

# Inklisiran (Leqvio<sup>®</sup>) w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi

Analiza ekonomiczna - aktualizacja w związku z uwagami  
minimalnymi

Warszawa, luty 2022

**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

**Informacje dodatkowe**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Novartis Poland Sp. z o.o.

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	7
<b>1 Wprowadzenie .....</b>	<b>12</b>
1.1 Cel analizy .....	12
1.2 Komparatory .....	12
1.2.1 Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL .....	13
1.2.2 Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL .....	13
1.3 Populacja .....	13
1.3.1 Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL .....	15
1.3.2 Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL .....	17
1.4 Typ analizy ekonomicznej .....	21
1.4.1 Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL .....	21
1.4.2 Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL .....	21
1.5 Perspektywa .....	21
1.5.1 Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL .....	21
1.5.2 Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL .....	22
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie .....	22
1.7 Cena przedmiotowej technologii .....	23
<b>1.8 [Redacted]</b>	
1.9 Ustalanie ceny progowej .....	24
1.9.1 Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL .....	24
1.9.2 Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL .....	24
<b>2 Metodyka analizy .....</b>	<b>26</b>
2.1 Ogólna charakterystyka .....	26
2.2 Opis modelu .....	27
2.2.1 Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CMA .....	27
2.2.2 Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CUA .....	28
2.3 Parametry kliniczne .....	30
2.3.1 Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CMA .....	30
2.3.2 Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CUA .....	40
2.4 Użyteczności .....	56
2.4.1 Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CUA .....	57
2.4.2 Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CMA .....	61
2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty .....	62
2.5.1 Koszt substancji czynnych .....	63
2.5.2 Koszt leczenia standardowego .....	65

2.5.3	Koszt podania leczenia .....	67
2.5.4	Koszt monitorowania leczenia .....	68
2.5.5	Koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych .....	69
2.6	Zestawienie parametrów .....	73
2.7	Zakres analizy wrażliwości .....	73
2.7.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości .....	73
2.7.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	80
2.8	Walidacja modelu .....	81
2.8.1	Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CMA.....	81
2.8.2	Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CUA.....	82
<b>3</b>	<b>Wyniki</b> .....	<b>84</b>
3.1	Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL .....	84
3.1.1	Inklisiran vs alirokumab.....	84
3.1.2	Inklisiran vs ewolokumab.....	94
3.2	Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL.....	104
3.2.1	Pacjenci tolerujący statyny .....	104
3.2.2	Pacjenci nietolerujący statyn.....	120
<b>4</b>	<b>Ograniczenia</b> .....	<b>153</b>
4.1	Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CMA ..	153
4.2	Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CUA	155
<b>5</b>	<b>Dyskusja</b> .....	<b>159</b>
<b>6</b>	<b>Wnioski końcowe</b> .....	<b>162</b>
<b>Aneks 1. Przegląd użyteczności</b> .....	<b>163</b>	
Metodyka przeglądu.....	163	
Wyniki przeglądu .....	165	
Omówienie włączonych badań .....	167	
<b>Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych</b> .....	<b>171</b>	
Metodyka przeglądu.....	171	
Wyniki przeglądu .....	172	
Omówienie włączonych badań .....	173	
<b>Aneks 3. Zestawienie parametrów</b> .....	<b>175</b>	
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CMA .....	175	
Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CUA.....	178	
<b>Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel</b> .....	<b>183</b>	
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CMA .....	183	
Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CUA.....	184	
<b>Aneks 5. Przegląd prac pod kątem danych z zakresu ryzyka zgonu w analizowanych subpopulacjach pacjentów</b> .....	<b>188</b>	

Metodyka przeglądu.....	188
Wyniki przeglądu .....	191
<b>Aneks 6. Wyniki dla poszczególnych subpopulacji .....</b>	<b>197</b>
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL .....	197
Inklisiran vs alirokumab, pacjenci z HeFH .....	197
Inklisiran vs ewolokumab, pacjenci z HeFH .....	205
Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL.....	213
Pacjenci nietolerujący statyn, pacjenci z HeFH, perspektywa NFZ.....	213
Pacjenci nietolerujący statyn, pacjenci z HeFH, perspektywa wspólna.....	228
Pacjenci nietolerujący statyn, pacjenci z ASCVD, perspektywa NFZ.....	243
Pacjenci nietolerujący statyn, pacjenci z ASCVD, perspektywa wspólna.....	258
<b>Aneks 7. Generowanie wyników ważonych .....</b>	<b>273</b>
Model CMA.....	273
Model CUA.....	274
<b>Spis rysunków .....</b>	<b>277</b>
<b>Spis tabel.....</b>	<b>281</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>288</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

ACS	ostry zespół wieńcowy (ang. <i>acute coronary syndrome</i> )
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
AEK	analiza efektywności klinicznej
AMI	ostry zawał mięśnia sercowego (ang. <i>acute myocardial infarction</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCVD	choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ASCVD, ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i> )
BIA	analiza wpływu na budżet
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>coronary artery bypass grafting</i> )
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> )
CHD	chorobę niedokrwienią serca (ang. <i>coronary heart disease</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i> )
CODA	<i>convergence diagnosis and output analysis</i>
CTT	<i>Cholesterol Treatment Trialists</i>
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i> )
CUR	analiza ilorazu kosztu i efektu (ang. <i>cost-utility ratio</i> ).
CV	sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i> )
CVD	choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i> )
CZN	cena zbytu netto
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
HeFH	heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i> )
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
IQR	rozstęp kwartylny (ang. <i>interquartile range</i> )
IS	udar niedokrwienno mózgu (ang. <i>ischemic stroke</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
K	kobiety
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i> )
M	mężczyźni
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
MI	zawał serca (ang. <i>myocardial infarction</i> )
MZ	Minister Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NF	niezakończony zgonem (ang. <i>non-fatal</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PCI	przełskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>percutaneous coronary intervention</i> )
PCSK9	konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny 9 (ang. <i>proprotein convertase subtilisin kexin type 9</i> )
PL	program lekowy
PLD	<i>patient-level data</i>
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości
PW	powikłania
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne
Rewas.	rewaskularyzacja
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
RR	wskaźnik częstości (ang. <i>rate ratio</i> )
■	■
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SMR	standaryzowany współczynnik śmiertelności (ang. <i>standardised mortality ratio</i> )
SoC	leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i> )
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i> )
UA	niestabilna dławica piersiowa (ang. <i>unstable angina</i> )
WHO	<i>World Health Organisation</i>
WMD	ważona średnia różnica (ang. <i>weighted mean difference</i> )

# Streszczenie

## Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem preparatu Leqvio® (inklisiran), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu zaburzeń lipidowych u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH, ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*) lub z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym (ASCVD, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*).

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Leqvio®:

- 284 mg x 1 ampułko-strzykawka.

## Metoda

W analizie założono finansowanie inklesiranu (Leqvio®) w katalogu B – leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania: [REDAKTOWANE]. Preparat wydawany ma być pacjentom bezpłatnie. [REDAKTOWANE]

W ramach niniejszej analizy uwzględniono dwie odrębne analizy, tj. oddzielnie analizowano pacjentów spełniających kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL oraz oddzielnie analizowano pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL, tj. pacjentów stanowiących poszerzenie wnioskowanej populacji względem populacji aktualnie objętej refundacją w ramach PL B.101.

Zarówno w przypadku pacjentów spełniających jak i niespełniających kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL, analizy przeprowadzono dla dwóch głównych populacji pacjentów: pacjentów z HeFH oraz pacjentów z ASCVD. Zgodnie z dostępnymi danymi, powyżej wymienione populacje pacjentów podzielono na kilka subpopulacji. Główne wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich wyodrębnionych subpopulacji, zachowując podział na pacjentów z HeFH i pacjentów z ASCVD (wagi przyjęto na podstawie liczebności populacji, oszacowanej w ramach analizy wpływu na budżet). W przypadku populacji pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL, wyniki wydzielono również ze względu na status tolerancji statyn, tj. oddzielnie analizowano wyniki dla pacjentów tolerujących leczenie statynami i oddzielnie dla pacjentów nietolerujących leczenia statynami. Poniżej podsumowano informacje dotyczące subpopulacji uwzględnionych w ramach niniejszej analizy.

Główna populacja	Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL, uwzględnione subpopulacje	Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL, uwzględnione subpopulacje	
		Pacjenci tolerujący statyny	Pacjenci nietolerujący statyn
Pacjenci z HeFH	Prewencja pierwotna Poziom LDL-C: >100 mg/dl	-	Prewencja pierwotna Poziom LDL-C: >100 mg/dl
	Prewencja wtórna Poziom LDL-C: >100 mg/dl		Prewencja wtórna Poziom LDL-C: >100 mg/dl
Pacjenci z ASCVD	Pacjenci z MI, który wystąpił w ciągu 0-1 lat Poziom LDL-C: >100 mg/dl	Pacjenci z MI, który wystąpił w ciągu 1-2 lat Poziom LDL-C: >100 mg/dl	Pacjenci z MI, który wystąpił w ciągu 0-1 lat Poziom LDL-C: >100 mg/dl
			Pacjenci z MI, który wystąpił w ciągu 1-2 lat Poziom LDL-C: >100 mg/dl

ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); MI – zawał serca (ang. *myocardial infarction*); PL – program lekowy.



### **Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL**

W przypadku populacji spełniającej kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL, jako technologie opcjonalne dla inkłisiranu, uwzględniono inhibitory PCSK9 (alirokumab i ewolokumab). W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej, wykazano, że inkłisiran oraz inhibitory PCSK9 mają porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa (porównanie pośrednie), w związku z powyższym w przypadku populacji spełniającej kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimization analysis*). Analizę CMA wykonano w oparciu o własny model ekonomiczny, zaimplementowany w Microsoft Excel. Dodatkowo przeprowadzono również analizę ilorazu kosztu i efektu, w której przyjęto tożsame założenia jak w analizie minimalizacji kosztów odnośnie do porównywalnej skuteczności wnioskowanej interwencji i uwzględnionych technologii opcjonalnych. Szacunki ilorazu kosztu i efektu oparto na wartościach użyteczności specyficznych dla polskiej populacji (polskie normy populacyjne jakości życia dla EQ-5D-5L) oraz mnożnikach reprezentujących spadek użyteczności wynikający z wyjściowej charakterystyki analizowanej subpopulacji pacjentów. W CMA w zakresie danych kosztowych, uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych (inkłisiran, alirokumab, ewolokumab) oraz koszt podania leczenia. Jedynie powyżej wymienione kategorie, różnicują porównywane interwencje. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, analizę CMA przeprowadzono jedynie z perspektywy NFZ. Koszty szacowano w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę (cena inkłisiranu) oraz dane zawarte w Zarządzeniach Prezesa NFZ. Koszt inhibitorów PCSK9 oszacowano w oparciu o dane z przetargów, co umożliwiło uwzględnienie rzeczywistych kosztów ponoszonych na zakup tych substancji. Wszystkie analizy przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

### **Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL**

W przypadku populacji niespełniającej kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL, jako technologię opcjonalną dla inkłisiranu, uwzględniono leczenie standardowe, które w przypadku populacji tolerującej statyny zdefiniowano jako intensywną terapię statynami stosowanymi w skojarzeniu z ezetymibem, natomiast w przypadku populacji nietolerującej statyn jako monoterapię ezetymibem. W toku przeszukiwania baz danych w ramach analizy klinicznej, zidentyfikowano cztery badania (ORION-1, ORION-9, ORION-10 i ORION-11), w ramach których uwzględniono bezpośrednio porównanie inkłisiranu względem leczenia standardowego w populacji pacjentów z HeFH (ORION-9) i populacji pacjentów z ASCVD (ORION-1, ORION-10 i ORION-11). W ramach przeprowadzonego porównania bezpośredniego wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść inkłisiranu vs leczenie standardowe, w związku z powyższym w przypadku populacji niespełniającej kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Analizę CUA wykonano w oparciu o model dostarczony przez wnioskodawcę, również zaimplementowany w Microsoft Excel. W modelu uwzględniono 15 stanów zdrowia, tj. stany, które zróżnicowano w zależności od czasu jaki minął od zdarzenia sercowo-naczyniowego (CV, ang. *cardiovascular*):

- początkowy (0-1; 1-2; stabilny);
- zdarzenia i stany następujące po danym zdarzeniu:
  - rewaskularyzacja;
  - niestabilna dławica piersiowa (UA, ang. *unstable angina*), stany po UA: 0-1; 1-2; 2+ lata;
  - zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem (NF-MI, ang. *non-fatal myocardial infarction*), stany po NF-MI: 0-1; 1-2; 2+ lata;
  - udar mózgu niezakończony zgonem (NF-stroke, ang. *non-fatal stroke*), stany po NF-stroke: 0-1; 1-2; 2+ lata;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- zgon z innych przyczyn niż choroby sercowo-naczyniowe.

Głównym punktem końcowym uwzględnionym w modelu CUA była procentowa zmiana poziomu LDL-C. W analizowanym modelu ekonomicznym, przyjęto, że obniżenie poziomu LDL-C wpływa na

redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń CV, co zostało udowodnione w badaniach, w których oceniano pacjentów leczonych statynami. Ryzyko wystąpienia zdarzeń CV w analizowanych subpopulacjach pacjentów, przyjęto za autorami modelu – dane dla populacji brytyjskiej (nie zidentyfikowano specyficznych danych dla polskiej populacji). W zakresie wartości użyteczności, w CUA uwzględniono wartości użyteczności specyficzne dla polskiej populacji (polskie normy populacyjne jakości życia dla EQ-5D-5L) oraz mnożniki reprezentujące spadek użyteczności wynikający z wyjściowej charakterystyki analizowanej subpopulacji pacjentów i mnożniki reprezentujące spadek użyteczności, wynikający z wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego. W CUA uwzględniono 5 głównych kategorii kosztowych: koszt substancji (inklisiran), koszt leczenia standardowego, koszt podania leczenia, koszt monitorowania leczenia oraz koszt leczenia zdarzeń CV. Analizę przeprowadzono zarówno w ramach perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej. Koszty szacowano w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę, dane z obwieszczenia MZ, dane sprzedażowe NFZ, dane zawarte w Zarządzeniach Prezesa NFZ oraz w przypadku kosztów dotyczących zdarzeń CV w oparciu o dane literaturowe. Wszystkie analizy przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

## Wyniki

### Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL

#### Inklisiran vs alirokumab

Kategoria	Inklisiran	Alirokumab	Inklisiran vs alirokumab
Pacjenci z HeFH			
QALY	■	■	■
Całkowite koszty [PLN]	■	■	■
CUR [PLN]	■	■	■
Pacjenci z ASCVD			
QALY	■	■	■
Całkowite koszty [PLN]	■	■	■
CUR [PLN]	■	■	■

ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); CUR – analiza ilorazu kosztu i efektu (ang. *cost-utility ratio*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*).

#### Inklisiran vs ewolokumab

Kategoria	Inklisiran	Ewolokumab	Inklisiran vs ewolokumab
Pacjenci z HeFH			
QALY	■	■	■
Całkowite koszty [PLN]	■	■	■
CUR [PLN]	■	■	■

Kategoria	Inklisiran	Ewolokumab	Inklisiran vs ewolokumab
Pacjenci z ASCVD			
QALY	■	■	■
Całkowite koszty [PLN]	■	■	■
CUR [PLN]	■	■	■

ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); CUR – analiza ilorazu kosztu i efektu (ang. *cost-utility ratio*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*).

### Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL

#### Pacjenci tolerujący statyny (inklisiran vs statyny + ezetymib)



Kategoria	Inklisiran	Technologia opcjonalna	Inklisiran vs technologia opcjonalna
Pacjenci z ASCVD, perspektywa NFZ			
QALY	■	■	■
Całkowite koszty [PLN]	■	■	■
ICUR	■	■	■
Pacjenci z ASCVD, perspektywa wspólna			
QALY	■	■	■
Całkowite koszty [PLN]	■	■	■
ICUR	■	■	■

ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); n.d. – nie dotyczy; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*).

#### Pacjenci nietolerujący statyn (inklisiran vs ezetymib)



Kategoria	Inklisiran	Technologia opcjonalna	Inklisiran vs technologia opcjonalna
Pacjenci z HeFH, perspektywa NFZ			
QALY	■	■	■
Całkowite koszty [PLN]	■	■	■
ICUR	■	■	■
Pacjenci z HeFH, perspektywa wspólna			
QALY	■	■	■
Całkowite koszty [PLN]	■	■	■
ICUR	■	■	■
Pacjenci z ASCVD, perspektywa NFZ			
QALY	■	■	■
Całkowite koszty [PLN]	■	■	■
ICUR	■	■	■

Kategoria	Inklisiran	Technologia opcjonalna	Inklisiran vs technologia opcjonalna
Pacjenci z ASCVD, perspektywa wspólna			
QALY	■	■	■
Całkowite koszty [PLN]	■	■	■
ICUR	■	■	■

ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); n.d. – nie dotyczy; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*).

## Podsumowanie

W ramach niniejszej analizy uwzględniono dwie odrębne analizy, tj. oddzielnie analizowano pacjentów spełniających kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL – analiza CMA oraz oddzielnie analizowano pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL, tj. pacjentów stanowiących poszerzenie wnioskowanej populacji względem populacji aktualnie objętej refundacją w ramach PL B.101 – analiza CUA. Zarówno w przypadku pacjentów spełniających jak i niespełniających kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL, analizy przeprowadzono dla dwóch głównych populacji pacjentów: pacjentów z HeFH oraz pacjentów z ASCVD.



# 1 Wprowadzenie

## 1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem preparatu Leqvio® (inklisiran), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu zaburzeń lipidowych u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH, ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*) lub z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym (ASCVD, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*).

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Leqvio®:

- 284 mg x 1 ampułko-strzykawka.

## 1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla inkalisiranu wraz z uzasadnieniem został opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Leqvio]. W Polsce pacjenci z zaburzeniami lipidowymi leczeni są za pomocą ewolokumabu oraz alirokumabu w ramach programu lekowego: B.101. *Leczenie inhibitorami PCSK9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)*. W przypadku HeFH do PL kwalifikowani są pacjenci z poziomem LDL-C (cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości, ang. *low-density lipoprotein cholesterol*) >100 mg/dl, natomiast w przypadku ASCVD do PL kwalifikowani są pacjenci z poziomem LDL-C >100 mg/dl oraz z przeżytym zawałem serca, który wystąpił do 12 miesięcy przed włączeniem do PL. W przypadku inkalisiranu, wnioskowana jest refundacja w populacji szerszej względem populacji objętej aktualnie leczeniem w ramach PL B.101, tj. w przypadku pacjentów z ASCVD, wnioskowane jest uwzględnienie pacjentów z zawałem serca, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do PL. Ponadto w ramach wnioskowanego PL, do PL będą włączani również pacjenci, którzy nie tolerują statyn lub mają przeciwwskazania do ich stosowania (populacja, która nie jest uwzględniona w aktualnym PL B.101, tj. do aktualnego PL włączani są pacjenci nieskutecznie leczeni statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, komparatory dobrano w zależności od analizowanej populacji pacjentów, tj. odrębne technologie opcjonalne uwzględniono w przypadku pacjentów spełniających kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL oraz odrębne w przypadku pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL, tj. pacjentów stanowiących poszerzenie wnioskowanej populacji względem populacji aktualnie objętej refundacją w ramach PL B.101.

Wybór komparatorów jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

## **1.2.1 Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL**

W przypadku populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL B.101, jako technologie opcjonalne dla inklisiranu, uwzględniono inhibitory PCSK9 stosowane w ramach PL B.101, tj. alirokumab oraz ewolokumab.

## **1.2.2 Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL**

W przypadku populacji pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL B.101, jako technologię opcjonalną dla inklisiranu uwzględniono leczenie standardowe<sup>1</sup>, które w zależności od tego czy analizowano pacjentów tolerujących statyny, czy też pacjentów nietolerujących statyn, zostało zdefiniowane w różny sposób. W przypadku uwzględnienia populacji tolerującej statyny, leczenie standardowe zdefiniowano jako intensywne leczenie statynami w maksymalnych dawkach stosowanych w skojarzeniu z ezetymibem. W przypadku populacji pacjentów nietolerujących statyn, leczenie standardowe zdefiniowano jako monoterapię ezetymibem. Definicja leczenia standardowego, wynika z zapisów wnioskowanego programu lekowego.

## **1.3 Populacja**

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, w ramach niniejszej analizy uwzględniono dwie główne populacje pacjentów, tj. pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono dwie odrębne analizy, tj. oddzielnie analizowano pacjentów spełniających kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL oraz oddzielnie analizowano pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL, tj. pacjentów stanowiących poszerzenie wnioskowanej populacji względem populacji aktualnie objętej refundacją w ramach PL B.101. W obu przypadkach dane demograficzne przyjęto na podstawie charakterystyki wejściowej pacjentów uwzględnionych w trzech badaniach zidentyfikowanych dla inklisiranu: badanie ORION-9 obejmujące pacjentów z HeFH oraz badania ORION-10 i ORION-11, w których uwzględniono

---

<sup>1</sup> W modelu CUA, dostarczonym przez wnioskodawcę, możliwe jest porównanie inklisiranu względem leczenia standardowego (SoC, ang. *standard of care*), alirokumabu + SoC, ewolokumabu + SoC oraz ezetymibu + SoC. Porównanie inklisiranu względem alirokumabu i ewolokumabu, uwzględniono w ramach analizy minimalizacji kosztów. Natomiast ezetymib + SoC jest komparatorem, który powinien być uwzględniony jedynie w populacji pacjentów niestosujących wcześniej terapii ezetymibem (w zakresie danych dotyczących skuteczności ezetymibu + SoC, autorzy modelu uwzględnili badania, do których włączano pacjentów naiwnych na leczenie ezetymibem). Zgodnie z zapisami wnioskowanego PL, wnioskowaną populację stanowią pacjenci nieskutecznie leczeni statynami + ezetymibem (w przypadku pacjentów tolerujących statyny) lub pacjenci leczeni samym ezetymibem (w przypadku pacjentów nietolerujących statyn) w związku z czym komparator ezetymib + SoC uwzględniony w modelu CUA, w warunkach polskich nie stanowi technologii opcjonalnej dla inklisiranu. W ramach modelu CUA uwzględniono jedynie porównanie inklisiranu względem samego leczenia standardowego (SoC).

pacjentów z ASCVD. W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano badań, które idealnie spełniłyby wszystkie kryteria włączenia wyróżnione we wnioskowanym programie lekowym, tj. w zidentyfikowanych badaniach (w przypadku pacjentów tolerujących statyny) nie wszyscy pacjenci stosowali wysokie dawki statyn w połączeniu z ezetymibem (w badaniu ORION-9, ezetymib stosowało 53% pacjentów, w badaniu ORION-10: 10%, natomiast w ORION-11: 7%), w przypadku badań ORION-10/-11<sup>2</sup> nie wszyscy pacjenci mieli zawał serca, który wystąpił w ciągu 24 miesięcy przed włączeniem do badania (zawał serca nie stanowił kryterium włączenia do analizowanych badań, ponadto w przypadku badania ORION-11: 13% pacjentów nie miało ASCVD, tj. miało ekwiwalenty ASCVD), ponadto do badania ORION-10/-11 (w przypadku pacjentów z ASCVD) włączano pacjentów z poziomem LDL-C  $\geq 70$  mg/dl.

W modelu ekonomicznym dostarczonym przez wnioskodawcę (model, który wykorzystano w celu porównania inkłisiranu z leczeniem standardowym), uwzględniono dane z poziomu pacjenta (arkusz „PLD”) dla poszczególnych pacjentów włączonych do badań dla inkłisiranu (ORION-9, -10, -11). W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej, uwzględniono również wyniki z badania ORION-1. Powyższego badania, nie uwzględniono w arkuszu PLD, przy czym należy podkreślić, że badanie ORION-1, ze względu na fakt, że jest to badanie II fazy, objęło niewielką grupę pacjentów, tj. tylko 59 pacjentów stosowało inkłisiran w odpowiedniej dawce. Wyniki z badania ORION-1 uwzględniono w danych z zakresu skuteczności leczenia. W zakresie danych z poziomu pacjenta, możliwe było zdefiniowanie, poszczególnych cech pacjentów, tj. poziomu LDL-C, terapii stosowanej przed włączeniem do badania (tj. stosowanie statyn, ezetymibu), czy też współwystępowania ASCVD/ekwiwalentów ryzyka ASCVD. W ramach niniejszej analizy, poszczególne cechy zdefiniowano tak, aby uzyskać dane demograficzne dla pacjentów jak najbardziej zbliżonych do zapisów wnioskowanego/aktualnie obowiązującego PL.

W modelu ekonomicznym dostarczonym przez wnioskodawcę wyodrębniono trzy główne populacje pacjentów: pacjentów z HeFH (prewencja pierwotna i wtórna), pacjentów z ASCVD (prewencja wtórna) oraz pacjentów z podwyższonemu poziomem LDL-C, u których nie wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe, ale którzy mają ekwiwalenty ryzyka ASCVD (PPER, ang. *primary prevention patients with elevated risk*). Populacja PPER, nie została objęta w ramach wnioskowanego PL, w związku z czym, nie rozważano jej w ramach niniejszej analizy.

Populację pacjentów z ASCVD w modelu dostarczonym przez wnioskodawcę podzielono na 5 subpopulacji, tj.:

- pacjenci z UA (niestabilna dławica piersiowa, ang. *unstable angina*) lub MI (zawał serca, ang. *myocardial infarction*), które wystąpiły w ciągu ostatniego roku (ACS 0-1);

---

<sup>2</sup> 91% pacjentów z badania ORION-10 oraz 88% pacjentów z badania ORION-11, miało chorobę niedokrwinną serca (CHD, ang. *coronary heart disease*), którą zdefiniowano jako przebyty zawał serca (MI, ang. *myocardial infarction*), przebyte zabiegi z zakresu przeszskórnej interwencji wieńcowej (PCI, ang. *percutaneous coronary interventions*), przebyte zabiegi z zakresu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, ang. *coronary artery bypass grafting*) lub miażdżycę tętnic wieńcowych potwierdzoną za pomocą obrazowania TK (zwiększenie co najmniej jednej głównej nasierdziejowej tętnicy wieńcowej  $>70\%$ ). Brak szczegółowych danych dotyczących odsetka pacjentów z przebyłym MI.

- pacjenci z UA (niestabilna dławica piersiowa, ang. *unstable angina*) lub MI (zawał serca, ang. *myocardial infarction*), które wystąpiły od roku do dwóch lat (ACS 1-2);
- pacjenci ostrym zespołem wieńcowym (ACS, ang. *acute coronary syndrome*), który wystąpił ponad 2 lata temu lub z innymi schorzeniami z zakresu chorób wieńcowych serca (Other CHD, ang. *coronary heart disease*);
- pacjenci z przebytym udarem niedokrwinnym mózgu (IS, ang. *ischaemic stroke*);
- pacjenci z przebytą chorobą tętnic obwodowych (PAD, ang. *peripheral artery disease*)

W ramach wnioskowanego jak i obowiązującego PL, głównym kryterium włączenia do PL, które muszą spełnić wszyscy pacjenci z ASCVD jest przebyty MI. W zawiązku z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku populacji pacjentów z ASCVD niniejszą analizę przeprowadzono dla subpopulacji pacjentów z ACS 0-1 (aktualnie obowiązujący PL) oraz ACS 1-2 (pacjenci tolerujący statyny, niekwalifikujący się do aktualnie obowiązującego PL) oraz ACS 0-1 + ACS 1-2 (pacjenci nietolerujący statyn, niekwalifikujący się do aktualnie obowiązującego PL). Dwie powyżej wymienione subpopulacje, są najbardziej zbliżone do zapisów wnioskowanego/obowiązującego PL, poprzez spełnienie głównego kryterium włączenia do PL, tj. przebytego MI. Należy podkreślić, że w ramach wnioskowanego jak aktualnie obowiązującego PL, pacjenci oprócz MI muszą spełnić również inne kryteria włączenia, tj. współwystępowanie wielonaczyniowej choroby wieńcowej lub choroby miażdżycowej tętnic innych niż wieńcowe, przy czym tak zdefiniowanych populacji, nie uwzględniono w modelu dostarczonym przez wnioskodawcę. Ponadto, należy zwrócić uwagę, że definicja populacji nie wpływa na dane demograficzne pacjentów, tj. w modelu dostarczonym przez wnioskodawcę, w przypadku pięciu wyodrębnionych subpopulacji dla ASCVD, wyjściowe dane demograficzne są takie same. Definicja populacji wpływa natomiast na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, co zostało szczegółowo opisane w rozdziale 2.3.2.1.

### **1.3.1 Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL**

W przypadku pacjentów spełniających kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL, zgodnie z zapisami wnioskowanego PL, w ramach niniejszej analizy uwzględniono dwie główne populacje pacjentów, tj. pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej.

W przypadku pacjentów z HeFH wyodrębniono dwie subpopulacje (obie subpopulacje zostały uwzględnione w badaniu ORION-9, badanie stanowiące główne źródło danych dla pacjentów z HeFH):

- pacjenci z czynnikami ryzyka CV (ekwiwalentami ryzyka ASCVD) – prewencja pierwotna;
- pacjenci z ASCVD – prewencja wtórna.

W przypadku populacji HeFH, ostateczne wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich uwzględnionych subpopulacji. Wagi ustalono na podstawie danych raportowanych



w publikacji Pająk 2016, analogicznie jak w przypadku analizy wpływu na budżet [BIA Leqvio, Pająk 2016] – patrz Tab. 1. Wyniki dla poszczególnych subpopulacji zawarto w aneksie 6.

**Tab. 1. Populacja pacjentów z HeFH (pacjenci kwalifikujący się do aktualnie obowiązującego PL) – udział poszczególnych subpopulacji.**

Subpopulacja	Udział [%]	Źródło
Prewencja wtórna (pacjenci z ASCVD)	70,10%	Pająk 2016, BIA Leqvio
Prewencja pierwotna (pacjenci z ekwiwalentami ASCVD)	29,90%	

ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); PL – program lekowy.

Wszystkie wyodrębnione subpopulacje pacjentów z HeFH, uwzględnione są również w przypadku aktualnego jak i wnioskowanego PL. W ramach zapisów PL B.101, w przypadku pacjentów z HeFH, trzeba spełnić trzy główne kryteria, tj. wiek >18 lat, potwierdzenie heterozygotycznej postaci FH oraz odpowiedni poziom LDL-C. W kryteriach włączenia nie ma żadnych zapisów dotyczących ASCVD czy też współwystępowania czynników ryzyka CV, co oznacza, że powyżej wymienieni pacjenci (pacjenci z ASCVD, pacjenci z czynnikami ryzyka CV, tj. ekwiwalentami ASCVD), którzy spełnią trzy główne kryteria kwalifikacji, są włączani do PL.

W przypadku populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL, w Tab. 2 podsumowano ustawienia, które zastosowano w arkuszu „PLD” (arkusz uwzględniony w dołączonym modelu kosztów-użyteczności, CUA), w celu ustalenia wyjściowych danych demograficznych dla analizowanych populacji pacjentów, które następnie uwzględniono w modelu CMA (model minimalizacji kosztów).

**Tab. 2. Ustawienia zastosowane w arkuszu „PLD”, w celu wyodrębnienia danych demograficznych dla subpopulacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL.**

Populacja	Przyjęty poziom LDL-C* [mg/dl]	Ustawienia w arkuszu PLD
<b>Pacjenci z HeFH</b>		
Prewencja wtórna Populacja: <i>secondary prevention HF</i> w modelu CUA	>100	Pacjenci z ASCVD z badania ORION-9 stosujący statyny + ezetymib
Prewencja pierwotna Populacja: <i>primary prevention HF</i> w modelu CUA	>100	Pacjenci z ekwiwalentem ryzyka ASCVD z badania ORION-9 stosujący statyny + ezetymib
<b>Pacjenci z ASCVD</b>		
Pacjenci z ASCVD (pacjenci z MI, który wystąpił w ciągu ostatniego roku) Populacja: <i>ACS 0-1</i> w modelu CUA	>100	Pacjenci z ASCVD z badania ORION-10/-11, stosujący statyny + ezetymib

Populacja	Przyjęty poziom LDL-C* [mg/dl]	Ustawienia w arkuszu PLD
-----------	--------------------------------	--------------------------

ACS – ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); CUA – analiza kosztów-żyteczności (ang. *cost-utility analysis*); LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); PLD – *patient-level data*.

\* Parametr definiowany w komórkach C25-C26, arkusz „Key results” w dołączonym modelu CUA.

W Tab. 3 podsumowano wyjściowe dane demograficzne, uwzględnione w modelu minimalizacji kosztów, w przypadku populacji spełniającej kryteria włączenia do aktualnego PL.

**Tab. 3. Dane demograficzne uwzględnione dla populacji spełniającej kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL.**

Kategoria*	Wartość
<b>Pacjenci z HeFH prewencja wtórna</b>	
N**	60
Wiek [lata]	56,53
Odsetek kobiet [%]	31,67
Odsetek mężczyzn [%]	68,33
<b>Pacjenci z HeFH prewencja pierwotna</b>	
N**	145
Wiek [lata]	49,91
Odsetek kobiet [%]	51,72
Odsetek mężczyzn [%]	48,28
<b>Pacjenci z ASCVD (pacjenci z MI, który wystąpił w ciągu ostatniego roku)</b>	
N**	80
Wiek [lata]	63,99
Odsetek kobiet [%]	40,00
Odsetek mężczyzn [%]	60,00

ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); MI – zawał serca (ang. *myocardial infarction*); PL – program lekowy.

\* W modelu minimalizacji kosztów, w zakresie danych demograficznych uwzględniono jedynie dwa parametry, tj. wiek i udział kobiet/mężczyzn; \*\* N oznacza liczbę pacjentów z arkusza PLD, która spełniła założone kryteria włączenia dla poszczególnych analizowanych subpopulacji.

### 1.3.2 Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL

W przypadku pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL, adekwatnie jak w przypadku pacjentów spełniających kryteria włączania do aktualnego PL, uwzględniono dwie główne populacje pacjentów, tj. pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej. W przypadku populacji pacjentów niespełniających kryteriów

włączenia do aktualnie obowiązującego PL, w ramach powyżej wymienionych populacji pacjentów, uwzględniono pacjentów tolerujących leczenie statynami oraz pacjentów nietolerujących takiej terapii.

W przypadku pacjentów z HeFH (podobnie jak w przypadku populacji spełniającej kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL) wyodrębniono dwie subpopulacje (populację z HeFH analizowano jedynie w przypadku pacjentów nietolerujących statyn):

- pacjenci z czynnikami ryzyka CV (ekwiwalentami ryzyka ASCVD) – prewencja pierwotna;
- pacjenci z ASCVD – prewencja wtórna.

Ostateczne wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich uwzględnionych subpopulacji pacjentów z HeFH. Wagi ustalono na podstawie danych raportowanych w publikacji Pająk 2016, analogicznie jak w przypadku analizy wpływu na budżet [BIA Leqvio, Pająk 2016] – patrz Tab. 4. Wyniki dla poszczególnych subpopulacji zawarto w aneksie 6.

**Tab. 4. Populacja pacjentów z HeFH (pacjenci niekwalifikujący się do aktualnie obowiązującego PL) – udział poszczególnych subpopulacji.**

Subpopulacja	Udział [%]	Źródło
Pacjenci nietolerujący statyn		
Prewencja wtórna (pacjenci z ASCVD)	70,10%	Pająk 2016, BIA Leqvio
Prewencja pierwotna (pacjenci z ekwiwalentami ASCVD)	29,90%	

ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); PL – program lekowy.

W przypadku populacji z ASCVD nietolerującej statyn, ze względu na podział populacji na pacjentów z MI w 0-1 roku oraz MI w 1-2 roku, ostateczne wyniki również przedstawiono łącznie dla obu grup. Wagi ustalono na podstawie danych raportowanych w rejestrze AMI-PL, analogicznie jak w przypadku analizy wpływu na budżet [BIA Leqvio, AMI-PL] – patrz Tab. 5. Wyniki dla poszczególnych subpopulacji zawarto w aneksie 6.

**Tab. 5. Populacja pacjentów z ASCVD nietolerująca statyn (pacjenci niekwalifikujący się do aktualnie obowiązującego PL) – udział poszczególnych subpopulacji.**

Subpopulacja	Udział [%]	Źródło
Pacjenci nietolerujący statyn		
Pacjenci z ASCVD (MI w ciągu 0-1 lat)	51,8%	AMI-PL, BIA Leqvio
Pacjenci z ASCVD (MI w ciągu 1-2 lat)	48,2%	

ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); MI – zawał serca (ang. *myocardial infarction*); PL – program lekowy.

W przypadku populacji pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL, w Tab. 6 podsumowano ustawienia, które zastosowano w arkuszu „PLD”

(arkusz uwzględniony w dołączonym modelu kosztów-użyteczności, CUA), w celu ustalenia wyjściowych danych demograficznych dla analizowanych populacji pacjentów, które następnie uwzględniono w modelu CUA. W przypadku populacji pacjentów nietolerujących statyn, wyjściowe dane demograficzne oszacowano w oparciu o populację z badań ORION, która nie stosowała statyn w momencie włączenia do badania. Wyjątek stanowi subpopulacja pacjentów z HeFH w prewencji wtórnej, w przypadku której przy uwzględnieniu wszystkich kryteriów dotyczących definicji wnioskowanej populacji pacjentów, w tym uwzględnieniu w arkuszu PLD tylko pacjentów nie stosujących statyn, tylko jeden pacjent spełnił wszystkie kryteria włączenia. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku subpopulacji z HeFH w prewencji wtórnej (pacjenci nietolerujący terapii statynami), wyjściowe dane demograficzne opracowano w oparciu o subpopulacje pacjentów stosującą jak i nie stosującą statyn.

**Tab. 6. Ustawienia zastosowane w arkuszu „PLD”, w celu wyodrębnienia danych demograficznych dla subpopulacji pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL.**

Populacja	Przyjęty poziom LDL-C* [mg/dl]	Ustawienia w arkuszu PLD
<b>Pacjenci tolerujący statyny (<i>statins</i> w arkuszu PLD)</b>		
Pacjenci z ASCVD		
Pacjenci z ASCVD (pacjenci z MI, który wystąpił w ciągu 1-2 lat) Populacja: ACS 1-2 w modelu CUA	>100	Pacjenci z ASCVD z badania ORION-10/-11, stosujący statyny + ezetymib
<b>Pacjenci nietolerujący statyn (<i>no statins</i> w arkuszu PLD, z wyjątkiem populacji z HeFH w prewencji wtórnej)</b>		
Pacjenci z HeFH		
Prewencja wtórna Populacja: <i>secondary prevention HF</i> w modelu CUA	>100	Pacjenci z ASCVD z badania ORION-9 stosujący ezetymib i stosujący/nie stosujący statyny
Prewencja pierwotna Populacja: <i>primary prevention HF</i> w modelu CUA	>100	Pacjenci z ekwiwalentem ryzyka ASCVD z badania ORION-9 stosujący ezetymib i nie stosujący statyn
Pacjenci z ASCVD		
Pacjenci z ASCVD (pacjenci z MI, który wystąpił w ciągu 0-2 lat) Populacja: ACS 0-1 i ACS 1-2 w modelu CUA	>100	Pacjenci z ASCVD z badania ORION-10/-11, stosujący ezetymib i nie stosujący statyn

ACS – ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); CUA – analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*); ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); PLD – *patient-level data*.

\* Parametr definiowany w komórkach C25-C26, arkusz „Key results” w dołączonym modelu CUA.

W Tab. 7 podsumowano wyjściowe dane demograficzne, uwzględnione w modelu kosztów-użyteczności, w przypadku populacji niespełniającej kryteriów włączenia do aktualnego PL.

**Tab. 7. Dane demograficzne uwzględnione dla populacji niespełniającej kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL.**

Kategoria	Wartość
<b>Pacjenci tolerujący statyny</b>	
Pacjenci z ASCVD (pacjenci z MI, który wystąpił w ciągu 1-2 lat)	
N**	80
Wiek [lata]	63,99
Odsetek kobiet [%]	40,00
Odsetek mężczyzn [%]	60,00
Odsetek pacjentów z cukrzycą [%]	33,75
Średni wyjściowy poziom LDL-C [mg/dl]	139,63
<b>Pacjenci nietolerujący statyn</b>	
Pacjenci z HeFH prewencja wtórna	
N**	61
Wiek [lata]	56,72
Odsetek kobiet [%]	32,79
Odsetek mężczyzn [%]	67,21
Odsetek pacjentów z cukrzycą [%]	9,84
Średni wyjściowy poziom LDL-C [mg/dl]	165,41
Pacjenci z HeFH prewencja pierwotna	
N**	14
Wiek [lata]	58,00
Odsetek kobiet [%]	57,14
Odsetek mężczyzn [%]	42,86
Odsetek pacjentów z cukrzycą [%]	0,00
Średni wyjściowy poziom LDL-C [mg/dl]	170,71
Pacjenci z ASCVD (pacjenci z MI, który wystąpił w ciągu 0-2 lat)*	
N**	42
Wiek [lata]	67,55
Odsetek kobiet [%]	42,86
Odsetek mężczyzn [%]	57,14
Odsetek pacjentów z cukrzycą [%]	38,10
Średni wyjściowy poziom LDL-C [mg/dl]	153,86

ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); MI – zawał serca (ang. *myocardial infarction*); PL – program lekowy.

\* Takie same dane dla pacjentów z ACS 0-1 i ACS 1-2. Definicja populacji nie wpływa na dane demograficzne pacjentów, tj. w modelu dostarczonym przez wnioskodawcę, w przypadku pięciu wyodrębnionych subpopulacji dla ASCVD, wyjściowe dane demograficzne są takie same. Definicja populacji wpływa natomiast na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, co zostało szczegółowo opisane w rozdziale 2.3.2.1; \*\* N oznacza liczbę pacjentów z arkusza PLD, która spełniła założone kryteria włączenia dla poszczególnych analizowanych subpopulacji.

## 1.4 Typ analizy ekonomicznej

### 1.4.1 Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL

W przypadku porównania inklisiranu z alirokumabem oraz ewolokumabem, wyniki przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej [AEK Leqvio] wykazały, że porównywane substancje mają zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa, zachodzi zatem zapis art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2011]. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu w przypadku populacji spełniającej kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimization analysis*) dla wymienionych leków – analiza wykonana w oparciu o własny model zaimplementowany w Microsoft Excel. Dodatkowo przeprowadzono również analizę ilorazu kosztu i efektu (CUR, ang. *cost-utility ratio*).

### 1.4.2 Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL

W populacji pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL, ze względu na wykazane w ramach analizy klinicznej istotne statystycznie różnice na korzyść inklisiranu vs leczenie standardowe pod względem ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej punktów końcowych [AEK Leqvio], tj. przede wszystkim zmiana poziomu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej, przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) – analiza wykonana w oparciu o model dostarczony przez wnioskodawcę, również zaimplementowany w Microsoft Excel.

Wybrany typ analizy ekonomicznej wynika również z wnioskowanej populacji pacjentów. Podwyższony poziom cholesterolu zwiększa ryzyko chorób serca i udaru mózgu, a powyżej wymienione schorzenia w istotny sposób wpływają na jakość życia pacjenta [Dyer 2010].

## 1.5 Perspektywa

### 1.5.1 Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL

W przypadku analizy CMA analizę wykonano jedynie z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). W modelu CMA w zakresie danych kosztowych uwzględniono jedynie koszt porównywanych substancji oraz koszt podania leczenia (jedyne kategorie kosztów, różnicujące porównywane substancje – patrz szczegółowe informacje w rozdziale 2.5). Ze względu zakładany sposób finansowania inklisiranu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionych w analizie technologii opcjonalnych (program lekowy) w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych, koszt podania leczenia)

nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta, dlatego wyniki przedstawiono jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

## 1.5.2 Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL

W przypadku analizy CUA, ze względu na porównanie inkłisiranu z samym leczeniem standardowym, uwzględniono koszty leczenia standardowego (koszty terapii statynami + ezetymibem, które refundowane są w ramach katalogu aptecznego z odpłatnością 30%), w przypadku którego występuje współpłacenie pacjenta. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku analizy CUA analizę, wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

## 1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Zarówno w przypadku analizy CUA jak i analizy CMA uwzględniono dożywni horyzont analizy (przyjęto, że pacjenci żyją 100 lat). Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Wyjściowy wiek pacjentów przyjęto na podstawie danych z poziomu pacjenta w badaniach ORION-9/-10/-11. Wiek pacjentów różnił się w zależności od analizowanej subpopulacja pacjentów, co z kolei wpłynęło również na nieznacznie różny horyzont czasowy uwzględniony dla poszczególnych subpopulacji – patrz Tab. 8.

Tab. 8. Uwzględniony horyzont czasowy.

Populacja		Wyjściowy wiek [lata]	Uwzględniony horyzont czasowy [lata]*
<b>Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL</b>			
Pacjenci z HeFH prewencja wtórna		57	43
Pacjenci z HeFH prewencja pierwotna		50	50
Pacjenci z ASCVD (pacjenci z MI w ciągu 0-1 lat)		64	36
<b>Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL</b>			
Pacjenci tolerujący statyny	Pacjenci z ASCVD (pacjenci z MI w ciągu 1-2 lat)	64	36
Pacjenci nietolerujący statyn	Pacjenci z HeFH prewencja wtórna	57	43
	Pacjenci z HeFH prewencja pierwotna	58	42
	Pacjenci z ASCVD (pacjenci z MI w ciągu 0-2 lat)	68	32

Populacja	Wyjściowy wiek [lata]	Uwzględniony horyzont czasowy [lata]*
-----------	-----------------------	---------------------------------------

ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*).

