek dotyczy 2 preparatów - zawierających 1 wstrzykiwacz po 140 mg lub 2 wstrzykiwacze po 140 mg substancji czynnej.

[REDACTED]

Liczbę podań ewolokumabu w roku określono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego<sup>55</sup>. W analizie przyjęto podawanie 140 mg ewolokumabu raz na 2 tygodnie. Liczbę opakowań 140 mg 1 wstrzykiwacz oszacowano zatem na 26,09 rocznie, natomiast liczbę opakowań 140 mg 2 wstrzykiwacze - na 13,04 rocznie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

#### 6.10.1.1.2 Koszt podania

Zgodnie z ChPL ewolokumab we wstrzyknięciach podskórnych przeznaczony jest do samodzielnego wstrzykiwania przez pacjenta po odpowiednim przeszkoleniu,<sup>55</sup> w związku z czym przyjęto, że ewolokumab będzie wydawany choremu do domu w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu (załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 98/2018/DGL)<sup>56</sup>. Koszt jednej wizyty wynosi **108,16 PLN**.

Przyjęto, że na jednej wizycie lekarz wydaje receptę na 8 opakowań 140 mg 1 wstrzykiwacz lub 4 opakowania 140 mg 2 wstrzykiwacze (112 dni stosowania, maksymalnie recepta może być wydana na 120 dni stosowania leku<sup>57</sup>). Liczbę wizyt w roku przyjęto zatem na 3,26.

Roczny koszt wizyt związanych z wydaniem ewolokumabu u 1 chorego będzie wynosił **352,73 PLN**.

**Tab. 1. Koszt podania ewolokumabu.**

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



Źródło: załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

**Tabela 15. Koszt podania ewolokumabu uwzględniony w modelu.**

Koszt 1 wizyty z perspektywy NFZ/perspektywy wspólnej (NFZ i chorego), PLN	Liczba wizyt w ciągu roku	Koszt roczny z perspektywy NFZ/wspólnej (NFZ i chorego), PLN/rok
108,16	3,26	352,73

#### 6.10.1.1.3 Koszt monitorowania

Zgodnie ze Stanowiskiem ekspertów wspartym przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w świetle obecnej wiedzy u niemal wszystkich pacjentów leczenie statyną powinno być bezterminowe i wymaga regularnego monitorowania lipidogramu oraz czynności wątroby, zwykle co 6 miesięcy i/lub po każdej zmianie dawki.<sup>58</sup>

Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi hipercholesterolemii rodzinnej wg Międzynarodowej Fundacji FH (rodzinna hipercholesterolemia, ang. *familial hypercholesterolemia*) z 2014 roku wszyscy pacjenci stosujący statyny powinni mieć monitorowany poziom aminotransferaz wątrobowych. Poziom kinazy kreatynowej powinien być zmierzony, gdy występują objawy mięśniowo-szkieletowe. Należy monitorować stężenie glukozy u chorych na cukrzycę.<sup>59</sup>

Założono, że stosowanie ewolokumabu nie będzie wymagało dodatkowego monitorowania, z uwagi na szczegółowe monitorowanie chorych leczonych statynami.

Koszt monitorowania leczenia przyjęto konserwatywnie na poziomie najniższego kosztu związanego z monitorowaniem chorych w ramach programów lekowych. Koszt diagnostyki w programach lekowych przyjęto zgodnie załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia<sup>56</sup>.

Roczny koszt monitorowania leczenia ewolokumabem będzie wynosił **195,00 PLN**.

**Tab. 2. Koszt podania ewolokumabu.**

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt z perspektywy NFZ, PLN	Koszt z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego), PLN
świadczenia z najtańszą diagnostyką	195,00	195,00	195,00

Źródło: załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

#### 6.10.1.1.4 Koszty łączne terapii ewolokumabem

W poniższej tabeli zebrano koszty łączne leczenie ewolokumabem w ciągu roku uwzględnione w modelu. Roczny koszt łączny terapii ewolokumabem oszacowano na [redacted] (koszty terapii EVO są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta ze względu na brak dopłat pacjenta).

**Tabela 16. Koszt roczny terapii ewolokumabem, PLN/rok.\***

	Koszt podania/wydania leku	Koszt monitorowania		
[redacted]	352,73	195,00	[redacted]	[redacted]

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

#### 6.10.1.2 Statyny i ezetymib

Koszty statyn i ezetymibu oszacowano w oparciu o średnią ważoną kosztu dawki dobowej preparatów obecnie refundowanych (tj. znajdujących się w obowiązującym Obwieszczeniu MZ z dnia 29 sierpnia 2018 r.<sup>60</sup>) udziałem poszczególnych preparatów w rynku według danych sprzedażowych NFZ za ostatni miesiąc, dla którego dostępne były dane na dzień dokonywania obliczeń (lipiec 2018)<sup>61</sup>.

W ramach perspektywy NFZ oszacowano realne koszty, jakie ponosi NFZ, w oparciu o całkowite kwoty refundacji i liczbę sprzedanych opakowań w komunikatach DGL. Koszty te są wyższe niż w przypadku szacowania ich w oparciu o Obwieszczenie MZ, co najprawdopodobniej wynika z obecności statyn oraz ezetymibu na wykazie leków „75+”<sup>60</sup> i prawa do darmowych leków przysługujących m.in. kombatanom<sup>62</sup>.

Refundowane preparaty skojarzone ezetymibu ze statynami uwzględniono w szacowaniu kosztów terapii dziennej ezetymibem (koszty terapii dziennej dla preparatów skojarzonych są na poziomie terapii dziennej preparatem zawierającym tylko ezetymib). W związku z tym, że część chorych będzie leczona preparatami skojarzonymi ezetymibu i statyn, ostateczny koszt roczny statyn uwzględniony w modelu jest pomniejszony o odsetek tych chorych.

Do intensywnej terapii statynami zgodnie z wytycznymi *the American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* należą:<sup>63</sup>

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

Zalecana dawka to jedna tabletką 10 mg raz na dobę.<sup>64</sup>

Koszt terapii rocznej uwzględniony w modelu wyniósł (patrz tabela poniżej):

- dla statyn 151,06 PLN z perspektywy NFZ i 276,01 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta;
- dla ezetymibu 280,16 PLN z perspektywy NFZ i 1 202,36 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Statyny i ezetymib przyjmowane są doustnie, w związku z czym brak jest kosztów podania tych leków. Założono brak dodatkowych kosztów monitorowania dla leczenia statynami i ezetymibem oraz kosztów związanych z przepisywaniem tych leków przyjmując, że zostały one już uwzględnione w kosztach rocznych stanów zdrowia. W analizie pominięto również koszty standardowego monitorowania chorych terapią podstawową (intensywne leczenie statynami i ezetymibem) przyjmując, że zostały one już uwzględnione w kosztach rocznych stanów zdrowia. Terapie te nie są finansowane w ramach programu lekowego, w związku z czym nie generują dodatkowych kosztów.

W związku z możliwymi niewielkimi wahaniami ceny średniej w wyniku zmian struktury sprzedaży i limitów/cen jednostkowych leków w ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ odchylenia kosztów statyn i ezetymibu o  $\pm 5\%$  (założenie arbitralne).

**Tabela 17. Koszty roczne statyn i ezetymibu uwzględnione w modelu.**

Intensywna terapia statynami	Koszt dobowy, PLN/d		Źródło	Koszt roczny, PLN/rok	
	Koszt NFZ	Koszt NFZ+pacjenta		Koszt NFZ - BC (SA min/SA max)	Koszt NFZ+pacjenta
atorwastatyna 40 mg/d, atorwastatyna 80 mg/d, rozuwastatyna 20 mg/d, rozuwastatyna 40 mg/d (wg wytycznych ACC/AHA <sup>63</sup> )	0,42	0,77	Obwieszczenie MZ <sup>60</sup> (preparaty i koszt z perspektywy wspólnej) i komunikat DGL (koszt NFZ i udział poszczególnych preparatów) <sup>61</sup>	151,06* (143,50/ 158,61)	276,01*
ezetymib 10 mg/d (ChPL <sup>64</sup> )	0,77	3,29		280,16 (266,15/ 294,16)	1 202,36

\* koszt roczny statyn pomniejszony o 2% chorych, którzy dostają już statyny w preparatach skojarzonych ezetymibu i statyn.

### 6.10.2 Koszty stanów i procedur

W poniższej tabeli przedstawiono koszty stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu. Koszty przyjęto w oparciu o koszty stanów zdrowotnych oszacowanych w analizie ekonomicznej dla alirokumabu (Praluent®) w leczeniu heterozygotycznej postaci

hipercholesterolemii rodzinnej przedstawionej AOTMiT w ramach zlecenia 148/2017<sup>65</sup> — nie zgłoszono uwag do metodyki szacowania tych kosztów. W przypadku stanu inne ASCVD, który jest stanem złożonym i brak dla niego wartości we wspomnianej analizie ekonomicznej, przyjęto wartość mniejszą spośród wartości przyjętych dla MI i IS. Wartość ta jest zbliżona do wartości oszacowanej w analizie ekonomicznej dla alirokumabu dla dusznicy bolesnej, która stanowi jedną ze składowych stanu zdefiniowanego w niniejszej analizie jako inne ASCVD. Dla stanów złożonych przyjęto konserwatywnie wartość największą spośród składowych.

**Tabela 18. Koszty roczne leczenia stanów zdrowia i procedur uwzględnione w modelu, PLN/rok.\***

Stany zdrowia/procedura	Perspektywa NFZ		Perspektywa łączna NFZ i pacjenta	
	Koszt w 1. roku (koszt zdarzenia + koszt w 1. roku po zdarzeniu)	Koszt w kolejnych latach	Koszt w 1. roku (koszt zdarzenia + koszt w 1. roku po zdarzeniu)	Koszt w kolejnych latach
MI	<b>14 514,84</b> <b>(10 897,12+3 617,72)</b>	<b>3 541,79</b>	<b>14 568,17</b> <b>(10 897,12+3 671,05)</b>	<b>3 595,12</b>
IS	<b>16 302,57</b> <b>(7 400,26+8 902,31)</b>	<b>432,38</b>	<b>16 314,71</b> <b>(7 400,26+8 914,45)</b>	<b>444,52</b>
inne ASCVD	-	<b>432,38*</b>	-	<b>444,52*</b>
zgon z przyczyn CV	<b>4 026,49</b>	-	<b>4 026,49</b>	-
rewaskularyzacja	<b>20 883,56</b>	-	<b>20 883,56</b>	-

\* założono jak dla po IS (tj. koszt w kolejnych latach następujących po roku, w którym wystąpił udar); Dla stanów złożonych przyjęto konserwatywnie wartość największą spośród składowych, odpowiednio: po IS + po MI jak po MI, inne ASCVD i po MI jak po MI, inne ASCVD i po IS jak po IS, inne ASCVD, po IS i po MI jak po MI.

Źródło: analiza ekonomiczna dla alirokumabu (Praluent®) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej (zlecenie 148/2017<sup>65</sup>).

### 6.10.3 Koszty aferezy

Koszt średni zabiegu aferezy oszacowano w oparciu o koszty jednostkowe hospitalizacji związanej z LDL-aferezą (wg katalogu produktów odrębnych) i LDL-aferezy (wg katalogu produktów do sumowania) określone na podstawie załączników 2 i 3 do Zarządzenia Nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 sierpnia 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne, ważne udziałem hospitalizacji związanej z LDL-aferezą i LDL-aferezy na podstawie danych NFZ (Statystyka JGP - dane za lata 2016 i 2017<sup>iii</sup>) - patrz poniższa tabela.<sup>66,67</sup>

<sup>iii</sup> Brak danych w podziale na obydwie rozpatrywane kategorie we wcześniejszych latach.

**Tabela 19. Koszt jedno stkowy LDL - aferezy.**

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa <sup>66</sup>	Koszt z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i chorego), PLN	Udział <sup>67</sup>
5.52.01.0001466	Hospitalizacja związana z LDL-aferezą	5 841	5 841,00	73%
5.53.01.0001466	LDL-afereza	5 624,32	5 624,32	27%
<b>Koszt średni</b>			<b>5 783,22</b>	

Częstość zabiegów LDL-aferezy u 1 chorego na rok oszacowano na 10,65 na rok na podstawie liczby zabiegów i liczby chorych poddanych zabiegom w 2017 r. (tj. dla najbardziej aktualnych danych) wg danych NFZ (Statystyka JGP<sup>67</sup>).

Roczny koszt zabiegów LDL-aferezy u 1 chorego z perspektywy NFZ będzie wynosił **61 574,27 PLN**.

**Tabela 20. Koszt roczny LDL - aferezy uwzględniony w modelu**

Koszt 1 zabiegu LDL aferezy	Częstość zabiegów w roku	Koszt roczny
5 783,22* (Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ i Statystyka JGP) <sup>66,67</sup>	10,65 (na podstawie liczby zabiegów i liczby chorych stosujących LDL-aferezę w 2017 r. wg danych NFZ <sup>67</sup> )	<b>61 574,27*</b>

\* koszty takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (ze względu na brak dopłat pacjenta).

Zgodnie z danymi NFZ zabieg aferezy LDL stosowany był jedynie u 34 chorych w 2017 r.<sup>67</sup> Biorąc pod uwagę liczebność populacji docelowej dla analizowanego problemu decyzyjnego oszacowaną w analizie wpływu na budżet<sup>68</sup>, tj. [REDACTED] chorych, odsetek chorych z wykonywanymi w praktyce zabiegami LDL-aferezy wynosi jedynie [REDACTED] (liczbę chorych poddawanych LDL-aferezie w kolejnych latach analizy przyjęto na stałym poziomie odpowiadającym liczbie chorych w 2017 roku).

**Tabela 21. Odsetek chorych, u których będą wykonywane zabiegi aferezy w ciągu roku.**

Liczba chorych, u których wykonano zabieg aferezy	Liczba chorych kwalifikujących się do zabiegu aferezy	Odsetek chorych, u których będą wykonywane zabiegi aferezy w ciągu roku
34 (Statystyka JGP <sup>67</sup> - dane najnowsze, tj. na 2017 r.)	[REDACTED] (patrz oszacowanie liczebności docelowej w BIA <sup>69</sup> )	[REDACTED]

W przypadku ramienia ewolokumabu założono, że jego stosowanie jest związane z redukcją zabiegów LDL-aferezy w związku z obniżaniem stężenia LDL-cholesterolu. Po

uwzględnieniu wyników opublikowanej metaanalizy sieciowej Toth 2017, w analizie przyjęto konserwatywne założenie o co najmniej porównywalnej skuteczności ewolokumabu i alirokumabu.<sup>69</sup> W badaniu ODDYSEY ESCAPE wykazano, że stosowanie alirokumabu związane jest z 75% redukcją częstości wykonywania zabiegów aferezy w porównaniu do stosowania placebo w populacji chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (w tygodniach 7-18; 50% redukcja częstości wykonywania zabiegów aferezy w tygodniach 15-18).<sup>70</sup> Z uwagi na zbliżoną lub większą skuteczność ewolokumabu w porównaniu z alirokumabem (Toth 2017), w analizie przyjęto 75% redukcję częstości wykonywania LDL-aferezy u chorych leczonych ewolokumabem. Przyjęte w analizie wartości potwierdzają wyniki randomizowanego badania klinicznego dla ewolokumabu dostępne w postaci abstraktu konferencyjnego. W badaniu 39 chorych z hipercholesterolemią randomizowano do grup ewolokumabu (N=19) i aferezy (N=20). Faza randomizowana badania trwała 4 tygodnie. W badaniu wykazano, że stosowanie ewolokumabu związane jest z 74% redukcją częstości aferezy.<sup>71</sup>

W związku z powyższym w ramieniu komparatora założono, że [REDAKTED] chorych ma wykonywanych 11,32 zabiegów na rok, podczas gdy w ramieniu EVO przyjęto redukcję zabiegów LDL-aferezy o 75% — ze względu na budowę modelu redukcję tę przypisano do odsetka chorych a nie do liczby zabiegów na rok, co nie ma żadnego wpływu na obliczenia. Przyjęte w modelu wartości przedstawiono w poniższej tabeli. Przyjęcie wpływu EVO na zmniejszenie częstości zabiegów aferezy przekłada się w modelu na oszczędności w kosztach tych zabiegów w ramieniu EVO — w ramach analizy wrażliwości założono brak dodatkowych korzyści dla EVO wynikających ze zmniejszenia częstości zabiegów aferezy poprzez wyzerowanie kosztu aferezy w modelu.