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy [AOTMiT 2016]:

- 0,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych.

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany  $t=0$ ) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu  $c_T$  poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania  $r$  przyjęto:

$$PV = c_T * (1 + r)^{-T}$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów zdrowotnych. Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych obowiązuje od 2-go roku analizy.

## 1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Leqvio® 284 mg x 1 ampułko-strzykawka.

Wnioskowana jest refundacja inkisiranu w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011]. Wnioskowana jest refundacja inkisiranu w ramach nowej grupy limitowej.

Zestawienie cen wnioskowanej prezentacji preparatu Leqvio® przedstawiono w Tab. 9.

**Tab. 9. Ceny inkisiranu (Leqvio®).**

Kategoria	Leqvio®, 284 mg x 1 ampułko-strzykawka
Cena zbytu netto (PLN)	██████████
Urzędowa cena zbytu (PLN)	██████████
Cena hurtowa brutto (PLN)	██████████
Cena detaliczna (PLN)	██████████
Wysokość limitu finansowania (PLN)	██████████
Odpłatność (%)	██████████
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	██████████
Koszt NFZ (PLN)	██████████

n.d. – nie dotyczy.

██

██  
 ██



## 1.9 Ustalanie ceny progowej

### 1.9.1 Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (inklisiran), przy której całkowity koszt terapii wnioskowaną interwencją zrówna się z kosztem terapii uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi.

Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu „Analiza podstawowa” w załączonym modelu ekonomicznym (MS Excel), model CMA. [REDACTED]

W modelu oprócz analizy minimalizacji kosztów uwzględniono również analizę ilorazu kosztu i efektu. Ceny progowe wyznaczono dla obu powyżej wymienionych typów analiz. Ze względu na przyjęcie porównywalnej skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa inklisiranu względem inhibitorów PCSK9, w modelu CMA/CUR w zakresie efektów QALY nie uzyskano żadnych różnic pomiędzy porównywanymi terapiami, w związku z czym cena progowa dla CMA i CUR jest taka sama.

Biorąc pod uwagę, że wnioskowane jest finansowanie leku w ramach programu lekowego, a więc wydawanie go pacjentowi bezpłatnie, nie ma możliwości, że obniżenie ceny zbytu netto do poziomu ceny progowej spowoduje zmianę sposobu odpłatności. W związku z wnioskowaniem o finansowanie w ramach odrębnej grupy limitowej, obniżenie ceny zbytu netto do poziomu ceny progowej nie wpłynie również na zmianę podstawy limitu w grupie.

### 1.9.2 Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Leqvio®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 166 758 PLN/QALY.

Ceny progowe szacowano w oparciu o wartości ICUR. Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu *Key results* w załączonym modelu ekonomicznym (MS Excel), model CUA. [REDACTED]

Biorąc pod uwagę, że wnioskowane jest finansowanie leku w ramach programu lekowego, a więc wydawanie go pacjentowi bezpłatnie, nie ma możliwości, że obniżenie ceny zbytu netto do poziomu ceny progowej spowoduje zmianę sposobu odpłatności. W związku z wnioskowaniem o finansowanie w ramach odrębnej grupy limitowej, obniżenie ceny zbytu netto do poziomu ceny progowej nie wpłynie również na zmianę podstawy limitu w grupie.

## 2 Metodyka analizy

### 2.1 Ogólna charakterystyka

W ramach niniejszej analizy uwzględniono dwie odrębne analizy, tj. oddzielnie analizowano pacjentów spełniających kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL oraz oddzielnie analizowano pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL, tj. pacjentów stanowiących poszerzenie wnioskowanej populacji względem populacji aktualnie objętej refundacją w ramach PL B.101.

W przypadku populacji spełniającej kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL, jako technologie opcjonalne dla inkłisiranu, uwzględniono inhibitory PCSK9 (alirokumab i ewolokumab). W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej, wykazano, że inkłisiran oraz inhibitory PCSK9 mają zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa, w związku z powyższym w przypadku populacji spełniającej kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimization analysis*). Analizę CMA wykonano w oparciu o własny model ekonomiczny, zaimplementowany w Microsoft Excel. Dodatkowo przeprowadzono również analizę ilorazu kosztu i efektu, w której przyjęto tożsame założenia jak w analizie minimalizacji kosztów odnośnie do porównywalnej skuteczności wnioskowanej interwencji i uwzględnionych technologii opcjonalnych. Szacunki ilorazu kosztu i efektu oparto na wartościach użyteczności specyficznych dla polskiej populacji (polskie normy populacyjne jakości życia dla EQ-5D-5L) oraz mnożnikach reprezentujących spadek użyteczności wynikający z wyjściowej charakterystyki analizowanej subpopulacji pacjentów. W CMA w zakresie danych kosztowych, uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych (inkłisiran, alirokumab, ewolokumab) oraz koszt podania leczenia. Jedynie powyżej wymienione kategorie, różnicują porównywane interwencje. Koszty szacowano w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę (cena inkłisiranu) oraz dane zawarte w Zarządzeniach Prezesa NFZ. Koszt inhibitorów PCSK9 oszacowano w oparciu o dane z przetargów, co umożliwiło uwzględnienie rzeczywistych kosztów ponoszonych na zakup tych substancji.

W przypadku populacji niespełniającej kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL, jako technologię opcjonalną dla inkłisiranu, uwzględniono leczenie standardowe, które w przypadku populacji tolerującej statyny zdefiniowano jako intensywną terapię statynami stosowanymi w skojarzeniu z ezetymibem, natomiast w przypadku populacji nietolerującej statyn jako monoterapię ezetymibem. W toku przeszukiwania baz danych w ramach analizy klinicznej, zidentyfikowano cztery badania (ORION-1, ORION-9, ORION-10 i ORION-11), w ramach których uwzględniono bezpośrednie porównanie inkłisiranu względem leczenia standardowego w populacji pacjentów z HeFH (ORION-9) i populacji pacjentów z ASCVD (ORION-1, ORION-10 i ORION-11). W ramach przeprowadzonego porównania bezpośredniego wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść inkłisiranu vs leczenie standardowe, w związku z powyższym w przypadku populacji niespełniającej kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Analizę CUA wykonano w oparciu o model dostarczony przez wnioskodawcę, również zaimplementowany w Microsoft Excel. Głównym punktem końcowym uwzględnionym w modelu CUA była procentowa zmiana poziomu LDL-C. W analizowanym

modelu ekonomicznym, przyjęto, że obniżenie poziomu LDL-C wpływa na redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń CV, co zostało udowodnione w badaniach, w których oceniano pacjentów leczonych statynami. Ryzyko wystąpienia zdarzeń CV, w analizowanych subpopulacjach pacjentów, przyjęto za autorami modelu – dane dla populacji brytyjskiej (nie zidentyfikowano specyficznych danych dla polskiej populacji). W zakresie wartości użyteczności, w CUA uwzględniono wartości użyteczności specyficzne dla polskiej populacji (polskie normy populacyjne jakości życia dla EQ-5D-5L) oraz mnożniki reprezentujące spadek użyteczności wynikający z wyjściowej charakterystyki analizowanej subpopulacji pacjentów oraz mnożniki reprezentujące spadek użyteczności, wynikający z wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego. W CUA uwzględniono 5 głównych kategorii kosztowych: koszt substancji (inklisiran), koszt leczenia standardowego, koszt podania leczenia, koszt monitorowania leczenia oraz koszt leczenia zdarzeń CV. Koszty szacowano w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę, dane z obwieszczenia MZ, dane sprzedażowe NFZ, dane zawarte w Zarządzeniach Prezesa NFZ oraz w przypadku kosztów dotyczących zdarzeń CV w oparciu o dane literaturowe.

## **2.2 Opis modelu**

### **2.2.1 Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CMA**

W przypadku populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL, przygotowano własny model ekonomiczny, który zaimplementowano w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel. Ze względu na wykazanie w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej, porównywalnej skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa inklisiranu i inhibitorów PCSK9 (alirokumab i ewolokumabu) przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej). Dodatkowo przeprowadzono również analizę ilorazu kosztu i efektu, w której przyjęto tożsame założenia jak w analizie minimalizacji kosztów odnośnie do porównywalnej skuteczności wnioskowanej interwencji i uwzględnionych technologii opcjonalnych. Szacunki ilorazu kosztu i efektu oparto na wartościach użyteczności specyficznych dla polskiej populacji oraz danych dotyczących spadku użyteczności w przypadku pacjentów z ASCVD. Szczegółowe informacje dotyczące uwzględnionych wartości użyteczności omówiono w rozdziale 2.4.

W modelu minimalizacji kosztów uwzględniono parametry dotyczące charakterystyki pacjentów (wiek, udział kobiet/mężczyzn), parametry dotyczące prawdopodobieństwa zgonu oraz podwyższonego ryzyka zgonu w analizowanych subpopulacjach pacjentów, dane z zakresu odsetka pacjentów przerywających leczenie, dane kosztowe (koszt inklisiranu i technologii opcjonalnych, koszt podania leczenia) oraz wartości użyteczności wykorzystane w celu przeprowadzenia analizy CUR.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego jak i aktualnie obowiązującego PL, pacjenci mogą przerwać leczenie w PL, w związku z czym, w analizie uwzględniono stały odsetek pacjentów, przerywających leczenie w każdym cyklu oraz odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności ocenianej po 3 miesiącach leczenia. Pacjenci przerywający leczenie w PL otrzymują leczenie standardowe. W ramach analizy minimalizacji kosztów, nie uwzględniono kosztów leczenia standardowego, ponieważ jest to

parametr, który nie różnicuje porównywanych technologii (w ramach niniejszej analizy, zarówno w przypadku leczenia standardowego stosowanego w skojarzeniu z inkalisiranem/inhibitorami PCSK9, jak i leczenia standardowego stosowanego samodzielnie, uwzględniono taki sam koszt, co przekłada się na taki sam koszt leczenia standardowego w przypadku porównywanych technologii).

W analizie uwzględniono dożywotni horyzont obserwacji. Długość cyklu w modelu przyjęto jako 2 tygodnie, tj. zgodnie z częstotliwością dawkowania alirokumabu i ewolokumabu. Ze względu na krótką długość cyklu przyjętą w modelu (2 tygodnie) w obliczeniach nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

## 2.2.2 Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CUA

W przypadku populacji pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL, analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model otrzymany od wnioskodawcy – model Markova. Strukturę modelu oparto głównie na założeniach modelu ekonomicznego oceniającego alirokumab – submisja złożona do NICE [NICE TA393], przy czym do ocenianego modelu wprowadzono zmiany tak, aby uniknąć błędów z wniosku dla alirokumabu, tj. strukturę modelu zmodyfikowano tak, aby uniknąć nielogicznych wyników związanych z tym, że pacjenci po udarze, którzy doświadczają zawału serca uzyskują poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem. W analizowanym modelu pacjenci formalnie zmieniają stan zdrowia tylko wtedy, gdy doświadczają cięższego zdarzenia (np. gdy pacjent po zawale mięśnia sercowego doznaje udaru) na podstawie tego można oczekiwać, że to poważniejsze zdarzenie wpłynie na jakość życia związaną ze zdrowiem i zużycie zasobów. W modelu zastosowano cykl o długości 1 roku, z korektą połowy cyklu. Model umożliwia coroczne przechodzenie pacjentów z jednego stanu zdrowia do drugiego w oparciu o przewidywane ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (śmiertelne i niezakończone zgonem) oraz ryzyko zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.

Model zawiera 15 wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia (Rys. 1):

- początkowy (0-1; 1-2; stabilny);
- zdarzenia i stany następujące po danym zdarzeniu:
  - rewaskularyzacja;
  - niestabilna dławica piersiowa (UA, ang. *unstable angina*), stan po UA: 0-1; 1-2; 2+ lata;
  - zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem (NF-MI, ang. *non-fatal myocardial infarction*), stan po NF-MI: 0-1; 1-2; 2+ lata;
  - udar mózgu niezakończony zgonem (NF-stroke, ang. *non-fatal stroke*), stan po NF-stroke: 0-1; 1-2; 2+ lata;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV, ang. *cardiovascular*);
- zgon z innych przyczyn niż choroby sercowo-naczyniowe.

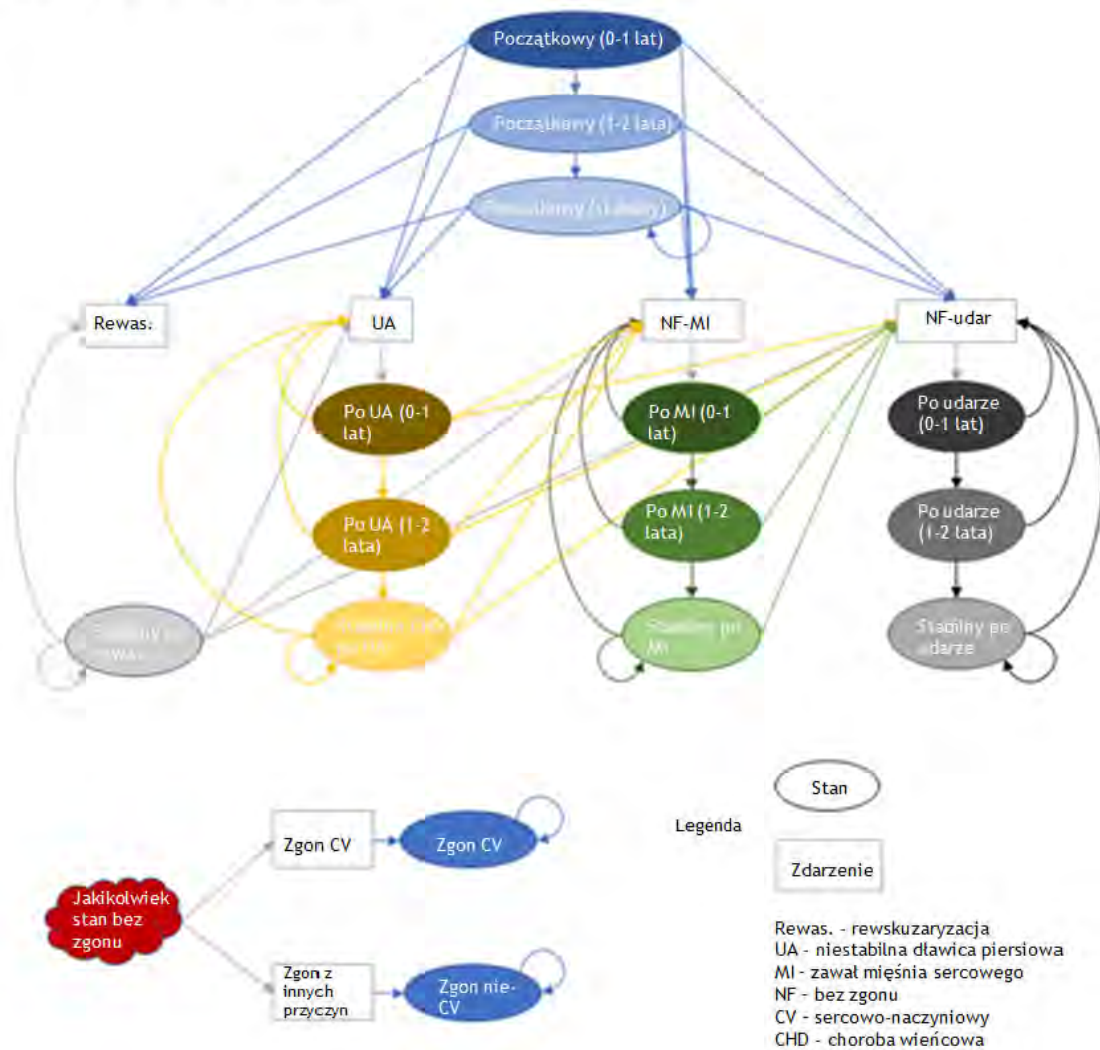
Pacjenci wchodzą do modelu w jednym z trzech początkowych stanów zdrowia. Początkowy stan zdrowia zależy od czasu jaki minął od wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego:

- zdarzenie CV w przebiegu 0-1 lat (początkowy [0-1 lat]);
- zdarzenie CV w przebiegu 1-2 lat (początkowy [1-2 lata]);
- stabilny (początkowy [stabilny]) – pacjenci, którzy doświadczyli zdarzenia CV ponad 2 lata temu lub pacjenci w przypadku których nie zakładano, że ryzyko zmienia się w czasie jaki mija od wystąpienia danego zdarzenia (pacjenci z HeFH), wchodzą do modelu w stanie: stabilny stan zdrowia.

Pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, ang. *acute coronary syndrome*) wchodzą do modelu w dowolnym z tych trzech powyżej wymienionych stanów, w zależności od czasu jaki minął od poprzedniego zdarzenia. Takie rozróżnienie zastosowano ze względu na fakt, że ryzyko wystąpienia kolejnego zdarzenia jest najwyższe w pierwszym roku po zdarzeniu CV [NICE TA393]. Użytkownik modelu, może samodzielnie określić w jakim stanie zdrowia, analizowana przez niego subpopulacja pacjentów rozpoczyna modelowanie (arkusz „Population data” w załączonym modelu CUA). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 1.3, w ramach niniejszej analizy uwzględniono 2 główne populacje pacjentów, tj. pacjentów z HeFH oraz pacjentów z ASCVD. Pacjenci z HeFH (dwie analizowane subpopulacje pacjentów), rozpoczynają modelowanie w stanie „początkowym stabilnym”. Pacjenci z ASCVD (tj. zgodnie z definicją wnioskowanego PL pacjenci z MI, który wystąpił w ciągu 1-2 lat – pacjenci tolerujący statyny oraz pacjenci z MI, który wystąpił w ciągu 0-2 lat – pacjenci nietolerujący statyn), rozpoczynają modelowanie w stanie „początkowy (1-2 lata)” lub „początkowy (0-1 lata)”.

Po zdarzeniu NF-CV pacjenci są narażeni na ryzyko kolejnych zdarzeń (śmiertelnych lub niezakończonych zgonem). Jak wspomniano powyżej pacjenci formalnie zmieniają stan zdrowia tylko w przypadku wystąpienia „gorszego” zdarzenia (założenie przyjęte w celu uniknięcia nielogicznych wyników, takich jak poprawa HRQoL u pacjentów po udarze, u których wystąpił zawał serca).

Rys. 1. Struktura modelu.



## 2.3 Parametry kliniczne

### 2.3.1 Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CMA

#### 2.3.1.1 Śmiertelność

W zakresie danych dotyczących śmiertelności w modelu uwzględniono śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z przyczyn nie sercowo-naczyniowych.

Śmiertelność z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe opracowano na podstawie danych dotyczących śmiertelności w ogólnej populacji Polski oraz danych dotyczących śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych – dane również raportowane dla populacji Polski. Dane z zakresu naturalnej śmiertelności populacji Polski oszacowano na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (dane GUS dla 220 r. [GUS 2020]). Dane dotyczące śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, zaczerpnięto ze strony *World Health Organisation* (WHO). Na stronie WHO raportowano liczbę zgonów w danym kraju,

z podziałem na przyczynę zgonu (w tym raportowano zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych), wiek oraz płeć. Najnowsze dane raportowane na stronie WHO pochodzą z 2019 roku [WHO 2019]. Dane wyodrębnione ze strony WHO podsumowano w Tab. 10. Ze względu na fakt, że dane dotyczące śmiertelności z przyczyn CV, raportowano dla szerokich zakresów wieku pacjentów, w celu uzyskania dokładniejszych danych (danych dla każdego roku życia), do danych ze strony WHO dopasowano modele regresji, które jak najlepiej odzwierciedlały dane raportowane na stronie WHO. Zarówno w przypadku danych raportowanych dla mężczyzn jak i danych raportowanych dla kobiet, najlepsze dopasowanie uzyskano w przypadku regresji wielomianowej, odpowiednio 4-go stopnia w przypadku mężczyzn oraz 5-go stopnia w przypadku kobiet – patrz Rys. 2 i Rys. 3. Następnie korzystając z wzorów regresji wielomianowej, oszacowano prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn CV dla danego roku życia – szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „Zgon z przyczyn CV” w załączonym modelu CMA. W przypadku kilku danych (dane dla pierwszych lat życia, w przypadku mężczyzn dane dla wieku 1-9 lat oraz w przypadku kobiet dane dla wieku 12-27 lat) oszacowanych przy pomocy regresji wielomianowej uzyskano ujemne wartości, w takim przypadku w ostatecznych kalkulacjach, przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosi 0% (0% zastosowano do wszystkich danych oszacowanych dla początkowych lat życia, tj. dla danych 0-9 lat w przypadku mężczyzn oraz danych 0-27 lat w przypadku kobiet). Należy podkreślić, że ze względu na fakt, że analizę przeprowadzono w populacji dorosłych pacjentów i uwzględniając wiek wejściowy pacjentów (minimum 50 lat), dane, w przypadku których przyjęto 0% prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn CV, nie są wykorzystywane w ramach niniejszej analizy.

W celu oszacowania prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn innych niż CV, od prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej odjęto prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn CV – szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „Tablica śmiertelności” w załączonym modelu CMA. Roczne prawdopodobieństwa zgonu przeliczono na prawdopodobieństwa 2-tygodniowe, zgodnie z przyjętą w modelu długością cyklu.

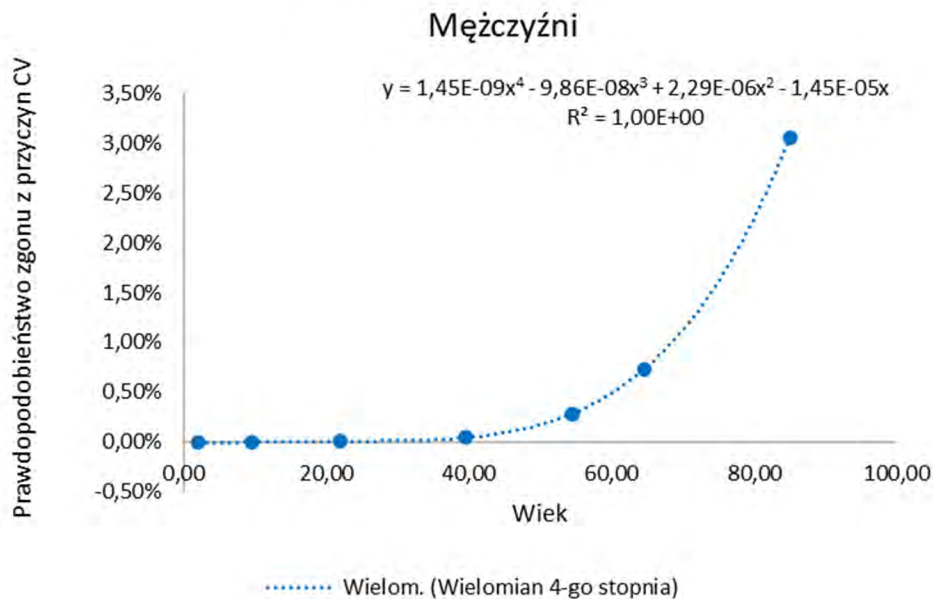
**Tab. 10. Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych – dane ze strony WHO.**

Grupa wiekowa	Liczba zgonów z przyczyn CV w 2019 roku ('000)		Liczebność populacji ('000)		Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn CV	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
0-4	0,004	0,004	964,314	914,496	0,0004%	0,0004%
5-14	0,008	0,006	1985,077	1889,528	0,0004%	0,0003%
15-29	0,164	0,056	3245,527	3111,817	0,0051%	0,0018%
30-49	2,968	0,718	5879,252	5616,957	0,0505%	0,0128%
50-59	6,422	1,712	2277,815	2375,265	0,2819%	0,0721%
60-69	17,231	6,851	2360,657	2794,700	0,7299%	0,2452%
70+	50,398	86,291	1647,897	2824,469	3,0583%	3,0551%

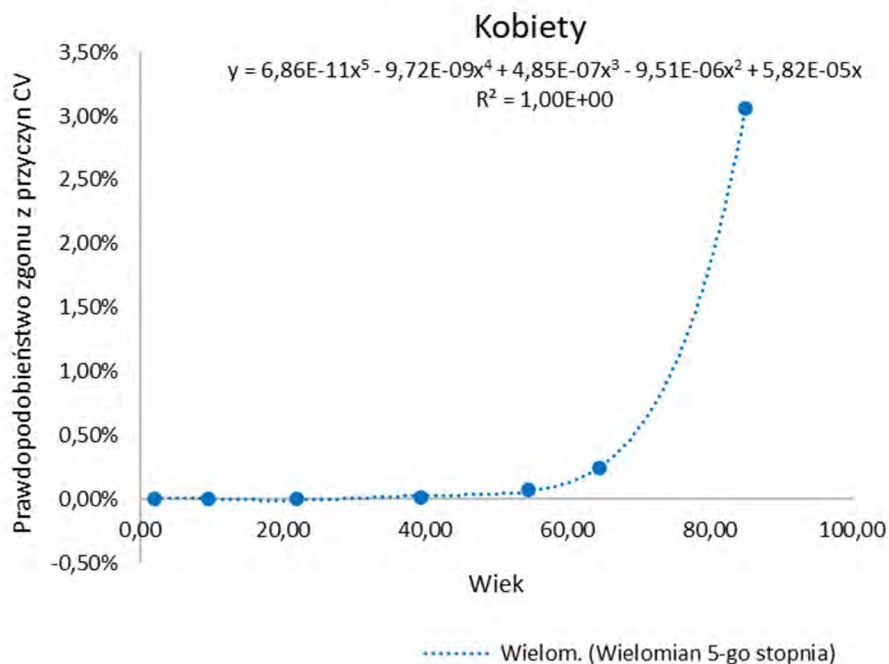
CV – sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); WHO – *World Health Organisation*.



Rys. 2. Śmiertelność z przyczyn CV z dopasowanym modelem regresji wielomianowej – dane dla mężczyzn.



Rys. 3. Śmiertelność z przyczyn CV z dopasowanym modelem regresji wielomianowej – dane dla kobiet.



### 2.3.1.2 Ryzyko zgonu

Do danych dotyczących śmiertelności z przyczyn CV i z przyczyn nie CV, zastosowano współczynniki dotyczące podwyższonego ryzyka zgonu w analizowanych populacjach pacjentów.

W pierwszym kroku, poszukiwano danych dotyczących polskiej populacji. Poszukiwano danych dotyczących podwyższonego ryzyka zgonu w populacji pacjentów z HeFH (prewencja wtórna i pierwotna) oraz w populacji pacjentów po zawale mięśnia sercowego (w przypadku pacjentów po MI, przyjęto, że MI stanowi główną przyczynę podwyższonego ryzyka zgonu w tej populacji pacjentów, w związku z czym w przypadku pacjentów po MI, nie stosowano dodatkowego kryterium, dotyczącego populacji pacjentów z podwyższonym poziomem LDL, tj. nie poszukiwano badań, w których raportowano ryzyko zgonu po MI w populacji pacjentów z podwyższonym LDL, a poszukiwano badań, w których raportowano ryzyko zgonu w populacji ogólnej po MI). Poszukiwano danych raportowanych w formie zwiększonego ryzyka zgonu z przyczyn CV oraz zgonu z przyczyn nie CV (w przypadku braku danych dotyczących zgonu z przyczyn nie CV, pod uwagę wzięto dane dotyczące zgonu z przyczyn ogólnych) w wymienionych powyżej subpopulacjach pacjentów względem populacji ogólnej. Przeglądem objęto bazę PubMed (zastosowane strategie przedstawiono w aneksie 5). Przejrzano 392 abstrakty, a następnie zweryfikowano 19 publikacji po pełnym tekście. W żadnej ze zidentyfikowanych publikacji nie raportowano poszukiwanych danych, lub dane raportowano w sposób uniemożliwiający ich wykorzystanie w analizowanym modelu CMA. W jednej ze zidentyfikowanych prac: Wojtyniak 2020, w formie graficznej przedstawiono prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów po zawale serca względem populacji ogólnej, przy czym nie podano o ile wyższe jest ryzyko zgonu w populacji pacjentów po zawale serca względem populacji ogólnej (nie raportowano żadnego HR) oraz nie raportowano oddzielnie danych dla zwiększonego ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych (nie CV) czy też z przyczyn CV – dane uwzględnione w modelu CMA. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ze względu na niezidentyfikowanie danych specyficznych dla polskich pacjentów, w modelu wykorzystano dane raportowane dla pacjentów z Europy (tj. w kolejnym kroku wykonano przegląd ukierunkowany na dane raportowane w populacyjnych rejestrach obejmujących pacjentów z Europy). Przy czym należy podkreślić, że w toku przeszukiwania baz danych, zidentyfikowano pracę w której porównano m.in. zgony z przyczyn CV, zgony z przyczyn nie CV i zgony z przyczyn ogólnych w populacji polskiej (analizowano grupę pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową zdefiniowaną jako przebyty zawał mięśnia sercowego lub rewaskularyzacja, zwężenie tętnicy wieńcowej >50% lub udokumentowane objawowe niedokrwienie mięśnia sercowego) względem populacji z innych krajów europejskich [Parma 2019]. W Parma 2019, wykazano, że śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, z przyczyn nie sercowo-naczyniowych jak i z przyczyn ogólnych jest porównywalna w populacji polskiej względem populacji z innych krajów europejskich (odpowiednio: HR=0,97 (0,73; 1,28), p=0,82; HR=0,98 (0,69; 1,40), p=0,92; HR=0,97 (0,78-1,21), p=0,81). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, dane raportowane dla innych krajów europejskich, można uznać za reprezentatywne dla polskiej populacji.

### **Pacjenci po zawale serca**

W przypadku pacjentów po zawale serca, zidentyfikowano dwie prace, w których raportowano dane dotyczące zwiększonego ryzyka zgonu w populacji pacjentów po zawale serca względem populacji ogólnej [Norgaard 2010, Schmidt 2016]. Obie prace dotyczyły pacjentów z Danii. W badaniu Schmidt 2016, analizowano jedynie wpływ zawału serca na zgon z przyczyn ogólnych, nie raportowano danych dotyczących zgonu z przyczyn CV, w związku z czym w modelu wykorzystano jedynie dane z badania Norgaard 2010, w którym raportowano dane dla obu parametrów (zgon z przyczyn CV i zgon z przyczyn ogólnych).

W Norgaard 2010 raportowano dane dotyczące zgonu z przyczyn ogólnych oraz zgonu z przyczyn CV. Na podstawie powyżej wymienionych danych, oszacowano ryzyko zgonu z przyczyn nie CV, tj. w pierwszym kroku oszacowano prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn nie CV bez uwzględnienia podwyższonego ryzyka zgonu (od prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej odjęto prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn CV). W kolejnym kroku oszacowano prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn nie CV z uwzględnieniem podwyższonego ryzyka zgonu (od prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej przemnożonego przez ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych odjęto prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn CV przemnożone przez ryzyko zgonu z przyczyn CV). Następnie, prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn nie CV z uwzględnieniem podwyższonego ryzyka zgonu podzielono przez prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn nie CV bez uwzględnienia podwyższonego ryzyka zgonu, dzięki czemu uzyskano współczynnik ryzyka zgonu z przyczyn nie-CV. W analizie uwzględniono średni ważony współczynnik ryzyka zgonu (wartości zważone liczebnością populacji w danej grupie wiekowej, dane GUS, [Ludność 2020]). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „Ryzyko zgonu z przyczyn nie CV” w załączonym modelu CMA.

W Norgaard 2010 liczbę zgonów po MI raportowano dla dwóch przedziałów czasowych, tj. 01.01.1997-30.06.2001 oraz 01.07.2001-31.12.2006. W modelu CMA uwzględniono dane raportowane dla bardziej aktualnego przedziału czasowego, tj. 2001-2006. W przypadku przedziału 2001-2006, odnotowano mniej zgonów z przyczyn ogólnych jak i z przyczyn CV względem przedziału 1997-2001 (26 153 vs 31 868). Dane raportowane w badaniu Kobza 2014, również wskazują, że liczba zgonów z przyczyn CV analizowanych dla przedziału czasowego 1980-2010 spadła na przestrzeni lat – dane dla polskiej populacji. W związku z czym, dane raportowane w badaniu Norgaard 2010 dla przedziału czasowego 2001-2006 uznano za bardziej reprezentatywne.

W Norgaard 2010, dane raportowano oddzielnie dla kobiet i mężczyzn. W modelu uwzględniono średnie wartości podane dla obu płci (wartości zważone liczbą kobiet i mężczyzn uwzględnionych w badaniu Norgaard 2010). Ponadto w badaniu Norgaard 2010 ryzyko zgonu względem populacji ogólnej, raportowano dla trzech horyzontów czasowych, tj. ryzyko zgonu dla pacjentów w 1. roku po zdarzeniu oraz w przedziale 1-3 i 3-5 lat po MI. W Norgaard 2010 wykazano, że ryzyko zgonu w pierwszym roku po zdarzeniu jest wyższe względem kolejnych lat. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w modelu uwzględniono zróżnicowane dane dla 1-go roku po MI oraz takie same dane dla kolejnych lat po MI (dane raportowane dla przedziału 1-3 lat i przedziału 3-5 były zbliżone, w związku z czym w modelu założono, że po 1. roku ryzyko zgonu w populacji pacjentów po MI względem populacji ogólnej utrzymuje się na stałym poziomie).

W Norgaard 2010, uwzględniono pacjentów z niewydolnością serca oraz z niewydolnością nerek. W ramach analizy wrażliwości raportowano oddzielnie wyniki dla grupy pacjentów nieobejmującej pacjentów z niewydolnością serca oraz niewydolnością nerek. W przypadku takiej podgrupy pacjentów ryzyko zgonu (zgonu z przyczyn CV jak i zgonu z przyczyn ogólnych) w pierwszym roku po MI było niższe niż w przypadku całej populacji. W przypadku kolejnych lat (1-3 i 3-5) nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi grupami (populacja obejmująca pacjentów z niewydolnością nerek i serca vs populacja z wyłączeniem takiej grupy pacjentów). W kryteriach wykluczenia do wnioskowanego jak i obowiązującego PL uwzględniono zapis dotyczący pacjentów z niewydolnością nerek. Pacjenci z niewydolnością serca byli natomiast wyłączeni z badań dla inkisiranu. W związku

z informacjami przedstawionymi powyżej w przypadku 1-go roku po MI, w modelu uwzględniono dane raportowane dla grupy pacjentów nieobejmującej pacjentów z niewydolnością serca oraz niewydolnością nerek. W przypadku kolejnych lat uwzględniono dane raportowane dla całej populacji uwzględnionej w badaniu Norgaard 2010 (w przypadku kolejnych lat nie dysponowano wynikami dla grupy pacjentów z wyłączeniem pacjentów z niewydolnością serca i niewydolnością nerek, przy czym jak wspomniano powyżej, w publikacji zaznaczono, że wyniki uzyskane w kolejnych latach były porównywalne).

W Tab. 11 podsumowane dane z badania Norgaard 2010 uwzględnione w modelu CMA. W ramach analizy podstawowej testowano średnie wartości, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano wartości uzyskane z 95% przedziału ufności. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym nie uwzględniono zwiększonego ryzyka zgonu w populacji pacjentów po MI względem populacji ogólnej, tj. testowano ryzyko zgonu na poziomie 1.

**Tab. 11. Ryzyko zgonu w populacji pacjentów po zawale serca względem populacji ogólnej.**

Grupa	0-1 rok*			1-3 lata			3-5 lata		
	RR	95 % (CI)		RR	95 % (CI)		RR	95 % (CI)	
Zgon z przyczyn ogólnych <sup>^</sup>									
M	5,24	5,06	5,43	1,47	1,39	1,55	1,46	1,32	1,62
K	7,84	7,56	8,12	2,02	1,91	2,15	1,8	1,6	2,02
M+K**	6,26	6,04	6,49	1,69	1,59	1,79	1,59	1,43	1,78
Średnia z lat 1-3 i 3-5				1,64	1,51	1,78	-	-	-
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych									
M	8,9	8,56	9,26	2,14	2	2,28	2,1	1,86	2,34
K	13,39	12,88	13,92	2,92	2,72	3,13	2,77	2,42	3,17
M+K**	<b>10,67</b>	<b>10,26</b>	<b>11,09</b>	2,45	2,28	2,61	2,36	2,08	2,67
Średnia z lat 1-3 i 3-5				<b>2,41</b>	<b>2,18</b>	<b>2,64</b>	-	-	-
Zgon z przyczyn nie sercowo-naczyniowych (dane oszacowane na podstawie ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych i ryzyka zgonu z przyczyn CV)									
M+K**	<b>5,25</b>	<b>5,07</b>	<b>5,43</b>	<b>1,46</b>	<b>1,36</b>	<b>1,58</b>	-	-	-

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CV – sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); K – kobiety; M – mężczyźni; RR – wskaźnik częstości (ang. *rate ratio*).

\* Dane raportowane dla grupy pacjentów nieobejmującej pacjentów z niewydolnością serca oraz niewydolnością nerek – analiza wrażliwości z badania Norgaard 2010; \*\* Wartości oszacowane przy uwzględnieniu, że kobiety stanowią 39%, natomiast mężczyźni pozostałe 61% – podział płci w badaniu Norgaard 2010.

<sup>^</sup> Dane wykorzystane w celu oszacowania prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn nie-CV.

### **Pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną**

W przypadku pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, zidentyfikowano dwie prace, w których raportowano dane dotyczące zwiększonego ryzyka zgonu w populacji pacjentów z FH względem populacji ogólnej [Mundal 2017, Humphries 2018]. Badanie Mundal 2017 dotyczyło pacjentów z Norwegii, natomiast badanie Humphries 2018 dotyczyło pacjentów z Wielkiej Brytanii. W przypadku obu badań uwzględniono pacjentów z heterozygotyczną FH.

W badaniu Humphries 2018, dane raportowano dla kilku przedziałów czasowych, tj. trzy przedziały czasowe: 01.01.1980-31.12.1991, 01.01.1992-31.12.2008 oraz 01.01.2009-31.12.2015. W modelu CMA uwzględniono dane raportowane dla bardziej aktualnego przedziału czasowego, tj. 2009-2015. W badaniu Humphries 2018, zaznaczono, że dane z tego okresu, obejmują pacjentów, w przypadku których w celu obniżenia poziomu LDL-C powszechną praktyką było stosowanie terapii statynami lub terapii statynami w połączeniu z innymi środkami obniżającymi stężenie lipidów, np. z ezetymibem. W modelu CMA, uwzględniono pacjentów stosujących terapię statynami w skojarzeniu z ezetymibem, w związku z czym dane raportowane dla okresu 2009-2015 są najbardziej reprezentatywne dla analizowanej populacji. Ponadto w badaniu Humphries 2018 dane raportowano dla dwóch grup pacjentów, tj. pacjentów ze zdiagnozowaną FH (*Definite* FH, DFH) oraz pacjentów z możliwą hipercholesterolemią (*Possible* FH, PFH). Diagnoza DFH jest postawiona, jeśli pacjent ma poziom LDL-C >4,9 mmol/l, natomiast rozpoznanie PFH stawia się, jeśli pacjent ma podwyższony poziom cholesterolu i rodzinną historię hipercholesterolemii lub wczesne objawy choroby niedokrwiennej serca. Zgodnie z definicją wnioskowanej populacji (pacjenci z potwierdzoną heterozygotyczną FH), w ramach niniejszej analizy, uwzględniono dane raportowane dla pacjentów ze zdiagnozowaną FH (pacjenci z DFH z badania Humphries 2018).

W badaniu Humphries 2018, uwzględniono zarówno pacjentów z czynnikami ryzyka CV (17% pacjentów paliło papierosy, 1% pacjentów miało zdiagnozowaną cukrzycę), jak i pacjentów z ASCVD (10% pacjentów miało przebyty MI, 18% pacjentów miało dławicę piersiową, 23% zdiagnozowaną CHD, 1% miało przebyty udar mózgu). W Mundal 2017, nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki demograficznej pacjentów uwzględnionych w badaniu. W badaniu Mundal 2018 oraz badaniu Krogh 2016, podobnie jak w badaniu Mundal 2017, analizowano grupę pacjentów uwzględnionych w rejestrze UCCG (*Unit for Cardiac and Cardiovascular Genetics*). Z charakterystyki demograficznej pacjentów uwzględnionych w badaniu Mundal 2018/Krogh 2016, wynika, że w rejestrze UCCG uwzględniono zarówno pacjentów z ASCVD jak i pacjentów z czynnikami ryzyka CV. Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, przyjęto, że pacjenci uwzględnieni w badaniach Mundal 2017 i Humphries 2018, dobrze odzwierciedlają wszystkie subpopulacje pacjentów z HeFH uwzględnione w ramach niniejszej analizy, tj. zarówno pacjentom z HeFH w prewencji pierwotnej jak i pacjentom z HeFH w prewencji wtórnej przypisano takie samo ryzyko zgonu. Zgodnie z informacjami raportowanymi w obu badaniach, pacjenci z HeFH nie mają zwiększonego ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych względem ogólnej populacji pacjentów (SMR=0,98). Przyjęto, że ryzyko zgonu z przyczyn nie CV, będzie kształtować się na takim samym poziomie jak ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych, tj. dla populacji pacjentów z HeFH, w przypadku zgonu z przyczyn nie CV zastosowano współczynnik ryzyka równy 1. Pacjenci z HeFH mają natomiast zwiększone ryzyko zgonu z przyczyn CV – patrz Tab. 12.

W Tab. 12 podsumowane dane z badań Mundal 2017 i Humphries 2018 uwzględnione w modelu CMA. W ramach analizy podstawowej testowano średnie wartości wyznaczone w oparciu o wyniki raportowane w obu badaniach, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano wartości uzyskane z 95% przedziału ufności (również średnie wartości wyznaczone w oparciu o wyniki raportowane w obu badaniach). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym nie uwzględniono zwiększonego ryzyka zgonu w populacji pacjentów z HeFH, tj. testowano ryzyko zgonu na poziomie 1 w przypadku zgonu z przyczyn CV.

**Tab. 12. Ryzyko zgonu w populacji pacjentów z HeFH.**

Badanie	SMR	95 % (CI)	
Zgon z przyczyn ogólnych (takie same dane przyjęto w przypadku zgonu z przyczyn nie-CV, tj. brak zwiększonego ryzyka zgonu z przyczyn nie CV względem populacji ogólnej)			
Mundal 2017	0,89	0,78	1,03
Humphries 2018	1,07	0,85	1,32
Średnia wartość z obu badań	<b>0,98</b>	<b>0,82</b>	<b>1,18</b>
Dane uwzględnione w modelu			<b>1</b>
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych			
Mundal 2017	1,20	0,99	1,46
Humphries 2018	2,27	1,49	3,30
Średnia wartość z obu badań	<b>1,74</b>	<b>1,24</b>	<b>2,38</b>

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CV – sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); SMR – standaryzowany współczynnik śmiertelności (ang. *standardised mortality ratio*).

### 2.3.1.3 Prawdopodobieństwo przerwania leczenia

Zgodnie z zapisami wnioskowanego jak i aktualnie obowiązującego PL, pacjenci, mogą przerwać leczenie w ramach PL. Jako kryteria zakończenia udziału w PL wymieniono: wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych po podaniu leku lub brak skuteczności po 3 miesiącach leczenia, rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o <30% w stosunku do wartości wyjściowej.

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w modelu uwzględniono dwa parametry dotyczące prawdopodobieństwa przerwania leczenia:

- roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia, uwzględniające m.in. przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku skuteczności leczenia.

#### Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia

W ramach niniejszej analizy, roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia przyjęto na podstawie danych raportowanych w zidentyfikowanych badaniach dla inklisiranu, tj. badania ORION-9/-10/-11. W badaniu ORION-1, dane dotyczące pacjentów, którzy przegrali leczenie raportowano zbiorczo dla wszystkich ramion leczenia uwzględnionych w badaniu (placebo + wszystkie dawki inklisiranu razem, brak wyodrębnionych danych dla dawki zgodnej z ChPL). Zarówno w przypadku ramienia inklisiranu jak i analizowanych inhibitorów PCSK9, przyjęto taki sam odsetek pacjentów przerywających roczne leczenie wymienionymi substancjami. Danych dotyczących odsetka pacjentów przerywających leczenie, nie różnicowano również w zależności od analizowanej populacji pacjentów. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniach dla inklisiranu, odsetek pacjentów przerywających leczenie w horyzoncie analizowanych badań był zbliżony we wszystkich trzech badaniach. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach analizy podstawowej, uwzględniono średni (ważony liczebnością pacjentów z danego badania), odsetek pacjentów

przerywających leczenie w trzech analizowanych badaniach. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant minimalny i maksymalny.

W pierwszym kroku wyznaczono odsetek pacjentów przerywających leczenie w horyzoncie analizowanych badań. W kolejnym kroku oszacowano odsetek pacjentów przerywających rocznie leczenie, a następnie roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia przeliczono na prawdopodobieństwo 2-tygodniowe, zgodnie z przyjętą długością cyklu.

W Tab. 13 podsumowano dane dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie wyznaczone w oparciu o dane z badań dla inkisiranu.

**Tab. 13. Odsetek pacjentów przerywających rocznie leczenie.**

Liczba pacjentów otrzymujących inkisiran	Liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie	Horyzont badania [dni]	Odsetek pacjentów przerywających leczenie w horyzoncie badania	Odsetek pacjentów rocznie przerywających leczenie
Badanie ORION-10				
781	48*	540	6,15%	4,20%
Badanie ORION-11				
810	■	540	■	■
Badanie ORION-9				
242	6*	540	2,48%	1,68%
Wartość uwzględniono w analizie podstawowej, średnia ważona liczbą pacjentów				■
Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości, wariant minimalny				1,68%
Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości, wariant maksymalny				4,20%

\* Dane z suplementu do głównej publikacji (*Figure S2*); \*\* Dane od wnioskodawcy (w suplementie do głównej publikacji, nie przedstawiono danych dla inkisiranu).

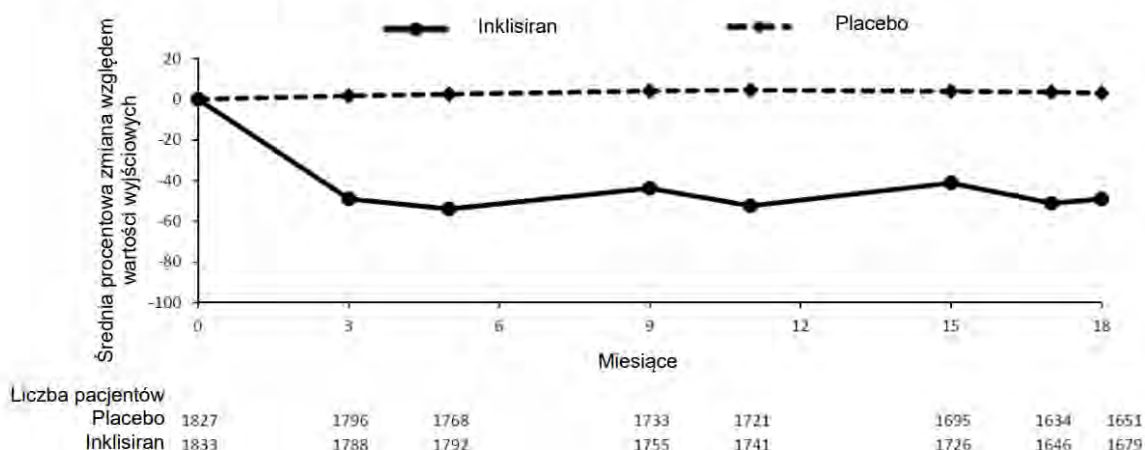
### **Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku skuteczności leczenia**

Zgodnie z definicją zawartą we wnioskowanym/obowiązującym PL, brak skuteczności leczenia definiowany jest jako redukcja stężenia LDL-C o <30% w stosunku do wartości wyjściowej po 3 miesiącach leczenia. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, jako moment oceny skuteczności leczenia w modelu uwzględniono 12 tygodni<sup>3</sup>. Odsetek pacjentów, u których redukcja stężenia LDL-C wynosi <30% w stosunku do wartości wyjściowej wyznaczono w oparciu o dane raportowane dla punktu końcowego dotyczącego procentowej zmiany wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej (dane z badania ORION-1/-9/-10/-11). W badaniach dla inkisiranu, nie raportowano wyników dla oceny przeprowadzonej po 3 miesiącach leczenia (w badaniu ORION-1, takie dane raportowano na

<sup>3</sup> W modelu przyjęto, że rok ma 52 tygodnie, co daje 4,33 tygodnie w miesiącu. W przypadku 3 miesięcy, ocena skuteczności leczenia powinna nastąpić w 13. tygodniu. Ze względu na fakt, że w modelu uwzględniono cykle o długości 2 tygodni, w związku z czym jako moment oceny przyjęto 12. tydzień. Podobne założenie przyjęto w przypadku drugiej dawki inkisiranu, która podawana jest po 3 miesiącach od pierwszej dawki, tj. jej podanie również następuje w 12. tygodniu.

wykresie, przy czym brak parametrów zmienności uniemożliwił ich wykorzystanie w analizie), natomiast raportowano wyniki dla oceny przeprowadzonej po 150 dniach, czy też 180 dniach w przypadku badania ORION-1 (około 5 miesiąc leczenia). Wyniki raportowane dla powyższego punktu czasowego uwzględniono w celu oceny odsetka pacjentów z redukcją LDL-C <30% względem wartości wyjściowej. Dane przedstawione w ChPL (zbiorowe dane ze wszystkich badań III fazy dla inkisiranu), wskazują, że inkisiran obniża poziom LDL-C już po trzech miesiącach leczenia i ta redukcja utrzymuje się w całym horyzoncie analizy. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, przyjęcie danych dla 150/180 dnia zamiast danych dla 90 dnia, nie wpływa na wyniki – patrz Rys. 4.

**Rys. 4. Średnia procentowa zmiana poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią, dane zbiorcze z wszystkich badań fazy III.**



Przyjęto, że procentowa redukcja poziomu LDL-C ma rozkład normalny. Podobnie jak w przypadku rocznego prawdopodobieństwa przerwania leczenia, w przypadku prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu braku skuteczności przyjęto taki sam odsetek dla ramienia inkisiranu oraz analizowanych inhibitorów PCSK9. Dane dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności, nie różnicowano również w zależności od analizowanej populacji pacjentów. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach analizy podstawowej, uwzględniono średni (ważony liczebnością pacjentów z danego badania), odsetek pacjentów przerywających leczenie w trzech analizowanych badaniach. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant minimalny i maksymalny.

W Tab. 15 podsumowano dane dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności wyznaczone w oparciu o dane z badań dla inkisiranu.



**Tab. 14. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności.**

Liczba pacjentów otrzymujących inkisiran	Horyzont	Średnia procentowa zmiana poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej	SD	Prawdopodobieństwo zmiany poziomu LDL-C <30%*
Badanie ORION-1, ITT				
59	180	52,6	17,64	9,04%
Badanie ORION-9, ITT				
242	150	45,50	24,20	24,77%
Badanie ORION-10, ITT				
781	150	59,50	26,4	12,40%
Badanie ORION-11, ITT				
810	150	45,90	47,9	36,21%
Wartość uwzględniono w analizie podstawowej, średnia ważona liczbą pacjentów				24,07%
Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości, wariant minimalny				9,04%
Wartość uwzględniona w analizie wrażliwości, wariant maksymalny				36,21%

ITT – *intention to treat*; LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

\* Wartości wyznaczone w oparciu o rozkład normalny.

## 2.3.2 Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CUA

### 2.3.2.1 Ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych

#### 2.3.2.1.1 Bazowe ryzyko wystąpienia zdarzeń CV

W celu oszacowania 12-miesięcznych prawdopodobieństw wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. (MACE, ang. *major adverse cardiovascular event*), zdarzeń innych niż sercowo-naczyniowe jak również śmiertelności związanej z różnymi wyjściowymi stanami sercowo-naczyniowymi, wykorzystano dane zgromadzone w retrospektywnej, nieinterwencyjnej, opisowej bazie danych pacjentów z Anglii (pacjenci z ASCVD i hipercholesterolemią, pacjenci z równoważnikiem ryzyka ASCVD i z hipercholesterolemią lub pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią). W analizie wykorzystano dane *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) połączone ze statystykami epizodów szpitalnych (HES, *Hospital Episode Statistics*) oraz zbiorami danych Urzędu Statystyk Krajowych (ONS, *Office of National Statistics*). W przypadku populacji ASCVD, w celu uchwycenia niejednorodności częstości zdarzeń w tej populacji, pacjentów podzielono na podgrupy w oparciu o ich historię zdarzeń.

W celu oszacowania rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia każdego z głównych zdarzeń uwzględnionych w modelu (rewaskularyzacja, UA, niezakończony zgonem MI, udar mózgu niezakończony zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgon z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe) zastosowano analizę przeżycia Kaplana-Meiera. Pacjentów

obserwowano do czasu wystąpienia danego zdarzenia lub poddawano cenzurze na koniec obserwacji.

Z bazy CPRD uzyskano roczne ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnionych w analizowanym modelu. Dane w bazie CPRD raportowane były oddzielnie dla pacjentów z cukrzycą oraz pacjentów bez cukrzycy. W ramach niniejszej analizy uwzględniono dane wyodrębnione dla dwóch subpopulacji (z cukrzycą i bez cukrzycy), tj. poszczególne wyniki zważono zgodnie z częstością występowania cukrzycy w analizowanej populacji pacjentów (dane oszacowane na podstawie badania ORION-9, ORION-10 i ORION-11 – patrz szczegółowe informacje w rozdziale 1.3), w związku z czym ze względu na różnice w danych demograficznych, ryzyko wystąpienia zdarzeń CV w poszczególnych analizowanych populacjach różni się dla pacjentów tolerujących statyny i nietolerujących statyn.

Ponadto użytkownik modelu, może samodzielnie wprowadzić mnożnik reprezentujący zwiększone ryzyko wystąpienia wszystkich analizowanych zdarzeń CV (mnożnik można zastosować do wszystkich analizowanych populacji). Ze względu na brak adekwatnych danych, w analizowanym modelu nie uwzględniono zwiększonego ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń CV w analizowanych subpopulacjach pacjentów (mnożnik ustawiony jest na 1, patrz komórka C56, arkusz „Risk data”).

Ze względu na niezidentyfikowanie adekwatnych danych dla polskiej populacji (autorzy modelu uwzględnili opcję wprowadzenia własnych danych, opcja *custom event probabilities* w arkuszu „Clinical data”), tj. danych dotyczących ryzyka wystąpienia uwzględnionych w modelu zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, czy też w populacji pacjentów z ASCVD, w ramach niniejszej analizy, za autorami modelu przyjęto dane oszacowane dla populacji z Wielkiej Brytanii.

W Tab. 15 podsumowano wyjściowe ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń CV uwzględnionych w analizowanym modelu (dane przedstawione dla poszczególnych analizowanych populacji pacjentów).

**Tab. 15. Wyjściowe ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń CV uwzględnionych w analizowanym modelu – dane z bazy CPRD, pacjenci tolerujący statyny.**

Stan zdrowia	Wyjściowe ryzyko				
	Rewas.	UA	MI	IS	Zgon CV
Pacjenci z ASCVD (pacjenci z MI, ACS 1-2)					
Początkowy (0-1 lat)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Początkowy (1-2 lat)	0,74%	4,35%	2,07%	1,26%	2,95%
Początkowy (stabilny, 2+ lat)	0,68%	1,85%	1,42%	1,09%	2,96%
Po rewaskularyzacji	0,03%	2,62%	1,52%	1,12%	3,02%
Po UA (0-1 lat)	7,01%	4,87%	2,94%	0,98%	3,95%
Po UA (1-2 lat)	0,74%	4,35%	2,07%	1,26%	2,95%
Po UA (stabilny, 2+ lat)	0,68%	1,85%	1,42%	1,09%	2,96%

Stan zdrowia	Wyjściowe ryzyko				
	Rewas.	UA	MI	IS	Zgon CV
Po MI (0-1 lat)	7,01%	4,87%	2,94%	0,98%	3,95%
Po MI (1-2 lat)	0,74%	4,35%	2,07%	1,26%	2,95%
Po MI (stabilny, 2+ lat)	0,68%	1,85%	1,42%	1,09%	2,96%
Po IS (0-1 lat)	0,18%	1,57%	1,02%	3,56%	7,74%
Po IS (1-2 lat)	0,18%	1,57%	1,02%	3,56%	7,74%
Po IS (stabilny, 2+ lat)	0,18%	1,57%	1,02%	3,56%	7,74%

ACS – ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); IS – udar niedokrwienny mózgu (ang. *ischemic stroke*); MI – zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*); Rewas. – rewaskularyzacja; UA – niestabilna dławica piersiowa (ang. *unstable angina*).

**Tab. 16. Wyjściowe ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń CV uwzględnionych w analizowanym modelu – dane z bazy CPRD, pacjenci nietolerujący statyn.**

Stan zdrowia	Wyjściowe ryzyko				
	Rewas.	UA	MI	IS	Zgon CV
<b>Pacjenci z HeFH prewencja pierwotna</b>					
Początkowy (0-1 lat)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Początkowy (1-2 lat)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Początkowy (stabilny, 2+ lat)	0,14%	0,15%	0,14%	0,14%	0,02%
Po rewaskularyzacji	0,03%	1,57%	1,30%	0,72%	2,16%
Po UA (0-1 lat)	6,04%	4,63%	2,07%	0,74%	2,94%
Po UA (1-2 lat)	0,81%	4,73%	1,89%	0,68%	2,30%
Po UA (stabilny, 2+ lat)	0,66%	1,58%	1,13%	0,79%	2,34%
Po MI (0-1 lat)	6,04%	4,63%	2,07%	0,74%	2,94%
Po MI (1-2 lat)	0,81%	4,73%	1,89%	0,68%	2,30%
Po MI (stabilny, 2+ lat)	0,66%	1,58%	1,13%	0,79%	2,34%
Po IS (0-1 lat)	0,35%	0,45%	0,51%	3,22%	3,89%
Po IS (1-2 lat)	0,35%	0,45%	0,51%	3,22%	3,89%
Po IS (stabilny, 2+ lat)	0,35%	0,45%	0,51%	3,22%	3,89%
<b>Pacjenci z HeFH prewencja wtórna</b>					
Początkowy (0-1 lat)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Początkowy (1-2 lat)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Początkowy (stabilny, 2+ lat)*	2,82%	4,47%	2,54%	0,29%	1,56%
Po rewaskularyzacji	0,03%	1,76%	1,32%	0,86%	2,34%
Po UA (0-1 lat)	6,32%	4,70%	2,32%	0,81%	3,23%
Po UA (1-2 lat)	0,79%	4,62%	1,94%	0,85%	2,49%

Stan zdrowia	Wyjściowe ryzyko				
	Rewas.	UA	MI	IS	Zgon CV
Po UA (stabilny, 2+ lat)	0,67%	1,66%	1,21%	0,88%	2,52%
Po MI (0-1 lat)	6,32%	4,70%	2,32%	0,81%	3,23%
Po MI (1-2 lat)	0,79%	4,62%	1,94%	0,85%	2,49%
Po MI (stabilny, 2+ lat)	0,67%	1,66%	1,21%	0,88%	2,52%
Po IS (0-1 lat)	0,35%	0,49%	0,59%	3,40%	4,18%
Po IS (1-2 lat)	0,35%	0,49%	0,59%	3,40%	4,18%
Po IS (stabilny, 2+ lat)	0,35%	0,49%	0,59%	3,40%	4,18%
<b>Pacjenci z ASCVD (pacjenci z MI, ACS 0-1)</b>					
Początkowy (0-1 lat)	7,14%	4,90%	3,06%	1,01%	4,08%
Początkowy (1-2 lat)	0,73%	4,30%	2,09%	1,34%	3,03%
Początkowy (stabilny, 2+ lat)	0,68%	1,88%	1,45%	1,13%	3,04%
Po rewaskularyzacji	0,02%	2,71%	1,53%	1,17%	3,13%
Po UA (0-1 lat)	7,14%	4,90%	3,06%	1,01%	4,08%
Po UA (1-2 lat)	0,73%	4,30%	2,09%	1,34%	3,03%
Po UA (stabilny, 2+ lat)	0,68%	1,88%	1,45%	1,13%	3,04%
Po MI (0-1 lat)	7,14%	4,90%	3,06%	1,01%	4,08%
Po MI (1-2 lat)	0,73%	4,30%	2,09%	1,34%	3,03%
Po MI (stabilny, 2+ lat)	0,68%	1,88%	1,45%	1,13%	3,04%
Po IS (0-1 lat)	0,19%	1,55%	1,02%	3,64%	7,94%
Po IS (1-2 lat)	0,19%	1,55%	1,02%	3,64%	7,94%
Po IS (stabilny, 2+ lat)	0,19%	1,55%	1,02%	3,64%	7,94%
<b>Pacjenci z ASCVD (pacjenci z MI, ACS 1-2)</b>					
Początkowy (0-1 lat)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Początkowy (1-2 lat)	0,73%	4,30%	2,09%	1,34%	3,03%
Początkowy (stabilny, 2+ lat)	0,68%	1,88%	1,45%	1,13%	3,04%
Po rewaskularyzacji	0,02%	2,71%	1,53%	1,17%	3,13%
Po UA (0-1 lat)	7,14%	4,90%	3,06%	1,01%	4,08%
Po UA (1-2 lat)	0,73%	4,30%	2,09%	1,34%	3,03%
Po UA (stabilny, 2+ lat)	0,68%	1,88%	1,45%	1,13%	3,04%
Po MI (0-1 lat)	7,14%	4,90%	3,06%	1,01%	4,08%
Po MI (1-2 lat)	0,73%	4,30%	2,09%	1,34%	3,03%
Po MI (stabilny, 2+ lat)	0,68%	1,88%	1,45%	1,13%	3,04%
Po IS (0-1 lat)	0,19%	1,55%	1,02%	3,64%	7,94%
Po IS (1-2 lat)	0,19%	1,55%	1,02%	3,64%	7,94%
Po IS (stabilny, 2+ lat)	0,19%	1,55%	1,02%	3,64%	7,94%

Stan zdrowia	Wyjściowe ryzyko				
	Rewas.	UA	MI	IS	Zgon CV

ACS – ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); IS – udar niedokrwienny mózgu (ang. *ischemic stroke*); MI – zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*); Rewas. – rewaskularyzacja; UA – niestabilna dławica piersiowa (ang. *unstable angina*).

\* Dane przyjęte na podstawie badania Mohrschladt 2004, szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.3.2.1.2.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniu Wilson 2012 [Wilson 2012] wraz z wiekiem pacjentów rośnie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. W Wilson 2012 raportowano, że z każdym rokiem ryzyko wystąpienia zdarzeń CV zakończonych zgonem rośnie o 5%, natomiast ryzyko wystąpienia zdarzeń CV niezakończonych zgonem rośnie o 3% – patrz Tab. 17. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w modelu uwzględniono korektę ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń CV w oparciu o założenia opisane powyżej (korektę przeprowadzono względem wieku populacji dla której oszacowano wyjściowe ryzyko wystąpienia zdarzeń CV – pacjenci z bazy CPRD). Ze względu na fakt, że dane wykorzystane w celu oszacowania bazowego ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń CV pochodzą z bazy danych CPRD (baza uwzględniająca pacjentów z Wielkiej Brytanii), przyjęto, że dobrze odzwierciedlają podział płci w populacji Wielkiej Brytanii, w związku z czym ryzyka zdarzeń CV nie korygowano w oparciu o płeć pacjentów (jak wykazano w badaniu Wilson 2012 płeć również należy do czynników ryzyka wpływających na częstość występowania zdarzeń CV). W analizie przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego w Polsce, nie zmieniano powyżej opisanego założenia (zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej dane oszacowane dla populacji pacjentów z Wielkiej Brytanii uznano za reprezentatywne dla populacji polskiej, tj. nie zidentyfikowano specyficznych danych dla populacji polskiej, w związku z czym za autorami modelu przyjęto takie same założenia w zakresie szacowania ryzyka wystąpienia zdarzeń CV).

**Tab. 17. Korekta ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń CV względem wieku pacjentów.**

Czynnik ryzyka	Zdarzenia CV zakończone zgonem	Zdarzenia CV niezakończony zgonem
	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Wiek pacjentów	1,05 (1,04; 1,06)	1,03 (1,03; 1,04)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CV – sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular*); HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*).

Ryzyko wystąpienia zdarzeń CV, oszacowane na podstawie danych pochodzących z bazy CPRD nie zostało ocenione pod względem ciężkości hipercholesterolemii. W celu szacowania ryzyka występowania poszczególnych zdarzeń CV, reprezentatywnego dla ocenianych populacji pacjentów, bazowe ryzyko oszacowane na podstawie danych z bazy CPRD, skorygowano względem średniego wyjściowego poziomu LDL-C. W celu dokonania tej korekty, wykorzystano logarytmiczno-liniową zależność pomiędzy redukcją poziomu LDL-C a redukcją ryzyka występowania zdarzeń CV [CTT 2012], tj. w celu korekty ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń CV w analizowanej populacji pacjentów (pacjenci

z niższym lub wyższym poziomem LDL-C w surowicy względem kohorty pacjentów wyodrębnionej z bazy CPRD), zastosowano następujące równanie:

$$E_i = E_{0i} * \alpha_i^{L_0 - L_1}$$

gdzie:

$L_0$  – wyjściowy poziom LDL-C w mmol/l, poziom LDL-C wyznaczony dla analizowanej kohorty z bazy CPRD;

$L_1$  – nowy poziom LDL-C w mmol/l, wyjściowy poziom LDL-C wyznaczony dla analizowanej populacji pacjentów;

$E_{0i}$  – roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia przy wyjściowym poziomie LDL-C  $L_0$ ;

$E_i$  – roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia dla poziomu LDL-C  $L_1$ ;

$\alpha_i$  – ryzyko względne (RR) zmiany stężenia LDL-C na jednostkę dla danego zdarzenia sercowo-naczyniowego.

### 2.3.2.1.2 Pacjenci z HeFH – prewencja wtórna

W przypadku danych uzyskanych z bazy CPRD, wskaźniki zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji FH objętej prewencją wtórną były niższe niż obserwowane w populacji z ASCVD. Prawdopodobieństwo MACE wynosiło 2,17% vs 7,87%, odpowiednio u pacjentów z FH w prewencji wtórnej bez cukrzycy i pacjentów z ASCVD bez cukrzycy. Eksperti medyczni z Wielkiej Brytanii, wskazali, że w przypadku pacjentów z FH, dane z bazy CPRD należy traktować ostrożnie, ze względu na fakt, że w bazie danych CPRD, pacjenci często są kodowani jako FH, pomimo braku potwierdzenia takiej diagnozy za pomocą testów genetycznych, co prowadzi do nieprawidłowych rozpoznań.

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku pacjentów z HeFH objętych prewencją wtórną, w analizowanym modelu CUA, uwzględniono alternatywne źródło danych dla ryzyka wystąpienia zdarzeń CV w tej grupie pacjentów, tj. badanie Mohrschladt 2004. W Mohrschladt 2004 uwzględniono pacjentów z potwierdzoną heterozygotyczną FH, przy czym badanie było ograniczone przez stosunkowo małą liczebność próby (131 pacjentów z prewencją wtórną, obserwacja 8,4 lata). W badaniu raportowano odsetek wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (143 na 1000 pacjentolat), śmiertelnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (12 na 1000 pacjentolat), a także rozkład zdarzeń sercowo-naczyniowych według rodzaju. Badanie wykazało, że średni poziom LDL-C w analizowanej grupie pacjentów wynosił 7,27 mmol/l, a jeden rok leczenia statynami przyczynił się do 38% redukcji poziomu LDL-C.

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy, jako główne źródło danych z zakresu ryzyka wystąpienia zdarzeń CV, w przypadku pacjentów z HeFH i prewencją wtórną, uwzględniono dane z badania Mohrschladt 2004. W ramach analizy wrażliwości testowano dane z bazy CPRD – patrz Tab. 18.

**Tab. 18. Wyjściowe ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń CV w populacji pacjentów z HeFH prewencja wtórna.**

Stan zdrowia	Wyjściowe ryzyko				
	Rewas.	UA	MI	IS	Zgon CV
Pacjenci nietolerujący statyn					
Analiza podstawowa – dane z Mohrschladt 2004					
Początkowy (stabilny, 2+ lat)	2,82%	4,47%	2,54%	0,29%	1,56%
Analiza wrażliwości – dane z bazy CPRD					
Początkowy (stabilny, 2+ lat)	0,65%	0,00%	0,65%	0,00%	0,65%

ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); CV – sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); IS – udar niedokrwienny mózgu (ang. *ischemic stroke*); MI – zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*); Rewas. – rewaskularyzacja; UA – niestabilna dławica piersiowa (ang. *unstable angina*).

### 2.3.2.1.3 Przypisywanie ryzyka do modelowych stanów zdrowia

Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń CV, oszacowane na podstawie danych z bazy CPRD/badania Mohrschladt 2004, przypisywane są stanom zdrowia na podstawie modelowanej kohorty pacjentów oraz historii ich zdarzeń po osiągnięciu danego stanu. Na przykład kohorta pacjentów z ASC 1-2, wchodzi do modelu w stanie „Początkowym 1-2” z bazowym ryzykiem wystąpienia CV wyznaczonym w oparciu o dane z bazy CPRD dla pacjentów ze zdarzeniem ASC, które wystąpiło w przeciągu 12-24 miesięcy. Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie IS, przypisywane mają prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń CV wyznaczone dla kohorty pacjentów (pacjenci z bazy CPRD), u których wystąpił udar i ACS (Udar i ACS stabilny). Szczegółowe informacje dotyczące przypisywania ryzyka do modelowanych stanów zdrowia podsumowano w Tab. 19 (w tabeli opisano subpopulacje uwzględnione w ramach niniejszej analizy).

**Tab. 19. Mapowanie ryzyka wystąpienia zdarzeń CV z bazy CPRD do modelu ekonomicznego.**

Stan zdrowia	HeFH prewencja pierwotna	HeFH prewencja wtórna	ACS 0-1	ACS 1-2
Początkowy 0-1	n.d.	n.d.	ACS 0-1	n.d.
Początkowy 2-1	n.d.	n.d.	ACS 1-2	ACS 1-2
Początkowy stabilny	HeFH prewencja pierwotna	HeFH prewencja wtórna	ACS stabilny	ACS stabilny
Rewas.	Rewaskularyzacja	Rewaskularyzacja	Rewaskularyzacja i wcześniejszy ACS	Rewaskularyzacja i wcześniejszy ACS
UA 0-1	ACS 0-1	ACS 0-1	ACS 0-1	ACS 0-1
UA 1-2	ACS 1-2	ACS 1-2	ACS 1-2	ACS 1-2
UA stabilny	ACS stabilny	ACS stabilny	ACS stabilny	ACS stabilny
MI 0-1	ACS 0-1	ACS 0-1	ACS 0-1	ACS 0-1

Stan zdrowia	HeFH prewencja pierwotna	HeFH prewencja wtórna	ACS 0-1	ACS 1-2
MI 1-2	ACS 1-2	ACS 1-2	ACS 1-2	ACS 1-2
MI stabilny	ACS stabilny	ACS stabilny	ACS stabilny	ACS stabilny
IS 0-1	Udar	Udar	Udar i ACS stabilny	Udar i ACS stabilny
IS 1-2	Udar	Udar	Udar i ACS stabilny	Udar i ACS stabilny
IS stabilny	Udar	Udar	Udar i ACS stabilny	Udar i ACS stabilny

ACS – ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; UA – niestabilna dławica piersiowa (ang. *unstable angina*).

### 2.3.2.2 Zależność między redukcją poziomu LDL-C a redukcją ryzyka występowania zdarzeń CV

Zależność między poziomem LDL-C a redukcją ryzyka wystąpienia zdarzeń CV stanowi ważny komponent ocenianego modelu. W analizowanym modelu ekonomicznym, założono, że redukcja ryzyka wystąpienia zdarzeń CV odbywa się poprzez obniżenie poziomu LDL-C – założenie przyjęte w oparciu o zależności raportowane w badaniach, w których oceniano pacjentów leczonych statynami [CTT 2019]. Aktualnie, zarówno w przypadku alirokumabu jak i ewolokumab, dostępne są dane dotyczące wpływu powyżej wymienionych substancji na częstość występowania zdarzeń CV, przy czym ze względu na brak adekwatnych danych dla inkisiranu, niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego dla punktów końcowych dotyczących częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. W badaniach dla inkisiranu, tj. w badaniach ORION raportowano częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych w obu ramionach leczenia, przy czym całkowita liczba zaobserwowanych incydentów sercowo-naczyniowych była zbyt mała, żeby wyciągnąć znaczące wnioski na temat korzyści wynikających ze stosowania inkisiranu na wyniki z zakresu zdarzeń CV [ORION-10, ORION-11]. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku analizy podstawowej zależność między redukcją poziomu LDL-C a redukcją ryzyka występowania zdarzeń CV, przyjęto w oparciu o dane raportowane dla statyn – wyniki metaanalizy *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT) opartej na 28 dużych randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (RCT) obejmujących  $\geq 1000$  pacjentów ( $n=186\ 854$ ) z czasem leczenia  $\geq 2$  lat [CTT 2019].

Dane z analizy CTT mają dwie kluczowe zalety względem innych źródeł raportujących dane z tego samego zakresu:

- autorzy metaanalizy CTT uwzględnili tylko badania z horyzontem obserwacji wynoszącym co najmniej 2 lata, co jest ważne, ponieważ wykazano, że istnieje związek między czasem ekspozycji a efektem leczenia, tj. zależność między redukcją poziomu LDL-C a redukcją ryzyka występowania zdarzeń CV jest mniejsza w pierwszym roku leczenia [Collins 2016]. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej uwzględnienie badań o krótszym czasie trwania może wpłynąć negatywnie na wyniki;



- w analizie CTT raportowano współczynniki RR dla poszczególnych wyników istotnych z punktu widzenia niniejszej analizy, w tym zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca, udarów i rewaskularyzacji, podczas gdy niektóre analizy przedstawiają wpływ redukcji poziomu LDL-C na wszystkie główne zdarzenia CV łącznie.

Dodatkowo, należy podkreślić, że dane z analizy CTT były wykorzystywane we wcześniejszych analizach ekonomicznych, w których oceniano leki wpływające na obniżenie poziomu cholesterolu [NICE TA393]. Ponadto, autorzy publikacji Ference 2018, wykazali, że zarówno w przypadku inhibitorów PCSK9 jak i statyn, redukcja poziomu LDL-C o 1 mmol/l ma podobny wpływ na redukcję ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych – zależność zaobserwowana dla takiego samego czasu trwania terapii [Ference 2018] – patrz Tab. 20.

**Tab. 20. Obserwowana redukcja ryzyka wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych przypadająca na redukcję poziomu LDL-C o 1 mmol/l w badaniach dla statyn i inhibitorów PCSK9.**

Czas trwania leczenia [lata]	Statyny	Inhibitory PCSK9
	HR (95% CI)	HR (95% CI)
0-1	0,88 (0,84; 0,93)	0,86 (0,75; 0,98)
1-2	0,83 (0,80; 0,86)	0,83 (0,77; 0,90)
2-3	0,80 (0,77; 0,83)	0,80 (0,77; 0,83)
3-4	0,78 (0,76; 0,81)	-
4-5	0,78 (0,76; 0,80)	-
>5	0,78 (0,76; 0,80)	-

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.3.2.1 w modelu przyjęto logarytmiczno-liniową zależność między redukcją poziomu LDL-C a redukcją ryzyka występowania zdarzeń CV [CTT 2012, Baigent 2005, CTT 2010, CTT 2015]. W zakresie wyników metaanalizy CTT raportowano zależność między redukcją poziomu LDL-C o 1 mmol/l a redukcją ryzyka występowania m.in. następujących zdarzeń CV (zdarzenia uwzględnione w analizowanym modelu):

- rewaskularyzacja;
- zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem;
- udar;
- zgon z przyczyn CV.

Autorzy metaanalizy CTT nie raportowali ryzyka względnego dla niestabilnej duszniczy piersiowej. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku UA, w modelu uwzględniono współczynniki RR oszacowane dla zawału serca (lekarze z Wielkiej Brytanii wykazali, że zmniejsza się odsetek zdarzeń klasyfikowanych jako UA, a więcej pacjentów jest diagnozowanych jako MI). Ze względu na przyjęte założenia dotyczące stanu UA, autorzy

modelu uwzględnili opcję wykluczenia tego stanu z modelu – opcja testowana w ramach analizy wrażliwości (w przypadku analizy podstawowej uwzględniono stan niestabilnej dławicy piersiowej).

W zakresie najnowszych danych CTT uwzględniono dwa zestawy wyników, tj. zestaw w którym współczynniki RR oszacowano w oparciu o wszystkie zidentyfikowane badania oraz zestaw w którym współczynniki RR oszacowano z wykluczeniem z analizy czterech badań, które obejmowały wyłącznie pacjentów z niewydolnością serca lub poddawanych dializie nerkowej, dla których leczenie statynami przynosi niewielkie korzyści lub nie przynosi żadnych korzyści [CTT 2019]. Z badań ORION wykluczono pacjentów poddawanych dializie nerkowej lub z niewydolnością serca klasy IV według *New York Heart Association* (NYHA) i nie oczekuje się, aby ci pacjenci odnieśli korzyści z leczenia obniżającego poziom cholesterolu. W związku z tym w modelu uwzględniono wyniki z metaanalizy, w której wykluczono te 4 powyżej wymienione badania.

W Tab. 21 podsumowano dane uwzględnione z metaanalizy CTT w analizowanym modelu. W przypadku najnowszej analizy CTT uwzględniono wpływ redukcji poziomu LDL-C na wszystkie udary łącznie [CTT 2019], natomiast w analizowanym modelu uwzględniono tylko udary niedokrwienne mózgu (IS), dlatego też w przypadku IS, wykorzystano RR raportowany w poprzedniej analizie CTT [CTT 2010]. Wartość ta została wykorzystana we wcześniejszych modelach ekonomicznych, w których oceniano leki wpływające na obniżenie poziomu cholesterolu [NICE TA393].

**Tab. 21. Wpływ redukcji poziomu LDL-C o 1 mmol/l na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych – dane z metaanalizy CTT.**

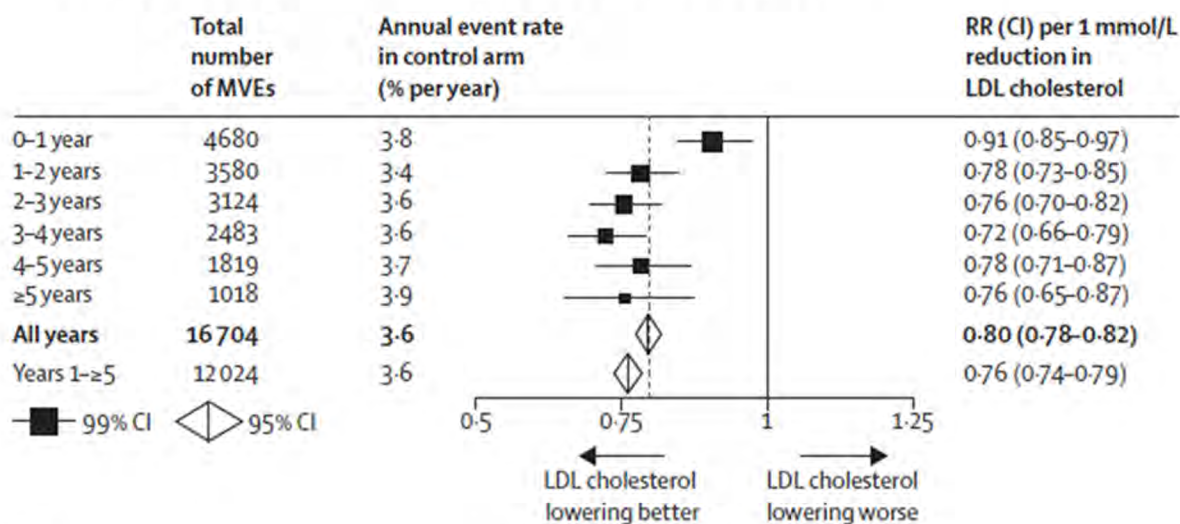
Parametr	RR (95% CI)	Źródło
Rewaskularyzacja	0,75 (0,72; 0,78)	CTT 2019, suplement do głównej publikacji, rysunek 1
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	0,73 (0,70; 0,76)	CTT 2019, suplement do głównej publikacji, rysunek 2
Niedokrwienny udar mózgu	0,79 (0,74; 0,85)	CTT 2010, suplement do głównej publikacji, rysunek 7
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	0,84 (0,80; 0,88)	CTT 2019, rysunek 5

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CTT – *Cholesterol Treatment Trialists*; RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

Autorzy badania Collins 2016, zauważyli, że wpływ redukcji poziomu LDL-C na redukcję ryzyka występowania zdarzeń CV w pierwszym roku leczenia jest mniejszy niż w kolejnych latach. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym uwzględniono korektę Collinsa (korektę umożliwiającą uwzględnienie mniejszego efektu obserwowanego w 1. roku). W przypadku metaanalizy CTT (dane uwzględnione w ramach analizy podstawowej), autorzy w zakresie szacowania RR uwzględnili dane dla 1-go roku leczenia, co mogło wpłynąć na niedoszacowanie korzyści płynących z ocenianego leczenia. Korzystając z danych Collins 2016, wartości RR dla poszczególnych ocenianych zdarzeń CV dostosowano tak, aby usunąć wpływ mniejszego efektu w 1. roku leczenia na wyniki uzyskiwane w kolejnych latach (wartości RR oszacowane na podstawie danych CTT przemnożono przez stosunek 0,76 [RR oszacowane z pominięciem

1. roku]/0,80 [RR oszacowane dla wszystkich lat] – patrz Rys. 5) oraz zmniejszyć korzyść obserwowaną w 1. roku. Na podstawie danych przedstawionych w badaniu Collins 2016, korzyść obserwowana w 1. roku leczenia jest niższa o 62,5% względem kolejnych lat leczenia  $[1-(1-0,91)/(1-0,76)]$  – patrz Rys. 5.

**Rys. 5. Proporcjonalne zmniejszenie ryzyka poważnych incydentów naczyniowych podczas każdego roku leczenia statynami.**



### 2.3.2.3 Skuteczność leczenia

W toku przeszukiwania baz danych, w przypadku inkisiranu, zidentyfikowano cztery badania RCT (badania, które spełniły kryteria włączenia do analizy), w których inkisiran porównano bezpośrednio z leczeniem standardowym:

- ORION-9 – badanie, w którym oceniano populację pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną;
- ORION-1, ORION-10 i ORION-11 – badania, w którym oceniano m.in. pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego – prewencja wtórna.

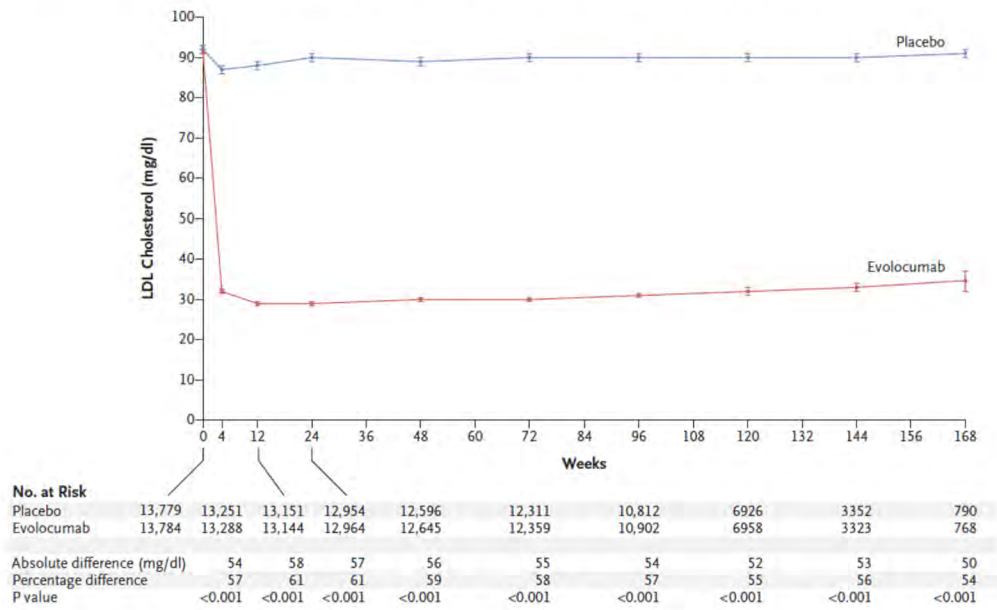
W modelu CUA, uwzględniono porównanie inkisiranu nie tylko z samym leczeniem standardowym, ale również z inhibitorami PCSK9. W przypadku niniejszej analizy, wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, wykazały porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa inkisiranu względem inhibitorów PCSK9, w związku z czym dla porównania inkisiranu z ewolumabem oraz alirokumabem przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, tj. przygotowano własny model CMA. Model CUA wykorzystano jedynie w przypadku porównania inkisiranu z samym leczeniem standardowym. W modelu CUA uwzględniono wyniki, uzyskane z bezpośredniego porównania inkisiranu z leczeniem standardowym – dane przedstawione w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej.

W ramach niniejszej analizy, uwzględniono pacjentów tolerujących statyny jak i pacjentów nietolerujących statyn. Zarówno w badaniu ORION-9, jak i badaniach ORION-10/-11 uwzględniono obie subpopulacje pacjentów. W przypadku badania ORION-10/-11, dysponowano oddzielnymi wynikami zarówno dla subpopulacji tolerującej statyny jak i dla

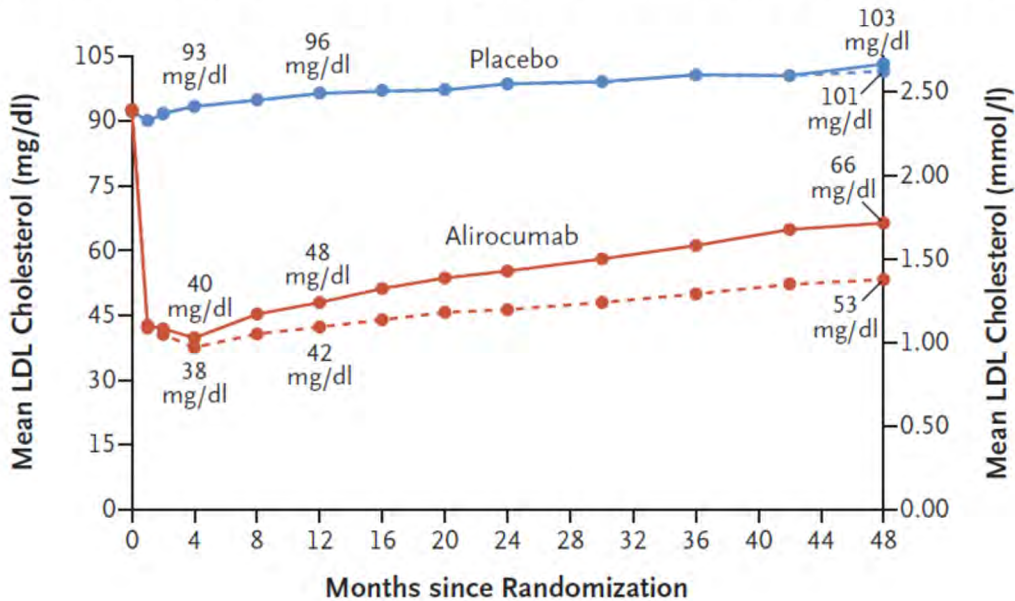
subpopulacji nietolerującej statyn. W przypadku badania ORION-9, dysponowano jedynie wynikami dla subpopulacji pacjentów tolerującej statyny (dane przekazane przez wnioskodawcę). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku populacji pacjentów z HeFH nietolerującej statyn, ze względu na brak innych danych, w modelu CUA uwzględniono wyniki raportowane dla całej populacji ITT włączonej do badania ORION-9.

Głównym punktem końcowym uwzględnionym w analizowanym modelu ekonomicznym była procentowa zmiana poziomu LDL-C. W ramach analizy podstawowej, w modelu uwzględniono wyniki dla zmiany w 150 dniu (Zgodnie z zapisami wnioskowanego PL, ocena skuteczności leczenia następuje po 3 miesiącach leczenia. Dla takiego punktu czasowego nie dysponowano adekwatnymi wynikami, w związku z czym w analizie uwzględniono dane dla najbliższego punktu czasowego, tj. 150 dnia, w ChPL wykazano, że zmiana poziomu LDL-C uzyskana w 90 dniu utrzymuje się w całym horyzoncie badań dla inkalisiranu. W przypadku badania ORION-10/-11 nie dysponowano wynikami dla 150 dnia dla wydzielonych subpopulacji pacjentów, tj. pacjentów tolerujących/nietolerujących statyn. W związku z czym w przypadku populacji ASCVD w analizie podstawowej uwzględniono wyniki z 510 dnia, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano dane dla ITT ze 150 dnia. Przy czym należy podkreślić, że wyniki uzyskane w badaniach ORION-10/11 dla 150 dnia i 510 dnia były zbliżone, w związku z czym uwzględnienie danych dla 510. dnia zamiast 150. dnia, nie powinno negatywnie wpłynąć na wyniki analizy). Założono, że zmiana LDL-C będzie utrzymywać się na stałym poziomie w całym horyzoncie analizy. Powyższe założenie, przyjęto w oparciu o wyniki badań FOURIER (ewolokumab) i ODYSSEY OUTCOMES (alirokumab). Oba powyżej wymienione badania, charakteryzowały się najdłuższym horyzontem obserwacji, spośród wszystkich badań zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej (odpowiednio 2,2 lata oraz 2,8 lat). Zarówno w FOURIER (ewolokumab) jak i w ODYSSEY OUTCOMES, wykazano, że po 12. tygodniu, poziom LDL-C utrzymuje się na stałym poziomie (jedynie w badaniu ODYSSEY OUTCOMES odnotowano niewielki wzrost poziomu LDL-C w horyzoncie analizy). W związku z faktem, że inkalisiran ma porównywalny profil skuteczności względem inhibitorów PCSK9, przyjęto, że w przypadku inkalisiranu, poziom LDL-C również będzie utrzymywał się na stałym poziomie.

Rys. 6. Zmiana poziomu LDL-C w horyzoncie badania FOURIER.



Rys. 7. Zmiana poziomu LDL-C w horyzoncie badania ODYSSEY OUTCOMES.