**Tabela 22. Parametry w modelu dotyczące procedury aferezy.**

Koszt roczny aferezy, PLN	Odsetek aferez w ramieniu komparatora	Odsetek aferez w ramieniu EVO
66 095,53 (perspektywa NFZ oraz wspólna NFZ i pacjenta) w BC/0 w SA	[REDAKTED]	[REDAKTED] w związku z 75% redukcją częstości zabiegów z badania ODDYSEY ESCAPE <sup>70</sup> )

## 6.11 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.<sup>74</sup>

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

## 6.12 Walidacja modelu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, „w ramach analizy ekonomicznej konieczne jest przeprowadzenie systematycznego przeglądu literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii medycznej stosowanej **we wskazaniu będącym przedmiotem analizy.**”

Walidację modelu przeprowadzono na kilka sposobów opisanych poniżej. Co więcej, pierwotna wersja modelu została zwalidowana we wcześniejszej ocenie przez AOTMiT. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych dla ewolokumabu (w celu porównania z niniejszym modelem - walidacja konwergencji) i badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - patrz Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych i Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia. Walidację zewnętrzną dla pierwotnej wersji modelu przeprowadzono dla porównania z wynikami CTTC.

### Trafność fasadowa - (ang. *face validity*)

[Redacted text block]

Analizy kosztów-efektywności wykorzystujące podstawową wersję modelu, na którym opiera się ta adaptacja, zostały poddane ocenie w ramach kwalifikacji do publikacji w czasopiśmie i zostały zastosowane globalnie przez agencje HTA.<sup>72,73</sup>

### Walidacja wewnętrzna (ang. *internal validity*)

Model został poddany systematycznej analizie obliczeń i dokładności kodowania VBA przez (i) ekspertów od modelowania w ramach firmy Amgen, innych niż twórcy modelu, oraz (ii) zewnętrznego konsultanta. Przeprowadzono analizę weryfikacyjną dla wartości ekstremalnych i funkcji śledzących w modelu. Przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Komentarze i zidentyfikowane błędy zostały uwzględnione w ostatecznej wersji modelu. Ponadto w

ramach analiz wrażliwości (patrz rozdz. 6.13) zbadano, w jaki sposób zmieniają się wyniki w wyniku zmiany różnych parametrów wejściowych.

#### Walidacja krzyżowa (ang. *cross-validation*)

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

Ponadto założenia modelu zostały pozytywnie zweryfikowane przez analityków AOMTiT w 2015 w trakcie oceny leku w szerszej populacji docelowej.<sup>87</sup>

### **6.13 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.<sup>74,75</sup>

Stabilność wyników scenariuszy analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe deterministyczne analizy wrażliwości (ang. *deterministic sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 6.13.1), i probabilistyczną analizę (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu wspólnej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 6.13.2).

#### **6.13.1 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 leków i użyteczności stanów zdrowia.

Wszystkie badane scenariusze analizy wrażliwości patrz Tabela 23; opis przedstawiono w odpowiednich rozdziałach dotyczących zmienianych parametrów.



**Tabela 23. 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
SA 1 perspektywa wspólna	NFZ (patrz rozdz. 3)	łącznie NFZ i pacjenta (patrz rozdz. 3)
SA 2 brak dyskontowania	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (wytyczne AOTMIT, patrz rozdz. 6.1.1)	alternatywnie w oparciu o wytyczne AOTMIT: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (patrz rozdz. 6.1.1)
SA 3 skuteczność EVO i komparatora	FOURIER i RUTHERFORD-2 wartość średnia względna (tj. vs komparator; 59%, patrz rozdz. 6.7.1)	RUTHERFORD-2 wartości średnie bezwzględne, tj. 61,3% dla EVO i 2% dla komparatora (patrz rozdz. 6.7.1)
SA 4 alternatywny wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na występowanie zdarzeń CV	wg CTCC 2010 <sup>44</sup> (patrz rozdz. 6.7.2)	wg CTCC 2012 <sup>49</sup> /2015 <sup>50</sup> (patrz rozdz. 6.7.2)
SA 5 alternatywne użyteczności stanów zdrowia wg Ara 2008/Ara 2008b	wartości użyteczności przyjęto w oparciu o wyniki badania Matza 2015 <sup>55</sup> (patrz rozdz. 6.9.1)	przyjęcie alternatywnego zestawu wrażliwości w oparciu o publikacje Ara 2008/Ara 2008b (patrz rozdz. 6.9.1)
SA 6 alternatywne użyteczności stanów zdrowia wg Zlecenia nr 148/2017	wartości użyteczności przyjęto w oparciu o wyniki badania Matza 2015 <sup>55</sup> (patrz rozdz. 6.9.1)	przyjęcie alternatywnego zestawu wrażliwości w oparciu o Zlecenie nr 148/2017 <sup>65</sup> (patrz rozdz. 6.9.1)
SA 7 brak kosztu aferezy	61 574,27 PLN (metodyka oszacowania kosztu patrz rozdz. 6.10.3)	0 PLN - założenie braku dodatkowych korzyści dla EVO w odniesieniu do zabiegów aferezy (patrz rozdz. 6.10.3)
SA 8 odchylenie kosztu statyn i ezetymibu o +5%	statyny 151,06 PLN, ezetymib 280,16 PLN (Obwieszczenie MZ <sup>60</sup> i komunikat DGL <sup>61</sup> ; metodyka oszacowania kosztu patrz rozdz. 6.10.1.2)	podwyższenie oszacowanego (patrz rozdz. 6.10.1.2) kosztu średniego o 5% (tj. do wartości 158,61 PLN dla statyn i 294,16 PLN dla EZE) - założenie w związku z możliwymi niewielkimi wahaniami ceny średniej w wyniku zmian struktury sprzedaży i limitów /cen jednostkowych leków
SA 9 odchylenie kosztu statyn i ezetymibu o -5%	statyny 151,06 PLN, ezetymib 280,16 PLN (Obwieszczenie MZ <sup>60</sup> i komunikat DGL <sup>61</sup> ; metodyka oszacowania kosztu patrz rozdz. 6.10.1.2)	obniżenie oszacowanego (patrz rozdz. 6.10.1.2) kosztu średniego o 5% (tj. do wartości 143,50 PLN dla statyn i 266,15 PLN dla EZE) - założenie w związku z możliwymi niewielkimi wahaniami ceny średniej w wyniku zmian struktury sprzedaży i limitów /cen jednostkowych leków

### 6.13.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (tj. przeprowadzono 1 000 symulacji Monte-Carlo z parametrami modelu wybranymi losowo z ich rozkładów) dla analizy podstawowej [REDACTED] z perspektywy NFZ.

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

Wyniki analizy przedstawiono w postaci graficznej za pomocą:

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

Wykorzystane rozkłady, zgodnie z zalecanymi w publikacji Briggs 2006<sup>76</sup>, 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 24. Rozkłady przyjęte w probabilistycznej analizie wrażliwości.**

Parametry	Rozkład
koszty stanów zdrowotnych	[REDACTED]
wartości użyteczności	[REDACTED]
względna redukcja stężenia cholesterolu LDL	[REDACTED]
wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na występowanie zdarzeń CV	[REDACTED]
ryzyko wyjściowe zdarzeń CV	[REDACTED]

### 6.14 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,<sup>75</sup> 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. **134 514 PLN/QALY**.

## 7 Wyniki analizy

Poniżej przedstawiono wyniki opłacalności stosowania ewolokumabu jako terapii dodanej do ezetymibu i statyn w porównaniu z terapią skojarzoną ezetymibem i statynami u dorosłych chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i utrzymującym się stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl (pomimo diety i stosowania maksymalnych lub maksymalnych tolerowanych dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem) z perspektywy NFZ dla analizy podstawowej (oraz dodatkowo analizy probabilistycznej) i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (w tym perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta). Przeprowadzono również analizę progową dla analizowanych scenariuszy (tj. analizy podstawowej i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości). Wyniki przedstawiono dla analizy

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 - ICUR;
- inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności - ICER.

### Wyniki kliniczne - zdarzenia sercowo-naczyniowe

Stosowanie ewolokumabu jako terapii dodanej do ezetymibu i statyn w porównaniu z terapią ezetymibem i statynami u dorosłych chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i utrzymującym się stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl (pomimo diety i stosowania maksymalnych lub maksymalnych tolerowanych dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem) związane było

- patrz tabela poniżej.

W analizowanej populacji chorych z HeFH i stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl leczenie ewolokumabem w skojarzeniu z ezetymibem i statynami w porównaniu z leczeniem ezetymibem i statynami

- patrz tabela poniżej.

**Tabela 25. Odstęki zdarzeń\*: EVO+EZE+STA vs EZE+STA.**

Kategoria	EVO+EZE+STA	EZE+STA	EVO+EZE+STA vs EZE+STA
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* wartości niezdyskontowane.

[REDACTED]

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy NFZ, [REDACTED], dotyczące porównania ewolokumabu jako terapii dodanej do ezetymibu i statyn z terapią ezetymibem i statynami u dorosłych chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i utrzymującym się stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl (pomimo diety i stosowania maksymalnych lub maksymalnych tolerowanych dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy.

[REDACTED]

[REDACTED]

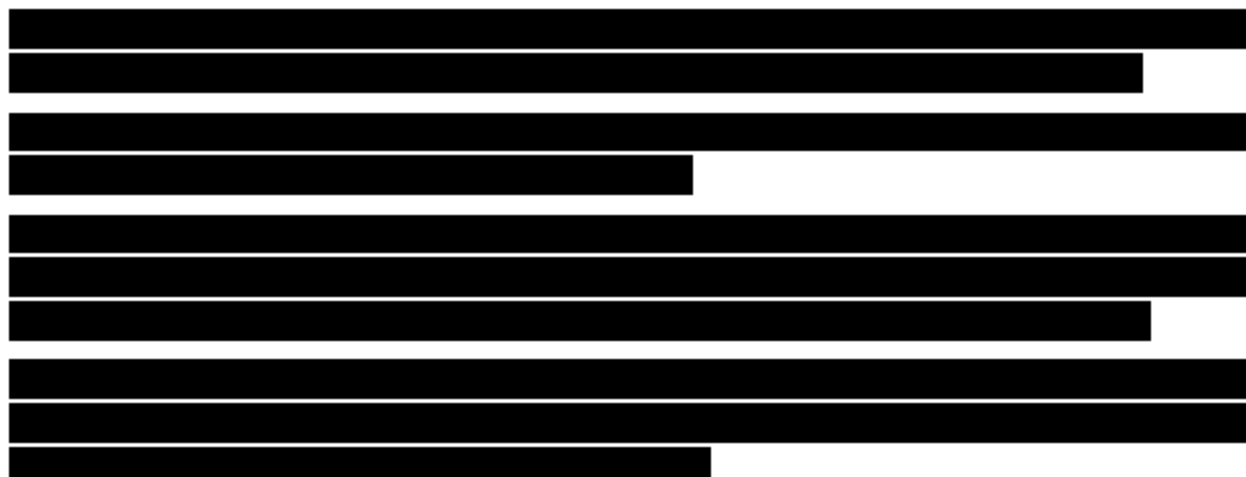
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



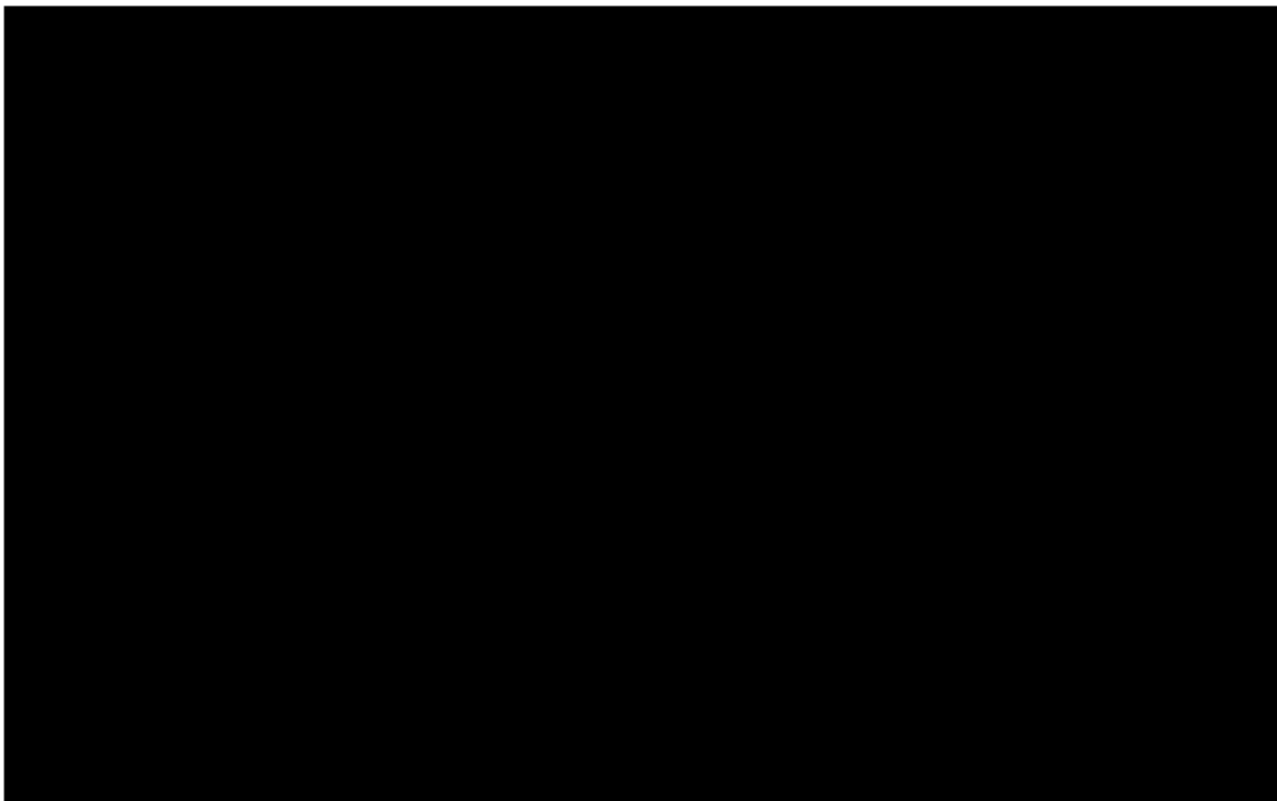
#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

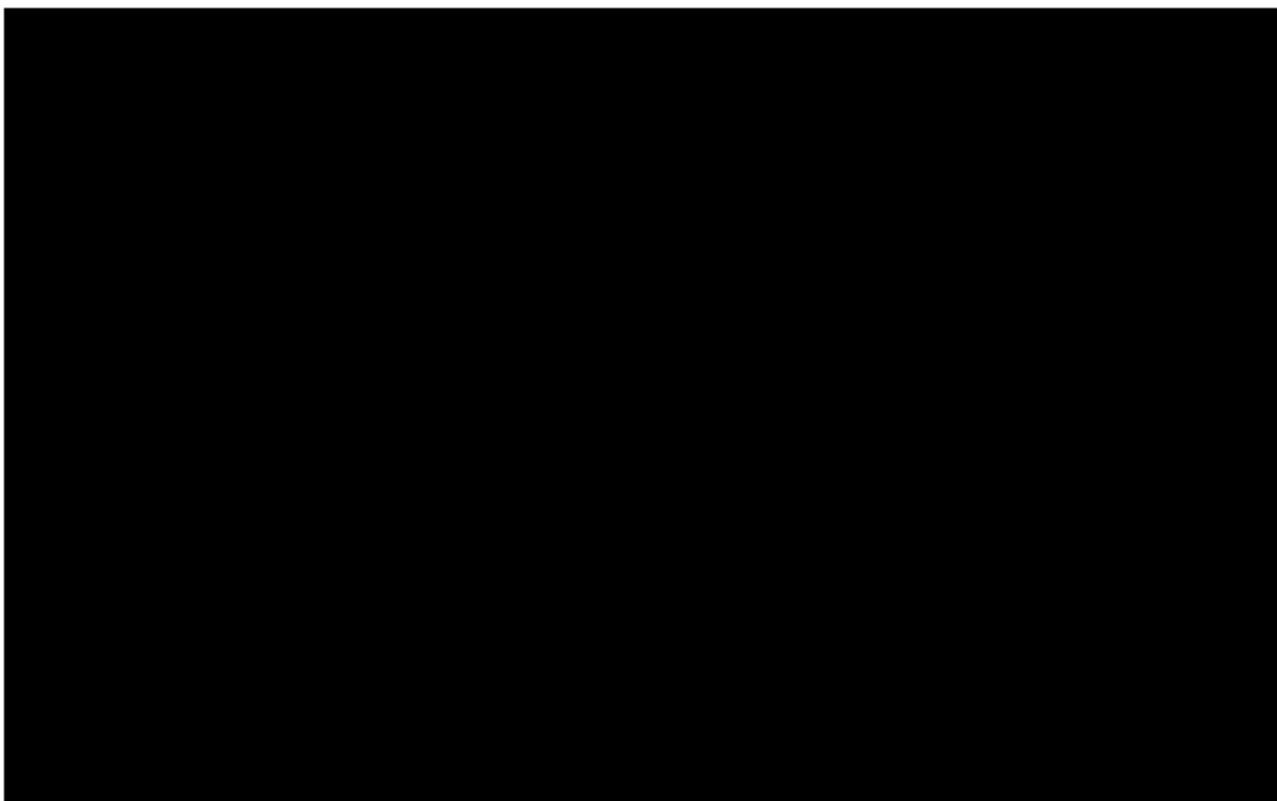
[redacted] stosowania ewolokumabu jako terapii dodanej do ezetymibu i statyn w porównaniu z terapią ezetymibem i statynami u dorosłych chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i utrzymującym się stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl (pomimo diety i stosowania maksymalnych lub maksymalnych tolerowanych dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem).

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 3. Wykres typu *scatter plot*: EVO+EZE+STA vs EZE+STA - [REDACTED] z perspektywy NFZ.



Rysunek 4. Krzywa akceptowalności: EVO+EZE+STA vs EZE+STA - [REDACTED] z perspektywy NFZ.



### 7.1.1 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. 6.13.1.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 28. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: EVO+EZE+STA vs EZE+STA - [redacted] z perspektywy NFZ.**

Scenariusz	Ewolokumab + statyny			Statyny			Ewolokumab + statyny vs statyny				
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	$\Delta$ kosztów, PLN	$\Delta$ LYG	$\Delta$ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
BC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



### 7.1.2 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie ewolokumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **134 514 PLN/QALY** (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca). Wyniki dla analizy podstawowej opisano poniżej.

Dla ewolokumabu jako terapii dodanej do ezetymibu i statyn z terapią ezetymibem i statynami u dorosłych chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i utrzymującym się stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl (pomimo diety i stosowania maksymalnych lub maksymalnych tolerowanych dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy,

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

**Tabela 29. Wyniki analizy progowej: EVO+EZE+STA vs EZE+STA - [REDACTED] z perspektywy NFZ.**

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, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* 1 wstrzykiwacz 140 mg; \*\* 2 wstrzykiwacze 140 mg.

[REDACTED]

Poniżej, w formie tabelarycznej i graficznej, zestawiono wyniki z perspektywy NFZ, [REDACTED] dotyczące porównania ew olokumabu jako terapii dodanej do ezetymibu i statyn z terapią ezetymibem i statynami u dorosłych chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i utrzymującym się stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl (pomimo diety i stosowania maksymalnych lub maksymalnych tolerowanych dawek statyn w połączeniu z ezetymibem), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



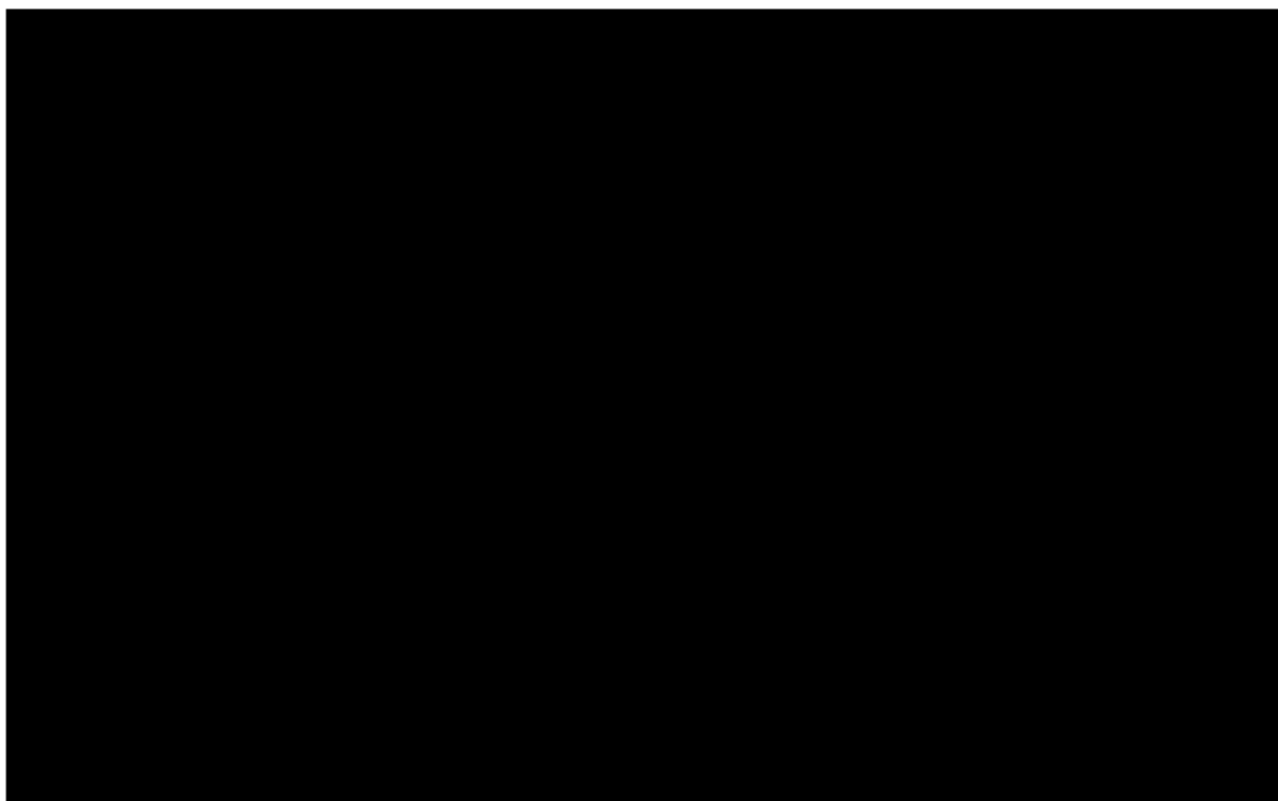
#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

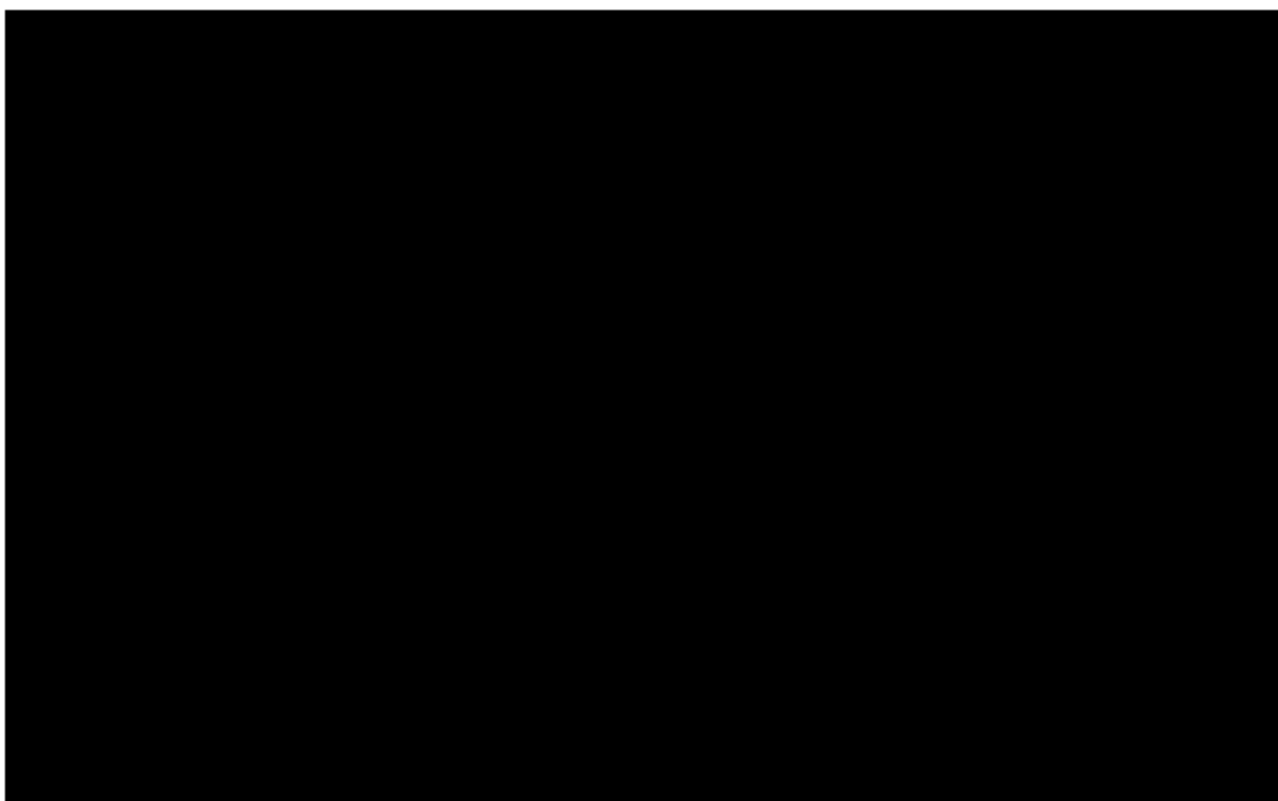
stosowania ewolokumabu jako terapii dodanej do ezetymibu i statyn w porównaniu z terapią ezetymibem i statynami u dorosłych chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i utrzymującym się stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl (pomimo diety i stosowania maksymalnych lub maksymalnych tolerowanych dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem).

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 6. Wykres typu *scatter plot*: EVO+EZE+STA vs EZE+STA - [redacted] z perspektywy NFZ.



Rysunek 7. Krzywa akceptowalności: EVO+EZE+STA vs EZE+STA - [redacted] z perspektywy NFZ.



### 7.2.1 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. 6.13.1.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

**Tabela 32. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: EVO+EZE+STA vs EZE+STA - z perspektywy NFZ.**

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
BC											
SA 1											
SA 2											
SA 3											
SA 4											
SA 5											
SA 6											
SA 7											
SA 8											
SA 9											

### 7.2.2 Analiza progowa

Wyniki analizy progowej są takie same jak w przypadku [REDACTED] - patrz rozdz. 7.1.2.

### 7.3 Porównanie dodatkowe w populacji chorych leczonych LDL-aferezą

Pomimo iż afereza nie stanowi terapii, która zostanie głównie zastąpiona przez ewolokumab (patrz rozdz. 1), zdecydowano się na przedstawienie dodatkowo (jako analizy wrażliwości) wyników analizy w populacji chorych stosujących LDL-aferezę, analogicznie jak w przypadku Zlecenia MZ nr 148/2017 dla alirokumabu.<sup>65</sup> W modelu w celu wykonania tej analizy zmieniono odsetek chorych, u których będą wykonywane zabiegi aferezy w ciągu roku na [REDACTED] w związku z czym odsetki aferez w ramieniu komparatora (statyny + ezetymib) i interwencji (ewolokumabu + statyny + ezetymib) wyniosły odpowiednio [REDACTED] - patrz rozdz. 6.10.3. Koszt roczny aferezy uwzględniający częstość jej wykonywania w roku pozostał bez zmian (tj. na poziomie 66 095,53 PLN; również wszystkie pozostałe parametry przyjęte w analizie pozostały bez zmian). Parametry przyjęte w modelu dotyczące procedury aferezy zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 33. Parametry w modelu dotyczące procedury aferezy w przypadku porównaniu do datkowego w populacji chorych stosujących LDL-aferezę.**

Koszt roczny aferezy, PLN	Odsetek aferez w ramieniu komparatora	Odsetek aferez w ramieniu EVO
66 095,53 (perspektywa NFZ oraz wspólna NFZ i pacjenta)	[REDACTED]	[REDACTED] w związku z 75% redukcją częstości zabiegów z badania ODDYSEY ESCAPE <sup>70</sup> )

W kolejnych rozdziałach zestawiono wyniki z perspektywy NFZ, [REDACTED] dotyczące porównania ewolokumabu jako terapii dodanej do ezetymibu i statyn z terapią ezetymibem i statynami u dorosłych chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i utrzymującym się stężeniem LDL-C  $\geq 160$  mg/dl (pomimo diety i stosowania maksymalnych lub maksymalnych tolerowanych dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem), leczonych zabiegami LDL-aferezy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



---

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

\* cena zbytu netto za opak. zawierające 1 wstrzykiwacz/2 wstrzykiwacze, przy której ICUR byłby równy progowi opłacalności.

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

---

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

[Redacted text block]

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

\* cena zbytu netto za opak. zawierające 1 wstrzykiwacz/2 wstrzykiwacze, przy której ICUR byłby równy progowi opłacalności.