W ramach analiz wrażliwości testowano wpływ wyboru momentu oceny skuteczności leczenia na uzyskiwane wyniki, tj. uwzględniono wyniki z badań ORION oceniane po 510 dniach leczenia, oraz wyniki skorygowane w czasie, tj. ocena zmiany poziomu LDL-C po dniu 90 do dnia 540. W ramach analizy wrażliwości testowano również wyniki uzyskane w populacji ITT oraz wyniki uzyskane z uwzględnieniem badania ORION-1 lub też bez uwzględnienia tego badania (badanie II fazy, dane z badania ORION-1 nie zostały uwzględnione w arkuszu PLD). W analizie podstawowej, w przypadku populacji z ASCVD uwzględniono wyniki z badań ORION-11 i ORION-10, jedynie w przypadku tych badań dysponowano wynikami wyodrębnionymi dla subpopulacji pacjentów tolerującej/nietolerującej statyn (w badaniu ORION-1 takie dane raportowane były na

wykresach, ze względu na brak parametrów zmienności nie można było ich wykorzystać w ramach niniejszej analizy).

Ze względu na fakt, że wnioskowaną populację stanowią pacjenci z niekontrolowanym poziomem LDL-C pomimo leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w połączeniu z ezetymibem lub samym ezetymibem, w związku z czym w przypadku leczenia standardowego, procentowa zmiana poziomu LDL-C uwzględniona w modelu wynosi 0%.

Skuteczność oceniano oddzielnie dla pacjentów z HeFH i pacjentów z ASCVD oraz oddzielnie dla pacjentów tolerujących/nietolerujących statyn. Ze względu na brak adekwatnych danych, założono, że skuteczność terapii jest taka sama, we wszystkich ocenianych subpopulacjach pacjentów (tj. wszystkie wyodrębnione subpopulacje pacjentów w przypadku populacji z ASCVD jak i populacji HeFH, mają przypisane takie same dane z zakresu skuteczności leczenia). Podstawą do przyjęcia powyższego założenia, był fakt, że w badaniach ORION-10/-11 obserwowano spójne efekty leczenia we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów [ORION-10, ORION-11].

Wyniki uwzględnione w ramach niniejszej analizy, podsumowano w Tab. 22.

**Tab. 22. Procentowa zmiana wartości LDL-C dla inklisiranu – dane uwzględnione w modelu CUA.**

Wariant analizy	Opis	MD/WMD (95% CI)
<b>Pacjenci tolerujący statyny</b>		
Pacjenci z ASCVD		
Analiza podstawowa	Subpopulacja pacjentów tolerujących statyny, 510 dzień	-55,27 (-59,19; -51,35)
Analiza wrażliwości	Populacja ITT, 150 dzień, bez badania ORION-1	-57,45 (-63,52; -51,38)
	Populacja ITT, 150 dzień, z badaniem ORION-1	-56,59 (-60,90; -52,28)
	Populacja ITT, 510 dzień	-55,55 (-59,61; -51,50)
	Wyniki skorygowane w czasie, tj. ocena zmiany poziomu LDL-C po dniu 90 do dnia 540	-51,49 (-56,00; -46,99)
<b>Pacjenci nietolerujący statyn</b>		
Pacjenci z HeFH, prewencja pierwotna i wtórna		
Analiza podstawowa	Populacja ITT, 150 dzień	-50,50 (-54,85; -46,15)
Analiza wrażliwości	Populacja ITT, 510 dzień	-47,90 (-53,52; -42,28)
	Wyniki skorygowane w czasie, tj. ocena zmiany poziomu LDL-C po dniu 90 do dnia 540	-44,30 (-48,50; -40,10)
Pacjenci z ASCVD		
Analiza podstawowa	Subpopulacja pacjentów nietolerujących statyny, 510 dzień	-48,58 (-61,49; -35,66)

Wariant analizy	Opis	MD/WMD (95% CI)
Analiza wrażliwości	Populacja ITT, 150 dzień, bez badania ORION-1	-57,45 (-63,52; -51,38)
	Populacja ITT, 150 dzień, z badaniem ORION-1	-56,59 (-60,90; -52,28)
	Populacja ITT, 510 dzień	-55,55 (-59,61; -51,50)
	Wyniki skorygowane w czasie, tj. ocena zmiany poziomu LDL-C po dniu 90 do dnia 540	-51,49 (-56,00; -46,99)

ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); HeHF – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; ITT – *intention-to-treat*; MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

#### 2.3.2.4 Zdarzenia niepożądane

W badaniach ORION, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*) jak i poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TESAE, ang. *treatment-emergent serious adverse events*) prowadzące do przerwania leczenia badanym lekiem lub do przerwania badania były zrównoważone między ocenianymi ramionami leczenia. TEAE w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej po leczeniu inkisiranem niż po leczeniu placebo. Jednak wszystkie TEAE w miejscu wstrzyknięcia były zlokalizowane, przeważnie łagodne lub sporadycznie umiarkowane, przejściowe i ustępowały bez następstw. Ponadto nie było istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa inkisiranu w porównaniu z placebo dla żadnej badanej podgrupy pacjentów lub populacji specjalnych, a w badaniach ORION-10/-11 zdarzenia CV występowały numerycznie częściej w grupie placebo niż w grupie inkisiranu.

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

#### 2.3.2.5 Śmiertelność oraz ryzyko zgonu

W zakresie danych dotyczących śmiertelności (zgon przyczyn nie CV) jak i ryzyka zgonu pacjentów w ocenianych subpopulacjach, w modelu CUA, wykorzystano takie same założenia jak w modelu CMA (patrz opis w rozdziałach 2.3.1.1 i 2.3.1.2). Różnicę między modelem CUA a CMA stanowi sposób uwzględnienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W modelu CMA wykorzystano bezpośrednie dane ze strony WHO (dane dla populacji ogólnej do których zastosowano współczynniki reprezentujące zwiększone ryzyko zgonu w analizowanych populacjach pacjentów), natomiast w modelu CUA, prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn CV przyjęto w oparciu o dane z bazy CPRD (patrz rozdział 2.3.2.1.1). Dane z bazy CPRD opracowano dla pacjentów z ASCVD oraz pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią, w związku z czym w przypadku zgonu z przyczyn CV w modelu CUA nie uwzględniono współczynników reprezentujących zwiększone ryzyko zgonu w analizowanych populacjach pacjentów, ponieważ te dane zostały już zawarte w prawdopodobieństwach zgonu z przyczyn CV opracowanych na podstawie danych z bazy CPRD. W modelu CUA w arkuszu „Risk data”, komórki O88-W100, autorzy modelu uwzględnili możliwość zastosowania zwiększonego ryzyka zgonu z przyczyn CV, czy też zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń CV –

zwiększone ryzyko uwzględnione dla kolejnych zdarzeń występujących w danym stanie zdrowia. Ze względu na brak adekwatnych danych, w komórkach O88-W100 uwzględniono ryzyko na poziomie 1.

Zwiększone ryzyko zgonu z przyczyn nie sercowo-naczyniowych, uwzględniono w modelu CUA w arkuszu „Clinical data”, komórki C100-C1012. Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku wszystkich analizowanych subpopulacji pacjentów, przyjęto takie same współczynniki reprezentujące zwiększone ryzyko zgonu z przyczyn nie CV jak te uwzględnione w modelu CMA. W modelu CUA, współczynniki ryzyka zgonu przypisywane są w zależności od stanu, w jakim znajduje się pacjent, tj. stan wejściowy, rewaskularyzacja, UA (0-1 rok, 1-2 rok, 2+), MI (0-1 rok, 1-2 rok, 2+) i udar (0-1 rok, 1-2 rok, 2+). W przypadku stanu wejściowego współczynnik ryzyka zgonu przyjęto w zależności od analizowanej populacji pacjentów. W przypadku UA i MI, zastosowano takie same wartości, tj. współczynniki zgonu z przyczyn nie CV (dla 1. roku oraz kolejnych lat) oszacowane na podstawie danych z badania Norgaard 2010, dane dla pacjentów po MI. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji Chwojnicky 2016, iloraz standaryzowanego współczynnika śmiertelności (SMR), dla porównania IS vs MI wynosi 1,33. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, przyjęto, że ryzyko zgonu z przyczyn nie CV w populacji pacjentów po IS jest 1,33 razy wyższe względem populacji po MI, tj. współczynniki ryzyka zgonu z przyczyn nie CV dla populacji po MI przemnożono przez 1,33, dzięki czemu uzyskano współczynniki zgonu z przyczyn nie CV dla populacji po udarze. W przypadku stanu rewaskularyzacji, założono, że ryzyko zgonu z przyczyn nie-CV jest takie same jak dla stanu wyjściowego.

Szczegółowe dane, uwzględnione w modelu CUA podsumowano w Tab. 23. Źródła danych opisano szczegółowo w rozdziale 2.3.1.2.

W przypadku analizy wrażliwości, w modelu CUA uwzględniono takie same scenariusze jak w modelu CMA, tj. testowano wartości uzyskane z 95% przedziału ufności oraz dodatkowo uwzględniono scenariusz, w którym nie testowano zwiększonego ryzyka zgonu z przyczyn nie CV w analizowanych populacjach pacjentów, tj. testowano ryzyko zgonu na poziomie 1.

**Tab. 23. Ryzyko zgonu z przyczyn nie CV uwzględnione w modelu.**

Stan zdrowia	HeFH (prewencja pierwotna i wtórna)	ACS 0-1	ACS 1-2
Początkowy 0-1	1,00	5,25	5,25
Początkowy 2-1	1,00	1,46	1,46
Początkowy stabilny	1,00	1,46	1,46
Rewaskularyzacja	1,00	1,46*	1,46*
UA 0-1	5,25	5,25	5,25
UA 1-2	1,46	1,46	1,46
UA stabilny	1,46	1,46	1,46
MI 0-1	5,25	5,25	5,25
MI 1-2	1,46	1,46	1,46
MI stabilny	1,46	1,46	1,46
IS 0-1	6,99	6,99	6,99



Stan zdrowia	HeFH (prewencja pierwotna i wtórna)	ACS 0-1	ACS 1-2
IS 1-2	1,95	1,95	1,95
IS stabilny	1,95	1,95	1,95

ACS – ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; UA – niestabilna dławica piersiowa (ang. *unstable angina*).

\* Przyjęto ryzyko zgonu raportowane dla kolejnych lat.

### 2.3.2.6 Prawdopodobieństwo przerwania leczenia

W zakresie danych dotyczących prawdopodobieństwa przerwania leczenia, w modelu CUA, wykorzystano takie same założenia jak w modelu CMA (patrz opis w rozdziale 2.3.1.3), tj. w ramach analizy podstawowej, przyjęto, że 2,90% pacjentów stosujących inkisiran przerywa rocznie leczenie. Natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny zestaw wartości, tj. 1,68% oraz 4,20%. Pacjenci, którzy przerywają leczenie inkisiranem, mają naliczany tylko koszt leczenia standardowego. W przypadku pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu braku skuteczności, również przyjęto takie same założenia jak w modelu CUA, tj. w analizie podstawowej uwzględniono wartość 24,07%, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości, tj. 9,04% i 36,21%.

W modelu uwzględniono również opcję przerywania leczenia statynami. W przypadku uwzględnienia powyższej opcji, pacjentom przypisywany jest poziom LDL-C równy wyjściowemu poziomowi LDL-C dla pacjentów, którzy nie otrzymywali statyn w uwzględnionych badaniach dla inkisiranu. W ramach niniejszej analizy, uwzględniono zarówno populację pacjentów stosujących statyny w wysokich dawkach (pacjenci tolerujący taką terapię) oraz pacjentów którzy nie tolerują statyn lub mają przeciwwskazania do ich stosowania. Przyjęto, że pacjenci którzy tolerują terapię statynami nie przerywają jej, w związku z informacjami przedstawionymi powyżej, opcji przerwania terapii statynami nie testowano w ramach niniejszej analizy.

## 2.4 Użyteczności

W toku przeszukiwania baz danych (patrz aneks 1), nie zidentyfikowano żadnej pracy, w której raportowano wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w ramach niniejszej analizy. W kilku zidentyfikowanych badaniach, raportowano wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia, przy czym w żadnym badaniu nie wyszczególniono wartości użyteczności w zależności od czasu jaki minął od danego zdarzenia sercowo-naczyniowego, tj. w modelu CUA wartości użyteczności w przypadku MI, UA i udaru wyszczególniono w zależności od czasu jaki minął od danego zdarzenia. Podobne założenie, w przypadku populacji z ASCVD (pacjenci z MI, który wystąpił w ciągu ostatniego roku), przyjęto w modelu CMA. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy, wartości użyteczności przyjęto za autorami modelu CUA.

## 2.4.1 Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CUA

Bazowe wartości użyteczności, w przypadku wariantu podstawowego przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w badaniu Golicki 2021, tj. uwzględniono wartości użyteczności raportowane dla populacji ogólnej – polskie normy populacyjne jakości życia dla EQ-5D-5L. Wartości użyteczności przedstawione w niniejszej publikacji skategoryzowano w zależności od przedziału wiekowego. W niniejszej analizie wykorzystano średnie wartości użyteczności, oszacowane dla całej populacji tj. mężczyźni i kobiety łącznie – patrz Tab. 24. W ramach analizy wrażliwości, za autorami modelu, testowano bazowe wartości użyteczności, wyznaczone w oparciu o równanie opisane w publikacji Ara 2010. W przypadku równania Ara 2010, odsetek mężczyzn przyjęto zgodnie z danymi demograficznymi dla analizowanej subpopulacji pacjentów – patrz 1.3.

$$EQ - 5D \text{ użyteczność} = 0,9454933 + 0,0256466 * m - 0,0002213 * w - 0,0000294 * w^2$$

gdzie: m – odsetek mężczyzn; w – wiek.

Tab. 24. Polskie normy populacyjne jakości życia dla EQ-5D-5L.

Wiek	Wartość użyteczności
18-24	0,9830
25-34	0,9750
35-44	0,9670
45-54	0,9350
55-64	0,9000
65-74	0,8600
75+	0,7600

Do wartości użyteczności dla populacji ogólnej (patrz Tab. 24/wartości wyznaczone w oparciu o równanie Ara 2020), zastosowano następnie mnożniki reprezentujące spadek użyteczności wynikający z wyjściowej charakterystyki analizowanej subpopulacji pacjentów oraz mnożniki reprezentujące spadek użyteczności, wynikający z wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego. W przypadku zdarzeń CV, mnożniki reprezentujące spadek użyteczności zróżnicowano w zależności od czasu jaki minął od zdarzenia. Mnożniki oszacowano w oparciu o dane raportowane w badaniu Ara 2010. W Ara 2010 uwzględniono wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizowanych modelach ekonomicznych, które wyznaczono w oparciu o wyniki ankiety, dotyczącej stanu zdrowia ludności w Wielkiej Brytanii, przeprowadzonej w latach 2003-2006. W ramach ankiety uwzględniono m.in. pytania dotyczące historii CVD. Użyteczności stanów zdrowia oszacowano za pomocą kwestionariusza EQ-5D.

W modelu dla alirokumabu, jak i w oryginalnym modelu CUA dostarczonym przez wnioskodawcę, mnożniki oszacowano w oparciu o bazowe wartości użyteczności wyznaczone za pomocą równania Ara 2010. W ramach niniejszej analizy, w wariancie podstawowym, jako bazowe wartości użyteczności, przyjęto użyteczności dla polskiej populacji (polskie normy populacyjne, Golicki 2021) oraz mnożniki dla zdarzeń CV jak i mnożniki reprezentujące

wyjściową charakterystykę analizowanej subpopulacji, oszacowano samodzielnie, uwzględniając dane z polskich norm populacyjnych i badania Ara 2010 (metodykę oszacowania mnożników, przyjęto za autorami modelu dla alirokumabu). W przypadku analizy wrażliwości, testowano mnożniki wyznaczone w oparciu o bazowe wartości użyteczności wyznaczone za pomocą równania Ara 2010.

### Mnożniki wynikające ze zdarzeń CV

W celu oszacowania mnożników zastosowano następującą metodykę:

- średnia wartość użyteczności dla pacjentów z udarem mózgu w ciągu ostatniego roku, raportowana w badaniu Ara 2010 wynosi: 0,626. Powyższą wartość wyznaczono dla grupy pacjentów w wieku 67,9 lat. W przypadku danych z badania Golicki 2021, średnia wartość użyteczności dla pacjentów w adekwatnym wieku, tj. 68 lat (w Golicki raportowano dane dla kategorii wiekowych zaokrąglonych do liczb całkowitych), wynosi 0,860. Mnożnik dla udaru mózgu oszacowano poprzez podzielenie średniej wartości użyteczności dla pacjentów z udarem mózgu z badania Ara 2010 (tj. 0,626) przez ogólną wartość użyteczności dla pacjentów w wieku 68 lat, raportowaną w badaniu Golicki 2021 (0,860). Przy zastosowaniu powyżej opisanej metodyki, w przypadku udaru, który wystąpił ciągu pierwszego roku, uzyskano mnożnik równy 0,728.

Mnożniki reprezentujące spadek użyteczności z powodu zdarzeń CV zróżnicowano w zależności od czasu jaki minął od zdarzenia, tj. w analizowanych modelach ekonomicznych wyróżniono mnożniki dla 1-go roku po zdarzeniu, mnożniki dla 2-go roku po zdarzeniu oraz mnożniki dla 2+ roku po zdarzeniu. W przypadku mnożników dla 1-go roku po zdarzeniu, wykorzystano dane z badania Ara 2010, raportowane dla stanów dotyczących zdarzeń, które wystąpiły w ciągu <12 miesięcy. Natomiast w przypadku 2-go oraz 2-go + roku po zdarzeniu, mnożniki wyznaczono w oparciu o dane raportowane w badaniu Ara 2010 dla stanów: brak zdarzeń <12 miesięcy + historia danego zdarzenia CV. W Tab. 25 podsumowano dane wykorzystane do oszacowania mnożników dla zdarzeń CV.

**Tab. 25. Dane wykorzystane w celu oszacowania mnożników dla zdarzeń CV.**

Stan z badania Ara 2010	Wiek pacjentów w Ara 2010	Wartość użyteczności w Ara 2010	Bazowa wartość użyteczności na podstawie równania Ara 2010*	Bazowa wartość użyteczności z Golicki 2021
Dławica piersiowa <12 miesięcy, historia tylko dławicy piersiowej**	68,8	0,615	0,804	0,860
Brak zdarzeń <12 miesięcy, historia tylko dławicy piersiowej**	68	0,775	0,807	0,860
MI <12 miesięcy, historia tylko MI***	68,8	0,615	0,804	0,860

Stan z badania Ara 2010	Wiek pacjentów w Ara 2010	Wartość użyteczności w Ara 2010	Bazowa wartość użyteczności na podstawie równania Ara 2010*	Bazowa wartość użyteczności z Golicki 2021
Brak zdarzeń <12 miesięcy, historia tylko MI	65,1	0,742	0,819	0,860
Udar <12 miesięcy, historia tylko udaru	67,9	0,626	0,808	0,860
Brak zdarzeń <12 miesięcy, historia tylko udaru	66,8	0,668	0,812	0,860

CV –sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular*); MI – zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*).

\* Wartości wyznaczone przy założeniu, że mężczyźni stanowią 50%; \*\* W Ara 2010 raportowano dane dla stanu: dławica. Przyjęto, że dane raportowane dla stanu „dławica” są reprezentatywne dla niestabilnej dławicy piersiowej; \*\*\* Wielkość próby w przypadku MI, w badaniu Ara 2010 była bardzo mała (N = 31), w związku z czym założono, że wartość użyteczności dla MI będzie taka sama jak wartość użyteczności dla dławicy piersiowej.

W Tab. 26 podsumowano mnożniki dla zdarzeń CV. W przypadku rewaskularyzacji, za autorami modelu przyjęto mnożnik równy 1 (brak spadku wartości użyteczności). Podobne założenie przyjęli również autorzy modelu dla alirokumabu [NICE TA393].

**Tab. 26. Mnożniki dla zdarzeń CV.**

Zdarzenie	1. rok	2. rok	2+rok
Analiza podstawowa - wyznaczone w oparciu o Golicki 2021			
Rewaskularyzacja	-	-	1,000
UA	0,715	0,901	0,901
NF-MI	0,715	0,863	0,863
NF-Udar	0,728	0,777	0,777
Analiza wrażliwości - wyznaczone w oparciu o równanie Ara 2010			
Rewaskularyzacja	-	-	1,000
UA	0,765	0,960	0,960
NF-MI	0,765	0,906	0,906
NF-Udar	0,775	0,822	0,822

MI – zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*); NF – niezakończony zgonem (ang. *non-fatal*); UA – niestabilna dławica piersiowa (ang. *unstable angina*).

#### **Mnożniki wynikające z wyjściowej charakterystyki analizowanej subpopulacji pacjentów**

W przypadku populacji pacjentów z HeFH, prewencja pierwotna, przyjęto mnożnik równy 1. W publikacji Mulder 2020, podkreślono, że wartości użyteczności uzyskane w grupie pacjentów z HeFH są zbliżone do wartości użyteczności dla ogólnej populacji z Holandii, co oznacza, że sam podwyższony poziom LDL-C nie wpływa negatywnie na jakość życia pacjentów. W badaniu Mulder 2020 uwzględniono pacjentów z czynnikami ryzyka CV (pacjenci palący stanowili 10%, pacjenci z cukrzycą 4%, pacjenci z nadciśnieniem 15%,

ponadto 19% pacjentów miało CVD). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, dane przedstawione w badaniu Mulder 2020 można uznać za reprezentatywne dla subpopulacji pacjentów z HeFH w prewencji pierwotnej.

W przypadku pacjentów z HeFH, prewencja wtórna, mnożnik reprezentujący spadek użyteczności w powyższej populacji wyznaczono adekwatnie jak mnożniki dla zdarzeń CV. W przypadku subpopulacji pacjentów z HeFH z prewencją wtórna, wykorzystano wartości użyteczności raportowane w badaniu Ara 2010 dla stanu: brak zdarzeń CV; brak zdarzeń <12 miesięcy, historia tylko dławicy piersiowej; brak zdarzeń <12 miesięcy, historia tylko MI; brak zdarzeń <12 miesięcy, historia tylko udaru, tj. w modelu uwzględniono średni mnożnik użyteczności wyznaczony w oparciu o powyżej wymienione stany zdrowia – patrz Tab. 27.

**Tab. 27. Dane wykorzystane w celu oszacowania mnożnika dla HeFH w prewencji wtórnej.**

Stan z badania Ara 2010	Wiek pacjentów w Ara 2010	Wartość użyteczności w Ara 2010	Równanie Ara 2010		Golicki 2021	
			Bazowa wartość użyteczności na podstawie równania Ara 2010*	Mnożnik	Bazowa wartość użyteczności z Golicki 2021	Mnożnik
Brak zdarzeń <12 miesięcy, historia tylko dławicy piersiowej**	68	0,775	0,807	0,960	0,860	0,901
Brak zdarzeń <12 miesięcy, historia tylko MI	65,1	0,742	0,819	0,906	0,860	0,863
Brak zdarzeń <12 miesięcy, historia tylko udaru	66,8	0,668	0,812	0,822	0,860	0,777
Brak zdarzeń	47	0,872	0,883	0,988	0,935	0,933
Średni mnożnik dla HeFH w prewencji wtórnej, na podstawie Golicki 2021						0,868
Średni mnożnik dla HeFH w prewencji wtórnej, na podstawie równania Ara 2010						0,919

HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; MI – zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*).

\* Wartości wyznaczone przy założeniu, że mężczyźni stanowią 50%; \*\* W Ara 2010 raportowano dane dla stanu: dławica. Przyjęto, że dane raportowane dla stanu „dławica” są reprezentatywne dla niestabilnej dławicy piersiowej.

W przypadku subpopulacji pacjentów z ASCVD, ze względu na definicję populacji wynikającą z wnioskowanego PL, tj. MI w ciągu ostatnich dwóch lat, w przypadku pacjentów z ACS 0-1,

w modelu uwzględniono mnożnik oszacowany dla MI w 1. roku, natomiast w przypadku pacjentów z ACS 1-2, uwzględniono mnożnik oszacowany dla MI w 2. roku.

W Tab. 28 podsumowano mnożniki wynikające z wyjściowej charakterystyki analizowanej subpopulacji pacjentów.

**Tab. 28. Mnożniki dla analizowanych subpopulacji.**

Populacja*	Analiza podstawowa (Golicki 2021)	Analiza wrażliwości (równanie Ara 2010)
HeFH prewencja wtórna	0,868	0,919
ACS 0-1	0,715	0,765
ACS 1-2	0,863	0,906
HeFH prewencja pierwotna	1	1

ACS – ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

\* W modelu CUA uwzględniono również mnożniki dla innych subpopulacji, które nie były rozpatrywane w ramach niniejszej analizy, w związku z czym zostały pominięte w opisach.

## 2.4.2 Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CMA

W przypadku modelu CMA, zastosowano adekwatną metodykę jak w modelu CUA, tj. bazowe wartości użyteczności jak i mnożniki reprezentujące spadek wartości użyteczności wynikający z analizowanej subpopulacji pacjentów oszacowano na podstawie danych raportowanych w publikacji Golicki 2021 oraz danych raportowanych w badaniu Ara 2010. W ramach analizy wrażliwości testowano wartości wyznaczone w oparciu o równanie Ara 2010 – patrz szczegółowy opis 2.4.1.

Ze względu na fakt, że w modelu CMA nie analizowano zdarzeń CV, w związku z czym w modelu CMA nie uwzględniono również mnożników dotyczących zdarzeń CV. W modelu CMA uwzględniono jedynie mnożniki wynikające z wyjściowej charakterystyki analizowanej subpopulacji pacjentów – patrz Tab. 29.

**Tab. 29. Mnożniki uwzględnione w modelu CMA.**

Populacja	Analiza podstawowa (Golicki 2021)	Analiza wrażliwości (równanie Ara 2010)
HeFH prewencja wtórna	0,868	0,919
ASCVD w 1. roku (pacjenci z MI)*	0,715	0,765
ASCVD w 2.+ roku (pacjenci z MI)*	0,863	0,906
HeFH prewencja pierwotna	1	1

ACS – ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); CV – sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular*); ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym; HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

Populacja	Analiza podstawowa (Golicki 2021)	Analiza wrażliwości (równanie Ara 2010)
-----------	-----------------------------------	---

\* W modelu CMA, w przypadku subpopulacji pacjentów z ASCVD, uwzględniono pacjentów z MI w ciągu ostatniego roku przed włączeniem do modelu. Wartości użyteczności zróżnicowano w zależności od czasu jaki minął od zdarzenia CV, tj. w przypadku pierwszego roku zastosowano mnożnik dla MI w pierwszym roku, w przypadku kolejnych lat uwzględniono mnożniki dla MI w kolejnych latach.

## 2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty

Poniżej przedstawiono rodzaje uwzględnionych kosztów oraz sposób ich szacowania. W przypadku analizy minimalizacji kosztów w modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt substancji czynnych (inklisiran, alirokumab, ewolokumab);
- koszt podania leczenia.

Jedynie powyżej wymienione kategorie, różnicują porównywane interwencje. W ramach analizy minimalizacji kosztów, nie uwzględniono kosztów leczenia standardowego oraz kosztów monitorowania leczenia, ponieważ są to parametry, które nie różnicują porównywanych technologii (w ramach niniejszej analizy, w modelu CUA, zarówno w przypadku leczenia standardowego stosowanego w skojarzeniu z inklisiraniem/inhibitorami PCSK9, jak i leczenia standardowego stosowanego samodzielnie, uwzględniono taki sam koszt leczenia standardowego jak i taki sam koszt monitorowania leczenia, co w przypadku analizy CMA przekłada się na brak różnic między porównywanymi interwencjami, tj. przy założeniu, że po przerwaniu leczenia inklisiraniem/inhibitorami PCSK9 pacjenci otrzymują samo leczenia standardowe, sumaryczne koszty monitorowania/leczenia standardowego w danym cyklu, dla obu porównywanych Interwencji, będą takie same).

W przypadku analizy kosztów-użyteczności w modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt substancji czynnych (inklisiran);
- koszt podania leczenia;
- koszt leczenia standardowego;
- koszt monitorowania leczenia;
- koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W modelu CUA oprócz powyżej wymienionych kategorii kosztów, uwzględniono również koszt LDL-aferezy. Ze względu na fakt, że w Polsce LDL-afereza jest wykonywana bardzo rzadko, tj. zgodnie z informacjami przedstawionymi w statystykach JGP, w 2020 roku, zabiegi LDL-aferezy wykonano tylko u 28 pacjentów. W związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy, pominięto koszty LDL-aferezy. W modelu CMA jak i modelu CUA, pominięto również koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (w badaniach ORION zdarzenia niepożądane były zrównoważone między ocenianymi ramionami leczenia, natomiast w modelu CMA przyjęto porównywalny profil bezpieczeństwa inklisiranu i inhibitorów PCSK9) — patrz opis w rozdziale 2.3.2.4.

Jako podstawę konstrukcji zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL, zapisy wnioskowanego/obowiązującego PL). Koszt inklisiranu przyjęto zgodnie z danymi przekazanymi przez wnioskodawcę. Koszty leków refundowanych w ramach PL B.101 (alirokumab i ewolokumab), przyjęto zgodnie z danymi z przetargów, co umożliwiło uwzględnienie w analizie, rzeczywistych cen ponoszonych za refundację powyżej wymienionych substancji. Koszty leków refundowanych w ramach katalogu aptecznego oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 września 2021 r. oraz danych sprzedażowych NFZ (rzeczywiste koszty ponoszone na refundacje poszczególnych substancji refundowanych w katalogu aptecznym). Ceny obliczono na podstawie informacji dotyczącej liczby zrefundowanych opakowań danego leku oraz kwocie refundacji przeznaczonej na dany lek w ostatnim dostępnym miesiącu, tj. czerwcu 2021 roku (najnowsze dostępne dane sprzedażowe NFZ). W przypadku, gdy refundowany jest więcej niż jeden preparat dla danej substancji czynnej, pod uwagę brano ceny ważone liczbą zrefundowanych mg, ml lub innych jednostek podstawowych.

## 2.5.1 Koszt substancji czynnych

### 2.5.1.1 Inklisiran

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Leqvio®:

- 284 mg x 1 ampułko-strzykawka.

Cenę zbytu netto preparatu Leqvio® wyznaczono w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę.

Zgodnie z ChPL oraz zapisem wnioskowanego programu lekowego, zalecana dawka inklisiranu to 284 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy [ChPL Leqvio]. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku 1-go roku uwzględniono 3 podania inklisiranu, natomiast w przypadku kolejnych lat po 2 podania rocznie.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono inklisiran stosowany w skojarzeniu z leczeniem standardowym (zgodnie z opisem przedstawionym powyżej, koszty leczenia standardowego pomięto w przypadku modelu CMA). W przypadku modelu CUA i pacjentów tolerujących statyny uwzględniono koszt inklisiranu stosowanego w skojarzeniu ze statynami + ezetymibem, natomiast w przypadku pacjentów nietolerujących statyn uwzględniono koszt inklisiranu stosowanego w połączeniu z samym ezetymibem.

Oszacowanie cen i odpłatności inklisiranu przedstawiono w Tab. 30.



Tab. 30. Koszt preparatu Leqvio® [REDACTED]

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu brutto (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Cena NFZ za 1 podanie (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 2.5.1.2 Alirokumab

Koszt alirokumabu oszacowano w oparciu o dane z przetargów, co umożliwiło uwzględnienie rzeczywistych kosztów ponoszonych na zakup tej substancji (koszty z uwzględnionym RSS). Przy szacowaniu kosztów alirokumabu, pod uwagę wzięto ceny preparatów z najnowszych, opublikowanych przetargów, tj. ceny które obowiązują po ostatniej aktualizacji programu lekowego B.101.

Zgodnie z zapisem obowiązującego programu lekowego, zalecana dawka alirokumabu to 150 mg podawane co 2 tygodnie. W ChPL, dopuszczone są również inne alternatywne schematy dawkowania alirokumabu (np. 75 mg co 2 tygodnie, 300 mg co 4 tygodnie) [ChPL Praulent]. W ramach niniejszej analizy, uwzględniono jedynie schemat dawkowania zgodny z zapisami PL B.101.

W Tab. 32 podsumowano koszty ponoszone na leczenie alirokumabem.

Tab. 32. Koszt alirokumabu.

Szpital	Nazwa produktu	Cena jednostkowa brutto [PLN]	Koszt jednego podania [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Szpital	Nazwa produktu	Cena jednostkowa brutto [PLN]	Koszt jednego podania [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]

### 2.5.1.3 Ewolokumab

Koszt ewolokumabu oszacowano w oparciu o dane z przetargów, co umożliwiło uwzględnienie rzeczywistych kosztów ponoszonych na zakup tej substancji (koszty z uwzględnionym RSS). Przy szacowaniu kosztów ewolokumabu, pod uwagę wzięto ceny preparatów z najnowszych, opublikowanych przetargów, tj. ceny które obowiązują po ostatniej aktualizacji programu lekowego B.101.

Zgodnie z zapisem obowiązującego programu lekowego, zalecana dawka ewolokumabu to 140 mg podawane co 2 tygodnie. W ChPL, dopuszczone są również inne alternatywne schematy dawkowania ewolokumabu (np. 420 mg raz w miesiącu) [ChPL Repatha]. W ramach niniejszej analizy, uwzględniono jedynie schemat dawkowania zgodny z zapisami PL B.101.

W Tab. 33 podsumowano koszty ponoszone na leczenie ewolokumabem.

Tab. 33. Koszt ewolokumabu.

Szpital	Nazwa produktu	Cena jednostkowa brutto [PLN]	Koszt jednego podania [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]

### 2.5.2 Koszt leczenia standardowego

W przypadku populacji pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL B.101, jako technologię opcjonalną dla inkisiranu uwzględniono leczenie standardowe, które w zależności od tego czy analizowano pacjentów tolerujących statyny, czy też pacjentów nietolerujących statyn, zostało zdefiniowane w różny sposób. W przypadku uwzględnienia populacji tolerującej statyny, leczenie standardowe

zdefiniowano jako intensywne leczenie statynami w maksymalnych dawkach stosowanych w skojarzeniu z ezetymibem. W przypadku populacji pacjentów nietolerujących statyn, leczenie standardowe zdefiniowano jako monoterapię ezetymibem.

### 2.5.2.1 Pacjenci tolerujący statyny

Zgodnie z zapisami wnioskowanego/obowiązującego PL, do PL kwalifikowani są pacjenci, których poziom LDL-C wynosi  $>100$  mg/dl pomimo intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach stosowanego w skojarzeniu z ezetymibem. Zgodnie z zapisami zawartymi w wytycznych ESC/EAS z 2019 roku intensywne leczenie statynami definiuje się jako stosowanie statyny w dawce, która przeciętnie zmniejsza stężenie LDL-C o  $\geq 50\%$  [ESC/EAS 2019], natomiast w wytycznych ACC/AHA z 2019 roku, intensywne leczenie statynami zdefiniowano jako stosowanie atorwastatyny w dawce 40-80 mg lub rozuwastatyny w dawce 20-40 mg [ACC/AHA 2019]. W ramach wnioskowanego, jak i obowiązującego PL, w zakresie intensywnego leczenia statynami, również wymieniono terapię atorwastatyną w dawce 40-80 mg lub terapię rozuwastatyną w dawce 20-40 mg. W związku informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy, leczenie standardowe zdefiniowano jako stosowanie atorwastatyny (40-80mg) lub rozuwastatyny (20-40 mg) w skojarzeniu z ezetymibem.

Koszt poszczególnych statyn, jak i koszt ezetymibu oszacowano w oparciu o dane z aktualnego Obwieszczenia MZ oraz o dane sprzedażowe NFZ za czerwiec 2021. Aktualnie w Polsce, pacjenci mają również refundowany produkt złożony, tj. połączenie rozuwastatyny + ezetymibu w jednej tabelce – koszt powyższego preparatu również uwzględniono w ramach niniejszej analizy. Na podstawie danych sprzedażowych NFZ, ustalono udział poszczególnych statyn jak i stosunek terapii za pomocą dwóch oddzielnych tabletek (statyna + ezetymib) vs terapia za pomocą jednej tabletki (ezetymib + rozuwastatyna dostępne w jednej tabletkie). Zarówno dla leczenia standardowego stosowanego w skojarzeniu z inklisiranem, jak i dla leczenia standardowego stosowanego samodzielnie, przypisano taki sam koszt.

Zgodnie z informacjami przedstawionym w ChPL, statyny/ezetymib/preparaty połączone statyna + ezetymib, stosuje się w dawce jednej tabletki na dobę. W związku z czym, przyjęto, że w ciągu roku, pacjenci zużyją średnio 365,25 tabletek poszczególnych analizowanych preparatów.

Koszt leczenia standardowego, w przypadku pacjentów tolerujących statyny podsumowano w Tab. 34.

**Tab. 34. Koszt leczenia standardowego – pacjenci tolerujący statyny.**

Rodzaj terapii	Koszt za tabletkę [PLN]		Udział [%]
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Koszt statyn			
Atorwastatyna 40 mg	0,5363	0,8093	32%
Atorwastatyna 60 mg	0,7912	1,3087	1%
Atorwastatyna 80 mg	0,9459	1,4701	2%

Rodzaj terapii	Koszt za tabletkę [PLN]		Udział [%]
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Rozuwastatyna 20 mg	0,4337	0,5796	50%*
Rozuwastatyna 30 mg	0,6161	0,8321	6%
Rozuwastatyna 40 mg	0,8033	1,0783	9%
Koszt preparatów z ezetymibem			
Ezetymib 10 mg	0,4014	0,6460	50%
Rozuwastatyna 20 mg + ezetymib 10 mg	0,3836	0,8335	50%
Roczny koszt intensywnej terapii statynami + ezetymibem, perspektywa NFZ [PLN]			238,85
Roczny koszt intensywnej terapii statynami + ezetymibem, perspektywa wspólna [PLN]			404,73

\* Z uwzględnionym udziałem preparatu złożonego, rozuwastatyna 20 mg + ezetymib 10 mg.

### 2.5.2.2 Pacjenci nietolerujący statyny

Zgodnie z zapisami wnioskowanego PL, do PL kwalifikowani są pacjenci nietolerujący statyn, których poziom LDL-C wynosi >100 mg/dl pomimo leczenia ezetymibem. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku pacjentów nietolerujących statyn, uwzględniono, że pacjenci z tej grupy stosują monoterapię ezetymibem.

Koszt ezetymibu oszacowano w oparciu o dane z aktualnego Obwieszczenia MZ oraz o dane sprzedażowe NFZ za czerwiec 2021. Zarówno dla leczenia standardowego stosowanego w skojarzeniu z inklisiranem, jak i dla leczenia standardowego stosowanego samodzielnie, przypisano taki sam koszt.

Zgodnie z informacjami przedstawionym w ChPL, ezetymib stosuje się w dawce jednej tabletki na dobę. W związku z czym, przyjęto, że w ciągu roku, pacjenci zużyją średnio 365,25 tabletek ezetymibu.

Koszt leczenia standardowego, w przypadku pacjentów nietolerujących statyn podsumowano w Tab. 86.

**Tab. 35. Koszt leczenia standardowego – pacjenci tolerujący statyny.**

Rodzaj terapii	Koszt za tabletkę [PLN]		Udział [%]
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Koszt ezetymibu			
Ezetymib 10 mg	0,4014	0,6460	100%
Roczny koszt terapii ezetymibem, perspektywa NFZ [PLN]			146,63
Roczny koszt terapii ezetymibem, perspektywa wspólna [PLN]			235,94

### 2.5.3 Koszt podania leczenia

Inklisiran jest lekiem podawanym podskórnym. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, inklisiran jest przeznaczony do podawania przez osobę z fachowego personelu

medycznego. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku inkłisiranu uwzględniono koszt podania leczenia, który przyjęto zgodnie z danymi raportowanym w Zarządzeniu Prezesa NFZ Nr 162/2020/DGL – tekst ujednoczony. Przyjęto, że ze względu na podanie podskórne, inkłisiran będzie podawany w warunkach ambulatoryjnych.

Alirokumab i ewolokumab też są lekami podawanymi podskórnie, przy czym w ChPL powyżej wymienionych substancji, zaznaczono, że po odpowiednim przeszkoleniu, mogą być one samodzielnie wstrzykiwane przez pacjenta lub przez opiekuna. W związku z powyższym, w modelu CMA przyjęto, że pierwsze podanie alirokumabu/ewolokumabu następuje w warunkach ambulatoryjnych, natomiast kolejne podania realizowane są już samodzielnie przez pacjenta, do daje zerowy koszt podania.

Statyny/ezetymib są lekami podawanymi doustnie, w związku z czym nie generują żadnych kosztów podania.

W Tab. 36, podsumowano koszty ponoszone na podanie analizowanych substancji.

**Tab. 36. Koszt podania.**

Interwencja		Nazwa i kod świadczenia	Koszt świadczenia [PLN]
Inkłisiran (wszystkie podania)		5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16*
Alirokumab, ewolokumab	Pierwsze podanie	5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16
	Kolejne podania	-	0
Leczenie standardowe		-	0

\* W modelu CUA uwzględniono roczny horyzont analizy. W przypadku pierwszego roku, w arkuszu „Time-dependent inputs”, w komórce VW6, uwzględniono koszt 3 podań, w kolejnych latach uwzględniono koszt dwóch podań inkłisiranu.

## 2.5.4 Koszt monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi – procedura nr 5.08.08.0000124 (Diagnostyka w programie leczenia inhibitorami PCSK9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi). Zgodnie z załącznikiem nr 1l (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia 162/2020/DGL Prezesa NFZ – tekst ujednoczony, procedurę diagnostyczną nr 5.08.08.0000124 wyceniono na 100 PLN – patrz Tab. 37.

Założono, że koszty monitorowania leczenia będą takie same zarówno w przypadku pacjentów leczonych w ramach PL, jak i pacjentów stosujących samo leczenia standardowe poza programem lekowym (założono, że poza programem lekowym, pacjenci mają wykonywane takie same badania jak w programie lekowym). W oryginalnym modelu CUA, dostarczonym przez wnioskodawcę, autorzy modelu nie uwzględnili kosztów monitorowania

leczenia. Powyższe koszty, uwzględniono samodzielnie w silniku inkłisiranu oraz silniku leczenia standardowego.

**Tab. 37. Koszty monitorowania leczenia.**

Opis procedury	Numer procedury	Koszt procedury, roczny ryczałt [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia inhibitorami PCSK9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi	5.08.08.0000124	100,00

## 2.5.5 Koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych

Koszty leczenia zdarzeń CV oszacowano w oparciu o dane raportowane w publikacjach De Smedt 2018 (badanie EUROASPIRE IV) oraz De Smedt 2012 (badanie EUROASPIRE III). W powyżej wymienionych publikacjach, zawarto m.in. dane dotyczące kosztów leczenia MI oraz leczenia udaru w Polsce. W ramach niniejszej analizy jako główne źródło danych wykorzystano koszty przedstawione w publikacji De Smedt 2018 (bardziej aktualne dane). Koszty z publikacji De Smedt 2018 dotyczyły 2017 roku, w związku z czym na potrzeby niniejszej analizy zostały przeskalowane na lata 2018-2021 za pomocą stopy inflacji (uwzględniono indeks wzrostu cen towarów i usług konsumpcyjnych w obszarze dotyczącym zdrowia). W publikacji De Smedt 2018, koszty raportowano w postaci euro, w celu ich przeliczenia na PLN, uwzględniono średni kurs euro w latach: 05.2017-04.2018 (wybrano okres ostatniego roku przed momentem opublikowania badania EUROASPIRE IV). Na podstawie danych z publikacji De Smedt 2012, ustalono udział poszczególnych kategorii kosztów (koszt zdarzenia, koszt 1-go roku leczenia, koszt kolejnych lat), w całkowitych kosztach leczenia poszczególnych zdarzeń CV (w publikacji De Smedt 2018 raportowano jedynie koszt 1-go roku leczenia MI, natomiast w analizowanym modelu CUA, prawie dla wszystkich zdarzeń koszty były podzielone na koszt zdarzenia, koszt 1-go roku, koszt kolejnych lat). W ramach niniejszej analizy, koszty opracowane na podstawie danych z publikacji De Smedt 2018 i De Smedt 2012, przyjęto zarówno dla analizy z perspektywy NFZ jak i dla analizy z perspektywy wspólnej (w żadnej z prac nie zaznaczono dla jakiej perspektywy wyznaczono koszty leczenia zdarzeń CV). Koszty leczenia zdarzeń CV testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. testowano zmienność kosztów na poziomie +/-10%.

### Zawał serca

Na podstawie informacji przedstawionych w De Smedt 2018, ustalono, że koszt leczenia 1-go roku MI wynosi 17 877 PLN (koszt z uwzględnieniem stopy inflacji, łączy koszt zdarzenia + koszt leczenia 1-go roku) – patrz Tab. 38.

**Tab. 38. Koszty leczenia MI w Polsce – dane z publikacji De Smedt 2018.**

Rodzaj kosztu	Koszt [Euro]	Koszt [PLN]	Koszt [PLN] z uwzględnieniem inflacji
Koszty leczenia MI, pierwszy rok	3737	15 764*	17 877**

MI – zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*).

\* Koszt oszacowany z uwzględnieniem średniego kursu euro w okresie 05.2017-04.2018 na poziomie 4,2184 PLN; \*\* Koszt oszacowany z uwzględnieniem stopy inflacji na poziomie 13% (stopa inflacji na przestrzeni 2018-2021 roku wyznaczona dla kosztów z obszaru zdrowia).

Na podstawie danych z publikacji De Smedt 2012, oszacowano, że koszt leczenia samego zdarzenia MI stanowi 69% całkowitych kosztów leczenia MI w 1. roku, natomiast koszty leczenia MI w kolejnych latach są o 8% niższe niż koszty leczenia w 1. roku – patrz Tab. 39.