## 8 Ograniczenia i dyskusja

Choroby sercowo-naczyniowe 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.<sup>77</sup>

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania ewolokumabu (Repatha<sup>®</sup>, Amgen) jako terapii dodanej do ezetymibu i statyn w porównaniu z terapią ezetymibem i statynami w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego).

Ewolokumab w niniejszej analizie pozycjonowany jest jako 3 linia leczenia — dodawany jest do intensywnego leczenia statynami i ezetymibem, a komparator stanowi placebo zdefiniowane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia, tj. intensywne leczenie statynami i ezetymibem.

Wnioskowana populacja odpowiada kryteriom stosowania LDL-aferezy,<sup>6</sup> jednakże biorąc pod uwagę niewielki odsetek wykonywanych zabiegów w Polsce (patrz *Analiza wpływu na budżet*<sup>68</sup>), afereza nie stanowi terapii, która zostanie głównie zastąpiona przez ewolokumab. Ponadto, należy podkreślić, iż bardziej właściwym podejściem do aferezy jest analiza częstości jej wykonywania jako punktu końcowego a nie bezpośrednio jako komparatora. W taki też sposób była analizowana w niniejszej analizie ekonomicznej. Uwzględnienie LDL-aferezy jedynie jako komparatora podstawowego zostało ponadto podważone w Analizie weryfikacyjnej dla alirokumabu (Praluent<sup>®</sup>), zgodnie z którą „analiza wnioskodawcy zakłada nieograniczony dostęp do zabiegów LDL-aferezy (co 2 tygodnie), podczas gdy w praktyce – co podkreślają same analizy – LDL-afereza jest stosowana zupełnie wyjątkowo u niewielkiego odsetka pacjentów”.<sup>65</sup> W *Analizie klinicznej*<sup>14</sup> porównanie ewolokumabu z aferezą przedstawiono jako dodatkowa informacja dotycząca skuteczności leku.

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.”<sup>54</sup>

Odnalezione w ramach *Analizy klinicznej*<sup>14</sup> badania dowodzą wyższość ewolokumabu nad alternatywnymi technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w analizowanym wskazaniu, tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

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. Struktura modelu jest zbliżona do zaprezentowanej w dokumencie NICE oraz zweryfikowanej przez AOTMiT w ramach zlecenia nr 136/2015,<sup>B4,B7</sup> jednakże została zaktualizowana w celu uwzględnienia najnowszych dostępnych danych. 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),<sup>17</sup> oraz stany połączone w celu umożliwienia uwzględnienia w modelu nawrotu zdarzeń.

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych (kosztów terapii oraz kosztów stanów zdrowotnych i procedur) i porównywanych strategii terapeutycznych. Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym. Przyjęto odsetki przerywania terapii ewolokumabem w oparciu o badanie FOURIER. Mają one wpływ na koszty terapii, ale nie na skuteczność, ponieważ zmniejszenie procentowe stężenia cholesterolu LDL przyjęte w oparciu o badanie FOURIER oszacowane zostało dla populacji ITT, w związku z czym uwzględnia już chorych, którzy przegrali leczenie (założono, że nie zmienia się ona już poza horyzontem badania FOURIER).

Ze względu na brak specyficznych danych w odniesieniu do obniżenia stężenia cholesterolu LDL dotyczących zawężonej populacji chorych, konieczne było przyjęcie wyników z populacji ogólnej z badań klinicznych - wyniki skuteczności w postaci obniżenia stężenia LDL w odniesieniu do wartości początkowych przyjęto z badań klinicznych dotyczących analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*<sup>14</sup> (badania RUTHERFORD-2<sup>31</sup> i FOURIER<sup>30</sup> — w obu badaniach wszyscy chorzy otrzymywali statyny, w tym w większości statyny w wysokich dawkach oraz część chorych dostawała dodatkowo ezetymib, jednakże pomimo różnic w odsetkach tych leków w obu badaniach [szczegółowe odsetki patrz rozdz. 6.7.1] efekt w grupie kontrolnej i grupie interwencji był zbliżony, w związku z czym nie wydaje się, aby stosowanie statyn w wysokich dawkach i ezetymibu u wszystkich chorych wpłynęło na istotną zmianę wyników). Należy jednak podkreślić, że efekt leku jest niezależny od wyjściowego LDL. Dodatkowe liczne analizy, w tym predefiniowane analizy subpopulacji dla badań III fazy wykazały, że niezależnie od charakterystyki wyjściowej populacji (w tym ryzyka sercowo-naczyniowego i historii zdarzeń sercowo-naczyniowych) stosowanie

ewolokumabu wiąże się z wysoką i utrzymującą się na podobnym poziomie skutecznością w zakresie redukcji stężenia LDL-C, w porównaniu z ezetymibem i placebo<sup>15</sup> (patrz dyskusja w *Analizie klinicznej*<sup>14</sup>).

Dane te wraz z wynikami wcześniejszej *Analizy klinicznej*<sup>16</sup> dla ewolokumabu dla populacji z bardzo wysokim początkowym stężeniem LDL-C (stężenie początkowe LDL-C  $\geq 160$  mg/dl) oraz wynikami z nieopublikowanej analizy Wnioskodawcy (szczegółowe wyniki patrz dyskusja w *Analizie klinicznej*<sup>14</sup>) **pozwalają wnioskować o dużej stabilności i niezależności efektów hipolipemizujących ewolokumabu niezależnie od czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i początkowego stężenia LDL-C. Co więcej, należy podkreślić, że średnie stężenie LDL-C na początku badania RUTHERFORD-2 wynosiło w zależności od ramienia badania od 3,9 do 4,2 mmol/l, tj. było bardzo zbliżone do poziomu przyjętego w niniejszej analizie (tj.  $> 4,1$  mmol/l).**<sup>31</sup> W związku z przyjęciem w ramieniu ewolokumabu w modelu wartości względnej redukcji stężenia LDL cholesterolu, w ramieniu komparatora przyjęto wartość 0%. Założenie to wydaje się tym bardziej właściwe, biorąc pod uwagę, że efekt bezwzględny terapii podstawowej (tj. ramienia placebo) w obydwu badaniach jest bliski 0 (kilkuprocentowy). Należy zauważyć, że analizowane wskazanie dotyczy sytuacji braku wystarczającej skuteczności leczenia przy pomocy terapii podstawowej (ang. *backbone*), w związku z czym nie jest spodziewany dodatkowy wpływ terapii podstawowej na skuteczność leczenia. W ramach analizy wrażliwości skuteczność 61,30% dla EVO i 2% dla komparatora w oparciu o wyniki bezwzględne dla EVO i placebo w badaniu RUTHERFORD-2.

W modelu uwzględniono wpływ obniżenia stężenia LDL na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wg wyników metaanaliz *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* (CTTC) – w ramach analizy podstawowej w oparciu o CTTC 2010,<sup>44</sup> a w ramach analizy wrażliwości w oparciu o CTTC 2012/2015<sup>49,50</sup> (uzasadnienie wyboru CTTC 2010 patrz rozdz. 6.7.2). Wykorzystanie danych z CTTC 2010 w analizie podstawowej **jest zgodne z założeniami analizy ekonomicznej dla ewolokumabu złożonej do AOTMiT w 2015<sup>87</sup>, które zostały pozytywnie zweryfikowane przez analityków AOTMiT.**

Charakterystyki analizowanych populacji przyjęto w oparciu o dane wewnętrzne Wnioskodawcy na temat subpopulacji chorych z LDL  $\geq 160$  mg/dl z badania RUTHERFORD-2, **użyte we wcześniejszym modelu ekonomicznym przedstawionym w ramach zlecenia MZ nr 136/2015 i zweryfikowane pozytywnie przez AOTMiT<sup>87</sup>.**

Ryzyko wyjściowe zdarzeń sercowo-naczyniowych oszacowano w oparciu o metodologię przedstawioną w Villa 2017 – na podstawie równań ryzyka wg Framinghama i REACH, i skorygowano dla populacji HeFH oraz o czynniki ryzyka wg danych literaturowych.

Wyjściowe wartości użyteczności oparto o dane specyficzne dla Polski zróżnicowane ze względu na płeć i wiek (publikacja Golicki 2015<sup>52</sup>), a użyteczności stanów zdrowia przyjęto w oparciu publikację Matza 2015<sup>53</sup> (ze względu na brak dostępności odpowiednich polskich danych).

Umieralność z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe przyjęto w oparciu o ogólne tablice życia dla populacji Polski zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego. Przyjęte założenie jest założeniem konserwatywnym — zawyżenie liczby zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe związane jest ze zmniejszeniem „możliwości” wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, a w związku z tym z mniej widocznym pośrednim efektem leczniczym ewolokumabu. Umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych modelowano oddzielnie jako konsekwencję zdarzeń sercowo-naczyniowych przewidywanych w modelu.

W modelu nie uwzględniono częstości występowania i kosztów działań niepożądanych oraz jakości życia związanej ze zdrowiem w przypadku ich wystąpienia - 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. Należy jednak zauważyć, że ezetymib i statyny są lekami doustnymi, podawanymi codziennie, podczas gdy ewolokumab jest lekiem podawanym we wstrzyknięciach podskórnych - w postaci łatwej w użyciu - co 14 dni. Pomimo różnic w sposobie podania leków, w związku z różnicą w częstości podania ezetymibu/statyn i ewolokumabu założono, że podanie nie powoduje różnic w użyteczności pomiędzy lekami.

Koszty użyte w niniejszej analizie są aktualne na moment pisania analizy - koszty ezetymibu/statyn uwzględniają obwieszczenie MZ określające warunki refundacji leków obowiązujące na wrzesień-październik 2018 r. i dane sprzedażowe NFZ za ostatni miesiąc, dla którego dostępne były dane na dzień dokonywania obliczeń (lipiec 2018). Należy zwrócić uwagę, że w wyniku zmian Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz aktualizacji wykazu leków refundowanych (co 2 m-ce), a także aktualizacji danych sprzedażowych NFZ co miesiąc, koszty i wyceny technologii mogą się zmieniać. Jednakże koszty inne niż koszt nabycia ewolokumabu mają pomijalny wpływ na wyniki analizy. Co więcej, w związku z możliwymi niewielkimi wahaniami cen w wyniku zmian struktury sprzedaży i limitów/cen jednostkowych leków w ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ odchylenia kosztów statyn i ezetymibu o  $\pm 5\%$  (założenie arbitralne).

Liczbę stosowanych w ciągu roku opakowań ewolokumabu określono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego i założono że na jednej wizycie (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu) lekarz wydaje receptę na 8 opakowań 140 mg 1 wstrzykiwacz lub 4 opakowania 140 mg 2 wstrzykiwacze (112 dni stosowania). Założono również, że stosowanie ewolokumabu nie będzie wymagało dodatkowego (specyficznego) monitorowania. Koszt monitorowania leczenia przyjęto

konserwatywnie na poziomie najniższego kosztu związanego z monitorowaniem chorych w ramach programów lekowych. W analizie pominięto koszty standardowego monitorowania chorych terapią podstawową (intensywne leczenie statynami i ezetymibem) przyjmując, że zostały one już uwzględnione w kosztach rocznych stanów zdrowia.

Koszty stanów i rewaskularyzacji przyjęto w oparciu o koszty stanów zdrowotnych oszacowanych w analizie ekonomicznej dla alirokumabu (Praluent®, Zlecenie 148/2017) — nie zgłoszono uwag do metodyki szacowania tych kosztów.

Odsetek chorych, u których będą wykonywane zabiegi aferezy w ciągu roku oszacowano w oparciu o statystyki JGP (dane NFZ) i wielkość populacji oszacowaną w ramach analizy wpływu na budżet płatnika. Z uwagi na zbliżoną lub większą skuteczność ewolokumabu w porównaniu z alirokumabem i tzw. efekt klasy, przyjęto 75% redukcję częstości wykonywania LDL-aferezy u chorych leczonych ewolokumabem jak w badaniu klinicznym dla alirokumabu (ODDYSEY ESCAPE).<sup>69,70</sup> Przyjęte w analizie wartości potwierdzają wyniki randomizowanego badania klinicznego dla ewolokumabu dostępne w postaci abstraktu konferencyjnego. Koszt zabiegu LDL-aferezy, koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu oraz koszt diagnostyki w programach lekowych przyjęto zgodnie z aktualnymi Zarządzeniami Prezesa NFZ.

Przeprowadzono walidację modelu zgodnie z opisem w rozdz. 6.12. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 opublikowane analizy ekonomiczne (raporty HTA) dla ewolokumabu w III linii leczenia (tj. jako terapia dodana do ezetymibu i statyn) w leczeniu HeFH. W obu raportach brak jest analizy tak specyficznej subpopulacji jak w niniejszej analizie ekonomicznej, w związku z czym należy spodziewać się odmiennej charakterystyki chorych. W odnalezionych analizach nie podano wartości liczbowych dla parametrów przyjętych w tych analizach (poza stopą dyskontową i użytecznościami stanów zdrowia przyjętymi na podstawie różnych źródeł literaturowych), co uniemożliwia porównanie parametrów wejściowych. Różnice pomiędzy wynikami analiz wynikają z różnic w wykorzystanych modelach (inna liczba stanów zdrowotnych<sup>B4</sup> lub krótszy czas jednego cyklu<sup>B6</sup>), innych charakterystyk początkowych pacjentów oraz z przyjęcia zestawu innych użyteczności stanów zdrowia<sup>B4</sup> lub przyjętego ryzyka wyjściowego zdarzeń sercowo-naczyniowych<sup>B6</sup> oraz innych kosztów i innej stopy dyskontowej dla kosztów<sup>B4</sup>/efektów zdrowotnych<sup>B6</sup> w porównaniu do niniejszej analizy. W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia odnaleziono 18 publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu (patrz Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia). Wszystkie włączone badania stanowią opracowania wtórne. Jedynie w badaniu Villa 2017 wyróżniono m.in. wszystkie stany zdrowia co w niniejszej analizie — dla stanów tych przyjęto te same wartości co w niniejszej analizie. Dane w pozostałych odnalezionych opracowaniach nie obejmują wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia rozpatrywanych w analizie

(zazwyczaj brakuje wartości dla stanu inne ASCVD, a dostępne są jedynie wartości dla pojedynczych składowych tego stanu). 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, Villa 2017 (wartości takie jak w niniejszej analizie) i Yang 2017 (w przypadku opracowania Yang 2017 wartości użyteczności dla różnych stanów przyjęto w oparciu o różne źródła literaturowe, co stanowi duże ograniczenie danych) oraz użytecznościami dla MI w publikacji Davies 2006 (wartości rozróżnione w danym roku i w kolejnych latach jedynie dla MI) nie uwzględniono podziału na pierwszy rok wystąpienia zdarzenia i kolejne lata. 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. Przyjęty zestaw użyteczności najlepiej odpowiada analizowanym stanom zdrowotnym (patrz rozdz. 6.9.1). 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 oraz wartości użyteczności użyte w modelu złożonym dla leku alirokumab w ramach zlecenia nr 148/2017<sup>65</sup>.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Ponieważ chory nie ponosi kosztów leczenia ewolokumabem (w tym kosztu leku, monitorowania w programie, podawania i wydania leku) perspektywę wspólną, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywę NFZ i pacjenta łącznie, uwzględniono jedynie w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Pomimo iż afereza nie stanowi terapii, która zostanie głównie zastąpiona przez ewolokumab (patrz rozdz. 1), zdecydowano się na przedstawienie dodatkowo (jako analizy wrażliwości) wyników analizy w populacji chorych stosujących LDL-aferezę, analogicznie jak w przypadku Zlecenia MZ nr 148/2017 dla alirokumabu.<sup>65</sup> [Redacted text block]

[Redacted text block]

## 9 Wyniki końcowe

*Populacja chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL  $\geq$  160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami i ezetymibem, spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy:*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

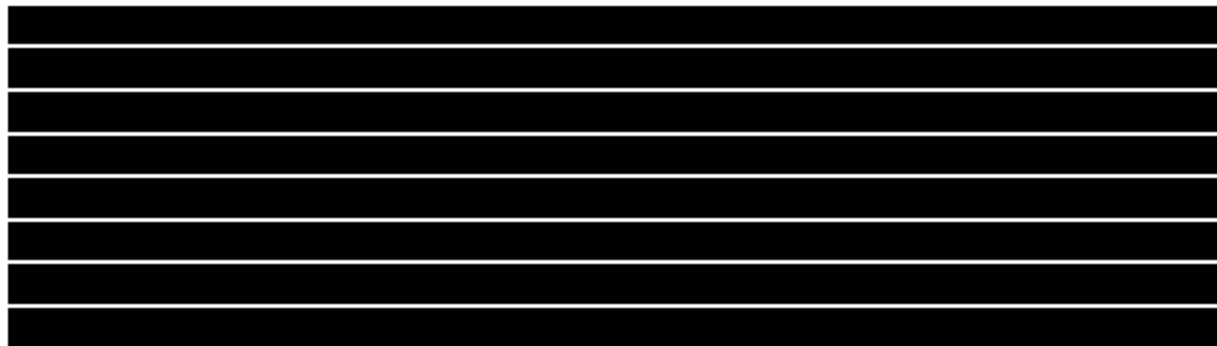
## 10 Wnioski

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania ewolokumabu (Repatha®, Amgen) jako terapii dodanej do ezetymibu i statyn w porównaniu z terapią skojarzoną ezetymibem i statynami w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami w wnioskowanego programu lekowego).