**Tab. 39. Koszty leczenia MI w Polsce – dane z publikacji De Smedt 2012.**

Rodzaj kosztu	Koszt [Euro] – dane z publikacji De Smedt 2012
CHD koszt zdarzenia	2077
CHD koszt pierwszych 6 miesięcy	501
CHD koszt kolejnych 6 miesięcy	430
Całkowity koszt 1-go roku leczenia (z uwzględnieniem kosztu zdarzenia)	3008
Koszt 1-go roku leczenia (bez uwzględnienia kosztu zdarzenia)	931
Koszt leczenia kolejnych lat	860
Udział kosztów leczenia zdarzenia w kosztach leczenia 1-go roku [%]	69%
Udział kosztów leczenia kolejnych lat względem kosztów leczenia w 1. roku (z pominięciem kosztów leczenia zdarzenia) [%]	92%

CHD – choroba wieńcowa (ang. *coronary heart disease*); MI – zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*).

W Tab. 40 podsumowano koszty leczenia ponoszone na leczenie MI uwzględnione w analizowanym modelu CUA.

**Tab. 40. Koszty leczenia MI uwzględnione w modelu CUA.**

Rodzaj kosztu	Koszt [PLN]
MI koszt leczenia zdarzenia	12 344
MI koszt leczenia 1-go roku	5 533
MI koszt leczenia kolejnych lat	5 111

MI – zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*).

### Udar mózgu

Na podstawie informacji przedstawionych w De Smedt 2018, ustalono, że koszt leczenia 1-go roku udaru mózgu wynosi 37 734 PLN (koszt z uwzględnieniem stopy inflacji, łączy koszt zdarzenia + koszt leczenia 1-go roku), natomiast kolejnych lat 11 682 PLN – patrz Tab. 41.

**Tab. 41. Koszty leczenia udaru w Polsce – dane z publikacji De Smedt 2018.**

Rodzaj kosztu	Koszt [Euro]	Koszt [PLN]	Koszt [PLN] z uwzględnieniem inflacji
Koszty leczenia udaru, pierwszy rok	7888	33 275*	37 734**
Koszty leczenia udaru, kolejny rok	2442	10 301*	11 682**

\* Koszt oszacowany z uwzględnieniem średniego kursu euro w okresie 05.2017-04.2018 na poziomie 4,2184 PLN; \*\* Koszt oszacowany z uwzględnieniem stopy inflacji na poziomie 13% (stopa inflacji na przestrzeni 2018-2021 roku wyznaczona dla kosztów z obszaru zdrowia).

Na podstawie danych z publikacji De Smedt 2012, oszacowano, że koszt leczenia samego zdarzenia udaru stanowi 21% całkowitych kosztów leczenia udaru w 1. roku – patrz Tab. 42.

**Tab. 42. Koszty leczenia udaru w Polsce – dane z publikacji De Smedt 2012.**

Rodzaj kosztu	Koszt [Euro] – dane z publikacji De Smedt 2012
Koszt zdarzenia	1365
Udar koszt pierwszych 6 miesięcy	4164
Udar koszt kolejnych 6 miesięcy	1014
Całkowity koszt 1-go roku leczenia (z uwzględnieniem koszty zdarzenia)	6543
Udział kosztów leczenia zdarzenia w kosztach leczenia 1-go roku [%]	21%

W Tab. 43 podsumowano koszty leczenia ponoszone na leczenie udarów uwzględnione w analizowanym modelu CUA.

**Tab. 43. Koszty leczenia udaru uwzględnione w modelu CUA.**

Rodzaj kosztu	Koszt [PLN]
Udar koszt leczenia zdarzenia	7 872
Udar koszt leczenia 1-go roku	29 862
Udar koszt leczenia kolejnych lat	11 682

### **Niestabilna dławica piersiowa**

W przypadku niestabilnej dławicy piersiowej, założono, że koszty ponoszone na leczenie tego zdarzenia, będą takie same jak w przypadku leczenia MI. Autorzy modelu, również w zakresie zależności pomiędzy redukcją poziomu LDL-C a redukcją ryzyka występowania zdarzeń CV, przypisali takie same dane dla MI i dla UA. Ze względu na przyjęte założenia dotyczące stanu UA, autorzy modelu uwzględnili opcję wykluczenia tego stanu z modelu – opcja testowana w ramach analizy wrażliwości (w przypadku analizy podstawowej uwzględniono stan niestabilnej dławicy piersiowej).

W Tab. 44 podsumowano koszty leczenia ponoszone na leczenie UA uwzględnione w analizowanym modelu CUA.



**Tab. 44. Koszty leczenia UA uwzględnione w modelu CUA.**

Rodzaj kosztu	Koszt [PLN]
UA koszt leczenia zdarzenia	12 344
UA koszt leczenia 1-go roku	5 533
UA koszt leczenia kolejnych lat	5 111

UA – niestabilna dusznica piersiowa (ang. *unstable angina*).

### Rewaskularyzacja

W zakresie rewaskularyzacji, uwzględniono jedynie koszt ponoszony na zabieg. Koszt rewaskularyzacji oszacowano w oparciu o dane raportowane w systemie JGP oraz dane raportowane w Zarządzeniu Prezesa NFZ Nr 55/2021/DSOZ. Przyjęto, że rewaskularyzacja rozliczana jest w ramach grup JGP: E07, E04, E06 i E05. Założono, że w przypadku stanu rewaskularyzacji po wykonanym zabiegu, pacjentom nie są naliczane żadne dodatkowe koszty.

W Tab. 45 podsumowano koszty leczenia ponoszone na rewaskularyzację uwzględnione w analizowanym modelu CUA.

**Tab. 45. Koszty leczenia rewaskularyzacji uwzględnione w modelu CUA.**

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Wartość hospitalizacji [PLN]	Średnia wartość hospitalizacji [PLN]
E07 pomostowanie naczyń wieńcowych >75 r.ż. i > 16 dni	107	23 896	22 719
E04 pomostowanie naczyń wieńcowych z plastyką	279	36 429	
E06 pomostowanie naczyń wieńcowych <70 r.ż. bez pw	2096	21 334	
E05 pomostowanie naczyń wieńcowych >69 r.ż. lub z pw	4845	22 503	

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów; pw – powikłania.

### Koszt zgonu z przyczyn CV

W publikacji De Smedt 2018 raportowano koszty leczenia MI oraz udaru zakończonych zgonem pacjenta. W ramach niniejszej analizy, uwzględniono średni ważony koszt (ważony liczbą zgonów dla MI oraz zgonów dla udarów, raportowaną w ramach JGP) wyznaczony dla tych dwóch kategorii podanych w publikacji De Smedt 2018.

W Tab. 46 podsumowano koszty leczenia MI i udaru zakończonych zgonem uwzględnione w modelu CUA.

**Tab. 46. Koszty zgonu z przyczyn CV – dane z publikacji De Smedt 2018.**

Rodzaj kosztu	Koszt [Euro]	Koszt [PLN]	Koszt [PLN] z uwzględnieniem inflacji	Udział w kosztach**	Średni koszt leczenia zdarzeń CV zakończonych zgonem [PLN]
Mł zakończony zgonem	2580	10 884*	12 342**	23%	8 907**
Udar zakończony zgonem	1643	6 931*	7 860**	77%	

CV – sercowo-naczyniowy; Mł – zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*).

\* Koszt oszacowany z uwzględnieniem średniego kursu euro w okresie 05.2017-04.2018 na poziomie 4,2184 PLN; \*\* Koszt oszacowany z uwzględnieniem stopy inflacji na poziomie 13% (stopa inflacji na przestrzeni 2018-2021 roku wyznaczona dla kosztów z obszaru zdrowia); \*\*\* Udziały wyznaczone w oparciu o dane ze statystyk JGP.

## 2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

## 2.7 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia.

### 2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

#### 2.7.1.1 Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CMA

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

- dyskontowanie kosztów i efektów;
- parametry z zakresu podwyższonego ryzyka zgonu w analizowanych subpopulacjach pacjentów;
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia;
- wartości użyteczności.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej, pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego. W Tab. 47 zestawiono parametry testowane w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.

**Tab. 47. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości – model CMA.**

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	koszty: 0% efekty zdrowotne: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016, rozdział 1.6
B1	Ryzyko zgonu	<b>Z przyczyn nie CV:</b> Pacjenci z HeFH (wszystkie subpopulacje): 1 Pacjenci z ASCVD (1 rok): 5,25 Pacjenci z ASCVD (kolejne lata): 1,46 <b>Z przyczyn CV:</b> Pacjenci z HeFH (wszystkie subpopulacje): 1,74 Pacjenci z ASCVD (1 rok): 10,67 Pacjenci z ASCVD (kolejne lata): 2,41	<b>Z przyczyn nie CV:</b> Pacjenci z HeFH (wszystkie subpopulacje): 1 Pacjenci z ASCVD (1 rok): 5,07 Pacjenci z ASCVD (kolejne lata): 1,36 <b>Z przyczyn CV:</b> Pacjenci z HeFH (wszystkie subpopulacje): 1,24 Pacjenci z ASCVD (1 rok): 10,26 Pacjenci z ASCVD (kolejne lata): 2,18	W ramach analizy podstawowej uwzględniono średnie wartości RR (badanie Norgaard 2010, pacjenci z ASCVD) oraz średnie wartości SMR (badania Mundal 2017 i Humphries 2018, pacjenci z HeFH) raportowane w zidentyfikowanych badaniach. W ramach analizy wrażliwości testowano wartości uzyskane z 95% przedziału ufności oraz dodatkowo testowano scenariusz, w którym nie uwzględniono zwiększonego ryzyka zgonu w analizowanych populacjach pacjentów, tj. testowano ryzyko zgonu na poziomie 1 w przypadku zgonu z przyczyn CV i zgonu z przyczyn nie CV, patrz rozdział 2.3.1.2
B2			<b>Z przyczyn nie CV:</b> Pacjenci z HeFH (wszystkie subpopulacje): 1 Pacjenci z ASCVD (1 rok): 5,43 Pacjenci z ASCVD (kolejne lata): 1,58 <b>Z przyczyn CV:</b> Pacjenci z HeFH (wszystkie subpopulacje): 2,38 Pacjenci z ASCVD (1 rok): 11,09 Pacjenci z ASCVD (kolejne lata): 2,64	
B3			<b>Z przyczyn nie CV:</b> Pacjenci z HeFH (wszystkie subpopulacje): 1 Pacjenci z ASCVD (1 rok): 1 Pacjenci z ASCVD (kolejne lata): 1 <b>Z przyczyn CV:</b> Pacjenci z HeFH (wszystkie subpopulacje): 1 Pacjenci z ASCVD (1 rok): 1 Pacjenci z ASCVD (kolejne lata): 1	
C1	Prawdopodobieństwo w przerwania leczenia rocznie	2,90%/rok	1,68%/rok	Prawdopodobieństwo na podstawie danych raportowanych w badaniach dla inkisiranu (ORION-9/-10/-11), rozdział 2.3.1.3
C2			4,20%/rok	
D	Wartości użyteczności	Golicki 2021	Ara 2010	W analizie podstawowej przyjęto wartości użyteczności raportowane dla ogólnej populacji Polski, w ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności wyznaczone w oparciu o równanie Ara 2010, rozdział 2.4.2

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
E1	Prawdopodobieństwo przerwania leczenia po 3 miesiącach	24,07%	9,04%	Prawdopodobieństwo na podstawie danych raportowanych w badaniach dla inkłisiranu (ORION-1/-9/-10/-11), rozdział 2.3.1.3
E1	leczenia z powodu braku skuteczności		36,21%	

ASCVD – miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CV – sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); RR – wskaźnik częstości (ang. *rate ratio*); SMR – standaryzowany współczynnik śmiertelności (ang. *standardised mortality ratio*).

### 2.7.1.2 Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CUA

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

- dyskontowanie kosztów i efektów;
- parametry z zakresu podwyższonego ryzyka zgonu w analizowanych subpopulacjach pacjentów;
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia;
- źródło danych z zakresu ryzyka wystąpienia zdarzeń CV dla subpopulacji pacjentów z HeFH (prewencja wtórna);
- stany zdrowia uwzględnione w modelu;
- wyniki z zakresu skuteczności leczenia;
- wartości użyteczności.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej, pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego. W Tab. 48 zestawiono parametry testowane w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.

**Tab. 48. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości – model CUA.**

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	koszty: 0% efekty zdrowotne: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016, rozdział 1.6

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
B1	Ryzyko zgonu z przyczyn nie CV	<p><b>Stan wejściowy:</b>  Pacjenci z HeFH (wszystkie subpopulacje): 1  Pacjenci z ASCVD (ACS 0-1): 5,25  Pacjenci z ASCVD (ACS 1-2): 1,46</p> <p><b>Rewaskularyzacja:</b>  Pacjenci z HeFH (wszystkie subpopulacje): 1  Pacjenci z ASCVD: 1,46</p> <p><b>UA i MI (wszystkie populacje):</b>  0-1 rok: 5,25  1-2 rok: 1,46  2+ rok: 1,46</p> <p><b>Udar (wszystkie populacje):</b>  0-1 rok: 6,99  1-2 rok: 1,95  2+ rok: 1,95</p>	<p><b>Stan wejściowy:</b>  Pacjenci z HeFH (wszystkie subpopulacje): 1  Pacjenci z ASCVD (ACS 0-1): 5,07  Pacjenci z ASCVD (ACS 1-2): 1,36</p> <p><b>Rewaskularyzacja:</b>  Pacjenci z HeFH (wszystkie subpopulacje): 1  Pacjenci z ASCVD: 1,36</p> <p><b>UA i MI (wszystkie populacje):</b>  0-1 rok: 5,07  1-2 rok: 1,36  2+ rok: 1,36</p> <p><b>Udar (wszystkie populacje):</b>  0-1 rok: 6,76  1-2 rok: 1,81  2+ rok: 1,81</p>	<p>W ramach analizy podstawowej uwzględniono średnie wartości RR (badanie Norgaard 2010, pacjenci z ASCVD) oraz średnie wartości SMR (badania Mundal 2017 i Humphries 2018, pacjenci z HeFH) raportowane w zidentyfikowanych badaniach. W ramach analizy wrażliwości testowano wartości uzyskane z 95% przedziału ufności oraz dodatkowo testowano scenariusz, w którym nie uwzględniono zwiększonego ryzyka zgonu w analizowanych populacjach pacjentów, tj. testowano ryzyko zgonu na poziomie 1 w przypadku zgonu z przyczyn nie CV, patrz rozdział 2.3.2.5</p>
B2			<p><b>Stan wejściowy:</b>  Pacjenci z HeFH (wszystkie subpopulacji): 1  Pacjenci z ASCVD (ACS 0-1): 5,43  Pacjenci z ASCVD (ACS 1-2): 1,58</p> <p><b>Rewaskularyzacja:</b>  Pacjenci z HeFH (wszystkie subpopulacji): 1  Pacjenci z ASCVD (kolejne lata): 1,58</p> <p><b>UA i MI (wszystkie populacje):</b>  0-1 rok: 5,43  1-2 rok: 1,58  2+ rok: 1,58</p> <p><b>Udar (wszystkie populacje):</b>  0-1 rok: 7,23  1-2 rok: 2,11  2+ rok: 2,11</p>	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
B3			<b>Stan wejściowy:</b> Pacjenci z HeFH (wszystkie subpopulacji): 1 Pacjenci z ASCVD (ACS 0-1): 1 Pacjenci z ASCVD (ACS 1-2): 1 <b>Rewaskularyzacja:</b> Pacjenci z HeFH (wszystkie subpopulacji): 1 Pacjenci z ASCVD (kolejne lata): 1 <b>UA i MI (wszystkie populacje):</b> 0-1 rok: 1 1-2 rok: 1 2+ rok: 1 <b>Udar (wszystkie populacje):</b> 0-1 rok: 1 1-2 rok: 1 2+ rok: 1	
C1	Prawdopodobieństwo przerwania leczenia	2,90%/rok	1,68%/rok	Prawdopodobieństwo na podstawie danych raportowanych w badaniach dla inkłisiranu (ORION-9/-10/-11), rozdział 2.3.2.6
C2			4,20%/rok	
D	Źródło danych z zakresu ryzyka wystąpienia zdarzeń CV w populacji pacjentów z HeFH – prewencja wtórna	Badanie Mohrschladt 2004	Baza CPRD	W przypadku danych uzyskanych z bazy CPRD, wskaźniki zdarzeń CV w populacji FH objętej prewencją wtórną były niższe niż obserwowane w populacji z ASCVD. W bazie danych CPRD, pacjenci często są kodowani jako FH, pomimo braku potwierdzenia takiej diagnozy za pomocą testów genetycznych, co prowadzi do nieprawidłowych rozpoznań. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, jako główne źródło danych z zakresu ryzyka wystąpienia zdarzeń CV, w przypadku pacjentów z HeFH i prewencją wtórną, uwzględniono dane z badania Mohrschladt 2004. Dane z bazy CPRD uwzględniono w ramach analizy wrażliwości, patrz 2.3.2.1.2

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
E	Stany zdrowia uwzględnione w modelu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• początkowy;</li> <li>• rewaskularyzacja;</li> <li>• UA;</li> <li>• MI;</li> <li>• udar mózgu;</li> <li>• zgon z przyczyn CV;</li> <li>• zgon z innych przyczyn niż CV.</li> </ul>	Wykluczenia stanu UA	Autorzy metaanalizy CTT nie raportowali ryzyka względnego dla niestabilnej dusznicy piersiowej. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku UA, w modelu uwzględniono współczynniki RR oszacowane dla zawału serca w związku z czym w ramach analizy wrażliwości testowano wykluczenie tego stanu z modelu, rozdział 2.3.2.2
F	Zależność między redukcją poziomu LDL-C a redukcją ryzyka występowania zdarzeń CV	Dane z metaanalizy CTT, bez korekty Collins'a	Uwzględnienie korekty Collins'a w zakresie wpływu redukcji poziomu LDL-C na redukcję ryzyka występowania zdarzeń CV	Autorzy badania Collins 2016, zauważyli, że wpływ redukcji poziomu LDL-C na redukcję ryzyka występowania zdarzeń CV w pierwszym roku leczenia jest mniejszy niż w kolejnych latach. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym uwzględniono korektę Collinsa (korektę umożliwiającą uwzględnienie mniejszego efektu obserwowanego w 1. roku), rozdział 2.3.2.2
G1	Dane z zakresu skuteczności leczenia, procentowa redukcja poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej dla inkłisiranu	W przypadku leczenia standardowego, zgodnie z definicją wnioskowanej populacji, redukcję przyjęto na poziomie 0% Pacjenci z HeFH nietolerujący statyn: 50,50% Pacjenci z ASCVD tolerujący statyny: 55,27% Pacjenci z ASCVD nietolerujący statyn: 48,58%	<b>Wyniki w populacji ITT, 150 dzień</b> Pacjenci z HeFH nietolerujący statyn: 50,50% Pacjenci z ASCVD tolerujący statyny (bez ORION-1): 57,45% Pacjenci z ASCVD nietolerujący statyn (bez ORION-1): 57,45%	Dane opracowane na podstawie wyników badań dla inkłisiranu. W ramach analizy wrażliwości, w miarę możliwości uwzględniono wyniki raportowane dla subpopulacji pacjentów tolerującej/nietolerującej statyn. W ramach analizy wrażliwości testowano wyniki uzyskane w populacji ITT oraz wyniki uzyskane dla alternatywnych punktów czasowych, rozdział 2.3.2.3
G2			<b>Wyniki w populacji ITT, 510 dzień</b> Pacjenci z HeFH nietolerujący statyn: 47,90% Pacjenci z ASCVD tolerujący statyny: 55,55% Pacjenci z ASCVD nietolerujący statyn: 55,55%	
G3			<b>Wyniki w populacji ITT, time-adjusted</b> Pacjenci z HeFH nietolerujący statyn: 44,30% Pacjenci z ASCVD tolerujący statyny: 51,49% Pacjenci z ASCVD nietolerujący statyn: 51,49%	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
G4			Wyniki w populacji ITT, 150 dzień Pacjenci z ASCVD tolerujący statyny (z ORION-1): 56,59% Pacjenci z ASCVD nietolerujący statyn (z ORION-1): 56,59%	
H	Wartości użyteczności	Golicki 2021	Ara 2010	W analizie podstawowej przyjęto wartości użyteczności raportowane dla ogólnej populacji Polski, w ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności wyznaczone w oparciu o równanie Ara 2010, rozdział 2.4.1
I1	Koszty leczenia zdarzeń CV	<p><b>MI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MI koszt leczenia zdarzenia: 12 344 PLN</li> <li>MI koszt leczenia 1-go roku: 5 533 PLN</li> <li>MI koszt leczenia kolejnych lat: 5 111 PLN</li> </ul> <p><b>Udar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Udar koszt leczenia zdarzenia: 7 872 PLN</li> <li>Udar koszt leczenia 1-go roku: 29 862 PLN</li> <li>Udar koszt leczenia kolejnych lat: 11 682 PLN</li> </ul> <p><b>UA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>UA koszt leczenia zdarzenia: 12 344 PLN</li> <li>UA koszt leczenia 1-go roku: 5 533 PLN</li> <li>UA koszt leczenia kolejnych lat: 5 111 PLN</li> </ul> <p>Rewaskularyzacja: 22 719 PLN Zgon z przyczyn CV: 8 907 PLN</p>	<p>Minimalny wariant kosztów: -10% względem wartości podstawowej</p> <p><b>MI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MI koszt leczenia zdarzenia: 11 109 PLN</li> <li>MI koszt leczenia 1-go roku: 4 980 PLN</li> <li>MI koszt leczenia kolejnych lat: 4 600 PLN</li> </ul> <p><b>Udar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Udar koszt leczenia zdarzenia: 7 085 PLN</li> <li>Udar koszt leczenia 1-go roku: 26 876 PLN</li> <li>Udar koszt leczenia kolejnych lat: 10 514 PLN</li> </ul> <p><b>UA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>UA koszt leczenia zdarzenia: 11 109 PLN</li> <li>UA koszt leczenia 1-go roku: 4 980 PLN</li> <li>UA koszt leczenia kolejnych lat: 4 600 PLN</li> </ul> <p>Rewaskularyzacja: 20 447 PLN Zgon z przyczyn CV: 8 016 PLN</p>	W ramach analizy podstawowej uwzględniono koszt leczenia zdarzeń CV wyznaczony w oparciu o dane raportowane w badaniach De Smedt 2018 oraz De Smedt 2012. W ramach analizy wrażliwości testowano podstawową wartość kosztów dla poziomu +/-10%, rozdział 2.5.5



Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
J2			Maksymalny wariant kosztów: +10% względem wartości podstawowej <b>MI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>MI koszt leczenia zdarzenia: 13 578 PLN</li> <li>MI koszt leczenia 1-go roku: 6 086 PLN</li> <li>MI koszt leczenia kolejnych lat: 5 622 PLN</li> </ul> <b>Udar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Udar koszt leczenia zdarzenia: 8 659 PLN</li> <li>Udar koszt leczenia 1-go roku: 32 848 PLN</li> <li>Udar koszt leczenia kolejnych lat: 12 850 PLN</li> </ul> <b>UA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>UA koszt leczenia zdarzenia: 13 578 PLN</li> <li>UA koszt leczenia 1-go roku: 6 086 PLN</li> <li>UA koszt leczenia kolejnych lat: 5 622 PLN</li> </ul> <b>Rewaskularyzacja:</b> 24 991 PLN <b>Zgon z przyczyn CV:</b> 9 798 PLN	
J1	Prawdopodobieństwo przerwania leczenia po 3 miesiącach	24,07%	9,04%	Prawdopodobieństwo na podstawie danych raportowanych w badaniach dla inkłisiranu (ORION-1/-9/-10/-11), rozdział 2.3.2.6
J2	braku skuteczności		36,21%	

ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CTT – *Cholesterol Treatment Trialists*; CV – sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); RR – wskaźnik częstości (ang. *rate ratio*); SMR – standaryzowany współczynnik śmiertelności (ang. *standardised mortality ratio*).

## 2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

PSA uwzględniono jedynie w przypadku pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CUA. W przypadku populacji spełniającej kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL, ze względu na wybrany typ analizy ekonomicznej, tj. minimalizacja kosztów, odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości.

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo: wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty

zdrowotne). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR, obecnie 166 758 PLN/QALY).

W Tab. 49 zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. Dobór rozkładów do poszczególnych parametrów przyjęto za autorami modelu. Dobór parametrów jest zgodny informacjami przedstawionymi w publikacji Briggs 2006, tj., żeby rozkład gamma stosować do kosztów, rozkład beta do parametrów których wartość mieści się w przedziale od 0 do 1 [Briggs 2006].

**Tab. 49. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów.**

Rozkład	Parametr
Normalny	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wpływ redukcji poziomu LDL-C o 1 mmol/l na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych</li> <li>Mnożniki reprezentujące spadek użyteczności wynikający z wyjściowej charakterystyki analizowanej subpopulacji pacjentów oraz mnożniki reprezentujące spadek użyteczności, wynikający z wystąpienia zdarzenia CV</li> </ul>
Beta	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ryzyko wystąpienia zdarzeń CV w analizowanych subpopulacjach pacjentów</li> </ul>
CODA*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Parametry z zakresu skuteczności, tj. procentowa zmiana poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej</li> </ul>
Gamma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Koszt leczenia zdarzeń CV</li> </ul>

CODA – *convergence diagnosis and output analysis*); CV – sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*).

\* W powyższym arkuszu zawarto listę 10 000 danych z zakresu średniej zmiany poziomu LDL-C wygenerowanych za pomocą rozkładów *a posteriori* (rozkłady parametrów po uwzględnieniu zaobserwowanych danych) dla subpopulacji z HeFH i z ASCVD. Nie sprecyzowano jakie rozkłady wykorzystano w celu wygenerowania powyższych wartości.

## 2.8 Walidacja modelu

### 2.8.1 Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CMA

#### 2.8.1.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. Podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii).

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

### **2.8.1.2 Walidacja zewnętrzna**

W przypadku populacji spełniającej kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w której przyjęto, że porównywane terapie charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej w niniejszej analizie nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej jak i bezpieczeństwa terapii inkisiranem i uwzględnionymi inhibitorami PCSK9, w związku z czym odstąpiono od przeprowadzania walidacji zewnętrznej.

### **2.8.1.3 Walidacja konwergencji**

W wyniku przeglądu systematycznych opublikowanych analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która posłużyłaby do przeprowadzenia walidacji konwergencji, tj. nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej w której porównano inkisiran względem alirokumabu czy też ewolokumabu.

## **2.8.2 Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CUA**

### **2.8.2.1 Walidacja wewnętrzna**

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

2. Podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii).
3. Zrównywano wartości parametrów wejściowych w zakresie skuteczności, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych (QALY).

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

W przypadku przypisania leczeniu standardowego skuteczności inkisiranu, tj. przyjęcia po stronie leczenia standardowego takiej samej procentowej zmiany poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej, uzyskano brak różnic w zakresie QALY.

Należy również podkreślić, że model CUA dla inkisiranu, został zbudowany w oparciu o model dla alirokumabu, który został zweryfikowany przez agencję NICE [NICE TA393]. Ponadto do ocenianego modelu wprowadzono zmiany tak, aby uniknąć błędów z wniosku dla alirokumabu, tj. strukturę modelu zmodyfikowano tak, aby uniknąć nielogicznych wyników związanych z tym, że pacjenci po udarze, którzy doświadczają zawału serca uzyskują poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem.

### 2.8.2.2 Walidacja zewnętrzna

W toku przeszukiwania baz danych w ramach analizy klinicznej, nie zidentyfikowano żadnych badań obserwacyjnych dla inkłisiranu, umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej. Wynika to z faktu, że inkłisiran dopiero niedawno został zarejestrowany, a część badań klinicznych w ramach programu ORION wciąż jest w toku. Oznacza to, iż jest jeszcze zbyt wcześnie, by móc dysponować wiarygodnymi danymi z zakresu efektywności leczenia inkłisiranem w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej.

Należy podkreślić, że dane z zakresu zależności między redukcją poziomu LDL-C a redukcją ryzyka występowania zdarzeń CV, przyjęto w oparciu o dane raportowane dla statyn – wyniki metaanalizy *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT) opartej na 28 dużych randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (RCT) obejmujących  $\geq 1\ 000$  pacjentów ( $n=186\ 854$ ) z czasem leczenia  $\geq 2$  lat [CTT 2019]. Dane z analizy CTT były wykorzystywane we wcześniejszych analizach ekonomicznych, w których oceniano leki wpływające na obniżenie poziomu cholesterolu [AWA alirokumab 2017, NICE TA393], więc można uznać je za wiarygodne źródło danych.

W analizowanym modelu CUA, założono, że skuteczność inkłisiranu utrzyma się w całym horyzoncie analizy (badania dla inkłisiranu trwały 540 dni, uwzględniony horyzont analizy wynosi od 32 do 49 lat). Jak wspomniano powyżej, w trakcie wykonywania analizy, nie dysponowano wynikami długoterminowych obserwacji dla inkłisiranu. Powyższe założenie przyjęto w oparciu o wyniki badań dla alirokumabu i ewolokumabu, w których wykazano, że poziom LDL-C utrzymuje się na stałym poziomie w dłuższym horyzoncie obserwacji. W związku z faktem, że inkłisiran ma porównywalny profil skuteczności względem inhibitorów PCSK9, przyjęto, że w przypadku inkłisiranu, poziom LDL-C również będzie utrzymywał się na stałym poziomie. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, założenie dotyczące utrzymywania się skuteczności inkłisiranu w całym horyzoncie analizy, można uznać za wiarygodne.

### 2.8.2.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano dwie analizy ekonomiczne: Kam 2020 i Agboola 2021, w których oceniano inkłisiran stosowany w ramach wtórnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z istniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Zarówno w Kam 2020 jak i w Agboola 2021 autorzy porównali inkłisiran + leczenie standardowe vs samo leczenia standardowe. W ramach obu zidentyfikowanych analiz wykazano, że leczenie inkłisiranem jest droższe od samego leczenia standardowego, ale wiąże się z wyższą skutecznością. Podobne wnioski przedstawiono również w ramach niniejszej analizy.



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

[REDACTED]

### 3.1.1.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







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

[REDACTED]



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

[REDACTED]

### 3.1.1.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





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

[REDACTED]



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

[REDACTED]

### 3.1.2.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







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

[REDACTED]



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

[REDACTED]

### 3.1.2.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości podsumowano w [REDACTED] i [REDACTED].





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

[REDACTED]



## 3.2 Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL

W celu wygenerowania wyników dla populacji pacjentów nietolerującej statyn, w arkuszu „Key results”, należy odznaczyć pole w komórce D22. W przypadku dokonania jakichkolwiek zmian w modelu, tj. zmiany perspektywy, zmiany analizowanej populacji [REDACTED], należy zmienić wartości domyślne uwzględnione w modelu, tj. należy uruchomić przycisk „Click to apply defaults values to the model”, umieszczony w arkuszu „Key results”.

### 3.2.1 Pacjenci tolerujący statyny

#### 3.2.1.1 Pacjenci z ASCVD

##### 3.2.1.1.1 Perspektywa NFZ

##### 3.2.1.1.1.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W Tab. 62 przedstawiono uzyskane wyniki dla analizy podstawowej.

**Tab. 62. Wyniki analizy podstawowej dla pacjentów tolerujących statyny: inkisiran vs leczenie standardowe, pacjenci z ASCVD, perspektywa NFZ.**

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



[REDACTED]







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

[REDACTED]

### 3.2.1.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**3.2.1.1.2 Perspektywa wspólna**

**3.2.1.1.2.1 Analiza podstawowa**

[Redacted text]



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

[REDACTED]

### 3.2.1.1.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







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

[REDACTED]

### 3.2.1.1.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### **3.2.2 Pacjenci nietolerujący statyn**

#### **3.2.2.1 Pacjenci z HeFH**

##### **3.2.2.1.1 Perspektywa NFZ**

###### **3.2.2.1.1.1 Analiza podstawowa**

[Redacted]



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

[REDACTED]

### 3.2.2.1.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







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

[REDACTED]

### 3.2.2.1.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 3.2.2.1.2 Perspektywa wspólna

#### 3.2.2.1.2.1 Analiza podstawowa

[Redacted text]



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

[REDACTED]

### 3.2.2.1.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







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

[REDACTED]

### 3.2.2.1.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### **3.2.2.2 Pacjenci z ASCVD**

#### **3.2.2.2.1 Perspektywa NFZ**

##### **3.2.2.2.1.1 Analiza podstawowa**

[Redacted text]

[Redacted text]



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

[REDACTED]

### 3.2.2.2.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







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

[REDACTED]

### 3.2.2.2.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 3.2.2.2.2 Perspektywa wspólna

#### 3.2.2.2.2.1 Analiza podstawowa

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



### 3.2.2.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[Redacted content]







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

[REDACTED]

### 3.2.2.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 4 Ograniczenia

### 4.1 Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CMA

- W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano badań, które idealnie spełniłyby wszystkie kryteria włączenia wyróżnione we wnioskowanym programie lekowym, tj. w zidentyfikowanych badaniach (w przypadku pacjentów tolerujących statyny) nie wszyscy pacjenci stosowali wysokie dawki statyn w połączeniu z ezetymibem (w badaniu ORION-9, ezetymib stosowało 53% pacjentów, w badaniu ORION-10: 10%, natomiast w ORION-11: 7%), w przypadku badań ORION-10/-11 nie wszyscy pacjenci mieli zawał serca, który wystąpił w ciągu 24 miesięcy przed włączeniem do badania (zawał serca nie stanowił kryterium włączenia do analizowanych badań, ponadto w przypadku badania ORION-11: 13% pacjentów nie miało ASCVD, tj. miało ekwiwalenty ASCVD), ponadto do badania ORION-10/-11 (w przypadku pacjentów z ASCVD) włączano pacjentów z poziomem LDL-C  $\geq 70$  mg/dl. Należy podkreślić, że restrykcyjne przestrzeganie kryteriów włączenia skutkowało by brakiem włączenia jakichkolwiek badań, a badania ORION-9/-10/-11, stanowią jedyne źródło danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa inkłisiranu we wnioskowanych populacjach pacjentów. Dane z powyżej wymienionych badań (dane demograficzne pacjentów, dane z zakresu skuteczności inkłisiranu) uwzględniono w modelu CMA (jak i modelu CUA). Ponadto, należy podkreślić, że w zakresie wyjściowych danych demograficznych uwzględnionych w modelu CMA (jak i modelu CUA), wykorzystano dane z poziomu pacjentów z badań dla inkłisiranu i poszczególne cechy pacjentów z badań dla inkłisiranu (poziom LDL-C, rodzaj terapii stosowanej przed włączeniem do badania, czy też współwystępowania ASCVD/ekwiwalentów ryzyka ASCVD) zdefiniowano tak, aby uzyskać dane demograficzne dla pacjentów jak najbardziej zbliżonych do zapisów wnioskowanego/aktualnie obowiązującego PL. Przy czym w przypadku niektórych subpopulacji, przy uwzględnieniu wszystkich cech, niewielka liczba pacjentów z badań ORION-9/-10/-11 spełniła wszystkie kryteria. W przypadku modelu CMA dla wszystkich subpopulacji, liczba pacjentów wyniosła  $>20$ . Najmniej pacjentów uwzględniono w przypadku modelu CUA dla populacji nietolerującej statyn (N=14 dla pacjentów z HeFH w prewencji pierwotnej, w przypadku pacjentów z HeFH w prewencji wtórnej, tylko 1 pacjent spełnił wszystkie kryteria, w związku z czym dane dla subpopulacji pacjentów z HeFH w prewencji wtórnej zmodyfikowano – szczegółowy opis zawarto w rozdziale z ograniczeniami dla modelu CUA).
- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnych adekwatnych badań, w których raportowano dane z zakresu podwyższonego ryzyka zgonu w analizowanych populacjach pacjentów względem ogólnej populacji w Polsce. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ze względu na niezidentyfikowanie danych specyficznych dla polskich pacjentów, w modelu wykorzystano dane raportowane dla pacjentów z Europy. Przy czym należy podkreślić, że w toku przeszukiwania baz danych, zidentyfikowano pracę w której porównano m.in. zgony z przyczyn CV, zgony z przyczyn nie CV i zgony z przyczyn ogólnych w populacji polskiej względem

populacji z innych krajów europejskich [Parma 2019]. W Parma 2019, wykazano, że śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, z przyczyn nie sercowo-naczyniowych jak i z przyczyn ogólnych jest porównywalna w populacji polskiej względem populacji z innych krajów europejskich. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, dane raportowane dla innych krajów europejskich, można uznać za reprezentatywne dla polskiej populacji.

- Dane dotyczące śmiertelności z przyczyn CV, raportowano dla szerokich zakresów wieku pacjentów, w celu uzyskania dokładniejszych danych (danych dla każdego roku życia), do danych ze strony WHO dopasowano modele regresji, które jak najlepiej odzwierciedlały dane raportowane na stronie WHO (modele regresji wielomianowej). W przypadku kilku danych (w przypadku mężczyzn dane dla wieku 1-9 lat oraz w przypadku kobiet dane dla wieku 12-27 lat) oszacowanych przy pomocy regresji wielomianowej uzyskano ujemne wartości, w takim przypadku w ostatecznych kalkulacjach, przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosi 0% (0% zastosowano do wszystkich danych oszacowanych dla początkowych lat życia, tj. dla danych 0-9 lat w przypadku mężczyzn oraz danych 0-27 lat w przypadku kobiet). Należy podkreślić, że ze względu na fakt, że analizę przeprowadzono w populacji dorosłych pacjentów i uwzględniając wiek wejściowy pacjentów (minimum 45 lat), dane, w przypadku których przyjęto 0% prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn CV, nie są wykorzystywane w ramach niniejszej analizy.
- W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnej pracy, w której raportowano wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w ramach niniejszej analizy. W kilku zidentyfikowanych badaniach, raportowano wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia, przy czym w żadnym badaniu nie wyszczególniono wartości użyteczności w zależności od czasu jaki minął od danego zdarzenia sercowo-naczyniowego, tj. w modelu CMA (pacjenci z ASCVD) jak i modelu CUA wartości użyteczności w przypadku MI, UA i udaru wyszczególniono w zależności od czasu jaki minął od danego zdarzenia. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy, wartości użyteczności przyjęto za autorami modelu CUA, tj. mnożniki reprezentujące spadek użyteczności wynikający z wyjściowej charakterystyki analizowanej subpopulacji pacjentów oraz mnożniki reprezentujące spadek użyteczności, wynikający z wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego oszacowano w oparciu o badanie Ara 2010. Podobne podejście zastosowali również autorzy modelu dla alirokumabu, który został zweryfikowany przez agencję NICE [NICE TA393].
- W przypadku parametru dotyczącego odsetka pacjentów przerywających leczenie (roczne przerwanie leczenia, przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności), przyjęto takie same dane dla inkisiranu jak i dla analizowanych inhibitorów PCSK9. Odsetek pacjentów przerywających leczenie oszacowano w oparciu o dane raportowane w badaniach dla inkisiranu. Ze względu na porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa inkisiranu oraz uwzględnionych inhibitorów PCSK9, powyższe założenie można uznać za słuszne.

- Zgodnie z definicją zawartą we wnioskowanym/obowiązującym PL, brak skuteczności leczenia definiowany jest jako redukcja stężenia LDL-C o <30% w stosunku do wartości wyjściowej po 3 miesiącach leczenia. Odsetek pacjentów, u których redukcja stężenia LDL-C wynosi <30% w stosunku do wartości wyjściowej wyznaczono w oparciu o dane raportowane dla punktu końcowego dotyczącego procentowej zmiany wartości LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej (dane z badania ORION-1/-9/-10/-11). W badaniach dla inklisiranu, nie raportowano wyników dla oceny przeprowadzonej po 3 miesiącach leczenia (w badaniu ORION-1, takie dane raportowano na wykresie, przy czym brak parametrów zmienności uniemożliwił ich wykorzystanie w analizie), natomiast raportowano wyniki dla oceny przeprowadzonej po 150 dniach, czy też 180 dniach w przypadku badania ORION-1 (około 5 miesiąc leczenia). Wyniki raportowane dla powyższego punktu czasowego uwzględniono w celu oceny odsetka pacjentów z redukcją LDL-C <30% względem wartości wyjściowej. Dane przedstawione w ChPL (zbiorowe dane ze wszystkich badań III fazy dla inklisiranu), wskazują, że inklisiran obniża poziom LDL-C już po trzech miesiącach leczenia i ta redukcja utrzymuje się w całym horyzoncie analizy. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, przyjęcie danych dla 150/180 dnia zamiast danych dla 90 dnia, nie wpływa na wyniki.

## 4.2 Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CUA

Ograniczenia przedstawione w rozdziale 4.1 oraz dodatkowe ograniczenia, dotyczące tylko modelu CUA wymienione poniżej.

- W ramach wnioskowanego jak aktualnie obowiązującego PL, w przypadku pacjentów z ASCVD, pacjenci oprócz MI muszą spełnić również inne kryteria włączenia, tj. współwystępowanie wielonaczyniowej choroby wieńcowej lub choroby miażdżycowej tętnic innych niż wieńcowe, przy czym tak zdefiniowanych populacji, nie uwzględniono w modelu dostarczonym przez wnioskodawcę (populację pacjentów z ASCVD w modelu dostarczonym przez wnioskodawcę podzielono na 5 subpopulacji). W ramach wnioskowanego jak i obowiązującego PL, głównym kryterium włączenia do PL, które muszą spełnić wszyscy pacjenci z ASCVD jest przebyty MI. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku populacji pacjentów z ASCVD niniejszą analizę przeprowadzono dla subpopulacji pacjentów z ACS 1-2 (pacjenci tolerujący statyny, niekwalifikujący się do aktualnie obowiązującego PL) oraz ACS 0-1 + ACS 1-2 (pacjenci nietolerujący statyn, niekwalifikujący się do aktualnie obowiązującego PL). Dwie powyżej wymienione subpopulacje, są najbardziej zbliżone do zapisów wnioskowanego/obowiązującego PL, poprzez spełnienie głównego kryterium włączenia do PL, tj. przebytego MI. Definicja populacji wpływa na uwzględnione ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.
- W przypadku populacji pacjentów nietolerujących statyn, wyjściowe dane demograficzne oszacowano w oparciu o populację z badań ORION, która niestosowała statyn w momencie włączenia do badania. Wyjątek stanowi subpopulacja pacjentów z HeFH w prewencji wtórnej, w przypadku której przy uwzględnieniu wszystkich kryteriów dotyczących definicji wnioskowanej populacji pacjentów, w tym

uwzględnieniu w arkuszu PLD tylko pacjentów niestosujących statyn, tylko jeden pacjent spełnił wszystkie kryteria włączenia. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku subpopulacji z HeFH w prewencji wtórnej (pacjenci nietolerujący terapii statynami), wyjściowe dane demograficzne opracowano w oparciu o subpopulację pacjentów stosującą jak i niestosującą statyn.

- W ramach niniejszej analizy, założono, że zmiana poziomu LDL-C dla inklisiranu będzie utrzymywać się na stałym poziomie w całym horyzoncie analizy. Badanie dla inklisiranu trwały po 510 dni i w toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnych badań z dłuższym horyzontem (wynika to z faktu, że inklisiran dopiero niedawno został zarejestrowany, a część badań klinicznych w ramach programu ORION wciąż jest w toku). Powyższe założenie, przyjęto w oparciu o wyniki badań FOURIER (ewolokumab) i ODYSSEY OUTCOMES (alirokumab). Oba powyżej wymienione badania, charakteryzowały się najdłuższym horyzontem obserwacji, spośród wszystkich badań zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej (odpowiednio 2,2 lata oraz 2,8 lat). Zarówno w FOURIER (ewolokumab) jak i w ODYSSEY OUTCOMES, wykazano, że po 12. tygodniu, poziom LDL-C utrzymuje się na stałym poziomie (jedynie w badaniu ODYSSEY OUTCOMES odnotowano niewielki wzrost poziomu LDL-C w horyzoncie analizy). W związku z faktem, że inklisiran ma porównywalny profil skuteczności względem inhibitorów PCSK9, przyjęto, że w przypadku inklisiranu, poziom LDL-C również będzie utrzymywał się na stałym poziomie.
- W przypadku ryzyka wystąpienia zdarzeń CV, za autorami modelu, uwzględniono dane opracowane dla pacjentów z Wielkiej Brytanii. Nie zidentyfikowano adekwatnych danych dla polskiej populacji, tj. danych dotyczących ryzyka wystąpienia uwzględnionych w modelu zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, czy też w populacji pacjentów z ASCVD – prewencja wtórna. Dane dla pacjentów z Wielkiej Brytanii uznano za reprezentatywne dla polskiej populacji. Podobne założenie przyjęli również autorzy wniosku dla alirokumabu [AWA alirokumab 2017].
- Koszty leczenia zdarzeń CV oszacowano w oparciu o opracowania wtórne, tj. wykorzystano dane raportowane w publikacjach De Smedt 2018 (badanie EUROASPIRE IV) oraz De Smedt 2012 (badanie EUROASPIRE III). Ze względu na złożoność tych kategorii kosztowych co z kolei może przyczynić się niedoszacowania/przeszacowania kosztów leczenia zdarzeń CV, odstąpiono od samodzielnego szacowania tych kosztów i wykorzystano dane raportowane w zidentyfikowanych publikacjach. W ramach niniejszej analizy, koszty opracowane na podstawie danych z publikacji De Smedt 2018 i De Smedt 2012, przyjęto zarówno dla analizy z perspektywy NFZ jak i dla analizy z perspektywy wspólnej (w żadnej z prac nie zaznaczono dla jakiej perspektywy wyznaczono koszty leczenia zdarzeń CV). Ze względu na przyjęte założenia, koszty leczenia zdarzeń CV testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. zmienność kosztów na poziomie +/-10%.
- W badaniach dla inklisiranu, tj. badania ORION raportowano częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych w obu ramionach leczenia, przy czym całkowita liczba zaobserwowanych incydentów sercowo-naczyniowych była zbyt mała, żeby

wyciągnąć znaczące wnioski na temat korzyści wynikających ze stosowania inklisiranu na wyniki z zakresu zdarzeń CV [ORION-10, ORION-11]. W związku z powyższym, model CUA zbudowano w oparciu o założenie, że redukcja ryzyka wystąpienia zdarzeń CV odbywa się poprzez obniżenie poziomu LDL-C. Zależność między redukcją poziomu LDL-C a redukcją ryzyka występowania zdarzeń CV, przyjęto w oparciu o dane raportowane dla statyn – wyniki metaanalizy *Cholesterol Treatment Trialists (CTT)*. Dodatkowo, należy podkreślić, że dane z analizy CTT były wykorzystywane we wcześniejszych analizach ekonomicznych, w których oceniano leki wpływające na obniżenie poziomu cholesterolu [NICE TA393]. Ponadto, autorzy publikacji Ference 2018, wykazali, że zarówno w przypadku inhibitorów PCSK9 jak i statyn, redukcja poziomu LDL-C o 1 mmol/l ma podobny wpływ na redukcję ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych – zatem dane z metaanalizy CTT można uznać za reprezentatywne dla inklisiranu.

- Ze względu na brak adekwatnych danych, założono, że skuteczność terapii inklisiraniem jest taka sama, we wszystkich ocenianych subpopulacjach pacjentów (tj. wszystkie wyodrębnione subpopulacje pacjentów w przypadku populacji z ASCVD jak i wszystkie uwzględnione subpopulacje pacjentów z HeFH, mają przypisane takie same dane z zakresu skuteczności leczenia). Podstawą do przyjęcia powyższego założenia, był fakt, że w badaniach ORION-10/-11 obserwowano spójne efekty leczenia we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów. W ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie różne dane z zakresu skuteczności terapii inklisiraniem w populacji pacjentów tolerującej statynę oraz w populacji pacjentów nietolerującej statynę. Zarówno w badaniu ORION-9, jak i badaniach ORION-10/-11 uwzględniono obie subpopulacje pacjentów. W przypadku badania ORION-10/-11, dysponowano oddzielnymi wynikami zarówno dla subpopulacji tolerującej statynę jak i dla subpopulacji nietolerującej statynę. W przypadku badania ORION-9, dysponowano jedynie wynikami dla subpopulacji pacjentów tolerującej statynę (dane przekazane przez wnioskodawcę). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku populacji pacjentów z HeFH nietolerującej statynę, ze względu na brak innych danych, w modelu CUA uwzględniono wyniki raportowane dla całej populacji ITT włączonej do badania ORION-9. Przy czym należy podkreślić, że wyniki z badań ORION-10/ORION-11, dla pacjentów tolerujących jak i nietolerujących statynę były zbliżone, w związku z czym przyjęcie wyników ITT dla populacji nietolerującej statynę z badania ORION-9 nie powinno w znaczący sposób wpłynąć na wyniki. Ponadto w związku z brakiem danych dla subpopulacji pacjentów nietolerujących statynę z badania ORION-9, przyjęcie wyników dla ITT jest jedynym możliwym podejściem.
- Jako główny punkt czasowy w zakresie danych dotyczących skuteczności leczenia przyjęto 150 dzień. Zgodnie z zapisami wnioskowanego PL, ocena skuteczności leczenia następuje po 3 miesiącach leczenia. Dla takiego punktu czasowego nie dysponowano adekwatnymi wynikami, w związku z czym w analizie uwzględniono dane dla najbliższego punktu czasowego, tj. 150 dnia, w ChPL wykazano, że zmiana poziomu LDL-C uzyskana w 90 dniu utrzymuje się w całym horyzoncie badań dla inklisiranu. W przypadku badania ORION-10/-11 nie dysponowano wynikami dla 150 dnia dla wydzielonych subpopulacji pacjentów, tj. pacjentów tolerujących/nietolerujących statynę. W związku z czym w przypadku populacji ASCVD

w analizie podstawowej uwzględniono wyniki z 510 dnia, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano dane dla ITT ze 150 dnia. Przy czym należy podkreślić, że wyniki uzyskane w badaniach ORION-10/11 dla 150 dnia i 510 dnia były zbliżone (-57,45% vs -55,55%). W związku z czym uwzględnienie danych dla 510. dnia zamiast 150. dnia, nie powinno negatywnie wpłynąć na wyniki analizy.

- Ze względu na brak adekwatnych danych, stany zdrowia dotyczące UA i MI traktowane są w modelu na równi, tj. mają taki sam wpływ redukcji poziomu LDL-C o 1 mmol/l na ryzyko występowania UA/MI, taki sam koszt leczenia. Najczęściej dysponowano danymi tylko dla MI, w przypadku UA przyjęto założenie, że dane wejściowe uwzględnione w modelu będą takie same jak w przypadku MI. Lekarze z Wielkiej Brytanii wykazali, że zmniejsza się odsetek zdarzeń klasyfikowanych jako UA, a więcej pacjentów jest diagnozowanych jako MI. Ze względu na przyjęte założenia dotyczące stanu UA, autorzy modelu uwzględnili opcję wykluczenia tego stanu z modelu – opcja testowana w ramach analizy wrażliwości (w przypadku analizy podstawowej uwzględniono stan niestabilnej dławicy piersiowej).

## 5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem preparatu Leqvio® (inklisiran), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu zaburzeń lipidowych u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH, ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*) lub z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym (ASCVD, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*).

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Leqvio®:

- 284 mg x 1 ampułko-strzykawka.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono dwie odrębne analizy, tj. oddzielnie analizowano pacjentów spełniających kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL oraz oddzielnie analizowano pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL, tj. pacjentów stanowiących poszerzenie wnioskowanej populacji względem populacji aktualnie objętej refundacją w ramach PL B.101.

W przypadku populacji spełniającej kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL, jako technologie opcjonalne dla inklisiranu, uwzględniono inhibitory PCSK9 (alirokumab i ewolokumab) i dla takiego porównania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Analizę CMA wykonano jedynie z perspektywy NFZ (w przypadku wszystkich uwzględnionych kategorii kosztowych CMA pacjent nie ponosił żadnych kosztów). Analizę wykonano dla dwóch wariantów ceny inklisiranu oraz dla dwóch głównych populacji pacjentów, tj. pacjentów z HeFH (w przypadku tej populacji uwzględniono 2 subpopulacje pacjentów, tj. pacjentów z HeFH w prewencji pierwotnej i w prewencji wtórnej) oraz pacjentów z ASCVD (pacjenci z MI w ciągu 0-1 lat). [REDACTED]

W przypadku populacji niespełniającej kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL, jako technologię opcjonalną dla inklisiranu, uwzględniono leczenie standardowe, które w przypadku populacji tolerującej statyny zdefiniowano jako intensywną terapię statynami stosowanymi w skojarzeniu z ezetymibem, natomiast w przypadku populacji nietolerującej statyn jako monoterapię ezetymibem. W przypadku populacji niespełniającej kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA). Analizę CUA wykonano z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej. Analizę wykonano [REDACTED] dla dwóch głównych populacji pacjentów, tj. pacjentów z HeFH (w przypadku tej populacji uwzględniono 2 subpopulacje pacjentów, tj. pacjentów z HeFH w prewencji pierwotnej i w prewencji wtórnej) oraz pacjentów z ASCVD (pacjenci z MI w ciągu 1-2 lat oraz dodatkowo z MI w ciągu 0-1 lat w przypadku populacji pacjentów nietolerujących statyn). Dodatkowo wszystkie powyżej wymienione subpopulacje podzielono na pacjentów tolerujących statyny oraz pacjentów nietolerujących statyn (wyjątek stanowi populacja pacjentów z HeFH, którą uwzględniono jedynie w przypadku pacjentów nietolerujących statyn). [REDACTED]







## 6 Wnioski końcowe

W ramach niniejszej analizy uwzględniono dwie odrębne analizy, tj. oddzielnie analizowano pacjentów spełniających kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL – analiza CMA oraz oddzielnie analizowano pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL, tj. pacjentów stanowiących poszerzenie wnioskowanej populacji względem populacji aktualnie objętej refundacją w ramach PL B.101 – analiza CUA.

[Redacted content]

# Aneks 1. Przegląd użyteczności

## Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku aktualnych przeglądów systematycznych (do 5 lat od momentu publikacji) wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH, ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*) oraz populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym (ASCVD, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*);
- badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, tj. wyjściowe wartości użyteczności dla pacjentów z HeFH w prewencji pierwotnej i wtórnej, wartości użyteczności dla zdarzeń sercowo-naczyniowych (rewaskularyzacja, niestabilna dławica piersiowa, zawał serca, udar);
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 80.

**Tab. 80. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 08.07.2021.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Atherosclerosis"[Mesh]	47 343
#2	Atheroscleros*[Text Word]	134 078
#3	Atherogenesis[Text Word]	13 214
#4	Atherosclerotic Cardiovascular Disease*[Text Word]	4 915
#5	ASCVD[Text Word]	1 787
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	150 040
#7	"Cardiovascular Diseases"[Mesh]	2 504 219
#8	Cardiovascular Disease*[Text Word]	283 535
#9	Cardiovascular Event*[Text Word]	40 871
#10	"Acute Coronary Syndrome"[Mesh]	17 227
#11	Acute Coronary Syndrome*[Text Word]	38 009
#12	"Myocardial Infarction"[Mesh]	181 187
#13	Myocardial Infarction*[Text Word]	257 351
#14	Cardiovascular Stroke*[Text Word]	50

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#15	Myocardial Infarct*[Text Word]	258 987
#16	Heart Attack*[Text Word]	5 907
#17	"Angina, Unstable"[Mesh]	11 090
#18	Unstable Angina*[Text Word]	13 510
#19	Preinfarction Angina*[Text Word]	227
#20	"Ischemic Stroke"[Mesh]	2 714
#21	Ischemic Stroke*[Text Word]	53 224
#22	Ischaemic Stroke*[Text Word]	7 786
#23	Stroke*[Text Word]	324 925
#24	revascularization*[Text Word]	63 062
#25	"Peripheral Arterial Disease"[Mesh]	8 900
#26	Peripheral Arterial Disease*[Text Word]	16 127
#27	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	2 724 494
#28	"Hypercholesterolemia"[Mesh]	26 285
#29	Hypercholesterolemia*[Text Word]	43 138
#30	High Cholesterol Level*[Text Word]	733
#31	Elevated Cholesterol*[Text Word]	1 280
#32	Hypercholesteremia*[Text Word]	1 265
#33	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	44 627
#34	Euroqol [Text Word]	6 495
#35	EQ-5D [Text Word]	9 472
#36	#34 OR #35	12 384
#37	#6 OR #27 OR #33	2 774 938
#38	#37 AND #36	1 620
#39	#38 AND Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review, in the last 5 years.	32

W toku przeszukiwania bazy PubMed nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego, który dotyczyłby analizy wartości użyteczności dla pacjentów z HeFH. Z tego względu wykonano dodatkowy przegląd, mający na celu identyfikację opracowań pierwotnych dotyczących wartości użyteczności w tej grupie chorych.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 81.

**Tab. 81. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne) w bazie MEDLINE (PubMed), 08.07.2021 – pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Hyperlipoproteinemia Type II"[Mesh]	7 009
#2	Hyperlipoproteinemia Type II[Text Word]	7 051

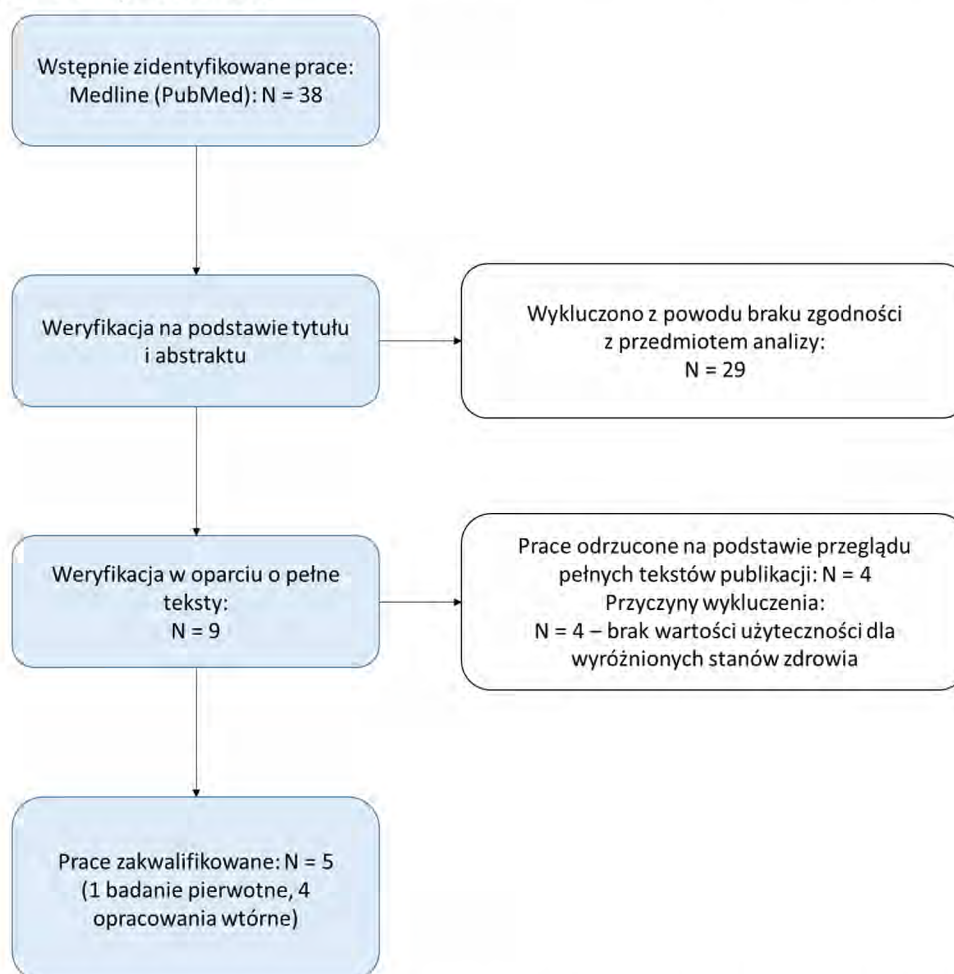
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#3	Familial Hypercholesterolemia*[Text Word]	5 705
#4	#1 OR #2 OR #3	9 104
#5	"Hypercholesterolemia"[Mesh]	26 285
#6	Hypercholesterolemia*[Text Word]	43 138
#7	High Cholesterol Level*[Text Word]	733
#8	Elevated Cholesterol*[Text Word]	1 280
#9	Hypercholesteremia*[Text Word]	1 265
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	44 627
#11	#4 OR #10	47 442
#12	Euroqol [Text Word]	6 495
#13	EQ-5D [Text Word]	9 472
#14	#12 OR #13	12 384
#15	#11 AND #14	6

## Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywano niezależnie od siebie dwoje badaczy (B.P., T.M.). W toku przeszukiwań baz danych 38 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy włączono 5 prac, tj. 4 opracowania wtórne oraz 1 opracowanie pierwotne.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 32.

**Rys. 32. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.**



W Tab. 82 zestawiono prace włączone do przeglądu wartości użyteczności, natomiast w Tab. 83 zestawiono prace wykluczone z przeglądu.

**Tab. 82. Prace włączone do przeglądu wartości użyteczności.**

Kod badania	Publikacja
Opracowania pierwotne	
Mulder 2020	Mulder JWCM, Galema-Boers AMH, de Jong-Verweij LM, Hazelzet JA, Roeters van Lennep JE. The development and first results of a health-related outcomes set in familial hypercholesterolemia (FH) patients: Knowledge is health. <i>Atherosclerosis</i> . 2020 Jan;293:11-17.
Opracowania wtórne	
Batóg 2018	Batóg P, Rencz F, Péntek M, Gulácsi L, Filipiak KJ, Prevolnik Rupel V, Simon J, Brodszky V, Baji P, Závada J, Petrova G, Rotar A, Golicki D. EQ-5D studies in cardiovascular diseases in eight Central and Eastern European countries: a systematic review of the literature. <i>Kardiol Pol</i> . 2018;76(5):860-870.
Betts 2020	Betts MB, Rane P, Bergrath E, Chitnis M, Bhutani MK, Gulea C, Qian Y, Villa G. Utility value estimates in cardiovascular disease and the effect of changing elicitation methods: a systematic literature review. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2020 Jul 27;18(1):251.
Blieden 2018	Blieden Betts M, Gandra SR, Cheng LI, Szatkowski A, Toth PP. Differences in utility elicitation methods in cardiovascular disease: a systematic review. <i>J Med Econ</i> . 2018 Jan;21(1):74-84.
Stevanović 2016	Stevanović J, Pechlivanoglou P, Kampinga MA, Krabbe PF, Postma MJ. Multivariate Meta-Analysis of Preference-Based Quality of Life Values in Coronary Heart Disease. <i>PLoS One</i> . 2016 Mar 24;11(3):e0152030.

**Tab. 83. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.**

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Poku 2016	Poku E, Duncan R, Keetharuth A, Essat M, Phillips P, Woods HB, Palfreyman S, Jones G, Kaltenthaler E, Michaels J. Patient-reported outcome measures in patients with peripheral arterial disease: a systematic review of psychometric properties. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2016 Nov 24;14(1):161.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Prevolnik 2019	Prevolnik Rupel V, Divjak M, Zrubka Z, Rencz F, Gulácsi L, Golicki D, Mirowska-Guzel D, Simon J, Brodzky V, Baji P, Závada J, Petrova G, Rotar A, Péntek M. EQ-5D studies in nervous system diseases in eight Central and East European countries: a systematic literature review. <i>Eur J Health Econ</i> . 2019 Jun;20(Suppl 1):109-117.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Rebchuk 2020	Rebchuk AD, O'Neill ZR, Szefer EK, Hill MD, Field TS. Health Utility Weighting of the Modified Rankin Scale: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Netw Open</i> . 2020 Apr 1;3(4):e203767.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Wang 2020	Wang X, Moullaali TJ, Li Q, Berge E, Robinson TG, Lindley R, Zheng D, Delcourt C, Arima H, Song L, Chen X, Yang J, Chalmers J, Anderson CS, Sandset EC. Utility-Weighted Modified Rankin Scale Scores for the Assessment of Stroke Outcome: Pooled Analysis of 20 000+ Patients. <i>Stroke</i> . 2020 Aug;51(8):2411-2417.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności. W przeglądzie, w przypadku stanu dotyczącego udaru mózgu, uwzględniono dwa badania Golicki 2015a i Golicki 2015, które również zostały uwzględnione w przeglądzie Batóg 2018 i opisane w ramach prac zidentyfikowanych w tym przeglądzie.

## Omówienie włączonych badań

W toku wyszukiwania opracowań wtórnych, zidentyfikowano 4 przeglądy systematyczne, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy. Wszystkie zidentyfikowane przeglądy są aktualne (tj. nie minęło 5 lat od daty publikacji przeglądu), zostały przeprowadzone w co najmniej jednej z wymienionych baz danych (Medline, EMBASE, The Cochrane Library) oraz zawierają wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej oraz zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] w przypadku zdarzeń sercowo-naczyniowych (MI, UA, rewaskularyzacja, IS) zaniechano wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności dla wyżej wymienionych stanów. Wyszukiwanie pierwotnych badań użyteczności przeprowadzono jedynie w przypadku pacjentów z HeFH, dla tej populacji pacjentów nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego.

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano 1 badanie, które spełniło kryteria włączenia do niniejszej analizy odnośnie do raportowanych wartości użyteczności dla pacjentów z HeFH – badanie Mulder 2020. W powyższym badaniu, wykazano, że pacjenci z HeFH, mają zbliżone wartości użyteczności do populacji ogólnej.

W Tab. 84 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanym badaniu. W niniejszej tabeli, wymieniono wartości użyteczności tylko z tych badań, w których raportowano dane dla stanów zdrowia jak najbardziej zbliżonych do tych uwzględnionych w analizowanych modelach ekonomicznych.



Tab. 84. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
<b>Opracowanie pierwotne</b>		
Mulder 2020	<p>Pacjenci z HeFH z Holandii. Kwestionariusz: EQ-5D=5L N=429</p> <p>Pacjentów podzielono na dwie grupy, w zależności od poziomu wiedzy na temat HeFH, tj. pacjenci z niewystarczającym poziomem wiedzy na temat swojego schorzenia (N=184) oraz pacjenci z wystarczającym poziomem wiedzy na temat swojego schorzenia (N=245).</p> <p>Wyniki raportowane w formie mediany i IQR.</p>	<p>Wyniki raportowane w formie mediany i IQR.</p> <p><b>Pacjenci z niewystarczającym poziomem wiedzy:</b> 0,8872 (0,7877; 1,0000)</p> <p><b>Pacjenci z wystarczającym poziomem wiedzy:</b> 0,8872 (0,8499; 1,0000)</p> <p>W publikacji Mulder 2020, podkreślono, że wartości użyteczności uzyskane w grupie pacjentów z HeFH są zbliżone do wartości użyteczności dla ogólnej populacji z Holandii, co oznacza, że FH nie wpływa negatywnie na jakość życia pacjentów. Średnia wartość użyteczności dla ogólnej populacji Holandii wynosi 0,869.</p>
<b>Opracowania wtórne</b>		
Batóg 2018	<p>Systematyczny przegląd wartości użyteczności dotyczących chorób układu krążenia raportowanych dla 8 krajów Europy środkowej i wschodniej, w tym Polski.</p> <p>Przeglądem objęto bazy: MEDLINE via PubMed, EMBASE, <i>Web of Science</i>, CINAHL, PsycINFO, <i>Cochrane Library</i>, i stronę internetową EuroQol.</p> <p>Poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych za pomocą kwestionariusza EQ-5D.</p> <p>Do przeglądu włączono 17 badań pierwotnych. W przeglądzie nie raportowano wartości użyteczności z poszczególnych badań, w związku z czym prace zidentyfikowane w przeglądzie Batóg 2018, samodzielnie zweryfikowano pod kątem uwzględnionych wartości użyteczności. Podsumowując, w 5 badaniach raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia zbliżonych do tych uwzględnionych w modelu ekonomicznym.</p> <p>W przypadku jednego badania: Jarosławska 2012 nie posiadano dostępu do pełnej publikacji, co uniemożliwiło weryfikację wartości użyteczności raportowanych w tym badaniu.</p>	<p><b>De Smedt 2013</b> Pacjenci hospitalizowani z powodu CABG, PCI, AMI lub niedokrwienia mięśnia sercowego. Wartości użyteczności oszacowano dla horyzontu co najmniej 6 miesięcy od przyjęcia pacjenta do szpitala, N=502, pacjenci z Polski. EQ-5D: 0,73</p> <p><b>De Smedt 2015</b> Pacjenci hospitalizowani z powodu CABG, PCI, AMI lub niedokrwienia mięśnia sercowego. Wartości użyteczności oszacowano dla horyzontu od 6 miesięcy do 3 lat po zdarzeniu CV, N=257, pacjenci z Polski. EQ-5D-5L: 0,75 (SD=0,20)</p> <p><b>Tušek-Bunc 2016</b> Pacjenci z CHD, w tym z MI, dławicą piersiową lub interwencjami wieńcowymi, N=423, pacjenci ze Słowenii EQ-5D-3L: 0,60 (SD=0,19)</p> <p><b>Golicki 2015</b> Pacjenci z zawałem mózgu, wewnątrzczaszkowym lub podpajęczynówkowym krwotokiem. Wartości użyteczności wyznaczono podczas hospitalizacji pacjentów (mediana: 8 dni od przyjęcia do szpitala), N=408, pacjenci z Polski EQ-5D-3L: 0,528 (SD=0,382) EQ-5D-5L: 0,526 (SD=0,375)</p>

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
		<p><b>Golicki 2015a</b>  Dorośli pacjenci z pierwotnym krwotokiem śródmózgowym lub zawałem mózgu. Pacjentów obserwowano przez około 4 miesiące od zdarzenia CV, N=112, pacjenci z Polski  Na początku:  EQ-5D-5L: 0,577 (SD=0,343)  EQ-5D-3L: 0,584 (SD=0,353)  <i>Follow up:</i>  EQ-5D-5L: 0,691 (SD=0,267)  EQ-5D-3L: 0,694 (SD=0,281)</p>
Betts 2020	<p>Systematyczny przegląd wartości użyteczności dotyczących chorób układu krążenia.  Przeglądem objęto bazy: Embase, MEDLINE i <i>Health Technology Assessment Database</i> (HTAD).  W przeglądzie uwzględniono wartości użyteczności z badań przeprowadzonych na całym świecie (Europa, USA, Azja, Australia, inne obszary) przy użyciu różnych metod pomiaru jakości życia.  Do przeglądu włączono 375 badań pierwotnych. W przeglądzie raportowano średnie wartości użyteczności wyznaczone w oparciu o zidentyfikowane badania. Wartości użytecznością podzielono na dwie grupy, tj. wartości użyteczności z badań opublikowanych przed 2013 rokiem oraz z badań opublikowanych po 2013 roku.  W niniejszej tabelce, przedstawiono aktualniejsze dane, tj. opublikowane po 2013 roku. Uwzględniono tylko dane oszacowane za pomocą kwestionariusza EQ-5D.</p>	<p>Wyniki raportowane w formie mediany i IQR.  <b>MI:</b> 0,79 (0,73; 0,85)  <b>Udar:</b> 0,65 (0,44; 0,78)  <b>UA:</b> 0,71 (0,63; 0,86)  <b>Rewaskularyzacja:</b> 0,80 (0,73; 0,84)</p>
Blieden 2018	<p>Systematyczny przegląd wartości użyteczności dotyczących chorób układu krążenia.  Przeglądem objęto bazy: Embase, MEDLINE.  W przeglądzie uwzględniono wartości użyteczności oszacowane przy użyciu różnych metod pomiaru jakości życia.  Do przeglądu włączono 40 badań pierwotnych. W przeglądzie raportowano wartości użyteczności z poszczególnych badań włączonych do przeglądu.  W niniejszej tabelce, przedstawiono tylko dane oszacowane za pomocą kwestionariusza EQ-5D.</p>	<p><b>Darlington 2007, udar</b>  2 miesiące: 0,69 (SD=0,25)  1 rok: 0,72 (SD=0,22)  <b>De Smedt 2014</b>  AMI (mediana): 0,78 (IQR: 0,66; 1,00)  Udar (mediana): 0,69 (IQR: 0,52; 0,85)  <b>Barton 2008, udar</b>  0,612 (SD=0,318)  <b>Wannasiri 2011, udar</b>  0,55  <b>Lewis 2014</b>  MI bez dodatkowych zdarzeń CV:  Taryfa US: 0,76 (SD=0,22)  Taryfa UK: 0,70 (SD=0,29)</p>

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
		MI z dodatkowymi zdarzeniami CV: Taryfa US: 0,83 (SD=0,17) Taryfa UK: 0,80 (SD=0,23) <b>LEE 2010, IS</b> IS (lakularny): Taryfa US: 0,8 (SD=0,2) Taryfa UK: 0,9 (SD=0,2) IS (nielakularny): Taryfa US: 0,7 (SD=0,3) Taryfa UK: 0,8 (SD=0,3) <b>Pickard 2004, IS</b> Na początku: 0,31 (SD=0,38) 1 miesiąc po zdarzeniu: 0,55 (SD=0,36) 3 miesiące po zdarzeniu: 0,61 (SD=0,30) 6 miesięcy po zdarzeniu: 0,62 (SD=0,34)
Stevanović 2016	Systematyczny przegląd wartości użyteczności dotyczących chorób układu krążenia. Przeglądem objęto bazy: Embase, MEDLINE. W przeglądzie uwzględniono wartości użyteczności oszacowane przy użyciu różnych metod pomiaru jakości życia. Do przeglądu włączono 40 badań pierwotnych. W przeglądzie raportowano wartości użyteczności z poszczególnych badań włączonych do przeglądu. W niniejszej tabelce, przedstawiono tylko dane oszacowane za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Większość badań uwzględnionych w przeglądzie dotyczyła ogólnie pacjentów z CHD, jedynie w przypadku dwóch badań, podano że w badaniach uwzględniono pacjentów po MI.	<b>Lacey 2003, po MI</b> 12 miesięcy: 0,7180 (SD=0,0163) <b>Nowels 2005, po MI</b> I klasa CCSG 6 miesięcy: 0,7800 (SD=0,0244) II klasa CCSG 6 miesięcy: 0,7200 (SD=0,0289)

AMI – ostry zawał mięśnia sercowego; CABG – pomostowanie tętnic wieńcowych; CCSG – *Canadian Cardiovascular Society Anginal Classification*; CHD – choroba wieńcowa; CV – sercowo-naczyniowy; HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*); IS – udar niedokrwienny mózgu; PCI – przezskórna interwencja wieńcowa; SD – odchylenie standardowe; UA – niestabilna dławica piersiowa.

## Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

### Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania inklisiranu w ramach wnioskowanych populacji pacjentów. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania inklisiranu z kosztami i efektami uwzględnionych technologii opcjonalnych tj. ewolokumab/alirokumab/leczenie standardowe i na podstawie powyższego porównania oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 85 i Tab. 86.

**Tab. 85. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 08.07.2021.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ALN-PCS [Supplementary Concept]	53
#2	ALN-PCS [Text Word]	54
#3	ALN-PCSsc [Text Word]	3
#4	Inclisiran [Text Word]	111
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	134

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#6	Economics[MeSH Terms]	622 418
#7	Economic*[Text Word]	719 455
#8	cost*[Text Word]	768 472
#9	#6 OR #7 OR #8	1 430 023
#10	#5 AND #9	18

**Tab. 86. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 08.07.2021.**

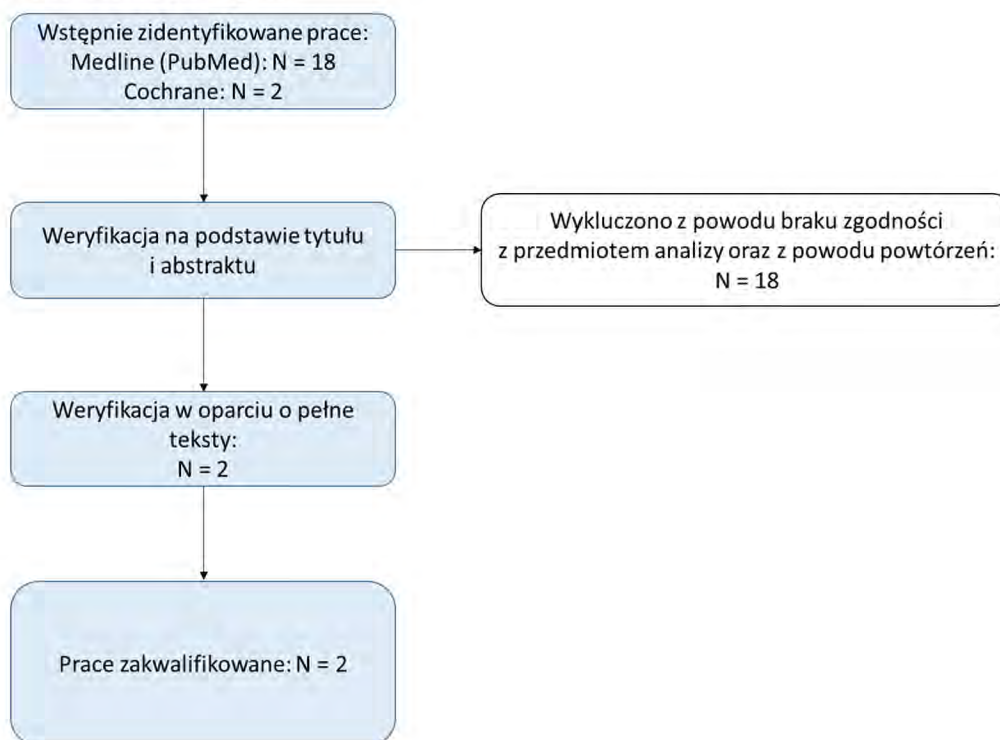
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ALN-PCS	1
#2	ALN-PCSsc	10
#3	Inclisiran	48
#4	#1 OR #2 OR #3	54
#5	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	12 922
#6	Economic*	33 856
#7	cost*	87 035
#8	#5 OR #6 OR #7	99 933
#9	#4 AND #8	2

## Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (B.P., T.M.). W toku przeszukiwań baz danych 20 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy włączono 2 prace.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 33.

**Rys. 33. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.**



W Tab. 87 oraz zestawiono prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

**Tab. 87. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.**

Kod badania	Publikacja
Agboola 2021	Agboola F, Lin GA, Kazi DS, McKenna A, Pearson SD. The effectiveness and value of bempedoic acid and inclisiran for heterozygous familial hypercholesterolemia and secondary prevention of ASCVD. <i>J Manag Care Spec Pharm.</i> 2021 Jul;27(7):961-966.
Kam 2020	Kam N, Perera K, Zomer E, Liew D, Ademi Z. Inclisiran as Adjunct Lipid-Lowering Therapy for Patients with Cardiovascular Disease: A Cost-Effectiveness Analysis. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2020 Sep;38(9):1007-1020.

## Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano 2 analizy ekonomiczne, która spełniły kryteria włączenia – Kam 2020 i Agboola 2021. Zarówno Kam 2020 jak i w Agboola 2021 autorzy porównali inklisiran + leczenie standardowe vs samo leczenie standardowe. W ramach obu analiz ekonomicznych wykazano, że leczenie inklisiranem jest droższe od samego leczenia standardowego, ale wiąże się z wyższą skutecznością. W Tab. 88 podsumowano dane ze zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

**Tab. 88. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.**

Parametr	Küster 2016	Agboola 2021
Wskazanie	Wtórna prewencja incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z istniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi	Prewencja wtórna w przypadku pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD), w tym pacjenci z HeFH w prewencji wtórnej analizowani jako wybrana podgrupa pacjentów
Kraj	Australia	Wielka Brytania
Porównanie	Inklisiran + leczenie standardowe vs samo leczenie standardowe	Inklisiran + leczenie standardowe vs samo leczenie standardowe
Perspektywa	Płatnik publiczny w Australii	Płatnik publiczny w Wielkiej Brytanii
Źródło danych klinicznych	Badanie ORION-10, CTT 2010, Wilson 2012, Thune 2011	ORION-9, ORION-1, ORION-10, ORION-11, CTT 2010
Stany wyróżnione w modelu	Model Markova, uwzględnione stany zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• żyjący pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową</li> <li>• żyjący pacjenci z nawracającymi chorobami sercowo-naczyniowymi</li> <li>• zgon</li> </ul>	Model Markova: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżyty ACS (w tym MI i UA)</li> <li>• przeżyty udar</li> <li>• przeżyty ACS i udar</li> <li>• przebyte inne zdarzenia związane z ASCVD: stabilna dławica piersiowa, rewaskularyzacja bez wcześniejszego ACS lub udar mózgu</li> <li>• zgon z przyczyn CV</li> <li>• zgon z przyczyn nie CV</li> </ul>
Źródło wartości użyteczności	Badanie Lewis 2014 i badanie van Stel 2012	Dane literaturowe, Moran 2014, Murray 2012, Kazi 2014
Horyzont obserwacji	Dożywotni	Dożywotni
Długość cyklu	Roczny	Roczny
Wyniki (ICUR)	Inklisiran + SoC: koszt – 115 523 241 \$; QALY – 7,399 Soc: koszt – 56 557 841 \$; QALY – 6,930 Inkrement QALY: 0,469 Inkrement kosztów: 58 965 399 \$ ICUR = 125 732 \$/QALY	Inklisiran + SoC: koszt – 253 000 \$; QALY – 11,01 Soc: koszt – 185 000 \$; QALY – 10,57 Inkrement QALY: 0,46 Inkrement kosztów: 68 000 \$ ICUR = 157 000 \$/QALY

ACS – ostry zespół wieńcowy; ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym; CV – sercowo-naczyniowy; HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost Utility Ratio*); MI – zawał serca; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality-adjusted life year*); SoC – leczenie standardowe (ang. *standard of care*); UA – niestabilna dławica piersiowa.

## Aneks 3. Zestawienie parametrów

### Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CMA

Tab. 89. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – model CMA.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
<b>Konfiguracja modelu</b>			
Populacja	Pacjenci z HeFH: <ul style="list-style-type: none"> <li>• prewencja pierwotna, z poziomem LDL-C &gt;100 mg/dl</li> <li>• prewencja wtórna, z poziomem LDL-C &gt;100 mg/dl</li> </ul> Pacjenci z ASCVD: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z poziomem LDL-C &gt;100 mg/dl i MI, którzy wystąpił w ciągu ostatniego roku przed włączeniem do PL</li> </ul>	Nie	Zgodnie z zapisami wniosku wskazaniami, rozdział 1.3.1
Technologie opcjonalne	Inhibitory PCSK9: alirokumab i ewolokumab w przypadku wszystkich analizowanych subpopulacji pacjentów	Nie	Inhibitory PCSK9 są aktualnie refundowane w ramach PL B.101, rozdział 1.2.1
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ	Nie	Rozporządzenie MZ 2012, rozdział 1.4.1
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Horyzont czasowy analizy	Horyzont dożywności, różny dla testowanych subpopulacji pacjentów, tj. wynikający z wiejsiowego wieku analizowanej subpopulacji pacjentów, dobrany tak aby łącznie uzyskać 100 lat. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z HeFH:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ prewencja pierwotna: 50 lat</li> <li>○ prewencja wtórna: 43 lata</li> </ul> </li> <li>• Pacjenci z ASCVD: 36 lat</li> </ul>	Nie	Horyzont dożywności, rozdział 1.6
<b>Dane demograficzne pacjentów</b>			
Wiek [lata]		Nie	Dane demograficzne dla pacjentów włączonych do badań dla inkłisiranu (ORION-9/-10/-11), opracowane na podstawie danych z poziomu pacjenta, arkusz „PLD” w modelu CUA dostarczony przez wnioskodawcę, rozdział 1.3.1
Udział kobiet [%]		Nie	
Udział mężczyzn [%]		Nie	



Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
<b>Parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia</b>			
W ramach analizy klinicznej, wykazano, że porównywane substancje mają zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa, w związku z czym dla porównania inkłisiranu z alirokumab i ewolokumabem wykonano analizę minimalizacji kosztów, w której ze względu na porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji, nie analizowano danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, ponieważ nie różnicują one porównywanych technologii.			Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, rozdział 1.4.1
<b>Parametry kliniczne</b>			
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia	Roczne: 2,90% Z powodu braku skuteczności leczenia: 24,07%	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Prawdopodobieństwo przyjęte na podstawie danych raportowanych w badaniach dla inkłisiranu (ORION-1/-9/-10/-11), rozdział 2.3.1.3
Prawdopodobieństwo zgonu	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi na stronie WHO. Śmiertelność z przyczyn nie sercowo-naczyniowych oszacowano poprzez odjęcie od śmiertelności z przyczyn ogólnych (dane GUS z 2020 roku) śmiertelności z przyczyn CV.	Nie	Tablice trwania życia dla polskiej populacji oraz dane WHO, rozdział 2.3.1.1
Ryzyko zgonu	Pacjenci z HeFH (wszystkie subpopulacje pacjentów): <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon z przyczyn nie CV: 1</li> <li>• zgon z przyczyn CV: 1,74</li> </ul> Pacjenci z ASCVD (pacjenci z MI w ciągu 0-12 miesięcy): <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon z przyczyn nie CV: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1. rok po zdarzeniu: 5,25</li> <li>○ kolejne lata po zdarzeniu: 1,46</li> </ul> </li> <li>• zgon z przyczyn CV: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1. rok po zdarzeniu: 10,67</li> <li>○ kolejne lata po zdarzeniu: 2,41</li> </ul> </li> </ul>	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Dane opracowane na podstawie badań zidentyfikowanych w trakcie przeglądu bazy PubMed, tj. badanie Mundal 2017 i Humphries 2018 w przypadku pacjentów z HeFH oraz badanie Norgaard 2010 w przypadku pacjentów z ASCVD (pacjenci z MI), rozdział 2.3.1.2
<b>Wartości użyteczności (dane wykorzystane w analizie ilorazu kosztu i efektu, CUR)</b>			
Wartości użyteczności	Bazowe wartości użyteczności jak i mnożniki reprezentujące spadek wartości użyteczności wynikający z analizowanej subpopulacji pacjentów oszacowano na podstawie danych raportowanych w publikacji Golicki 2021 oraz danych raportowanych w badaniu Ara 2010. Mnożniki wynikające z wyjściowej charakterystyki analizowanej subpopulacji pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HeFH prewencja pierwotna: 1</li> <li>• HeFH prewencja wtórna: 0,868</li> <li>• Pacjenci z ASCVD (pacjenci z MI w ciągu 0-12 miesięcy): 0,715 dla 1. roku i 0,863 dla kolejnych lat</li> </ul>	Tak, testowane w scenariuszowej analizie	Dane z badania Golicki 2021 (polskie normy populacyjne jakości życia dla EQ-5D-5L) oraz dane z badania Ara 2010 i metodyka szacowania mnożników dla uwzględnionych zdarzeń na podstawie wniosku dla alirokumabu [NICE TA393], rozdział 2.4
<b>Zużycie zasobów i koszty</b>			
Dawkowanie inkłisiranu	284 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy. Uwzględniono inkłisiran stosowany w skojarzeniu z leczeniem standardowym, przy czym w CMA nie uwzględniono kosztów leczenia standardowego, ponieważ jest to parametr, który nie różnicuje porównywanych technologii.	Nie	Opracowane na podstawie dawkowania podanego w ChPL Leqvio, rozdział 2.5.1.1

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Koszt terapii inkłisiranem/koszt jednego podania	██████████	Nie	Ceny przekazane przez wnioskodawcę, rozdział 2.5.1.1
Dawkowanie alirokumabu	150 mg podawane co 2 tygodnie	Nie	Zapisy obowiązującego PL B.101., rozdział 2.5.1.2
Koszt terapii alirokumabem/koszt jednego podania	██████████	Nie	Dane z przetargów, co umożliwiło uwzględnienie rzeczywistych kosztów ponoszonych na zakup alirokumabu, rozdział 2.5.1.2
Dawkowanie ewolokumabu	140 mg podawane co 2 tygodnie	Nie	Zapisy obowiązującego PL B.101., rozdział 2.5.1.3
Koszt terapii ewolokumabem/koszt jednego podania	██████████	Nie	Dane z przetargów, co umożliwiło uwzględnienie rzeczywistych kosztów ponoszonych na zakup ewolokumabu, rozdział 2.5.1.3
Koszt podania leczenia	Inkłisiran: 108,16 PLN wszystkie podania Inhibitory PCSK9: 108,16 PLN koszt pierwszego podania, 0 PLN koszt kolejnych podań	Nie	Inkłisiran musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, natomiast inhibitory PCSK9 mogą być podawane samodzielnie przez pacjenta – dane z ChPL. Koszt z zarządzenia Prezesa NFZ Nr 162/2020/DGL, rozdział 2.5.3

ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; CMA – analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); CUR – analiza ilorazu kosztu i efektu (ang. *cost-utility ratio*); CV – sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); MI – zawał serca (ang. *myocardial infarction*); MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PCSK9 – konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny 9 (ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin 9*); PL – program lekowy; PLD – *patient-level data*.

## Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CUA

Tab. 90. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – model CUA.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
<b>Konfiguracja modelu</b>			
Populacja	<p><b>Pacjenci tolerujący statyny</b>                      Pacjenci z ASCVD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z poziomem LDL-C &gt;100 mg/dl i MI, który wystąpił w ciągu 1-2 lat</li> </ul> <p><b>Pacjenci nietolerujący statyny</b>                      Pacjenci z HeFH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>prewencja pierwotna, z poziomem LDL-C &gt;100 mg/dl</li> <li>prewencja wtórna, z poziomem LDL-C &gt;100 mg/dl</li> </ul> <p>Pacjenci z ASCVD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z poziomem LDL-C &gt;100 mg/dl i MI, który wystąpił w ciągu 0-2 lat</li> </ul>	Nie	Zgodnie z zapisami wnioskowanego wskazania, rozdział 1.3.2
Technologie opcjonalne	<p>Leczenie standardowe zdefiniowane jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci tolerujący statyny: intensywne leczenie statynami w maksymalnych dawkach stosowanych w skojarzeniu z ezetymibem</li> <li>pacjenci nietolerujący statyn: monoterapia ezetymibem</li> </ul>	Nie	W ramach wnioskowanego PL uwzględniono szerszą populację względem populacji uwzględnionej w aktualnym PL B.101, rozdział 1.2.2
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ i perspektywa wspólna	Nie	Rozporządzenie MZ 2012, rozdział 1.5.2
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Horyzont czasowy analizy	<p>Horyzont dożywności, różny dla testowanych subpopulacji pacjentów, tj. wynikający z wejściowego wieku analizowanej subpopulacji pacjentów, dobrany tak aby łącznie uzyskać 100 lat.</p> <p><b>Pacjenci tolerujący statyny</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z ASCVD: 36 lat</li> </ul> <p><b>Pacjenci nietolerujący statyn</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z HeFH:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>prewencja pierwotna: 42 lat</li> <li>prewencja wtórna: 43 lata</li> </ul> </li> <li>Pacjenci z ASCVD: 32 lat</li> </ul>	Nie	Horyzont dożywności, rozdział 1.6
<b>Dane demograficzne pacjentów</b>			
Wiek [lata]		Nie	
Udział kobiet [%]		Nie	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
			Dane demograficzne dla pacjentów włączonych do badań dla inkłisiranu (ORION-9/-10/-11), opracowane na podstawie danych z poziomu pacjenta, arkusz „PLD” w modelu CUA dostarczony przez wnioskodawcę, rozdział 1.3.2
Udział mężczyzn [%]		Nie	
Odsetek pacjentów z cukrzycą [%]		Nie	
Średni wyjściowy poziom LDL-C [mg/dl]		Nie	
<b>Parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia</b>			
Procentowa zmiana poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej	<b>Inkłisiran</b> Pacjenci tolerujący statyny <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z ASCVD: -55,27%</li> </ul> Pacjenci nietolerujący statyn <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z HeFH: -50,50%</li> <li>• Pacjenci z ASCVD: -48,58%</li> </ul> <b>Leczenie standardowe: 0%</b>	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości i w PSA	Wyniki z badań dla inkłisiranu, rozdział 2.3.2.3
Bezpieczeństwo leczenia	W badaniach ORION, AEs były zrównoważone między ocenianymi ramionami leczenia. TEAE w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej po leczeniu inkłisiranem niż po leczeniu placebo. Jednak wszystkie TEAE w miejscu wstrzyknięcia były zlokalizowane, przeważnie łagodne lub sporadycznie umiarkowane, przejściowe i ustępowały bez następstw, w związku z czym w modelu CUA nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych.	Nie	Porównywalny profil bezpieczeństwa inkłisiranu do leczenia standardowego, rozdział 2.3.2.4
<b>Parametry kliniczne</b>			
Ryzyko wystąpienia zdarzeń CV	Ryzyko opracowano na podstawie danych z bazy CPRD oraz w przypadku pacjentów z HeFH (prewencja wtórna) na podstawie badania Mohrschladt 2004.	Tak, testowane w PSA	Ze względu na niezidentyfikowanie adekwatnych danych dla polskiej populacji, w ramach niniejszej analizy, za autorami modelu przyjęto dane oszacowane dla populacji z Wielkiej Brytanii, rozdział 2.3.2.1

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Zależność między redukcją poziomu LDL-C a redukcją ryzyka występowania zdarzeń CV	Wpływ redukcji poziomu LDL-C o 1 mmol/l na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (RR): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rewaskularyzacja: 0,75</li> <li>• MI: 0,73</li> <li>• IS: 0,79</li> <li>• Zgon z przyczyn CV: 0,84</li> </ul>	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości i w PSA	Zależność między redukcją poziomu LDL-C a redukcją ryzyka występowania zdarzeń CV, przyjęto w oparciu o dane raportowane dla statyn – wyniki metaanalizy <i>Cholesterol Treatment Trialists (CTT)</i> , rozdział 2.3.2.2
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia	Roczne: 2,90% Z powodu braku skuteczności leczenia: 24,07%	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Prawdopodobieństwo przyjęte na podstawie danych raportowanych w badaniach dla inkłisiranu (ORION-1/-9/-10/-11), rozdział 2.3.2.6
Prawdopodobieństwo zgonu	Śmiertelność z przyczyn nie sercowo-naczyniowych oszacowano poprzez odjęcie od śmiertelności z przyczyn ogólnych (dane GUS z 2020 roku) śmiertelności z przyczyn CV. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych uwzględniono w obrębie danych dotyczących ryzyka wystąpienia zdarzeń CV (w tym ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych).	Nie	Tablice trwania życia dla polskiej populacji, dane WHO, dane z bazy CPRD, rozdział 2.3.2.5
Ryzyko zgonu z przyczyn nie CV	<b>Stan wejściowy:</b> Pacjenci z HeFH (wszystkie subpopulacje): 1 Pacjenci z ASCVD (ACS 0-1): 5,25 Pacjenci z ASCVD (ACS 1-2): 1,46 <b>Rewaskularyzacja:</b> Pacjenci z HeFH (wszystkie subpopulacje): 1 Pacjenci z ASCVD: 1,46 <b>UA i MI (wszystkie populacje):</b> 0-1 rok: 5,25 1-2 rok: 1,46 2+ rok: 1,46 <b>Udar (wszystkie populacje):</b> 0-1 rok: 6,99 1-2 rok: 1,95 2+ rok: 1,95	Tak, testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości	Dane opracowane na podstawie badań zidentyfikowanych w trakcie przeglądu bazy PubMed, tj. badanie Mundal 2017 i Humphries 2018 w przypadku pacjentów z HeFH oraz badanie Norgaard 2010 w przypadku pacjentów z ASCVD (pacjenci z MI) oraz dane z publikacji Chwojnicky 2016 w przypadku pacjentów z udarem, rozdział 2.3.2.5
<b>Wartości użyteczności</b>			
Wartości użyteczności	Bazowe wartości użyteczności jak i mnożniki reprezentujące spadek wartości użyteczności wynikający z analizowanej subpopulacji pacjentów oszacowano na podstawie danych raportowanych w publikacji Golicki 2021 oraz danych raportowanych w badaniu Ara 2010. Mnożniki dla zdarzeń CV <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rewaskularyzacja: 1</li> <li>• UA: 0,715 dla 1. roku i 0,901 dla kolejnych lat</li> <li>• NF-MI: 0,715 dla 1. roku i 0,863 dla kolejnych lat</li> <li>• NF-Udar: 0,728 dla 1. roku i 0,777 dla kolejnych lat</li> </ul> Mnożniki wynikające z wyjściowej charakterystyki analizowanej subpopulacji pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HeFH prewencja pierwotna: 1</li> <li>• HeFH prewencja wtórna: 0,868</li> </ul>	Tak, testowane w scenariuszowej analizie i PSA	Dane z badania Golicki 2021 (polskie normy populacyjne jakości życia dla EQ-5D-5L) oraz dane z badania Ara 2010 i metodyka szacowania mnożników dla uwzględnionych zdarzeń na podstawie wniosku dla alirokumabu [NICE TA393], rozdział 2.4

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z ASCVD (pacjenci z MI w ciągu 0-2 miesięcy): 0,715 dla ACS 0-1 i 0,863 dla ACS 1-2</li> </ul>		
<b>Zużycie zasobów i koszty</b>			
Dawkowanie inkłisiranu	284 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy. Uwzględniono inkłisiran stosowany w skojarzeniu z leczeniem standardowym (z ezetymibem w przypadku populacji nietolerującej statyn i ze statynami + ezetymibem w przypadku populacji tolerującej statyn).	Nie	Opracowane na podstawie dawkowania podanego w ChPL Leqvio, rozdział 2.5.1.1
Koszt terapii inkłisiranem/koszt jednego podania	[REDAKOWANE]	Nie	Ceny przekazane przez wnioskodawcę, rozdział 2.5.1.1
Koszt leczenia standardowego [roczny koszt]	<b>Pacjenci tolerujący statyny (statyny + ezetymib)</b> Perspektywa NFZ: 238,85 PLN Perspektywa wspólna: 404,73 PLN <b>Pacjenci nietolerujący statyn (ezetymib)</b> Perspektywa NFZ: 146,63 PLN Perspektywa wspólna: 235,94 PLN	Nie	Dane z aktualnego Obwieszczenia MZ oraz dane sprzedażowe NFZ, rozdział 2.5.2
Koszt podania leczenia	Inkłisiran: 108,16 PLN wszystkie podania Leczenie standardowe: 0 PLN	Nie	Inkłisiran musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, substancje uwzględnione w zakresie leczenia standardowego podawane są doustnie. Koszt z zarządzenia Prezesa NFZ Nr 162/2020/DGL, rozdział 2.5.3
Koszt monitorowania leczenia/rok	100 PLN, taki sam zarówno w przypadku pacjentów leczonych w ramach PL, jak i pacjentów stosujących samo leczenie standardowe poza programem lekowym	Nie	Koszt z zarządzenia Prezesa NFZ Nr 162/2020/DGL, rozdział 2.5.4
Koszt leczenia zdarzeń CV	<b>MI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>MI koszt leczenia zdarzenia: 12 344 PLN</li> <li>MI koszt leczenia 1-go roku: 5 533 PLN</li> <li>MI koszt leczenia kolejnych lat: 5 111 PLN</li> </ul> <b>Udar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Udar koszt leczenia zdarzenia: 7 872 PLN</li> <li>Udar koszt leczenia 1-go roku: 29 862 PLN</li> <li>Udar koszt leczenia kolejnych lat: 11 682 PLN</li> </ul> <b>UA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>UA koszt leczenia zdarzenia: 12 344 PLN</li> <li>UA koszt leczenia 1-go roku: 5 533 PLN</li> <li>UA koszt leczenia kolejnych lat: 5 111 PLN</li> </ul> <b>Rewaskularyzacja: 22 719 PLN</b> <b>Zgon z przyczyn CV: 8 907 PLN</b>	Tak, testowane w scenariuszowej analizie i PSA	Opracowano na podstawie danych z publikacji De Smedt 2018 i De Smedt 2012 oraz danych ze statystyk JGP, rozdział 2.5.5

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
----------	--------------------------------	---	---------------

ACS – ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; CUA – analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*); CV – sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); HeFH – heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*); IS – udar niedokrwienny mózgu (ang. *ischemic stroke*); LDL-C – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); MI – zawał serca (ang. *myocardial infarction*); MZ – Minister Zdrowia; NF – niezakończony zgonem (ang. *non-fatal*); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PL – program lekowy; PLD – *patient-level data*; PSA – probabilistyczna analiza wrażliwości; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*); UA – niestabilna dławica piersiowa (ang. *unstable angina*).

## Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

### Pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CMA

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel.

Wykorzystany w analizie model umożliwia oszacowanie kosztów terapii inkisiranem względem kosztów terapii inhibitorami PCSK9 (alirokumab i ewolokumab), aktualnie refundowanymi w ramach programu lekowego B.101.

Model zawiera arkusze podzielone na 4 główne grupy:

- arkusze wprowadzające oznaczone kolorem białym:
  - „Start” – arkusz startowy;
  - „Wprowadzenie” – arkusz zawierający skrócony opis modelu, informacje na temat kodowania kolorów komórek tj. informacje, które komórki są modyfikowalne oraz informacje odnośnie do sposobu nawigacji po całym modelu;
- arkusze wynikowe oznaczone kolorem granatowym:
  - „Analiza podstawowa” – wyniki analizy podstawowej;
  - „Analiza scenariuszy” – wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości;
- arkusze z wartościami parametrów wejściowych uwzględnionych w modelu oznaczone kolorem niebieskim:
  - „Ustawienia” – arkusz, w którym definiuje się podstawowe ustawienia analizy;
  - „Parametry” – podsumowanie wszystkich parametrów wejściowych uwzględnionych w modelu, w niniejszym arkuszu można wprowadzać własne wartości dla poszczególnych parametrów;
  - „Parametry kliniczne”, „Ryzyko zgonu”, „Tablica śmiertelności”, „Zgon z przyczyn CV” – oszacowanie parametrów klinicznych, tj. wiek pacjentów, odsetek kobiet/mężczyzn, prawdopodobieństwo zgonu, zwiększone ryzyko zgonu w danej subpopulacji pacjentów, odsetek pacjentów przerywających leczenie;
  - „Dane kosztowe” – oszacowanie kosztów związanych z kosztem analizowanych substancji czynnych oraz kosztem podania leczenia;
  - „Użyteczności” – podsumowanie wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu;



- arkusze obliczeniowe modelu oznaczone kolorem szarym:
  - "Inklisiran", "Alirokumab", "Ewolokumab" – arkusze stanowiące główną część modelowania (tzw. „engine”).

W modelu uwzględniono również arkusz „Referencje”, w którym podsumowano publikacje, które wykorzystano w celu oszacowania parametrów wejściowych modelu oraz arkusz „Mechanizm”, w którym zdefiniowano listy rozwijane.

Ponadto model zawiera makra pozwalające na wygodne przechodzenie między arkuszami wynikowymi, a startem modelu. Przyciski pozwalające na uruchamianie makr służących do wygodnego przechodzenia między arkuszami umieszczono w pasku na górze poszczególnych arkuszy.

Oprócz makr umożliwiających przechodzenie między poszczególnymi arkuszami, w modelu uwzględniono również makro do generowania wyników scenariuszowej analizy wrażliwości.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości (oznaczony literami „SA”) umieszczono w arkuszu „Analiza scenariuszy”. Kluczowymi arkuszami, na których działa to makro są arkusze: „Parametry” oraz „Mechanizm” – dostawianie lub usuwanie wierszy albo kolumn w tym arkuszu uniemożliwi działanie makra. Czas takiej analizy to kilka minut.

Analizę wrażliwości można także przeprowadzić dla dowolnego scenariusza indywidualnie, zmieniając parametry w arkuszu „Parametry”.

## **Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL – model CUA**

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez wnioskodawcę. W modelu możliwe jest porównanie inklisiranu względem leczenia standardowego (SoC, ang. *standard of care*), alirokumabu + SoC, ewolokumabu + SoC oraz ezetymibu + SoC. Porównanie inklisiranu względem alirokumabu i ewolokumabu, uwzględniono w ramach analizy minimalizacji kosztów. Natomiast ezetymib + SoC jest komparatorem, który powinien być uwzględniony jedynie w populacji pacjentów niestosujących wcześniej terapii ezetymibem (w zakresie danych dotyczących skuteczności ezetymibu + SoC, autorzy modelu uwzględnili badania, do których włączano pacjentów naiwnych na leczenie ezetymibem). Zgodnie z zapisami wnioskowanego PL, wnioskowaną populację stanowią pacjenci nieskutecznie leczeni statynami + ezetymibem (w przypadku pacjentów tolerujących statyny) lub pacjenci leczeni samym ezetymibem (w przypadku pacjentów nietolerujących statyn, w związku z czym komparator ezetymib + SoC uwzględniony w modelu CUA, w warunkach polskich nie stanowi technologii opcjonalnej dla inklisiranu. W ramach modelu CUA uwzględniono jedynie porównanie inklisiranu względem samego leczenia standardowego (SoC).

Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Wszystkie składowe koszty wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu „Dane wejściowe – Polska”.

W celu wygenerowania wyników dla populacji pacjentów nietolerującej statyn, w arkuszu „Key results”, należy odznaczyć pole w komórce D22. W przypadku dokonania jakichkolwiek zmian w modelu, tj. zmiany perspektywy, zmiany analizowanej populacji czy też zmiany wariantu ceny dla inkisiranu, należy zmienić wartości domyślne uwzględnione w modelu, tj. należy uruchomić przycisk „Click to apply defaults values to the model”, umieszczony w arkuszu „Key results”.

Model zawiera arkusze podzielone na 5 głównych grupy:

- arkusze zawierające podstawowe dane oznaczone kolorem żółtym:
  - „Key results” – arkusz, w którym definiowane są podstawowe parametry modelu tj. horyzont czasowy, stopy dyskontowania, charakterystyka pacjentów, analizowane technologie opcjonalne, źródła z zakresu skuteczności oraz uwzględnione są wyniki analizy;
  - „Model design”, „User guide” – arkusz zawierający skrócony opis modelu, informacje na temat kodowania kolorów komórek tj. informacje, które komórki są modyfikowalne oraz informacje odnośnie do sposobu nawigacji po całym modelu;
- arkusze z wartościami parametrów wejściowych uwzględnionych w modelu oznaczone kolorem pomarańczowym:
  - „Clinical data”, „Population data”, „Risk data” – arkusze, w którym uwzględniono dane z zakresu skuteczności leczenia (wartości dla procentowej zmiany poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej) oraz pozostałe parametry kliniczne, tj. ryzyko wystąpienia zdarzeń CV, dane z zakresu wpływu obniżenia poziomu LDL-C na ryzyko wystąpienia zdarzeń CV, dane dotyczące sposobu przypisywania ryzyka do modelowanych stanów zdrowia, dane z zakresu śmiertelności oraz podwyższonego ryzyka zgonu w analizowanych populacjach, dane z zakresu prawdopodobieństwa przerwania leczenia oraz dane z zakresu analizy bezpieczeństwa, tj. uwzględnionych zdarzeń niepożądanych;
  - „Cost data” i „Cost data - SoC” – arkusze podsumowujące dane kosztowe dla wszystkich analizowanych kategorii;
  - „HRQL data” – arkusz zawierający dane z zakresu wartości użyteczności uwzględnionych w modelu;
  - „Dane wejściowe – Polska” – kalkulacja danych kosztowych ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej w Polsce;
  - „Dane NFZ” – podsumowanie danych sprzedażowych NFZ;
  - „Średni kurs euro, inflacja” – arkusz zawierający parametry wykorzystane w celu oszacowania kosztów ponoszonych na leczenie zdarzeń CV;
- arkusze wynikowe (oznaczone kolorem fioletowym):
  - „Individual population results”, „ASCVD population results”, „Incremental results” – arkusze wynikowe, w których podsumowano wyniki dla wszystkich

populacji uwzględnionych w modelu CUA oraz dla wszystkich technologii opcjonalnych uwzględnionych w modelu;

- „Sensitivity analysis” – arkusz wyników, podsumowujący wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości oraz scenariuszowej analizy wrażliwości;
- „Ważone wyniki dla HeFH”, „Ważone wyniki dla ASCVD” – arkusze umożliwiające wygenerowanie wyników dla wszystkich uwzględnionych subpopulacji z HeFH łącznie oraz dla wszystkich uwzględnionych subpopulacji z ASCVD łącznie;
- arkusze obliczeniowe oznaczone kolorem czarnym:
  - „Engine\_SoC”, „Engine\_Inc”, „Engine\_Ali”, „Engine\_Evo”, „Engine\_Eze” – główne obliczenia dla wszystkich ramion leczenia uwzględnionych w modelu CUA;
  - „Time-dependent inputs” – główne obliczenia dla ramienia chemioterapii na podstawie wyników pochodzących z badań ALUR i ASCEND-5.
- arkusze pomocnicze oznaczone kolorem białym:
  - „Control” – podsumowanie wszystkich parametrów wejściowych uwzględnionych w modelu;
  - „PLD” – arkusz zawierający dane z poziomu pacjentów ze wszystkich badań dla inkisiranu (ORION-9/-10/-11);
  - „Cell links” – arkusz zawierający definicje list rozwijanych uwzględnionych w modelu;
  - „NMA results” – arkusz z wynikami z zakresu skuteczności;
  - „CODA” – arkusz, w którym zawarto listę 10 000 danych z zakresu średniej zmiany poziomu LDL-C wygenerowanych za pomocą rozkładów *a posteriori* (rozkłady parametrów po uwzględnieniu zaobserwowanych danych) dla subpopulacji z HeFH i z ASCVD;
  - „CEAC” – arkusz pomocniczy, w którym generowana jest krzywa akceptowalności;
  - „Matrices” – arkusz, w którym podsumowano macierze przejść.

W modelu uwzględniono 2 rodzaje analiz wrażliwości: analizę probabilistyczną uruchamianą w arkuszu „Sensitivity analysis”, oraz scenariuszową analizę wrażliwości, również uruchamianą w arkuszu „Sensitivity analysis”. Wszystkie powyżej wymienione typy analiz wrażliwości, obsługiwane są za pomocą makr.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości [oznaczony literami *Click to run probabilistic sensitivity analysis (individual population)*] umieszczono w arkuszu „Sensitivity analysis”. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA, w komórce C37 w arkuszu „Sensitivity analysis”, należy podać liczbę iteracji (domyślnie w tej komórce wprowadzana

jest wartość 1000). Czas takiej analizy to kilkadziesiąt minut. W trakcie trwania analizy na pasku stanu wyświetlany jest aktualny numer iteracji PSA.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości (oznaczony literami *Click to run scenario analysis*) umieszczono w arkuszu „Sensitivity analysis”. Czas takiej analizy to kilka minut. Scenariusze definiuje się a w arkuszu „Control”.

# Aneks 5. Przegląd prac pod kątem danych z zakresu ryzyka zgonu w analizowanych subpopulacjach pacjentów

## Metodyka przeglądu

Przełędem objęto bazę Medline (poprzez PubMed). Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- prace w których raportowano dane dotyczące zwiększonego/takiego samego ryzyka zgonu w analizowanych subpopulacjach pacjentów względem populacji ogólnej;
- prace w których raportowano dane z zakresu zwiększonego/takiego samego ryzyka zgonu w przypadku zgonu z przyczyn nie CV (w przypadku braku danych dla zgonu z przyczyn nie CV uwzględniono wartości raportowane dla zgonu z przyczyn ogólnych) oraz zgonu z przyczyn CV – poszukiwano prac w których raportowano oba te parametry;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 91 i Tab. 92. Zastosowano oddzielną strategię dla badań dotyczących podwyższonego ryzyka zgonu w populacji pacjentów po zawale serca oraz dla badań dotyczących podwyższonego ryzyka zgonu w populacji pacjentów z hipercholesterolemią.

**Tab. 91. Strategia wyszukiwania badań dotyczących podwyższonego ryzyka zgonu w populacji pacjentów po zawale serca (dane dla pacjentów z Polski), 06.07.2021.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Myocardial Infarction"[Mesh]	181 145
#2	Myocardial Infarction*[Text Word]	257 305
#3	Cardiovascular Stroke*[Text Word]	50
#4	Myocardial Infarct*[Text Word]	258 941
#5	Heart Attack*[Text Word]	5 904
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	267 355
#7	"Mortality"[Mesh]	402 309
#8	Mortalit*[Text Word]	1 242 455
#9	Case Fatality Rate*[Text Word]	7 706
#10	Crude Death Rate*[Text Word]	534
#11	Crude Mortality Rate*[Text Word]	1 262
#12	Death Rate*[Text Word]	23 480
#13	Mortality Rate*[Text Word]	148 467

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#14	Excess Mortality*[Text Word]	6 052
#15	Mortality Decline*[Text Word]	1 573
#16	Age-Specific Death Rate*[Text Word]	572
#17	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	1 373 972
#18	Poland[Text Word]	59 703
#19	#6 AND #17 AND #18	364

**Tab. 92. Strategia wyszukiwania badań dotyczących podwyższonego ryzyka zgonu w populacji pacjentów z hipercholesterolemią (dane dla pacjentów z Polski), 06.07.2021.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Hypercholesterolemia"[Mesh]	26 278
#2	Hypercholesterolemia*[Text Word]	43 132
#3	High Cholesterol Level*[Text Word]	733
#4	Elevated Cholesterol*[Text Word]	1 280
#5	Hypercholesteremia*[Text Word]	1 265
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	44 621
#7	"Mortality"[Mesh]	402 309
#8	Mortalit*[Text Word]	1 242 455
#9	Case Fatality Rate*[Text Word]	7 706
#10	Crude Death Rate*[Text Word]	534
#11	Crude Mortality Rate*[Text Word]	1 262
#12	Death Rate*[Text Word]	23 480
#13	Mortality Rate*[Text Word]	148 467
#14	Excess Mortality*[Text Word]	6 052
#15	Mortality Decline*[Text Word]	1 573
#16	Age-Specific Death Rate*[Text Word]	572
#17	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	1 373 972
#18	Poland[Text Word]	59 703
#19	#6 AND #17 AND #18	28

W kolejnym kroku, ze względu na niezidentyfikowanie adekwatnych danych dla polskich pacjentów, poszukiwano danych raportowanych w populacyjnych rejestrach, obejmujących pacjentów z Europy. W pierwszym kroku, wyszukiwanie ograniczono dla prac opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat. W przypadku zawału serca, ze względu na niezidentyfikowanie żadnej pracy (w której raportowano poszukiwane parametry) opublikowanej w ciągu ostatnich 5 lat, wyszukiwanie rozszerzono o kolejne 5 lat, tj. poszukiwano badań, które zostały opublikowane od 2010 roku wzyż.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 93 i Tab. 94. Podobnie jak w przypadku danych dla pacjentów z Polski, zastosowano oddzielną strategię dla badań dotyczących podwyższonego ryzyka zgonu w populacji pacjentów po zawale serca oraz dla badań dotyczących podwyższonego ryzyka zgonu w populacji pacjentów z hipercholesterolemią.

**Tab. 93. Strategia wyszukiwania badań dotyczących podwyższonego ryzyka zgonu w populacji pacjentów po zawale serca (dane dla pacjentów z Europy), 06.07.2021.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Myocardial Infarction"[Mesh]	181 145
#2	Myocardial Infarction*[Text Word]	257 305
#3	Cardiovascular Stroke*[Text Word]	50
#4	Myocardial Infarct*[Text Word]	258 941
#5	Heart Attack*[Text Word]	5 904
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	267 355
#7	"Mortality"[Mesh]	402 309
#8	Mortalit*[Text Word]	1 242 455
#9	Case Fatality Rate*[Text Word]	7 706
#10	Crude Death Rate*[Text Word]	534
#11	Crude Mortality Rate*[Text Word]	1 262
#12	Death Rate*[Text Word]	23 480
#13	Mortality Rate*[Text Word]	148 467
#14	Excess Mortality*[Text Word]	6 052
#15	Mortality Decline*[Text Word]	1 573
#16	Age-Specific Death Rate*[Text Word]	572
#17	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	1 373 972
#18	"Europe"[Mesh]	1 476 241
#19	Europe[Text Word]	196 440
#20	#18 OR #19	1 511 829
#21	"Registries"[Mesh]	104 938
#22	Registr*[Text Word]	317 057
#23	#21 OR #22	322 899
#24	"Population"[Mesh]	131 234
#25	Population*[Text Word]	2 056 661
#26	#24 OR #25	2 056 661
#27	#6 AND #17 AND #20 AND #23 AND #26	822
#28	#27 Filters: from 2010 - 3000/12/12	575

**Tab. 94. Strategia wyszukiwania badań dotyczących podwyższonego ryzyka zgonu w populacji pacjentów z hipercholesterolemią (dane dla pacjentów z Europy), 06.07.2021.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Hypercholesterolemia"[Mesh]	26 278
#2	Hypercholesterolemia*[Text Word]	43 132
#3	High Cholesterol Level*[Text Word]	733
#4	Elevated Cholesterol*[Text Word]	1 280
#5	Hypercholesteremia*[Text Word]	1 265
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	44 621
#7	"Mortality"[Mesh]	402 309
#8	Mortalit*[Text Word]	1 242 455
#9	Case Fatality Rate*[Text Word]	7 706
#10	Crude Death Rate*[Text Word]	534
#11	Crude Mortality Rate*[Text Word]	1 262
#12	Death Rate*[Text Word]	23 480
#13	Mortality Rate*[Text Word]	148 467
#14	Excess Mortality*[Text Word]	6 052
#15	Mortality Decline*[Text Word]	1 573
#16	Age-Specific Death Rate*[Text Word]	572
#17	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	1 373 972
#18	"Europe"[Mesh]	1 476 241
#19	Europe[Text Word]	196 440
#20	#18 OR #19	1 511 829
#21	"Registries"[Mesh]	104 938
#22	Registr*[Text Word]	317 057
#23	#21 OR #22	322 899
#24	"Population"[Mesh]	131 234
#25	Population*[Text Word]	2 056 661
#26	#24 OR #25	2 056 661
#27	#6 AND #17 AND #20 AND #23 AND #26	41
#28	#27 Filters: in the last 5 years	12

## Wyniki przeglądu

W przypadku danych dla polskich pacjentów, w toku przeszukiwań baz danych 392 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania, następnie 19 prac przejrano po pełnych tekstach. Żadna z prac nie spełniła wszystkich kryteriów włączenia przyjętych w ramach niniejszej analizy. W przypadku danych dla pacjentów z Europy, 587 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania, następnie 28 prac przejrano po pełnych tekstach. 3 prace spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy, jedna dotyczyła ryzyka zgonu



w populacji pacjentów po zawale serca oraz dwie dotyczyły ryzyka zgonu z populacji pacjentów z HeFH – patrz Tab. 95.

**Tab. 95. Prace włączone do analizy.**

Kod badania	Publikacja
Pacjenci z hipercholesterolemią	
Humphries 2018	Humphries SE, Cooper JA, Seed M, Capps N, Durrington PN, Jones B, McDowell IFW, Soran H, Neil HAW; Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group. Coronary heart disease mortality in treated familial hypercholesterolaemia: Update of the UK Simon Broome FH register. <i>Atherosclerosis</i> . 2018 Jul;274:41-46.
Mundal 2017	Mundal L, Igland J, Ose L, Holven KB, Veierød MB, Leren TP, Retterstøl K. Cardiovascular disease mortality in patients with genetically verified familial hypercholesterolemia in Norway during 1992-2013. <i>Eur J Prev Cardiol</i> . 2017 Jan;24(2):137-144.
Pacjenci po zawale serca	
Norgaard 2010	Norgaard ML, Andersen SS, Schramm TK, Folke F, Jørgensen CH, Hansen ML, Andersson C, Bretler DM, Vaag A, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Changes in short- and long-term cardiovascular risk of incident diabetes and incident myocardial infarction--a nationwide study. <i>Diabetologia</i> . 2010 Aug;53(8):1612-9.

W Tab. 96 i Tab. 97 zestawiono prace wykluczone z przeglądu, odpowiednio z przeglądu badań dotyczących polskiej populacji oraz z przeglądu badań dotyczących europejskiej populacji. Jako przyczyny wykluczenia uwzględniono: brak poszukiwanych danych, raportowanie danych w sposób uniemożliwiający ich wykorzystanie w analizowanych modelach ekonomicznych, bądź raportowanie danych tylko dla jednego z poszukiwanych parametrów, tj. tylko dla śmiertelności z przyczyn ogólnych (nie-CV) lub tylko dla śmiertelności z przyczyn CV.

**Tab. 96. Prace wykluczone z przeglądu (dane dla pacjentów z Polski).**

Kod badania	Publikacja
Pacjenci z hipercholesterolemią	
Dyrbuś 2019	Dyrbuś K, Gašior M, Desperak P, Osadnik T, Nowak J, Banach M. The prevalence and management of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in the Polish tertiary centre: Results from the TERCET registry with 19,781 individuals. <i>Atherosclerosis</i> . 2019 Sep;288:33-41.
Hennig 2020	Hennig M, Brandt-Varma A, Wołoszyn-Durkiewicz A, Bautembach-Minkowska J, Buraczewska M, Świętoń D, Mickiewicz A, Rynkiewicz A, Gruchała M, Limon J, Wasąg B, Chmara M, Walczak M, Myśliwiec M. Monitoring the Effects of Hypolipidemic Treatment in Children with Familial Hypercholesterolemia in Poland. <i>Life (Basel)</i> . 2020 Nov 4;10(11):270.
Mickiewicz 2016	Mickiewicz A, Chmara M, Futema M, Fijałkowski M, Chlebus K, Galaska R, Bandurski T, Pajkowski M, Zuk M, Wasąg B, Limon J, Rynkiewicz A, Gruchała M. Efficacy of clinical diagnostic criteria for familial hypercholesterolemia genetic testing in Poland. <i>Atherosclerosis</i> . 2016 Jun;249:52-8.

Kod badania	Publikacja
Myśliwiec 2014	Myśliwiec M, Walczak M, Matecka-Tendera E, Dobrzańska A, Cybulska B, Filipiak K, Mazur A, Jarosz-Chobot P, Szadkowska A, Rynkiewicz A, Chybicka A, Socha P, Brandt A, Bautembach-Minkowska J, Zdrojewski T, Limon J, Gidding SS, Banach M. Management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Position paper of the Polish Lipid Expert Forum. <i>J Clin Lipidol.</i> 2014 Mar-Apr;8(2):173-80.
Rywik 1999	Rywik SL, Manolio TA, Pajak A, Piotrowski W, Davis CE, Broda GB, Kawalec E. Association of lipids and lipoprotein level with total mortality and mortality caused by cardiovascular and cancer diseases (Poland and United States collaborative study on cardiovascular epidemiology). <i>Am J Cardiol.</i> 1999 Sep 1;84(5):540-8.
<b>Pacjenci po zawale serca</b>	
Choręza 2020	Choręza P, Filipecki A, Kowalska M, Owczarek A. Mortality due to acute myocardial infarction in the Silesian Voivodeship (Poland) in 2009-2014. <i>Int J Occup Med Environ Health.</i> 2020 Dec 17:128436.
Chwojnicki 2016	Chwojnicki K, Wierucki Ł, Zagożdżon P, Wojtyniak B, Nyka WM, Zdrojewski T. Long-term mortality after stroke is higher than after myocardial infarction. <i>Neurol Sci.</i> 2016 Jun;37(6):891-8.
Gierlotka 2015	Gierlotka M, Zdrojewski T, Wojtyniak B, Poloński L, Stokwiszewski J, Gašior M, Kozierekiewicz A, Kalarus Z, Wierucki Ł, Chlebus K, Zembala M, Wysocki M, Opolski G. Incidence, treatment, in-hospital mortality and one-year outcomes of acute myocardial infarction in Poland in 2009-2012--nationwide AMI-PL database. <i>Kardiol Pol.</i> 2015;73(3):142-58.
Grabowski 2018	Grabowski M, Filipiak KJ, Opolski G, Głowczyńska R, Gawalko M, Balsam P, Cacko A, Huczek Z, Karpiński G, Kowalik R, Majstrak F, Kochman J. Long-term prognosis following acute coronary syndromes: a prospective observational study of an unselected group treated in the 24/7 cardiac catheterisation laboratory at a university hospital. <i>Kardiol Pol.</i> 2018;76(4):755-763.
Kämpfer 2017	Kämpfer J, Yagensky A, Zdrojewski T, Windecker S, Meier B, Pavelko M, Sichkaruk I, Kasprzyk P, Gruchala M, Giacomini M, Räber L, Saner H. Long-term outcomes after acute myocardial infarction in countries with different socioeconomic environments: an international prospective cohort study. <i>BMJ Open.</i> 2017 Aug 11;7(8):e012715.
Parma 2019	Parma Z, Young R, Roleder T, Marona M, Ford I, Tendera M, Steg PG, Stępińska J. Management strategies and 5-year outcomes in Polish patients with stable coronary artery disease versus other European countries: data from the CLARIFY registry. <i>Pol Arch Intern Med.</i> 2019 Apr 5;129(5):327-334.
Polańska-Skrzypczyk 2019	Polańska-Skrzypczyk M, Karcz M, Rużyłto W, Witkowski A. Bedside prediction of 9-year mortality after ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. <i>Kardiol Pol.</i> 2019 Aug 23;77(7-8):703-709.
Rosamond 1999	Rosamond W, Broda G, Kawalec E, Rywik S, Pajak A, Cooper L, Chambless L. Comparison of medical care and survival of hospitalized patients with acute myocardial infarction in Poland and the United States. <i>Am J Cardiol.</i> 1999 Apr 15;83(8):1180-5.
Rywik 1988	Rywik S, Kupść W, Wagrowska H, Kulesza W, Broda G, Polakowska M. Mortality, morbidity and case fatality from myocardial infarction and the cardiovascular risk profile in the Warsaw population. <i>Acta Med Scand Suppl.</i> 1988;728:95-105.

Kod badania	Publikacja
Wita 2019	Wita K, Kulach A, Wita M, Wybraniec MT, Wilkosz K, Polak M, Matla M, Maciejewski Ł, Fluder J, Kalańska-Lukasik B, Skowerski T, Gomułka S, Szydło K. Managed Care after Acute Myocardial Infarction (KOS-zawat) reduces major adverse cardiovascular events by 45% in 3-month follow-up - single-center results of Poland's National Health Fund program of comprehensive post-myocardial infarction care. Arch Med Sci. 2019 Jun 6;16(3):551-558.
Wita 2020	Wita K, Kulach A, Sikora J, Fluder J, Nowalany-Kozielska E, Milewski K, Pączek P, Sobocik H, Olender J, Szela L, Kalarus Z, Buszman P, Jankowski P, Gąsior M. Managed Care after Acute Myocardial Infarction (MC-AMI) Reduces Total Mortality in 12-Month Follow-Up-Results from a Poland's National Health Fund Program of Comprehensive Post-MI Care-A Population-Wide Analysis. J Clin Med. 2020 Sep 30;9(10):3178.
Wojtyniak 2020	Wojtyniak B, Gierlotka M, Opolski G, Rabczenko D, Ozierański K, Gąsior M, Chlebus K, Wierucki Ł, Rutkowski D, Dzielak D, Polonowski L, Zdrojewski T. Observed and relative survival and 5-year outcomes of patients discharged after acute myocardial infarction: the nationwide AMI-PL database. Kardiol Pol. 2020 Oct 23;78(10):990-998.
Zandecki 2017	Zandecki L, Sadowski M, Janion M, Gierlotka M, Gąsior M, Polonowski L. Trends in sex differences in clinical characteristics, treatment strategies, and mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction in Poland from 2005 to 2011. Coron Artery Dis. 2017 Aug;28(5):417-425.
Zandecki 2020	Zandecki L, Janion M, Sadowski M, Kurzawski J, Polonowski L, Gierlotka M, Gąsior M. Associations of changes in patient characteristics and management with decrease in mortality rates of men and women with ST-elevation myocardial infarction - a propensity score-matched analysis. Arch Med Sci. 2020 Mar 10;16(4):772-780.

**Tab. 97. Prace wykluczone z przeglądu (dane dla pacjentów z Europy).**

Kod badania	Publikacja
<b>Pacjenci z hipercholesterolemią</b>	
Humphries 2019	Humphries SE, Cooper JA, Capps N, Durrington PN, Jones B, McDowell IFW, Soran H, Neil AHW; Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group. Coronary heart disease mortality in severe vs. non-severe familial hypercholesterolaemia in the Simon Broome Register. Atherosclerosis. 2019 Feb;281:207-212.
Kjærgaard 2017	Kjærgaard KA, Christiansen MK, Schmidt M, Olsen MS, Jensen HK. Long-Term Cardiovascular Risk in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Relatives Identified by Cascade Screening. J Am Heart Assoc. 2017 Jun 26;6(6):e005435.
<b>Pacjenci po zawale serca</b>	
Adelborg 2017	Adelborg K, Horváth-Puhó E, Schmidt M, Munch T, Pedersen L, Nielsen PH, Bøtker HE, Toft Sørensen H. Thirty-Year Mortality After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Danish Nationwide Population-Based Cohort Study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017 May;10(5):e002708.
Chehab 2018	Chehab O, Qannus AS, Eldirani M, Hassan H, Tamim H, Dakik HA. Predictors of In-Hospital Mortality in Patients Admitted with Acute Myocardial Infarction in a Developing Country. Cardiol Res. 2018 Oct;9(5):293-299.

Kod badania	Publikacja
Fangel 2020	Fangel MV, Nielsen PB, Kristensen JK, Larsen TB, Overvad TF, Lip GY, Jensen MB. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events and Mortality in a General Population of Patients with Type 2 Diabetes Without Cardiovascular Disease: A Danish Cohort Study. <i>Am J Med.</i> 2020 Jun;133(6):e269-e279. d
Gijsberts 2016	Gijsberts CM, Santema BT, Asselbergs FW, de Kleijn DP, Voskuil M, Agostoni P, Cramer MJ, Vaartjes I, Hoefler IE, Pasterkamp G, den Ruijter HM. Women Undergoing Coronary Angiography for Myocardial Infarction or Who Present With Multivessel Disease Have a Poorer Prognosis Than Men. <i>Angiology.</i> 2016 Jul;67(6):571-81.
Hallqvist 2020	Hallqvist L, Granath F, Bell M. Myocardial infarction after noncardiac surgery in Sweden: a national, retrospective observational cohort study. <i>Br J Anaesth.</i> 2020 Jul;125(1):47-54.
Hovland 2017	Hovland A, Mundal LJ, Igland J, Veierød MB, Holven KB, Bogsrud MP, Tell GS, Leren TP, Retterstøl K. Increased risk of heart failure and atrial fibrillation in heterozygous familial hypercholesterolemia. <i>Atherosclerosis.</i> 2017 Nov;266:69-73
Johannesen 2020	Johannesen CDL, Langsted A, Mortensen MB, Nordestgaard BG. Association between low density lipoprotein and all cause and cause specific mortality in Denmark: prospective cohort study. <i>BMJ.</i> 2020 Dec 8;371:m4266.
Journath 2015	Journath G, Hammar N, Eloffsson S, Linnarsjö A, Vikström M, Walldius G, Krakau I, Lindgren P, de Faire U, Hellénus ML. Time Trends in Incidence and Mortality of Acute Myocardial Infarction, and All-Cause Mortality following a Cardiovascular Prevention Program in Sweden. <i>PLoS One.</i> 2015 Nov 18;10(11):e0140201.
Klitkou 2017	Klitkou ST, Wangen KR. Educational attainment and differences in relative survival after acute myocardial infarction in Norway: a registry-based population study. <i>BMJ Open.</i> 2017 Aug 28;7(8):e014787.
Kugathasan 2018	Kugathasan P, Horsdal HT, Aagaard J, Jensen SE, Laursen TM, Nielsen RE. Association of Secondary Preventive Cardiovascular Treatment After Myocardial Infarction With Mortality Among Patients With Schizophrenia. <i>JAMA Psychiatry.</i> 2018 Dec 1;75(12):1234-1240.
Kupó 2020	Kupó P, Tornyo D, Bálint A, Lukács R, Jánosi A, Komócsi A. Use of drug-eluting stents in elderly patients with acute myocardial infarction: An analysis of the Hungarian Myocardial Infarction Registry. <i>Int J Clin Pract.</i> 2021 Jan;75(1):e13652.
Nielsen 2014	Nielsen S, Björck L, Berg J, Giang KW, Zverkova Sandström T, Falk K, Määttä S, Rosengren A. Sex-specific trends in 4-year survival in 37 276 men and women with acute myocardial infarction before the age of 55 years in Sweden, 1987-2006: a register-based cohort study. <i>BMJ Open.</i> 2014 May 2;4(5):e004598.
Olesen 2020	Olesen KK, Madsen M, Würtz M, Thim T, Jensen LO, Raungaard B, Bøtker HE, Sørensen HT, Maeng M. Risk of Myocardial Infarction in Patients Without Angiographic Coronary Artery Disease Compared With the General Population. <i>Am J Cardiol.</i> 2020 Oct 1;132:8-14.
Olsen 2017	Olsen M, Marino B, Kaltman J, Laursen H, Jakobsen L, Mahle W, Pearson G, Madsen N. Myocardial Infarction in Adults With Congenital Heart Disease. <i>Am J Cardiol.</i> 2017 Dec 15;120(12):2272-2277.

Kod badania	Publikacja
Piironen 2017	Piironen M, Ukkola O, Huikuri H, Havulinna AS, Koukkunen H, Mustonen J, Ketonen M, Lehto S, Airaksinen J, Antero Kesäniemi Y, Salomaa V. Trends in long-term prognosis after acute coronary syndrome. <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2017 Feb;24(3):274-280.
Schmidt 2016	Schmidt M, Szépligeti S, Horváth-Puhó E, Pedersen L, Bøtker HE, Sørensen HT. Long-Term Survival Among Patients With Myocardial Infarction Before Age 50 Compared With the General Population: A Danish Nationwide Cohort Study. <i>Circ Cardiovasc Qual Outcomes.</i> 2016 Sep;9(5):523-31.
Sundbøll 2018	Sundbøll J. Depression, stroke, and dementia in patients with myocardial infarction. <i>Dan Med J.</i> 2018 Apr;65(4):B5423
Svendsen 2021	Svendsen K, Krogh HW, Igland J, Tell GS, Mundal LJ, Holven KB, Bogsrud MP, Leren TP, Retterstøl K. 2.5-fold increased risk of recurrent acute myocardial infarction with familial hypercholesterolemia. <i>Atherosclerosis.</i> 2021 Feb;319:28-34.
Szumner 2017	Szumner K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, James S, Kellerth T, Lindahl B, Ravn-Fischer A, Rydberg E, Yndigejn T, Jernberg T. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. <i>Eur Heart J.</i> 2017 Nov 1;38(41):3056-30
Szumner 2018	Szumner K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, James S, Kellerth T, Lindahl B, Ravn-Fischer A, Rydberg E, Yndigejn T, Jernberg T. Relations between implementation of new treatments and improved outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years: experiences from SWEDEHEART registry 1995 to 2014. <i>Eur Heart J.</i> 2018 Nov 7;39(42):3766-3776
Velders 2014	Velders MA, James SK, Libungan B, Sarno G, Fröbert O, Carlsson J, Schali J, Albertsson P, Lagerqvist B. Prognosis of elderly patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention in 2001 to 2011: A report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) registry. <i>Am Heart J.</i> 2014 May;167(5):666-73.
Wallert 2020	Wallert J, Olsson EM, Pingel R, Norlund F, Leosdottir M, Burell G, Held C. Attending Heart School and long-term outcome after myocardial infarction: A decennial SWEDEHEART registry study. <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2020 Jan;27(2):145-154
Wang 2019	Wang M, Vaez M, Dorner TE, Rahman SG, Helgesson M, Ivert T, Mittendorfer-Rutz E. Sociodemographic, labour market marginalisation and medical characteristics as risk factors for reinfarction and mortality within 1 year after a first acute myocardial infarction: a register-based cohort study of a working age population in Sweden. <i>BMJ Open.</i> 2019 Dec 18;9(12):e033616.









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

[REDACTED]







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

[REDACTED]









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

[REDACTED]







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

[REDACTED]



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

[REDACTED]









[REDACTED]	[REDACTED]	[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

HeFH prewencja wtórna











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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---



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

[REDACTED]









[REDACTED]	[REDACTED]	[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

HeFH prewencja wtórna

Tab. 119. Wyniki analizy podstawowej dla pacjentów nietolerujących statyn, pacjenci z HeFH prewencja wtórna: inklisiran vs leczenie standardowe, perspektywa wspólna.