Wybór komparatorów podyktowany był światowymi i polskimi wytycznymi klinicznymi, rekomendacjami refundacyjnymi, obecną praktyką kliniczną oraz aktualnym statusem finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu hipercholesterolemii w Polsce.

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, co może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Model kohortowy Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych (kosztów terapii, stanów zdrowotnych i procedur), 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 (badania FOURIER i RUTHERFORD-2). Przyjęto wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Przyjęto odsetki przerywania terapii ewolokumabem w oparciu o badanie FOURIER. Mają one wpływ na koszty terapii, ale nie na skuteczność, ponieważ zmniejszenie procentowe stężenia cholesterolu LDL przyjęte w oparciu o badanie FOURIER oszacowane zostało dla populacji ITT, w związku z czym uwzględnia już chorych, którzy przegrali leczenie.



[REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta łącznie (w ramach analizy wrażliwości) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 38. Zestawienie wyników w analizie podstawowej w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-żyteczności (ICUR, PLN/QALY).**

Perspektywa	
NFZ	[REDACTED]
NFZ+pacjent*	[REDACTED]

\* perspektywę łączną analizowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Podwyższone stężenie cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości jest uznawane za główny modyfikowalny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, które stanowią poważny problem zdrowotny i są najczęstszą przyczyną zgonów na całym świecie.<sup>3</sup> Zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych spowoduje redukcję kosztów medycznych (hospitalizacji, wizyt specjalistycznych, leków itp.) oraz kosztów odległych i pośrednich związanych z utratą produktywności z powodu przedwczesnego zgonu lub przedwczesnej niezdolności do pracy (zwolnienia lekarskie, renty, emerytury, opieka sprawowana nad chorymi przez bliskich). Według analityków firmy konsultingowej KPMG (dane opublikowane przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny) koszty diagnostyki i terapii chorób sercowo-naczyniowych w 2011 roku wyniosły 15,3 mld PLN, a koszty pośrednie związane z chorobami sercowo-naczyniowymi oszacowano na 26,6 mld PLN rocznie.<sup>13</sup>

W związku z powyższym należy zauważyć, że korzyści kliniczne leczenia ewolokumabem wykraczają poza zakres przyjętej w niniejszej analizie perspektywy, tj. płatnika publicznego. [REDACTED]

[REDACTED] Z tego powodu można przypuszczać, że oszacowane współczynniki kosztów-użyteczności byłyby niższe w perspektywie społecznej, a brak refundacji ewolokumabu będzie skutkował utrzymywaniem się straty z perspektywy społecznej, zarówno pod względem zdrowotnym, jak i ekonomicznym.

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. 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”.<sup>79</sup> Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z hipercholesterolemią rodzinną heterozygotyczną. Dostęp do terapii ewolokumabem będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym alternatywę dla aktualnie dostępnego, mniej skutecznego leczenia statynami w skojarzeniu z ezetymibem. Brak zapewnienia chorym odpowiedniej profilaktyki przyczynia się do wciąż zwiększającej się liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych i związanych z tym kosztów.

## 11 Aneksy

### Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

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

#### 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*.<sup>80</sup> Bazę danych *Centre for Reviews and Dissemination* i *Cost-Effectiveness Analysis Registry* przeszukano używając następujących słów kluczowych: „evolokumab”, „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 30.09.2018 roku. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (█).

Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 30.09.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	219 968
#2	Cost allocation [MH]	1 989
#3	Cost-benefit analysis [MH]	74 686
#4	Cost control [MH]	32 041
#5	Cost savings [MH]	10 973
#6	Cost of illness [MH]	24 249
#7	Cost sharing [MH]	4 268

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	219 968
#9	evolocumab [nm]	224
#10	evolocumab [tw]	431
#11	AMG 145 [tw] OR AMG-145 [tw] OR AMG145 [tw]	42
#12	Repatha [TW]	23
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	447
#14	#8 AND #13	22

**Tabela 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 30.09.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	77 983
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	133 805
#3	'Cost of illness'/exp	17 558
#4	'Cost control'/exp	62 477
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 142
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	266 877
#7	'evolocumab'/exp	1 231
#8	evolocumab	1 283
#9	'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145'	207
#10	repatha	104
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	1 313
#12	#6 AND #11	107
#13	#12 AND [embase]/lim	105

**Tabela 41. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy the Cochrane Library; dane na dzień 30.09.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	9 535
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	4
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	6 194
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	557
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	403
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	772



Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	40
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	9 535
#9	evolocumab (Word variations have been searched)	157
#10	'AMG-145' OR AMG145 OR 'AMG 145' (Word variations have been searched)	83
#11	repatha (Word variations have been searched)	1
#12	#9 OR #10 OR #11	196
#13	#8 AND #12	0

**Tabela 42. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 30.09.2018 r.**

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

**Tabela 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 30.09.2018 r.**

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

## Wyniki przeglądu

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 30.09.2018 r. zidentyfikowano 31 prac, której pełny tekst oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM<sup>B1</sup>/PRISMA<sup>B2</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na poniższym schemacie.

Poszukiwano analiz ekonomicznych lub raportów oceny technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*, HTA) zawierających wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla ewolokumabu. Do oceny włączono publikacje

pełnotekstowe w języku polskim i angielskim, nie zastosowano natomiast ograniczeń czasowych.

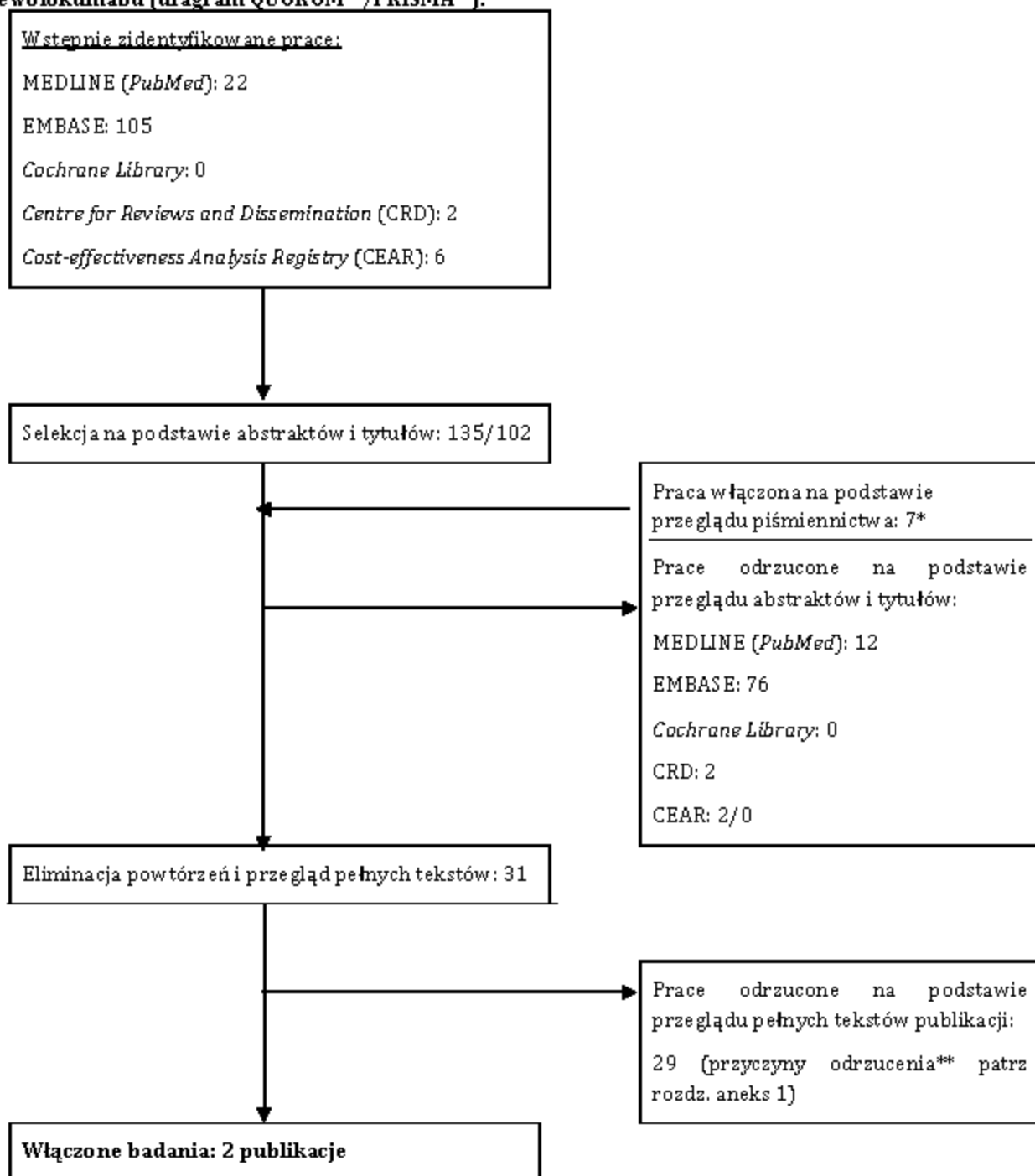
**W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 opublikowane analizy ekonomiczne (raporty HTA) dla ewolokumabu w III linii leczenia (tj. jako terapia dodana do EZE i statyn) w leczeniu HeFH (opis badań poniżej). W obu raportach brak jest analizy tak specyficznej subpopulacji jak w niniejszej analizie ekonomicznej, w związku z czym należy spodziewać się odmiennej charakterystyki chorych.**

Spis publikacji włączonych do analizy oraz wykluczonych z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych przedstawiono w aneksie.

Publikacja NICE TA394<sup>B3</sup> dotyczy analizy ekonomicznej w leczeniu HeFH (z lub bez chorób CV) oraz w innych, nieanalizowanych w ramach niniejszej analizy, populacjach chorych. Badano opłacalność m.in. ewolokumabu w połączeniu ze statynami oraz ezetymibem w porównaniu ze statynami w połączeniu z ezetymibem. W analizie wykorzystano model Markowa obejmujący 24 stany zdrowotne (tj. model stanowiący pierwowzór niniejszej wersji modelu). Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, natomiast długość jednego cyklu trwała 1 rok, tak jak w niniejszym modelu. Metodyka szacowania wyjściowego ryzyka CV jest bardzo zbliżona do tej w niniejszej analizie. W modelu uwzględniono odsetki zdarzeń sercowo-naczyniowych w oparciu o czynniki ryzyka wg Framingham dla pierwotnych zdarzeń CV oraz czynniki ryzyka wg REACH dla nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dane dotyczące skuteczności pochodzą z opublikowanych badań klinicznych RUTHERFORD-2 (dla EVO) i LAPLACE-2 (dla EZE). Dane dotyczące wpływu obniżenia stężenia cholesterolu LDL na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych przyjęto w oparciu o metaanalizę badań klinicznych dla statyn (CTCC). Wartości użyteczności przyjęto w oparciu o różne dane literaturowe użyte w NICE CG181 (tabela 81 w załącznikach do *NICE clinical guideline CG181<sup>B4</sup>*), podczas gdy w niniejszej analizie użyto jednego źródła, co stanowi bardziej właściwe podejście. Oprócz kosztów leków, monitorowania terapii podstawowej (brak dodatkowych kosztów monitorowania EVO) oraz tych związanych z danymi stanami zdrowotnymi, w analizie uwzględniono koszty przeszkolenia pacjentów w zakresie samodzielnego podawania leków. Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych wyniosła 3,5%. Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności dla ewolokumabu w połączeniu ze statynami oraz ezetymibem oszacowano na 24 826 GBP/QALY (ok. 120 952 PLN/QALY wg kursu z dnia 15.10.2018 r.<sup>B5</sup>, 1 GBP=4,8720 PLN). Różnice pomiędzy wynikami analiz wynikają z różnic w wykorzystanych modelach (inna liczba stanów zdrowotnych), innych charakterystyk początkowych pacjentów oraz z przyjęcia zestawu innych użyteczności stanów zdrowia i kosztów oraz innej stopy dyskontowej dla kosztów w analizie NICE TA394 (brak podanych wartości liczbowych poza stopą dyskontową i użytecznościami stanów zdrowia uniemożliwia porównanie parametrów wejściowych).

Dokument PBAC 2015<sup>B6</sup> dotyczy oceny ewolokumabu w połączeniu z ezetymibem w porównaniu z ezetymibem w leczeniu HeFH (założono, że wszyscy chorzy są leczeni również statynami, pomimo braku odniesienia w dokumencie do terapii statynami). Na potrzeby analizy skonstruowano model Markowa. Analizę przeprowadzono w horyzoncie czasowym 35 lat, który uznano za odpowiadający horyzontowi dożywotniemu, natomiast długość jednego cyklu wynosiła 1 miesiąc. Dane dotyczące skuteczności pochodzą z opublikowanych badań klinicznych RUTHERFORD-2, LAPLACE-2 i GAUSS-2 (najprawdopodobniej w przypadku populacji HeFH wykorzystane dane z RUTHERFORDA-2, ewentualnie z LAPLACE-2). Dane dotyczące wpływu obniżenia stężenia cholesterolu LDL na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych przyjęto w oparciu o metaanalizę badań klinicznych dla statyn (CTCC). W modelu uwzględniono odsetki zdarzeń sercowo-naczyniowych w oparciu o czynniki ryzyka wg Framingham dla pierwotnych zdarzeń CV, skorygowane dla rodzinnej hipercholesterolemii i w przypadku wcześniejszych zdarzeń CV. Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych wyniosła 5%. Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności dla ewolokumabu w połączeniu z ezetymibem mieści się w przedziale 45 000 - 75 000 AUD/QALY (ok. 119 115 - 198 525 PLN/QALY wg kursu z dnia 15.10.2018 r.,<sup>B5</sup> 1 AUD=2,6470 PLN). Różnice pomiędzy wynikami analiz wynikają z różnic w wykorzystanych modelach (krótszy czas jednego cyklu), innych charakterystyk początkowych pacjentów oraz przyjętego ryzyka wyjściowego zdarzeń sercowo-naczyniowych, a także innej stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych (brak podanych wartości liczbowych poza stopą dyskontową uniemożliwia porównanie parametrów wejściowych).