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











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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

[REDACTED]









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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

ASCS 1-2

Tab. 125. Wyniki analizy podstawowej dla pacjentów nietolerujących statyn, pacjenci z ASCVD, MI w ciągu 1-2 lat: inkisiran vs leczenie standardowe, perspektywa NFZ.

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









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

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

[REDACTED]







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

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

ASCS 1-2

Tab. 131. Wyniki analizy podstawowej dla pacjentów nietolerujących statyn, pacjenci z ASCVD, MI w ciągu 1-2 lat: inklisiran vs leczenie standardowe, perspektywa wspólna.

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









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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

# Aneks 7. Generowanie wyników ważonych

## Model CMA

W celu wygenerowania wyników dla wszystkich uwzględnionych subpopulacji z HeFH łącznie należy przeprowadzić analizę dla poszczególnych populacji oraz otrzymane wyniki po uprzednim skopiowaniu wkleić w odpowiednie komórki. Na podstawie wklejonych danych model generuje wyniki ważne uwzględniające zdefiniowane wagi udziałów poszczególnych populacji.

W modelu CMA wyniki ważne obliczane są w następujący sposób:

- Arkusz „Analiza podstawowa” – wyniki analizy podstawowej:
  - Po uprzednim zdefiniowaniu populacji za pomocą listy rozwijanej (tj. wybór „Pacjenci z HeFH prewencja pierwotna”/„Pacjenci z HeFH prewencja wtórna” oraz pozostałych parametrów analizy, w tabeli oznaczonej jako „Wyniki” generowane są wyniki dla poszczególnych populacji;
  - Otrzymane wyniki dla pacjentów z HeFH z prewencją pierwotną należy skopiować oraz następnie przekleić w formie wartości do tabeli oznaczonej jako „Pacjenci z HeFH prewencja pierwotna”;
  - Otrzymane wyniki dla pacjentów z HeFH z prewencją wtórną należy skopiować oraz następnie przekleić w formie wartości do tabeli oznaczonej jako „Pacjenci z HeFH prewencja wtórna”;
  - Na podstawie wklejonych dla obu populacji danych model generuje wyniki ważne uwzględniające zdefiniowane wagi udziałów poszczególnych populacji w tabeli oznaczonej jako „Wynik ważony”.
- Arkusz „Analiza scenariuszy” – wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości:
  - Po uprzednim zdefiniowaniu populacji za pomocą listy rozwijanej (tj. wybór „Pacjenci z HeFH prewencja pierwotna”/„Pacjenci z HeFH prewencja wtórna” oraz pozostałych parametrów analizy, należy wygenerować wyniki dla poszczególnych populacji poprzez kliknięcie w przycisk „SA”.
  - W tabeli znajdującej się poniżej przycisku „SA” generowane są wyniki dla poszczególnych populacji;
  - Otrzymane wyniki dla pacjentów z HeFH z prewencją pierwotną należy skopiować oraz następnie przekleić w formie wartości do tabeli oznaczonej jako „Pacjenci z HeFH prewencja pierwotna”;
  - Otrzymane wyniki dla pacjentów z HeFH z prewencją wtórną należy skopiować oraz następnie przekleić w formie wartości do tabeli oznaczonej jako „Pacjenci z HeFH prewencja wtórna”;
  - Na podstawie wklejonych dla obu populacji danych model generuje wyniki ważne uwzględniające zdefiniowane wagi udziałów poszczególnych populacji w tabeli oznaczonej jako „Wynik ważony”.

## Model CUA

W celu wygenerowania wyników dla wszystkich uwzględnionych subpopulacji z HeFH łącznie oraz dla wszystkich uwzględnionych subpopulacji z ASCVD łącznie należy przeprowadzić analizę dla poszczególnych populacji oraz otrzymane wyniki po uprzednim skopiowaniu wkleić w odpowiednie komórki. Na podstawie wklejonych danych model generuje wyniki ważone uwzględniające zdefiniowane wagi udziałów poszczególnych populacji.

W modelu CMA wyniki ważone obliczane są w następujący sposób:

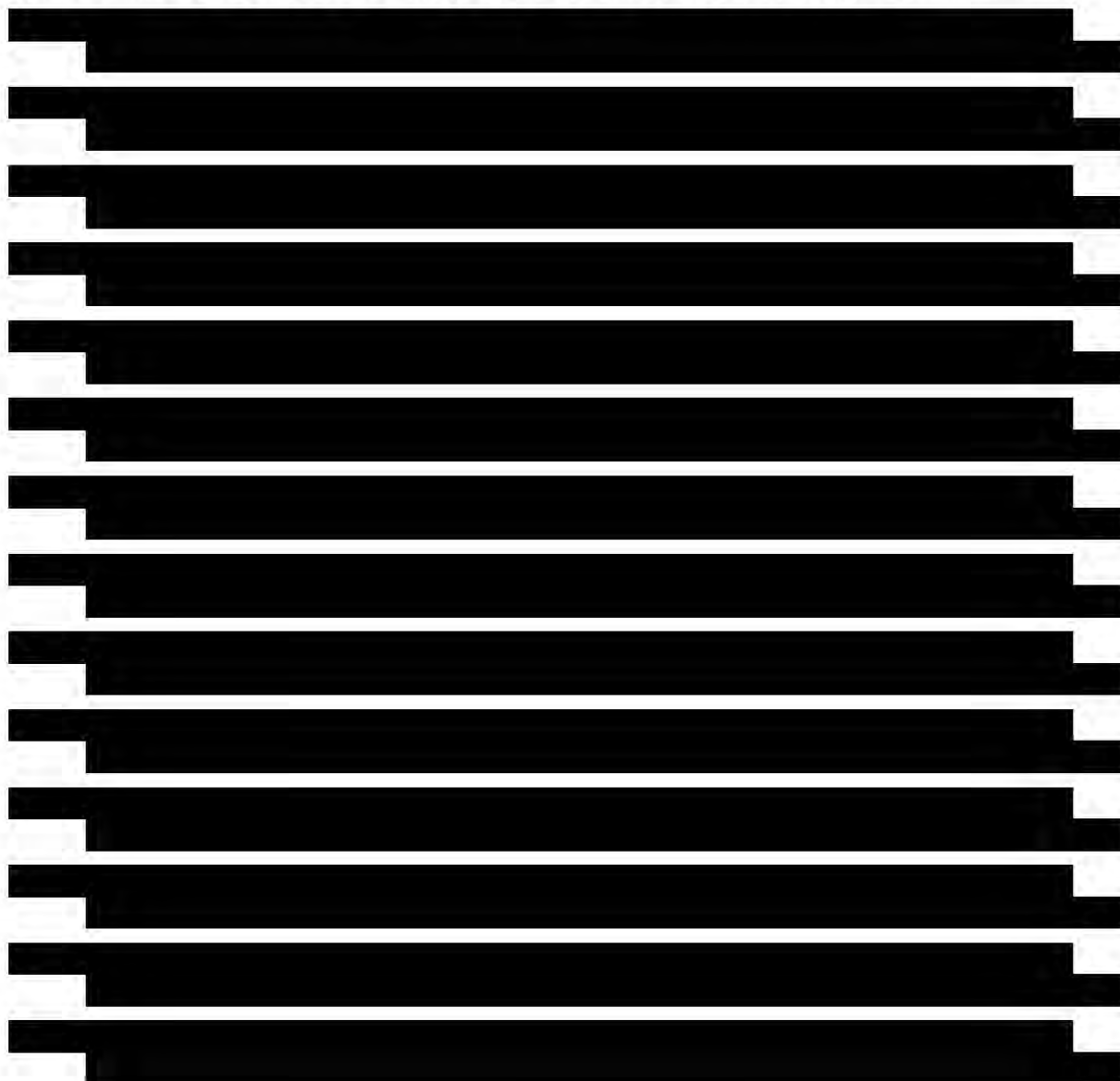
- Arkusz „Ważone wyniki dla HeFH” – wyniki ważone dla populacji z HeFH:
  - Po uprzednim zdefiniowaniu populacji (parametr „Population”) za pomocą listy rozwijanej w arkuszu „Key results” (tj. „Primary prevention HeFH”/„Secondary prevention HeFH”) oraz pozostałych parametrów analizy, należy kliknąć w pomarańczowy przycisk „Click to apply defaults values to the model”.
  - W tabeli oznaczonej jako „Tabela do kopiowania do dokumentu word” generowane są wyniki analizy podstawowej dla poszczególnych populacji;
  - Otrzymane wyniki dla pacjentów z HeFH z prewencją pierwotną należy skopiować oraz następnie przekleić w formie wartości do tabeli w arkuszu „Ważone wyniki dla HeFH” oznaczonej jako „Pacjenci z HeFH prewencja pierwotna” w obszarze dla wyników analizy pierwotnej;
  - Otrzymane wyniki dla pacjentów z HeFH z prewencją wtórną należy skopiować oraz następnie przekleić w formie wartości do tabeli w arkuszu „Ważone wyniki dla HeFH” oznaczonej jako „Pacjenci z HeFH prewencja wtórna” w obszarze dla wyników analizy pierwotnej;
  - Na podstawie wklejonych dla obu populacji danych model generuje wyniki ważone uwzględniające zdefiniowane wagi udziałów poszczególnych populacji w tabeli oznaczonej jako „Wynik ważony”.
  - W celu wygenerowania wyników w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości dla poszczególnych populacji należy kliknąć w przycisk „Click to run scenario analysis” w arkuszu „Sensitivity analysis”.
  - W tabeli znajdującej się w komórkach „N66:W86” generowane są wyniki analizy scenariuszowej dla poszczególnych populacji;
  - Otrzymane wyniki dla pacjentów z HeFH z prewencją pierwotną należy skopiować oraz następnie przekleić w formie wartości do tabeli oznaczonej jako „Pacjenci z HeFH prewencja pierwotna” w arkuszu „Ważone wyniki dla HeFH” w obszarze dla wyników scenariuszowej analizy wrażliwości;
  - Otrzymane wyniki dla pacjentów z HeFH z prewencją wtórną należy skopiować oraz następnie przekleić w formie wartości do tabeli oznaczonej jako „Pacjenci z HeFH prewencja wtórna” w obszarze dla wyników scenariuszowej analizy wrażliwości;

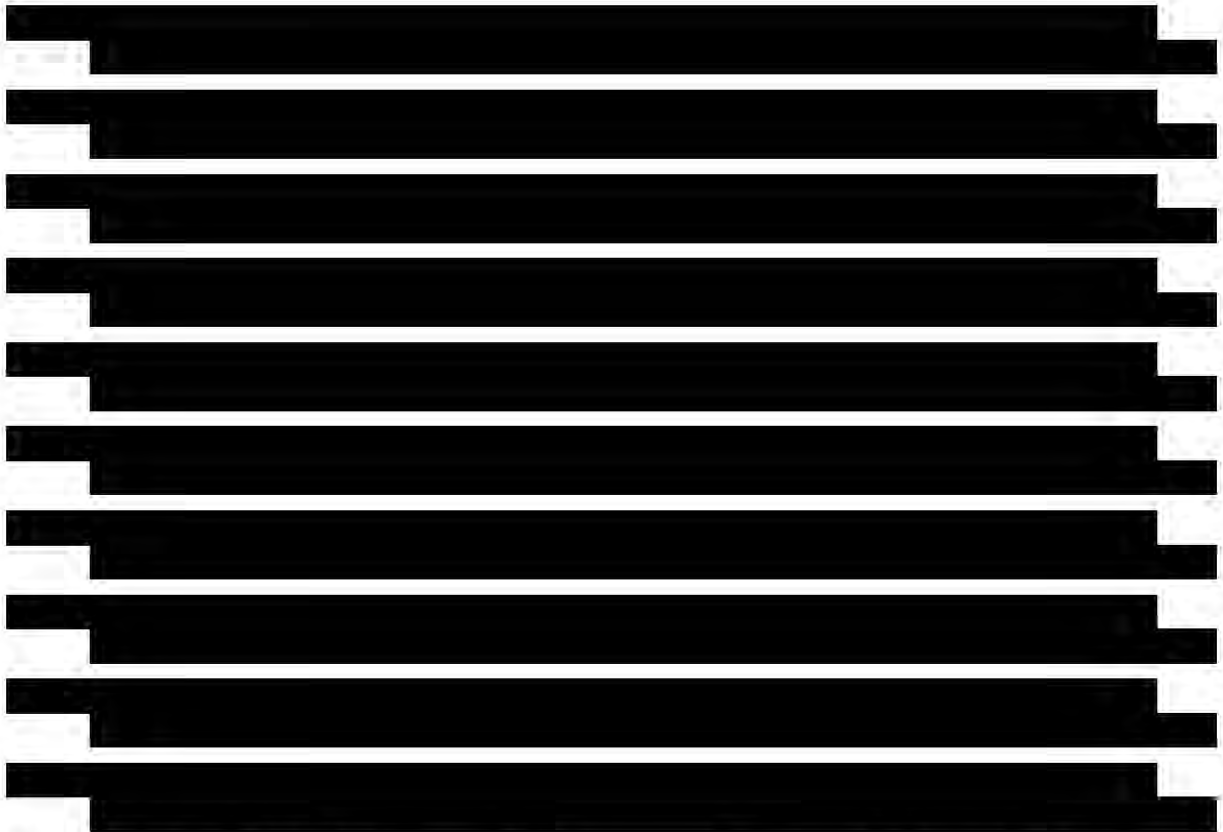
- Na podstawie wklejonych dla obu populacji danych model generuje wyniki ważne uwzględniające zdefiniowane wagi udziałów poszczególnych populacji w tabeli oznaczonej jako „Wynik ważony”.
- W celu wygenerowania wyników probabilistycznej analizy wrażliwości dla poszczególnych populacji należy kliknąć w przycisk „Click to run probabilistic sensitivity analysis (individual population)” w arkuszu „Sensitivity analysis”.
- W komórkach znajdującej się w kolumnach Q oraz R w arkuszu „CEAC” generowane są wyniki w zakresie krzywej akceptowalności dla poszczególnych populacji. W komórkach w kolumnie AI oraz AJ generowane są wyniki w zakresie wykresu rozrzutu dla poszczególnych populacji.
- Otrzymane wyniki dla pacjentów z HeFH z prewencją pierwotną należy skopiować oraz następnie przekleić w formie wartości do tabeli oznaczonej jako „Pacjenci z HeFH prewencja pierwotna” w arkuszu „Ważone wyniki dla HeFH” w odpowiednich obszarach probabilistycznej analizy wrażliwości;
- Otrzymane wyniki dla pacjentów z HeFH z prewencją wtórną należy skopiować oraz następnie przekleić w formie wartości do tabeli oznaczonej jako „Pacjenci z HeFH prewencja wtórna” w arkuszu „Ważone wyniki dla HeFH” w odpowiednich obszarach probabilistycznej analizy wrażliwości;
- Na podstawie wklejonych dla obu populacji danych model generuje wyniki ważne uwzględniające zdefiniowane wagi udziałów poszczególnych populacji w tabeli oznaczonej jako „Wynik ważony”. Generowane są również wykresy rozrzutu oraz krzywej akceptowalności dla danych ważonych.
- Arkusz „Ważone wyniki dla ASCVD” – wyniki ważne dla populacji z ASCVD:
  - Po uprzednim zdefiniowaniu populacji (parametr „Population”) za pomocą listy rozwijanej w arkuszu „Key results” (tj. „ACS 0-1”/„ACS 1-2”) oraz pozostałych parametrów analizy, należy kliknąć w pomarańczowy przycisk „Click to apply defaults values to the model”.
  - W tabeli oznaczonej jako „Tabela do kopiowania do dokumentu word” generowane są wyniki analizy podstawowej dla poszczególnych populacji;
  - Otrzymane wyniki dla pacjentów z ACS 0-1 należy skopiować oraz następnie przekleić w formie wartości do tabeli w arkuszu „Ważone wyniki dla ASCVD” oznaczonej jako „Pacjenci z ACS 0-1” w obszarze dla wyników analizy pierwotnej;
  - Otrzymane wyniki dla pacjentów z ACS 1-2 należy skopiować oraz następnie przekleić w formie wartości do tabeli w arkuszu „Ważone wyniki dla ASCVD” oznaczonej jako „Pacjenci z ACS 1-2” w obszarze dla wyników analizy pierwotnej;
  - Na podstawie wklejonych dla obu populacji danych model generuje wyniki ważne uwzględniające zdefiniowane wagi udziałów poszczególnych populacji w tabeli oznaczonej jako „Wynik ważony”.

- W celu wygenerowania wyników w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości dla poszczególnych populacji należy kliknąć w przycisk „Click to run scenario analysis” w arkuszu „Sensitivity analysis”.
- W tabeli znajdującej się w komórkach „N66:W86” generowane są wyniki analizy scenariuszowej dla poszczególnych populacji;
- Otrzymane wyniki dla pacjentów z ACS 0-1 należy skopiować oraz następnie przekleić w formie wartości do tabeli oznaczonej jako „Pacjenci z ACS 0-1” w arkuszu „Ważone wyniki dla ASCVD” w obszarze dla wyników scenariuszowej analizy wrażliwości;
- Otrzymane wyniki dla pacjentów z ACS 1-2 należy skopiować oraz następnie przekleić w formie wartości do tabeli oznaczonej jako „Pacjenci z ACS 1-2” w obszarze dla wyników scenariuszowej analizy wrażliwości;
- Na podstawie wklejonych dla obu populacji danych model generuje wyniki ważne uwzględniające zdefiniowane wagi udziałów poszczególnych populacji w tabeli oznaczonej jako „Wynik ważony”.
- W celu wygenerowania wyników probabilistycznej analizy wrażliwości dla poszczególnych populacji należy kliknąć w przycisk „Click to run probabilistic sensitivity analysis (individual population)” w arkuszu „Sensitivity analysis”.
- W komórkach znajdującej się w kolumnach Q oraz R w arkuszu „CEAC” generowane są wyniki w zakresie krzywej akceptowalności dla poszczególnych populacji. W komórkach w kolumnie AI oraz AJ generowane są wyniki w zakresie wykresu rozrzutu dla poszczególnych populacji.
- Otrzymane wyniki dla pacjentów z ACS 0-1 należy skopiować oraz następnie przekleić w formie wartości do tabeli oznaczonej jako „Pacjenci z ACS 0-1” w arkuszu „Ważone wyniki dla ASCVD” w odpowiednich obszarach probabilistycznej analizy wrażliwości;
- Otrzymane wyniki dla pacjentów z ACS 1-2 należy skopiować oraz następnie przekleić w formie wartości do tabeli oznaczonej jako „Pacjenci z ACS 1-2” w arkuszu „Ważone wyniki dla ASCVD” w odpowiednich obszarach probabilistycznej analizy wrażliwości;
- Na podstawie wklejonych dla obu populacji danych model generuje wyniki ważne uwzględniające zdefiniowane wagi udziałów poszczególnych populacji w tabeli oznaczonej jako „Wynik ważony”. Generowane są również wykresy rozrzutu oraz krzywej akceptowalności dla danych ważonych.

## Spis rysunków

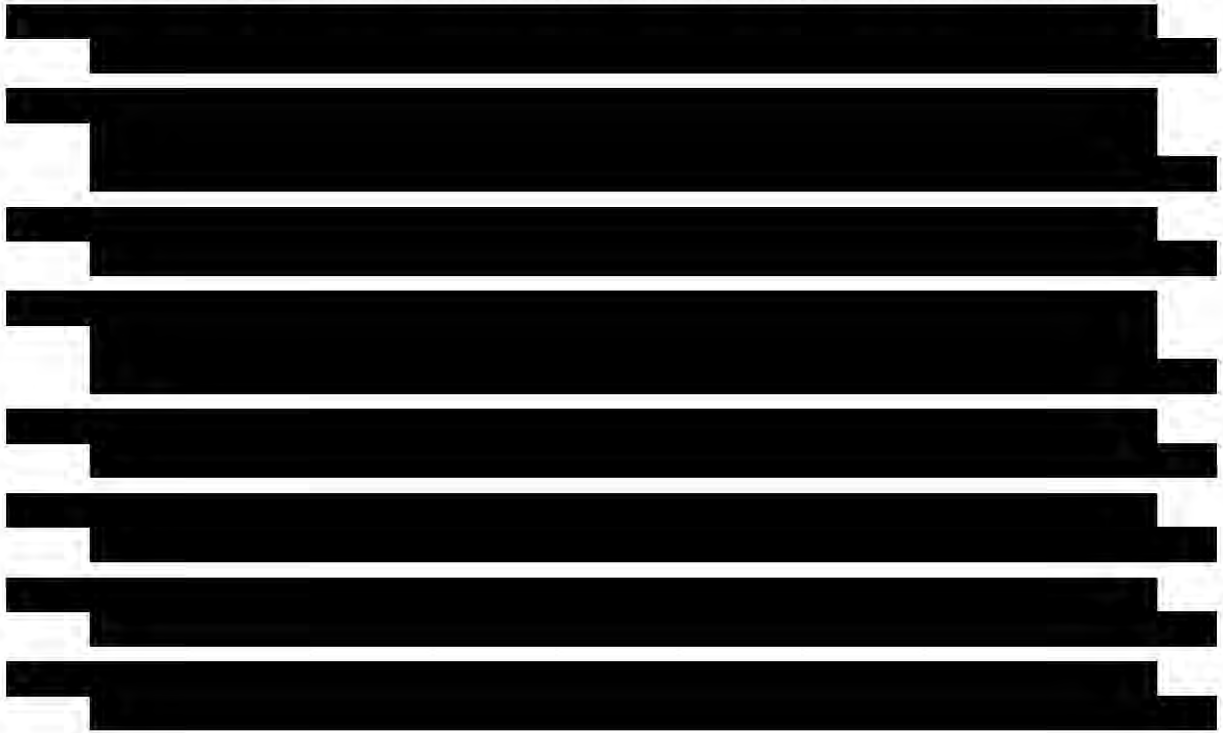
Rys. 1. Struktura modelu.....	30
Rys. 2. Śmiertelność z przyczyn CV z dopasowanym modelem regresji wielomianowej – dane dla mężczyzn.....	32
Rys. 3. Śmiertelność z przyczyn CV z dopasowanym modelem regresji wielomianowej – dane dla kobiet.....	32
Rys. 4. Średnia procentowa zmiana poziomu LDL-C względem wartości wyjściowej u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią, dane zbiorcze z wszystkich badań fazy III.....	39
Rys. 5. Proporcjonalne zmniejszenie ryzyka poważnych incydentów naczyniowych podczas każdego roku leczenia statynami.....	50
Rys. 6. Zmiana poziomu LDL-C w horyzoncie badania FOURIER.....	52
Rys. 7. Zmiana poziomu LDL-C w horyzoncie badania ODYSSEY OUTCOMES.....	52





Rys. 32. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności..... 166

Rys. 33. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych. .... 173







[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Spis tabel

Tab. 1. Populacja pacjentów z HeFH (pacjenci kwalifikujący się do aktualnie obowiązującego PL) – udział poszczególnych subpopulacji.....	16
Tab. 2. Ustawienia zastosowane w arkuszu „PLD”, w celu wyodrębnienia danych demograficznych dla subpopulacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL.....	16
Tab. 3. Dane demograficzne uwzględnione dla populacji spełniającej kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego PL.....	17
Tab. 4. Populacja pacjentów z HeFH (pacjenci niekwalifikujący się do aktualnie obowiązującego PL) – udział poszczególnych subpopulacji.....	18
Tab. 5. Populacja pacjentów z ASCVD nietolerująca statyn (pacjenci niekwalifikujący się do aktualnie obowiązującego PL) – udział poszczególnych subpopulacji.....	18
Tab. 6. Ustawienia zastosowane w arkuszu „PLD”, w celu wyodrębnienia danych demograficznych dla subpopulacji pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL.....	19
Tab. 7. Dane demograficzne uwzględnione dla populacji niespełniającej kryteriów włączenia do aktualnie obowiązującego PL.....	20
Tab. 8. Uwzględniony horyzont czasowy.....	22
Tab. 9. Ceny inkisiranu (Leqvio®). ....	23
Tab. 10. Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych – dane ze strony WHO. ....	31
Tab. 11. Ryzyko zgonu w populacji pacjentów po zawale serca względem populacji ogólnej. ....	35
Tab. 12. Ryzyko zgonu w populacji pacjentów z HeFH. ....	37
Tab. 13. Odsetek pacjentów przerywających rocznie leczenie. ....	38
Tab. 14. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności. ....	40
Tab. 15. Wyjściowe ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń CV uwzględnionych w analizowanym modelu – dane z bazy CPRD, pacjenci tolerujący statyny. ....	41
Tab. 16. Wyjściowe ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń CV uwzględnionych w analizowanym modelu – dane z bazy CPRD, pacjenci nietolerujący statyn.....	42
Tab. 17. Korekta ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń CV względem wieku pacjentów.....	44
Tab. 18. Wyjściowe ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń CV w populacji pacjentów z HeFH przewencja wtórna.....	46
Tab. 19. Mapowanie ryzyka wystąpienia zdarzeń CV z bazy CPRD do modelu ekonomicznego. ....	46
Tab. 20. Obserwowana redukcja ryzyka wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych przypadająca na redukcję poziomu LDL-C o 1 mmol/l w badaniach dla statyn i inhibitorów PCSK9. ....	48
Tab. 21. Wpływ redukcji poziomu LDL-C o 1 mmol/l na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych – dane z metaanalizy CTT.....	49

Tab. 22. Procentowa zmiana wartości LDL-C dla inklisiranu – dane uwzględnione w modelu CUA. ....	53
Tab. 23. Ryzyko zgonu z przyczyn nie CV uwzględnione w modelu. ....	55
Tab. 24. Polskie normy populacyjne jakości życia dla EQ-5D-5L. ....	57
Tab. 25. Dane wykorzystane w celu oszacowania mnożników dla zdarzeń CV. ....	58
Tab. 26. Mnożniki dla zdarzeń CV. ....	59
Tab. 27. Dane wykorzystane w celu oszacowania mnożnika dla HeFH w prewencji wtórnej. ....	60
Tab. 28. Mnożniki dla analizowanych subpopulacji. ....	61
Tab. 29. Mnożniki uwzględnione w modelu CMA. ....	61
<b>[REDACTED]</b>	
<b>[REDACTED]</b>	
Tab. 32. Koszt alirokumabu. ....	64
Tab. 33. Koszt ewolokumabu. ....	65
Tab. 34. Koszt leczenia standardowego – pacjenci tolerujący statyny. ....	66
Tab. 35. Koszt leczenia standardowego – pacjenci tolerujący statyny. ....	67
Tab. 36. Koszt podania. ....	68
Tab. 37. Koszty monitorowania leczenia. ....	69
Tab. 38. Koszty leczenia MI w Polsce – dane z publikacji De Smedt 2018. ....	69
Tab. 39. Koszty leczenia MI w Polsce – dane z publikacji De Smedt 2012. ....	70
Tab. 40. Koszty leczenia MI uwzględnione w modelu CUA. ....	70
Tab. 41. Koszty leczenia udaru w Polsce – dane z publikacji De Smedt 2018. ....	71
Tab. 42. Koszty leczenia udaru w Polsce – dane z publikacji De Smedt 2012. ....	71
Tab. 43. Koszty leczenia udaru uwzględnione w modelu CUA. ....	71
Tab. 44. Koszty leczenia UA uwzględnione w modelu CUA. ....	72
Tab. 45. Koszty leczenia rewaskularyzacji uwzględnione w modelu CUA. ....	72
Tab. 46. Koszty zgonu z przyczyn CV – dane z publikacji De Smedt 2018. ....	73
Tab. 47. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości – model CMA. ....	74
Tab. 48. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości – model CUA. ....	75
Tab. 49. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów. ....	81
Tab. 50. Wyniki analizy podstawowej, pacjenci z HeFH: inklisiran vs alirokumab. ....	84
<b>[REDACTED]</b>	
<b>[REDACTED]</b>	

Tab. 53. Wyniki analizy podstawowej, pacjenci z ASCVD: inklisiran vs alirokumab. .... 89



Tab. 59. Wyniki analizy podstawowej, pacjenci z ASCVD: inklisiran vs ewolokumab. .... 99



Tab. 62. Wyniki analizy podstawowej dla pacjentów tolerujących statyny: inklisiran vs leczenie standardowe, pacjenci z ASCVD, perspektywa NFZ..... 104



Tab. 65. Wyniki analizy podstawowej dla pacjentów tolerujących statyny: inklisiran vs leczenie standardowe, pacjenci z ASCVD, perspektywa wspólna. .... 113



Tab. 68. Wyniki analizy podstawowej dla pacjentów nietolerujących statyn: inklisiran vs leczenie standardowe, pacjenci z HeFH, perspektywa NFZ. .... 121



Tab. 71. Wyniki analizy podstawowej dla pacjentów nietolerujących statyn: inklisiran vs leczenie standardowe, pacjenci z HeFH, perspektywa wspólna..... 129



Tab. 74. Wyniki analizy podstawowej dla pacjentów nietolerujących statyn: inklisiran vs leczenie standardowe, pacjenci z ASCVD, perspektywa NFZ..... 137

Tab. 77. Wyniki analizy podstawowej dla pacjentów nietolerujących statyn: inkisiran vs leczenie standardowe, pacjenci z ASCVD, perspektywa wspólna. .... 145

Tab. 80. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 08.07.2021. .... 163

Tab. 81. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne) w bazie MEDLINE (PubMed), 08.07.2021 – pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną. .... 164

Tab. 82. Prace włączone do przeglądu wartości użyteczności. .... 166

Tab. 83. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności. .... 167

Tab. 84. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach. .... 168

Tab. 85. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 08.07.2021. .... 171

Tab. 86. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 08.07.2021.... 172

Tab. 87. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych. .... 173

Tab. 88. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych. .... 174

Tab. 89. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – model CMA. .... 175

Tab. 90. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – model CUA. .... 178

Tab. 91. Strategia wyszukiwania badań dotyczących podwyższonego ryzyka zgonu w populacji pacjentów po zawale serca (dane dla pacjentów z Polski), 06.07.2021... 188

Tab. 92. Strategia wyszukiwania badań dotyczących podwyższonego ryzyka zgonu w populacji pacjentów z hipercholesterolemią (dane dla pacjentów z Polski), 06.07.2021. .... 189

Tab. 93. Strategia wyszukiwania badań dotyczących podwyższonego ryzyka zgonu w populacji pacjentów po zawale serca (dane dla pacjentów z Europy), 06.07.2021. .... 190

Tab. 94. Strategia wyszukiwania badań dotyczących podwyższonego ryzyka zgonu w populacji pacjentów z hipercholesterolemią (dane dla pacjentów z Europy), 06.07.2021. .... 191

Tab. 95. Prace włączone do analizy. .... 192

Tab. 96. Prace wykluczone z przeglądu (dane dla pacjentów z Polski). .... 192

Tab. 97. Prace wykluczone z przeglądu (dane dla pacjentów z Europy). .... 194

Tab. 98. Wyniki analizy podstawowej, pacjenci z HeFH prewencja pierwotna: inkisiran vs alirokumab. .... 197

[REDACTED]

Tab. 101. Wyniki analizy podstawowej, pacjenci z HeFH prewencja wtórna: inkisiran vs alirokumab. .... 201

[REDACTED]

Tab. 104. Wyniki analizy podstawowej, pacjenci z HeFH prewencja pierwotna: inkisiran vs ewolokumab. .... 205

[REDACTED]

Tab. 107. Wyniki analizy podstawowej, pacjenci z HeFH prewencja wtórna: inkisiran vs ewolokumab. .... 209

[REDACTED]

Tab. 110. Wyniki analizy podstawowej dla pacjentów nietolerujących statyn, pacjenci z HeFH prewencja pierwotna: inkisiran vs leczenie standardowe, perspektywa NFZ. .... 213

[REDACTED]

Tab. 113. Wyniki analizy podstawowej dla pacjentów nietolerujących statyn, pacjenci z HeFH prewencja wtórna: inkisiran vs leczenie standardowe, perspektywa NFZ. .... 221

[REDACTED]

Tab. 116. Wyniki analizy podstawowej dla pacjentów nietolerujących statyn, pacjenci z HeFH prewencja pierwotna: inkisiran vs leczenie standardowe, perspektywa wspólna. .... 228

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 119. Wyniki analizy podstawowej dla pacjentów nietolerujących statyn, pacjenci z HeFH prewencja wtórna: inkisiran vs leczenie standardowe, perspektywa wspólna. ....235

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 122. Wyniki analizy podstawowej dla pacjentów nietolerujących statyn, pacjenci z ASCVD, MI w ciągu 0-1 lat: inkisiran vs leczenie standardowe, perspektywa NFZ. .243

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 125. Wyniki analizy podstawowej dla pacjentów nietolerujących statyn, pacjenci z ASCVD, MI w ciągu 1-2 lat: inkisiran vs leczenie standardowe, perspektywa NFZ...250

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 128. Wyniki analizy podstawowej dla pacjentów nietolerujących statyn, pacjenci z ASCVD, MI w ciągu 0-1 lat: inkisiran vs leczenie standardowe, perspektywa wspólna. ....258

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 131. Wyniki analizy podstawowej dla pacjentów nietolerujących statyn, pacjenci z ASCVD, MI w ciągu 1-2 lat: inkisiran vs leczenie standardowe, perspektywa wspólna. ....265

[REDACTED]



# Bibliografia

- ACC/AHA 2019** Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, LopezPajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-350.
- AEK Leqvio** Inkisiran (Leqvio®) w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa 2021.
- AMI-PL** Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce. Ocena na podstawie Narodowej Bazy Danych Zawałów Serca AMI-PL 2009-2012. Dostęp online: <https://www-new.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2018/08/Raport-Wyst%C4%99powanie-leczenie-i-prewencja-wt%C3%B3rna-zawa%C5%82%C3%B3w-serca-w-Polsce.pdf>, dostęp online: 2021.09.07.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- APD Leqvio** Inkisiran (Leqvio®) w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2021.
- Ara 2010** Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010 Aug;13(5):509-18.
- AWA alirokumab 2017** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego "Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)". Analiza weryfikacyjna. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/148/AWA/148\\_AW\\_A\\_OT.4331.7.2017\\_PRALUENT\\_alirokumab\\_E78.01.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/AWA/148_AW_A_OT.4331.7.2017_PRALUENT_alirokumab_E78.01.pdf), dostęp online: 2021.01.15.
- Baigent 2005** Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. 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.
- Barton 2008** Barton GR, Sach TH, Doherty M, et al. An assessment of the discriminative ability of the EQ-5Dindex, SF-6D, and EQ VAS, using sociodemographic factors and clinical conditions. *Eur J Health Econ*. 2008;9:237-249.
- BIA Leqvio** Inkisiran (Leqvio®) w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2021.
- Briggs 2006** Briggs A. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press, 2006.
- ChPL Leqvio** Charakterystyka Produktu Leczniczego Leqvio, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/leqvio-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/leqvio-epar-product-information_pl.pdf), dostęp online: 2021.03.13.
- ChPL Praluent** Charakterystyka Produktu Leczniczego Praluent, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information_pl.pdf), dostęp online: 2021.03.13.
- ChPL Repatha** Charakterystyka Produktu Leczniczego Repatha, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/repatha-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/repatha-epar-product-information_pl.pdf), dostęp online: 2021.03.13.

- Chwojncki 2016** Chwojncki K, Wierucki Ł, Zagożdżon P, Wojtyniak B, Nyka WM, Zdrojewski T. Long-term mortality after stroke is higher than after myocardial infarction. *Neurol Sci.* 2016 Jun;37(6):891-8.
- Collins 2016** Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016;388(10059):2532-61.
- CTT 2010** Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. 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(9753):1670-81.
- CTT 2012** Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. 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;380(9841):581-90.
- CTT 2015** Cholesterol Treatment Trialists C, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. 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;385(9976):1397-405.
- CTT 2019** Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019;393(10170):407-15.
- Darlington 2007** Darlington AS, Dippel DW, Ribbers GM, et al. Coping strategies as determinants of quality of life in stroke patients: a longitudinal study. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(5-6):401-407.
- De Smedt 2012** De Smedt D, Kotseva K, De Bacquer D, Wood D, De Backer G, Dallongeville J, Seppo L, Pajak A, Reiner Z, Vanuzzo D, Georgiev B, Gotcheva N, Annemans L. Cost-effectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health economics project. *Eur Heart J.* 2012 Nov;33(22):2865-72.
- De Smedt 2013** De Smedt D, Clays E, Doyle F, et al. Validity and reliability of three commonly used quality of life measures in a large European population of coronary heart disease patients. *Int J Cardiol.* 2013; 167(5): 2294-2299.
- De Smedt 2014** De Smedt D, Clays E, Annemans L, et al. EQ-5D versus SF-12 in coronary patients: are they interchangeable? *Value Health.* 2014;17(1):84-89.
- De Smedt 2015** De Smedt D, Clays E, Höfer S, et al. Validity and reliability of the HeartQoL questionnaire in a large sample of stable coronary patients: The EUROASPIRE IV Study of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2016.
- De Smedt 2018** De Smedt D, Annemans L, De Backer G, Kotseva K, Rydén L, Wood D, Amouyel P, Bruthans J, Cifkova R, De Sutter J, Dolzhenko M, Erglis A, Gotcheva N, Gyberg V, Laucevicius A, Lovic D, Oganov R, Pajak A, Pogossova N, Reiner Z, Stagmo M, De Bacquer D. Cost-effectiveness of optimized adherence to prevention guidelines in European patients with coronary heart disease: Results from the EUROASPIRE IV survey. *Int J Cardiol.* 2018 Dec 1;272:20-25.
- Dyer 2010** Dyer MT, Goldsmith KA, Sharples LS, Buxton MJ. A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2010 Jan 28;8:13.
- ESC/EAS 2019** Mach F et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2019;00:1-78.
- Ference 2018** Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, Luscher TF, Catapano AL, Ray KK. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events

- with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J*. 2018;39(27):2540-5.
- FOURIER** 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.
- Golicki 2015** Golicki D, Niewada M, Buczek J, et al. Validity of EQ-5D-5L in stroke. *Qual Life Res*. 2015; 24(4): 845-850.
- Golicki 2015a** "Golicki D, Niewada M, Karlińska A, et al. Comparing responsiveness of the EQ-5D-5L, EQ-5D-3L and EQ VAS in stroke patients. *Qual Life Res*. 2015; 24(6): 1555-1563."
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2021.
- GUS 2020** Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2019. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>, dostęp online: 2021.08.19.
- Humphries 2018** Humphries SE, Cooper JA, Seed M, Capps N, Durrington PN, Jones B, McDowell IFW, Soran H, Neil HAW; Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group. Coronary heart disease mortality in treated familial hypercholesterolaemia: Update of the UK Simon Broome FH register. *Atherosclerosis*. 2018 Jul;274:41-46.
- Jaroslawska 2012** Jaroslawska B, Błaszczyk B. Quality of life of patients after ischemic stroke treated in hospital area of the administrative unit. *Studia Medyczne*. 2012; 26(2): 19-29.
- Kazi 2014** Kazi DS, Garber AM, Shah RU, et al. Cost-effectiveness of genotype-guided and dual antiplatelet therapies in acute coronary syndrome. *Ann Intern Med*. 2014;160(4):221-232.
- Kobza 2014** Kobza J, Geremek M. Explaining the Decrease in Deaths from Cardiovascular Disease in Poland. The Top-Down Risk Assessment Approach, from Policy to Health Impact. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016 Apr 13;70:295-304
- Krogh 2016** Krogh HW, Mundal L, Holven KB, Retterstøl K. Patients with familial hypercholesterolaemia are characterized by presence of cardiovascular disease at the time of death. *Eur Heart J*. 2016 May 1;37(17):1398-405.
- Lacey 2003** Lacey E, Walters S. Continuing inequality: gender and social class influences on self perceived health after a heart attack. *J Epidemiol Community Health*. 2003;(8: ):622-627.
- Lee 2010** Lee HY, Hwang JS, Jeng JS, et al. Quality-adjusted life expectancy (QALE) and loss of QALE for patients with ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: a 13-year follow-up. *Stroke*. 2010;41:739-744.
- Lewis 2014** Lewis EF, Li Y, Pfeffer MA, Solomon SD, Weinfurt KP, Velazquez EJ, et al. Impact of cardiovascular events on change in quality of life and utilities in patients after myocardial infarction: a VALIANT study (valsartan in acute myocardial infarction). *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):159-65.
- Lewis 2014** Lewis EF, Li Y, Pfeffer MA, et al. Impact of cardiovascular events on change in quality of life and utilities in patients after myocardial infarction. A VALIANT Study (Valsartan in acute myocardial infarction). *JACC Heart Fail*. 2014;2:159-165.
- Mohrschladt 2004** Mohrschladt MF, Westendorp RG, Gevers Leuven JA, Smelt AH. Cardiovascular disease and mortality in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;172(2):329-35.

- Moran 2014** Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(14):1493-1501.  
Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(14):1483-1492.
- Mundal 2017** Mundal L, Igland J, Ose L, Holven KB, Veierød MB, Leren TP, Retterstøl K. Cardiovascular disease mortality in patients with genetically verified familial hypercholesterolemia in Norway during 1992-2013. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Jan;24(2):137-144.
- Mundal 2018** Mundal LJ, Igland J, Veierød MB, Holven KB, Ose L, Selmer RM, Wisloff T, Kristiansen IS, Tell GS, Leren TP, Retterstøl K. Impact of age on excess risk of coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart*. 2018 Oct;104(19):1600-1607.
- Murray 2012** Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9859):2197-2223.
- NICE TA393** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia (TA393). 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta393>, dostęp online: 2021.03.13.
- Norgaard 2010** Norgaard ML, Andersen SS, Schramm TK, Folke F, Jørgensen CH, Hansen ML, Andersson C, Bretler DM, Vaag A, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Changes in short- and long-term cardiovascular risk of incident diabetes and incident myocardial infarction-a nationwide study. *Diabetologia*. 2010 Aug;53(8):1612-9.
- Nowels 2005** Nowels D, McGloin J, Westfall JM, Holcomb S. Validation of the EQ-5D quality of life instrument in patients after myocardial infarction. *Quality of life research*. 2005;(1):95-105.
- ODYSSEY OUTCOMES** Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Brégaault MF, Dalby AJ, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Ostadal P, Parkhomenko A, Pordy R, Roe MT, Tricoci P, Vogel R, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2019 Jul 9;140(2):103-112.
- ORION-10** Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387. Epub 2020 Mar 18.
- ORION-11** Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387. Epub 2020 Mar 18.
- ORION-9** Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, Wijngaard PLJ, Curcio D, Jaros MJ, Leiter LA, Kastelein JJP; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1520-1530.
- ORION-1** Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RP, Turner T, Visseren FL, Wijngaard P, Wright RS, Kastelein JJ.

- Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2017 Apr 13;376(15):1430-1440.
- Pająk 2016** Pająk A, Szafraniec K, Polak M, Drygas W, Piotrowski W, Zdrojewski T, Jankowski P. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci.* 2016 Aug 1;12(4):687-96.
- Parma 2019** Parma Z, Young R, Roleder T, Marona M, Ford I, Tendera M, Steg PG, Stępińska J. Management strategies and 5-year outcomes in Polish patients with stable coronary artery disease versus other European countries: data from the CLARIFY registry. *Pol Arch Intern Med.* 2019 Apr 5;129(5):327-334.
- Pickard 2004** Pickard AS, Johnson JA, Feeny DH, et al. Agreement between patient and proxy assessments of health-related quality of life after stroke using the EQ-5D and Health Utilities Index. *Stroke.* 2004;35:607-612."
- Ludność 2020** Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 31.12.2020), <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-12-2020,6,29.html>, dostęp online: 2021.07.07.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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
- Schmidt 2016** Schmidt M, Szépligeti S, Horváth-Puhó E, Pedersen L, Bøtker HE, Sørensen HT. Long-Term Survival Among Patients With Myocardial Infarction Before Age 50 Compared With the General Population: A Danish Nationwide Cohort Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016 Sep;9(5):523-31.
- Thune 2011** Thune JJ, Signorovitch JE, Kober L, McMurray JJ, Swedberg K, Rouleau J, et al. Predictors and prognostic impact of recurrent myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction, heart failure, or both following a first myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(2):148-53.
- Tušek-Bunc 2016** Tušek-Bunc K, Petek D. Comorbidities and characteristics of coronary heart disease patients: their impact on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes.* 2016; 14(1): 159.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- van Stel 2012** van Stel HF, Busschbach JJ, Hunink MG, Buskens E. Impact of secondary cardiovascular events on health status. *Value Health.* 2012;15(1):175-82.
- Wannasiri 2011** Wannasiri Y, Kapol N. Measuring health utility in Thai stroke patients. *Value Health.* 2011;14:A384.
- WHO 2019** World Health Organization (WHO). Disease burden and mortality estimates. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghle-leading-causes-of-death>, dostęp online: 2021.07.05.
- Wilson 2012** Wilson PW, D'Agostino R, Sr., Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med.* 2012;125(7):695-703 e1.
- Wojtyniak 2020** Wojtyniak B, Gierlotka M, Opolski G, Rabczenko D, Ozierański K, Gašior M, Chlebus K, Wierucki Ł, Rutkowski D, Dziełak D, Poloński L, Zdrojewski T. Observed and relative survival and 5-year outcomes of patients discharged after acute myocardial infarction: the nationwide AMI-PL database. *Kardiol Pol.* 2020 Oct 23;78(10):990-998.