**Rysunek 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla ewolokumabu (diagram QUOROM<sup>81</sup>/PRISMA<sup>82</sup>).**



\* ICER 2015 i 2017, CADTH 2015 i 2017, NICE 2017, PBAC 2015, Arrieta 2017; \*\* do przyczyn odrzucenia należały: brak analizy kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla ewolokumabu, analiza wspólna kosztów dla inhibitorów PCSK9 (uwzględniono koszt łączny leków)/artykuł poglądowy/brak analizy ekonomicznej dla ewolokumabu/artykuł przeglądowy/nie dotyczy HeFH/ nie dotyczy EVO jako terapii dodanej do EZE+STA.

## Spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy

**Tabela 44. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu systematycznego.**

Nr	Publikacja
1	National Institute for Health and Care Excellence. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia - TA394.
2	The Pharmaceutical Benefits Scheme. Evolocumab. Public Summary Document (PSD) March 2015 PBAC meeting.

**Tabela 45. Analizy ekonomiczne wykluczone z przeglądu systematycznego.**

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Shah P. Pharmacoeconomics of PCSK9 inhibitors in 103 hypercholesterolemic patients referred for diagnosis and treatment to a cholesterol treatment center. <i>Lipids Health Dis.</i> 2016 Aug 18;15(1):132.	brak analizy kosztów-efektywności/kosztów-żyteczności dla ew olokumabu, analiza wspólna kosztów dla inhibitorów PCSK9 (uwzględniono koszt łączny leków)
2	Tice J.A. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors for Treatment of High Cholesterol Levels: Effectiveness and Value. <i>JAMA Intern Med.</i> 2016 Jan;176(1):107-8.	analiza wspólna dla inhibitorów PCSK9 (uwzględniono koszt łączny leków)
3	Bonow R.O. Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitors: Proof in the Modeling. <i>JAMA Cardiol.</i> 2017 Dec 1;2(12):1298-1299	artykuł poglądowy
4	Hernandez I. Revisiting Outcomes-Based Pricing Propositions for the PCSK9 Inhibitor Evolocumab. <i>JAMA Intern Med.</i> 2017 Sep 1;177(9):1388-1390.	brak analizy ekonomicznej dla ew olokumabu
5	Virani S.S. Estimation of Eligibility for Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors and Associated Costs Based on the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk): Insights From the Department of Veterans Affairs. <i>Circulation.</i> 2017 Jun 20;135(25):2572-2574.	brak analizy kosztów-efektywności/kosztów-żyteczności dla ew olokumabu
6	Wagener G. Hyperlipidaemia and monoclonal antibodies - Paying for outcome. <i>British Journal of Cardiology</i> 2014;21(3):94-5.	brak analizy kosztów-efektywności/kosztów-żyteczności dla ew olokumabu
7	Arbel R. PCSK9 inhibitors may improve cardiovascular outcomes—Can we afford them? <i>Int J Cardiol.</i> 2016 Oct 1;220:242-5.	nie stanowi analizy ekonomicznej kosztów-

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
		efektywności/kosztów- użyteczności
8	Tice J, et al. PCSK9 Inhibitors for Treatment of High Cholesterol: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks. Institute for Clinical and Economic Review, 2015.	analiza wspólna dla inhibitorów PCSK9 (uwzględniono koszt łączny leków)
9	Arrieta A. Economic Evaluation of PCSK9 Inhibitors in Reducing Cardiovascular Risk from Health System and Private Payer Perspectives. PLoS One. 2017; 12(1).	analiza wspólna dla inhibitorów PCSK9 (uwzględniono koszt łączny leków)
10	Kazi D S. Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA. 2016 Aug 16;316(7):743-53.	analiza wspólna dla inhibitorów PCSK9 (uwzględniono koszt łączny leków)
11	Kazi D S. Updated Cost-effectiveness Analysis of PCSK9 Inhibitors Based on the Results of the FOURIER Trial. JAMA. 2017 Aug 22;318(8):748-750.	analiza wspólna dla inhibitorów PCSK9 (uwzględniono koszt łączny leków)
12	Cheng WH, Gaudette É, Goldman DP. PCSK9 Inhibitors Show Value for Patients and the US Health Care System. Value Health. 2017 Dec;20(10):1270-1278. doi: 10.1016/j.jval.2017.05.014. Epub 2017 Jun 17.	analiza wspólna dla inhibitorów PCSK9 (uwzględniono koszt łączny leków)
13	Gupta S. Development of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and the clinical potential of monoclonal antibodies in the management of lipid disorders. Vasc Health Risk Manag. 2016 Nov 10;12:421-433. eCollection 2016.	artykuł przeglądowy, podsumowanie CEA wg ICER 2015 — analiza wspólna dla inhibitorów PCSK9 (uwzględniono koszt łączny leków)
14	Norman R, Watts GF, Weintraub W, Gidding SS. Challenges in the health economics of familial hypercholesterolemia. Curr Opin Lipidol. 2016 Dec;27(6):563-569.	artykuł przeglądowy, brak cech przeglądu systematycznego
15	Hawkes N. Evolocumab “must become cheaper” to be cost effective in enhancing benefits of statins. BMJ 2017;358:j4042 doi: 10.1136/bmj.j4042.	artykuł poglądowy
16	Fonarow G C. Cost-effectiveness of Evolocumab Therapy for Reducing Cardiovascular Events in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA Cardiol. 2017 Oct 1;2(10):1069-1078.	nie dotyczy HeFH (bardzo niewielki odsetek w całej populacji ma HeFH)

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
17	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacoeconomic Review Report (Resubmission). Evolocumab (Reaptha). CADTH Common Drug Review, 2017	nie dotyczy HeFH
18	Tice J. Evolocumab for Treatment of High Cholesterol: Effectiveness and Value. New Evidence Update. Institute for Clinical and Economic Review, 2017.	nie dotyczy HeFH
19	Villa G. Cost-effectiveness of Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in Spain. Clin Ther. 2017 Apr;39(4):771-786.	nie dotyczy EVO jako terapii dodanej do EZE+STA
20	Borissov B. Cost-effectiveness of evolocumab in treatment of heterozygous familial hypercholesterolaemia in Bulgaria: measuring health benefit by effectively treated patient-years*. J Mark Access Health Policy. 2017; 5(1): 1412753.	nie dotyczy EVO jako terapii dodanej do EZE+STA
21	Gandra S R. Cost-Effectiveness of LDL-C Lowering With Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in the United States. Clin Cardiol. 2016 Jun;39(6):313-20.	nie dotyczy EVO jako terapii dodanej do EZE+STA
22	Carroll C. Evolocumab for Treating Primary Hypercholesterolaemia and Mixed Dyslipidaemia: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics. 2017 May; 35(5): 537-547.	nie dotyczy EVO jako terapii dodanej do EZE+STA
23	CADTH Canadian Drug Expert Review Committee Final Recommendation. Evolocumab. CADTH Common Drug Review 2016.	nie dotyczy EVO jako terapii dodanej do EZE+STA
24	Janković SM, Tešić D, Anđelković J, Kostić M. Profile of evolocumab and its cost-effectiveness in patients with high cardiovascular risk: literature review. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2018 Oct;18(5):461-474. doi: 10.1080/14737167.2018.1501679. Epub 2018 Jul 25.	do opracowania włączono albo badania, które wykluczono z niniejszego przeglądu albo przedstawiono wyniki, które nie dotyczą EVO jako terapii dodanej do EZE+STA w populacji chorych z HeFH
25	Korman M, Wisløff T. Modelling the cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C reductions in a Norwegian setting. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2018 Jan 1;4(1):15-22. doi: 10.1093/ehjcvp/pvx010.	nie dotyczy EVO jako terapii dodanej do EZE+STA
26	Korman MJ, Retterstøl K, Kristiansen IS, Wisløff T. Are PCSK9 Inhibitors Cost Effective? Pharmacoeconomics. 2018 Sep;36(9):1031-1041. doi:	do opracowania włączono albo badania,

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	10.1007/s40273-018-0671-0.	które wykluczono z niniejszego przeglądu
27	Baum SJ, Cannon CP. PCSK9 inhibitor valuation: A science-based review of the two recent models. Clin Cardiol. 2018 Apr;41(4):544-550. doi: 10.1002/clc.22924. Epub 2018 Mar 7.	artykuł poglądowy, dotyczy analiz wykluczonych z niniejszej analizy
28	Olry de Labry Lima A, Gimeno Ballester V, Sierra Sánchez JF, Matas Hoces A, González-Outón J, Alegre Del Rey EJ. Cost-effectiveness and Budget Impact of Treatment with Evolocumab Versus Statins and Ezetimibe for Hypercholesterolemia in Spain. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2018 Jun 21. pii: S1885-5857(18)30187-7. doi: 10.1016/j.rec.2018.05.003. [Epub ahead of print]	nie dotyczy EVO jako terapii dodanej do EZE+STA
29	Arrieta A, Hong JC, Khera R, Virani SS, Krumholz HM, Nasir K. Updated Cost-effectiveness Assessments of PCSK9 Inhibitors From the Perspectives of the Health System and Private Payers: Insights Derived From the FOURIER Trial. JAMA Cardiol. 2017 Dec 1;2(12):1369-1374. doi: 10.1001/jamacardio.2017.3655.	analiza wspólna dla inhibitorów PCSK9 (nie wiadomo jakich leków dotyczy), nie dotyczy EVO jako terapii dodanej do EZE+STA

## Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

### Strategia wyszukiwania

Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby przedstawiono w poniższej tabeli — baza danych MEDLINE (*PubMed*). Elektroniczny system baz danych był przeszukiwany z datą odcięcia 30.09.2018 roku. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████).

W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji.

**Tabela 46. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia 30.09.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility[Title/Abstract] OR disutility[Title/Abstract] OR EQ5D[Title/Abstract] OR EQ-5D[Title/Abstract] OR SF36[Title/Abstract] OR QALY[Title/Abstract] OR QLY[Title/Abstract]	185 265
#2	Hypercholesterolemia [Title/Abstract]	23 225



Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#3	"Myocardial infarction"[Title/Abstract] OR "Acute coronary syndrome"[Title/Abstract] OR "Heart attack"[Title/Abstract] OR stroke[Title/Abstract] OR "Cardiovascular disease"[Title/Abstract] OR "Cardiovascular diseases"[Title/Abstract] OR "Cardiovascular event"[Title/Abstract] OR "Cardiovascular events"[Title/Abstract] OR "angina"[Title/Abstract] OR "Transient ischemic attack"[Title/Abstract] OR "Carotid stenosis"[Title/Abstract] OR "Peripheral vascular disease"[Title/Abstract] OR "Peripheral arterial disease"[Title/Abstract] OR "revascularization"[Title/Abstract] OR "Percutaneous Coronary Intervention"[Title/Abstract] OR "Coronary Artery Bypass Graft"[Title/Abstract]	599 518
#4	#1 AND #2 AND #3	55

## Wyniki przeglądu

Dnia 30.09.2018 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 i angielskim, nie zastosowano natomiast ograniczeń czasowych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 21 publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia, z których **do przeglądu włączono 18** (3 publikacje wykluczono na podstawie oceny pełnego tekstu).

Diagram wg QUOROM<sup>B1</sup>/PRISMA<sup>B2</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rysunku.

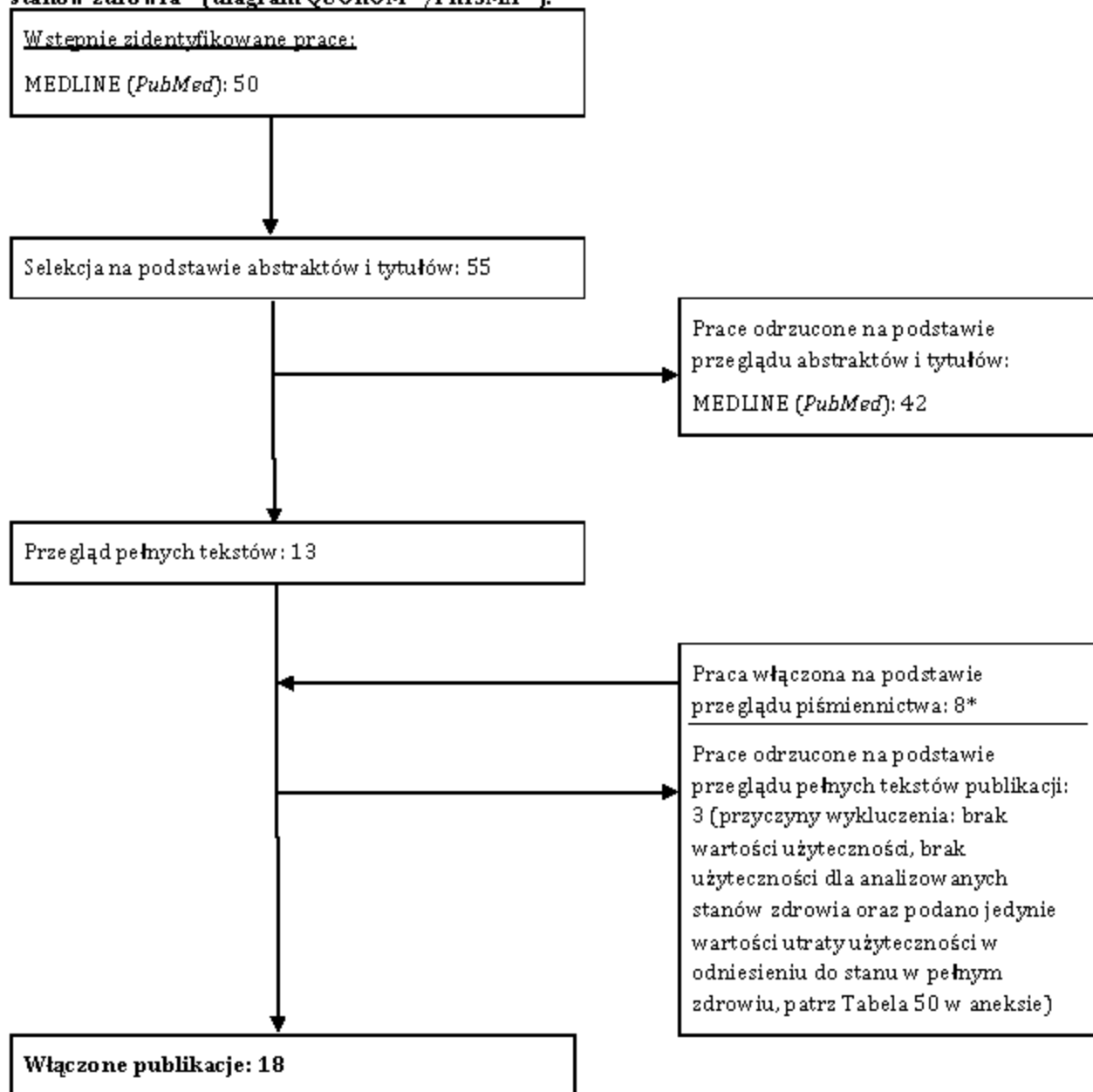
Spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie.

Użyteczności z odnalezionych badań zebrano w poniższej tabeli. Wszystkie włączone badania stanowią opracowania wtórne. Jedynie w badaniu Villa 2017 wyróżniono m.in. wszystkie stany zdrowia co w niniejszej analizie — dla stanów tych przyjęto te same wartości co w niniejszej analizie. Dane w pozostałych odnalezionych opracowaniach nie obejmują wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia rozpatrywanych w analizie (zazwyczaj brakuje wartości dla stanu inne ASCVD, a dostępne są jedynie wartości dla pojedynczych składowych tego stanu). Co więcej, odnalezione badania często dotyczą specyficznych subpopulacji (jak np. chorzy po PCI [przezskórna interwencja wieńcowa, ang. *Percutaneous Coronary Intervention*] 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, Villa 2017 (wartości takie jak w niniejszej analizie) i Yang 2017 (w przypadku opracowania Yang 2017 wartości użyteczności dla różnych stanów przyjęto w oparciu o różne źródła literaturowe, co stanowi duże ograniczenie danych) oraz użytecznościami dla MI w publikacji Davies 2006 (wartości rozróżnione w danym roku i w kolejnych latach jedynie dla MI) nie uwzględniono podziału na pierwszy rok wystąpienia zdarzenia i kolejne lata.

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 10 w rozdz. 6.9.1. Przyjęty zestaw użyteczności, wykorzystany również w odnalezionej analizie Villa 2017, najlepiej odpowiada analizowanym stanom zdrowotnym.

Rysunek 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – (diagram QUOROM<sup>81</sup>/PRISMA<sup>82</sup>).



\* z poprzedniego przeгляdu, patrz Zlecenie 136/2015.<sup>87</sup>

**Tabela 47. Badania włączone do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Ara 2008/ Ara 2008b	Chan 2007	Davies 2006	MacDonald 2010	Maitland-van der Zee 2004	Nagata- Kobayashi 2005	Scuffham 2006/ Scuffham 2004	Tsevat 2001
Populacja	chorzy z <u>hipercholesterolemia</u> z ECVD (Ara 2008)/chorzy z <u>hipercholesterolemia</u> z ECVD nietolerujący statyn, lub u których leczenie statynami jest przeciwwskazane (Ara 2008b)	60-letni chorzy z ACS i CAD <u>leczeni statynami</u>	pierwotna prewencja CHD u chorych z <u>hipercholesterolemia</u>	pierwotna prewencja zdarzeń CVD u chorych z podwyższonym stężeniem hs-CRP i <u>stężeniem cholesterolu LDL &lt;130 mg/dl**</u>	mężczyźni z <u>hipercholesterolemia</u> (analizowano wyniki związane z zastosowaniem badań genetycznych przed rozpoczęciem leczenia statynami)	pierwotna prewencja CHD u chorych z <u>hipercholesterolemia</u>	wtórna prewencja MACE po pierwszym PCI u chorych z <u>hipercholesterolemia</u>	chorzy, którzy przebyli MI <u>ze średnim stężeniem cholesterolu</u>
Typ badania: źródło (metoda pomiaru)	wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (EQ 5D), założenia	wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (brak danych)	wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (EQ 5D), założenia	wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (brak danych)	wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (brak danych)	wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (metoda TTO)	wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (brak danych)	wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (średnie użyteczności)
Użyteczność podstawowa	-	0,974 (bez nawracających zdarzeń)	-	1 (bez zdarzenia CVD)	-	1 (chorzy z hipercholesterolemia)	0,86 (chorzy z CHD, którzy przebyli PCI)	0,9687/0,965***
Zawał mięśnia sercowego	0,76/0,80**	0,90	0,683/0,718**	0,704 (MI niezakończony)	0,9 (MI niezakończony)	0,73 (ostry MI)/0,91	0,78*	0,957/0,943** (MI

Badanie	Ara 2008/ Ara 2008b	Chan 2007	Davies 2006	MacDonald 2010	Maitland-van der Zee 2004	Nagata- Kobayashi 2005	Scuffham 2006/ Scuffham 2004	Tsevar 2001
(MI) - rok pierwszy/kolej- ne lata				ny zgonem)	zgonem)	(przewlekły stan MI)		niezakończ- ony zgonem)
Udar nie dokrwien- ny (IS) - rok pierwszy/kole- jne lata	0,63/0,63**	0,76/0,39** *	0,740/0,380*	0,650 (niezakończ- ony zgonem)	-	-	-	0,947/0,937* **
Inne ASCVD - choroba sercowo- naczyniowa (CVD)	-	-	-	-	-	-	-	-
• dławica piersi- owa	0,81/0,90**	-	-	-	-	-	-	-
• TIA	-	-	-	-	-	-	-	-
• Zwężenie tętnic szyjnych	-	-	-	-	-	-	-	-
• PCI	-	-	-	-	0,9	-	0,86*	-
• CABG	-	-	-	-	0,9	-	0,86*	-

Badanie	Ara 2008/ Ara 2008b	Chan 2007	Davies 2006	MacDonald 2010	Maitland-van der Zee 2004	Nagata- Kobayashi 2005	Scuffham 2006/ Scuffham 2004	Tsevar 2001
• PAD/ PVD	-	-	0,750	-	-	-	-	-

CABG - pomostowanie tętnic wieńcowych (ang. *Coronary Artery Bypass Graft*); EQ-5D - kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol; hs-CRP - test wysokoczuły dla białka C-reaktywnego (ang. *high sensitivity 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;<sup>3B</sup> \*\*\* chorzy leczeni prawastatyna/chorzy leczeni innymi terapiami.

**Tabela 48. Badania włączone do przeglądu systematycznego cd.**

Badanie	Chen 2015	Gandra 2016	Kazi 2016	Kodera 2018	Pelczarska 2018	Stam-Slob 2018	Villa 2017	Yang 2017
Populacja	chorzy z <u>FH</u>	chorzy z wysokim ryzykiem CV, m.in. subpopulacja z <u>HeFH</u>	chorzy z <u>HeFH</u> lub ASCVD	chorzy z trójnaczyniową ChNS, w tym z <u>FH</u>	chorzy z <u>FH</u>	chorzy z wysokim ryzykiem CV, m.in. subpopulacja z <u>FH</u>	chorzy z wysokim ryzykiem CV, m.in. subpopulacja z <u>FH</u>	pierwotna prewencja CVD u chorych z <u>hipercholesterolemią</u>
Typ badania: źródło (metoda pomiaru)	wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (EQ 5D)	wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (TTO)	wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (brak danych)	wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (brak danych)	wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (brak danych)	wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (brak danych)	wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje i opinie ekspertów (TTO)	wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (EQ 5D)
Użyteczność	0,996 (ze	0,824 (bez	1 (bez	0,89	0,95	-	0,879 (bez	-

Badanie	Chen 2015	Gandra 2016	Kazi 2016	Kodera 2018	Pelczarska 2018	Stam-Slob 2018	Villa 2017	Yang 2017
podstawowa	względna na przyjmowanie statyn)	zdarzenia CVD)	zdarzenia CVD)				zdarzenia CVD)	
Zawał mięśnia sercowego (MI) - rok pierwszy/kolejne lata	-	0,824 <sup>^</sup>	0,9648	-	-	0,79	0,672/0,824 <sup>^</sup>	0,7/0,8*
Udar lub udar nie dokrwienny (IS) - rok pierwszy/kolejne lata	0,68	0,524	0,8835	0,52/0,65 <sup>†</sup>	-	0,77	0,327/0,524	0,5/0,629*
Choroba sercowo-naczyniowa (CVD)	0,68	-	-	0,8/0,85 (ChNS) <sup>†</sup>	0,80/0,82 <sup>‡</sup>	-	0,824 <sup>^^</sup>	-
• dławica piersiowa	-	-	0,9064	-	-	0,78	-	0,808/0,9* <sup>##</sup>
• TIA	-	-	-	-	-	-	-	1,060-0,004* <sup>wiek</sup>
• Zwężenie tętnic szyjnych	-	-	-	-	-	-	-	-
• PCI	-	0,66 <sup>#</sup>	-	-	-	0,79 <sup>#</sup>	-	-
• CABG	-	0,66 <sup>#</sup>	-	-	-	0,79 <sup>#</sup>	-	-
• PAD/PVD	-	-	-	-	-	-	-	-

---

ChNS - choroba niedokrwienna serca; \* rok pierwszy/kolejne lata; ^ stan złożony; niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego; ^^ stwierdzona CVD; † „nowi” chorzy (chorzy, u których wystąpiło zdarzenie)/po wystąpieniu zdarzenia - „nowi” chorzy stabilni; ‡ # rewaskularyzacja; ## 0,731/0,8 (niestabilna, rok pierwszy/kolejne lata)



## Spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy

**Tabela 49. Badania włączone do przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Ara 2008*	Ara R, Pandor A, Tumor 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, Tumor 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

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		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 average cholesterol levels. <i>Am Heart J</i> . 2001 May;141(5):727-34.
13	Yang 2017	Yang W, Gage H, Jackson D, Raats M. The effectiveness and cost-effectiveness of plant sterol or stanol-enriched functional foods as a primary prevention strategy for people with cardiovascular disease risk in England: a modeling study. <i>Eur J Health Econ</i> . 2017 Nov 6. doi: 10.1007/s10198-017-0934-2. [Epub ahead of print]
14	Stam-Slob 2018	Stam-Slob MC, van der Graaf Y, de Boer A, Greving JP, Visseren FLJ. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibition in addition to standard lipid-lowering therapy in patients at high risk for vascular disease. <i>Int J Cardiol</i> . 2018 Feb 15;253:148-154. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.080.
15	Gandra 2016	Gandra S R. Cost-Effectiveness of LDL-C Lowering With Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in the United States. <i>Clin Cardiol</i> . 2016 Jun;39(6):313-20.
16	Kazi 2016	Kazi D S. Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerotic Cardiovascular Disease. <i>JAMA</i> . 2016 Aug 16;316(7):743-53.
17	Villa 2017	Villa G. Cost-effectiveness of Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in Spain. <i>Clin Ther</i> . 2017 Apr;39(4):771-786.
18	Kodera 2018	Kodera S, Morita H, Kiyosue A, Ando J, Takura T, Komuro I. Cost-Effectiveness of PCSK9 Inhibitor Plus Statin in Patients With Triple-Vessel Coronary Artery Disease in Japan. <i>Circ J</i> . 2018 Sep 25;82(10):2602-2608. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1455. Epub 2018 Jul 21.
19	Pelczarska 2018	Pelczarska A, Jakubczyk M, Jakubiak-Lasocka J, Banach M, Myśliwiec M, Gruchała M, Niewada M. The cost-effectiveness of screening strategies for familial hypercholesterolaemia in Poland. <i>Atherosclerosis</i> . 2018 Mar;270:132-138. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.036. Epub 2018 Jan 31.

\* z poprzedniego przeglądu, patrz Zlecenie 136/2015.<sup>37</sup>

**Tabela 50. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.**

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Lázaro P, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. <i>J Clin Lipidol</i> . 2017 Jan - Feb;11(1):260-271. doi: 10.1016/j.jacl.2017.01.002. Epub 2017 Jan 10.	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.	podano jedynie wartości utraty użyteczności w

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Atherosclerosis. 2014 Sep;236(1):154-61.	postaci utraty użyteczności w odniesieniu do stanu w pełnym zdrowiu
3	Kodera S, Kiyosue A, Ando J, Akazawa H, Morita H, Watanabe M, Komuro I. Cost-Effectiveness Analysis of Cardiovascular Disease Treatment in Japan. Int Heart J. 2017 Dec 12;58(6):847-852. doi: 10.1536/ihj.17-365. Epub 2017 Nov 17.	brak wartości użyteczności

### Aneks 3. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ<sup>75</sup>

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	7.1, 7.2	tak
	b) analizę wrażliwości,	7.1, 7.2 (PSA); 7.1.1, 7.2.1 (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?	Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	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, 7.2, 7	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	7.1, 7.2	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	7.1, 7.2, 7	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	7.1, 7.2	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	7.1, 7.2	tak

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz	
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 prognozy,	7.1.2, 7.2.2	tak	
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.4 - Tabela 6; 6.5 - Tabela 3, Tabela 5; 6.6 - Tabela 6; 6.7.1 - Tabela 7; 6.7.2 - Tabela 8 Tabela 8; 6.9 - Tabela 9; 6.9.1 - Tabela 10, Tabela 11; 6.10.1.1 - Tabela 20; 6.13.1 - Tabela 23; 6.13.2 - Tabela 24	tak	
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	3, 4, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 6.10, 6.11, 6.13, 6.14	tak	
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie w 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	
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 w ramach 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,	■	■
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	■	■

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
6	<p>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.</p> <p>Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:</p>		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	6.1.1, 7.1, 7.2	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości przyjęto brak 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?	Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	6.1.3.1	określono w wartości alternatywne niepewnych parametrów
	uzasadnienie zakresów zmienności,	6.1.3.1	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast w wartości użytych w analizie podstawowej?	7.1.1, 7.2.1	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	7.1, 7.2	tak
	z perspektywy w spółnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	7.1.1, 7.2.1	w ramach analizy wrażliwości
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4, 7.1, 7.2	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?	Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	w tekście	

---

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



## Spis tabel

Tabela 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.....	16
Tabela 2. Stany zdrowia w modelu.....	28
[REDACTED].....	
Tabela 4. Wyjściowe odsetki zdarzeń sercowo-naczyniowych przyjęte w modelu.....	35
Tabela 5. Korekty dla wyjściowych odsetków zdarzeń sercowo-naczyniowych przyjęte w modelu.....	36
Tabela 6. Umieralność z przyczyn innych niż CV przyjęta w modelu.....	37
Tabela 7. Obniżenie stężenia cholesterolu LDL uwzględnione w modelu.....	39
Tabela 8. Względna redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych w wyniku obniżenia stężenia cholesterolu LDL o 1 mmol/l.....	41
Tabela 9. Wyjściowe wartości użyteczności w modelu.....	43
Tabela 10. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu.....	44
Tabela 11. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu w ramach analizy wrażliwości – rok pierwszy wystąpienia zdarzenia/ kolejne lata.....	45
[REDACTED].....	47
[REDACTED].....	47
[REDACTED].....	48
Tabela 15. Koszt podania ewolokumabu uwzględniony w modelu.....	49
Tabela 16. Koszt roczny terapii ewolokumabem, PLN/rok.*.....	50
Tabela 17. Koszty roczne statyn i ezetymibu uwzględnione w modelu.....	51
Tabela 18. Koszty roczne leczenia stanów zdrowia i procedur uwzględnione w modelu, PLN/rok.*.....	52
Tabela 19. Koszt jednostkowy LDL-aferezy.....	53
Tabela 20. Koszt roczny LDL-aferezy uwzględniony w modelu.....	53
Tabela 21. Odsetek chorych, u których będą wykonywane zabiegi aferezy w ciągu roku.....	53
Tabela 22. Parametry w modelu dotyczące procedury aferezy.....	54
Tabela 23. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów- użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	57
Tabela 24. Rozkłady przyjęte w probabilistycznej analizie wrażliwości.....	58
Tabela 25. Odsetki zdarzeń*: EVO+EZE+STA vs EZE+STA.....	60
[REDACTED].....	60
[REDACTED].....	61
Tabela 28. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: EVO+EZE+STA vs EZE+STA - [REDACTED] z perspektywy NFZ.....	64
Tabela 29. Wyniki analizy progowej: EVO+EZE+STA vs EZE+STA - [REDACTED] z perspektywy NFZ.....	65
[REDACTED].....	66
[REDACTED].....	67

Tabela 32. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: EVO+EZE+STA vs EZE+STA - [redacted] z perspektywy NFZ.....	70
Tabela 33. Parametry w modelu dotyczące procedury aferezy w przypadku porównaniu dodatkowego w populacji chorych stosujących LDL-aferezę.....	71
[redacted].....	72
[redacted].....	73
[redacted].....	73
[redacted].....	74
Tabela 38. Zestawienie wyników analizy podstawowej w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY).....	85
Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy MEDLINE ( <i>PubMed</i> ); dane na dzień 30.09.2018 r.....	87
Tabela 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 30.09.2018 r.....	88
Tabela 41. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 30.09.2018 r.....	88
Tabela 42. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 30.09.2018 r.....	89
Tabela 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ewolokumabu w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 30.09.2018 r.....	89
Tabela 44. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu systematycznego.....	93
Tabela 45. Analizy ekonomiczne wykluczone z przeglądu systematycznego.....	93
Tabela 46. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE ( <i>PubMed</i> ) do dnia 30.09.2018 r.....	96
Tabela 47. Badania włączone do przeglądu systematycznego.....	100
Tabela 48. Badania włączone do przeglądu systematycznego cd.....	102
Tabela 49. Badania włączone do przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	105
Tabela 50. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	106

## Spis rycin

Rysunek 1. Struktura modelu.....	30
Rysunek 2. Porównanie wyników badania FOURIER i wyników metaanalizy CTTC: HR (CI) na 1 mmol/l redukcji LDL-C.....	42
Rysunek 3. Wykres typu <i>scatter plot</i> : EVO+EZE+STA vs EZE+STA - [REDACTED] z perspektywy NFZ.....	62
Rysunek 4. Krzywa akceptowalności: EVO+EZE+STA vs EZE+STA - [REDACTED] z perspektywy NFZ.....	62
[REDACTED].....	63
Rysunek 6. Wykres typu <i>scatter plot</i> : EVO+EZE+STA vs EZE+STA - [REDACTED] z perspektywy NFZ.....	68
Rysunek 7. Krzywa akceptowalności: EVO+EZE+STA vs EZE+STA - [REDACTED] z perspektywy NFZ.....	68
[REDACTED].....	69
Rysunek 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla ewolokumabu (diagram QUOROM <sup>®1</sup> /PRISMA <sup>®2</sup> ).....	92
Rysunek 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - (diagram QUOROM <sup>®1</sup> /PRISMA <sup>®2</sup> ).....	99

---

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</sup> World Health Organization. Blood Cholesterol, 2008. [http://gamapserver.who.int/gho/interactive\\_charts/ncd/risk\\_factors/cholesterol\\_prevalence/atlas.html](http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/cholesterol_prevalence/atlas.html) [stan na 12.10.2018 r.].

<sup>2</sup> Levine DA, Davydow DS, Hough CL, Langa KM, Rogers MA, Iwashyna TJ. Functional disability and cognitive impairment after hospitalization for myocardial infarction and stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014 Nov;7(6):863-71. doi: 10.1161/HCQ.0000000000000008. Epub 2014 Nov 11.

<sup>3</sup> World Health Organization (WHO). Global status report on non-communicable diseases 2014. <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/> [stan na 25.09.2018 r.].

<sup>4</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia Rady Przejrzystości nr 114/2017 z dnia 8 maja 2017 roku w sprawie skuteczności LDL-aferezy, stosowanej w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej po 3 miesiącach nieskutecznego leczenia dietą i lekami obniżającymi stężenie cholesterolu oraz kryteriów włączenia pacjentów do terapii. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/188/ORP/U\\_18\\_153\\_170508\\_opinia\\_114\\_LDL\\_afereza\\_art\\_31n.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/188/ORP/U_18_153_170508_opinia_114_LDL_afereza_art_31n.pdf) [stan na 13.10.2018 r.].

<sup>5</sup> Kędzierska-Kapuza K, Kusztal M, Walatek B, Marczewski K, Naumnik B, Małyszko J, Durlik M, Ciechanowski K, Nowicki M. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w sprawie prowadzenia terapii pozaustrojowych oczyszczania krwi (aferezy) oraz zasad ich refundacji. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 2017;21(3).

<sup>6</sup> Banach M, Jankowski P, Józwiak, J, Cybulska B, Windak A, Guzik T, Mamcarz A, Broncel M, Tomasik T, Rysz J, Jankowska-Zduńczyk A, Hoffman P, Mastalerz-Migas A. Wytyczne PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016. *Lekarz POZ*, 2(4), pp.254-300.

<sup>7</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Praluent (alirokumab), w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/148/SRP/U\\_3\\_18\\_180115\\_stanowisko\\_10\\_PRAULENT\\_alirokumab.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/SRP/U_3_18_180115_stanowisko_10_PRAULENT_alirokumab.pdf) [stan na 25.09.2018 r.].

<sup>8</sup> Rekomendacja nr 9/2018 z dnia 17 stycznia 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Praluent (alirokumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2 wstrzykiwacze, każdy zawierający wkład po 1 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/148/REK/RP\\_Praluent\\_9\\_2018.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/REK/RP_Praluent_9_2018.pdf) [stan na 25.09.2018 r.].

<sup>9</sup> [REDACTED] Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2018.

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> Broda G, Rywik S. Wieloośrodkowe ogólnopolskie badanie stanu zdrowia ludności - projekt WOBASZ. Zdefiniowanie problemu oraz cele badania. *Kardiologia Polska* 2005;63:6(supl. 4).

<sup>12</sup> World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2014. Poland. [http://www.who.int/nmh/countries/pol\\_en.pdf?ua=1](http://www.who.int/nmh/countries/pol_en.pdf?ua=1) [stan na 12.10.2018 r.].

<sup>13</sup> Chlebus K, Gąsior M, Gierlotka M, Kalarus Z, Kozierkiewicz A, Opolski G, Poloński D, Stokwiszewski J, Wierucki Ł, Wojtyniak B, Wysocki M, Zdrojewski T. Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce. Warszawa, Zabrze, Gdańsk 2014.

[http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user\\_upload/aktualnosci/raport/2014-05-11%20Raport%20ZS%20w%20PI%20ost.pdf](http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/aktualnosci/raport/2014-05-11%20Raport%20ZS%20w%20PI%20ost.pdf) [stan na 25.09.2018 r.].

<sup>14</sup> [redacted] Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza kliniczna. Warszawa 2018.

<sup>15</sup> Stroes E, Robinson J, Raal FJ, Dufour R, Sullivan D, Blagden M, Kassahun H, Yang J, Wasserman SM, Koren MJ. Clinical Equivalence of Evolocumab Among Patient Subgroups in PROFICIO: A Pooled Analysis of 3146 Patients from Phase 3 Studies. Accepted for publication at the ESC meeting in London at the end of August 2015.

<sup>16</sup> [redacted] Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii. Analiza kliniczna. Warszawa, 2015.

<sup>17</sup> Ara R, Basarir H, Ward SE. Principles of health economic evaluation of lipid-lowering strategies. *Current Opinion in Lipidology*. 2012;23(4):271-81.

<sup>18</sup> Ara R, Brazier J. Health related quality of life by age, gender and history of cardiovascular disease: results from the Health Survey for England. HEDS Discussion Paper 09/12 2009:28.

<sup>19</sup> 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.

[redacted]

<sup>21</sup> D'Agostino RB, Vas an RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.

<sup>22</sup> 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.

<sup>23</sup> Lothgren M, Danese M, Taylor B, Villa G. Avoiding Overestimation In Annualization of Event Risk from Risk Functions for use in Economic Modeling. *Value Heal* 2016;18:A338. doi:10.1016/j.jval.2015.09.129.

<sup>24</sup> Wong B, Kruse G, Kutikova L, Ray KK, Mata P, Bruckert E. Cardiovascular Disease Risk Associated With Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of the Literature. *Clin Ther* 2016;38:1696-709. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.05.006.

<sup>25</sup> 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.

- <sup>26</sup> Villa G, Wong B, Kutikova L, Ray K, Mata P, Bruckert E. Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2017 Oct 1;3(4):274-280. doi: 10.1093/ehjqcco/qcx011.
- <sup>27</sup> Toth PP, Danese M, Villa G, Qian Y, Beaubrun A, Lira A, Jansen JP. Estimated burden of cardiovascular disease and value-based price range for evolocumab in a high-risk, secondary-prevention population in the US payer context. *J Med Econ*. 2017 Jun;20(6):555-564. doi: 10.1080/13696998.2017.1284078. Epub 2017 Jan 25.
- <sup>28</sup> European society of Cardiology. SCORE Risk Charts. The European cardiovascular disease risk assessment model. <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts> [stan na 22.09.2018 r.].
- <sup>29</sup> Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2016. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [stan na 30.09.2018 r.].
- <sup>30</sup> Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. Epub 2017 Mar 17.
- <sup>31</sup> 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.
- <sup>32</sup> 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.
- <sup>33</sup> 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.
- <sup>34</sup> 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.
- <sup>35</sup> 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.
- <sup>36</sup> 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.
- <sup>37</sup> 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.
- <sup>38</sup> 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.

- <sup>39</sup> Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation*. 1998;97:946-52.
- <sup>40</sup> 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.
- <sup>41</sup> 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.
- <sup>42</sup> 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.
- <sup>43</sup> 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.
- <sup>44</sup> Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTTC). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- <sup>45</sup> Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
- <sup>46</sup> Ference BA, Robinson JG, Brook RD, Catapano AL, Chapman MJ, Neff DR, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:2144-53. doi:10.1056/NEJMoa1604304.
- <sup>47</sup> Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association between lowering ldl-c and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-97.
- <sup>48</sup> Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Kausik K, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Hear J* 2017; ehx144. doi:https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144.
- <sup>49</sup> Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012 Aug 11;380(9841):581-90. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5. Epub 2012 May 17.
- <sup>50</sup> Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015 Apr 11;385(9976):1397-405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4. Epub 2015 Jan 9.

<sup>51</sup> Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248.

<sup>52</sup> 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.

<sup>53</sup> Matza LS, Stewart KD, Shrivanthi RG, Delio PR, Fenster BE, DavIEWS EW, Jordan JB, Lothgren M, Feenty DH. Acute and Chronic Impact of Cardiovascular Events on Health State Utilities. *BMC Health Services Research* 2015;15:173.

<sup>54</sup> 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).

<sup>55</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego. Repatha®. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/> [stan na 27.09.2017 r.].

<sup>56</sup> Zarządzenie Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/> [stan na 16.10.2018 r.].

<sup>57</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Ogólne zasady wystawiania recept. <http://www.nfz-warszawa.pl/dla-swiadczeniodawcow/recepty-leki-apteki/informacje-ogolne/ogolne-zasady-wystawiania-recept/> [stan na 25.09.2018 r.].

<sup>58</sup> Filipiak KJ, Cybulska B, Dudek D, Grajek S, Gumprecht J, Imiela J, Jankowski P, Kasprzak JD, Mamcarz A, Narkiewicz K, Rynkiewicz A, Siebert J, Tykarski A, Woźakowska-Kapłon B, Zdrojewski T. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopotcka Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń* 2011;8(1):1-4.

<sup>59</sup> Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sijbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ; International FH Foundation. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation: Executive Summary of Practice Guidelines. *European Journal of Preventive Cardiology* 2015, Vol. 22(7) 849-54.

<sup>60</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [stan na 16.10.2018 r.].

<sup>61</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty DGL. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN. <http://www.nfz.gov.pl/> [stan na 16.10.2018 r.].

<sup>62</sup> Ustawa z dnia 11 września 2015 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Dz.U. 2015 poz. 1692. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20150001692> [stan na 25.09.2018 r.].



<sup>63</sup> Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 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* 2014;129.

<sup>64</sup> URPL. Ezetrol (ezetymib). Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Ezetrol\\_tabl\\_10mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Ezetrol_tabl_10mg.pdf) [stan na 25.09.2018 r.].

<sup>65</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie nr 148/2017. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5187-148-2017-zlc> [stan na 25.09.2018 r.].

<sup>66</sup> Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192017dsoz,6695.html> [stan na 16.10.2018 r.].

<sup>67</sup> NFZ. Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> [stan na 16.10.2018 r.].

<sup>68</sup> ██████████ Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, 2018.

<sup>69</sup> Toth PP, Worthy G, Gandra SR, Sattar N, Bray S, Cheng LI, Bridges I, Worth GM, Dent R, Forbes CA, Deshpande S, Ross J, Kleijnen J, Stroes ESG. Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia. *J Am Heart Assoc.* 2017 Oct 2;6(10). pii: e005367.

<sup>70</sup> Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, Hohenstein B, Leebmann J, Ramlow W, Schettler V, Simha V, Steinhagen-Thiessen E, Thompson PD, Vogt A, von Stritzky B, Du Y, Manvelian G. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J.* 2016 Dec 21;37(48):3588-95.

<sup>71</sup> Baum SJ, Sampietro T, Datta D, Moriarty PM, Knusel B, Schneider J, Somaratne R, Kurtz Ch, Hohenstein B. Efficacy and Safety of Evolocumab Compared With Continued Lipoprotein Apheresis. ESC Congress; Barcelona, Spain; August 26–30, 2017.

<sup>72</sup> Gandra S, Villa G, Fonarow G, Lothgren M, Lindgren P, Somaratne R, et al. Cost-Effectiveness of LDL-C Lowering With Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in the United States. *Clin Cardiol* 2016;39:313–20.

<sup>73</sup> Villa G, Lothgren M, Kutikova L, Lindgren P, Gandra SR, Fonarow GC, et al. Cost-Effectiveness of Evolocumab in Patients With High Cardiovascular Risk in Spain. *Clin Ther* 2017. doi:10.1016/j.clinthera.2017.02.011.

<sup>74</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.

<sup>75</sup> 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).

<sup>76</sup> Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006.

<sup>77</sup> 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.

<sup>79</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych. Dz.U.09.137.1126.

<sup>80</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/search-filters.html> [stan na 25.09.2018 r.].

<sup>81</sup> 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.

<sup>82</sup> 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.

<sup>83</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia – TA394. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394/resources/evolocumab-for-treating-primary-hypercholesterolaemia-and-mixed-dyslipidaemia-pdf-82602910172869> [stan na 30.09.2018 r.]

<sup>84</sup> NICE Clinical guideline [CG181]. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. July 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence> [stan na 30.09.2018 r.]

<sup>85</sup> Narodowy Bank Polski. Kursy walut. Kursy średnie walut obcych – tabela A. <http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html> [stan na 15.10.2018 r.].

<sup>86</sup> The Pharmaceutical Benefits Scheme. Public Summary Document (PSD) March 2015 PBAC meeting. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/evolocumab-psd-march-2015.pdf> [stan na 30.09.2018 r.]

<sup>87</sup> Agencja Oceny i Technologii Medycznych. Zeczenie 136/2015. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4188-136-2015-zlc> [stan na 30.09.2018 r.].