

**Produkt leczniczy Repatha
(ewolokumab)**

w leczeniu dorosłych pacjentów
z bardzo wysokim ryzykiem chorób
układu sercowo-naczyniowego
po przebytym zawale serca –
analiza ekonomiczna

Instytut Arcana Sp. z o.o.
a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax: +48 12 263 60 38
www.inar.pl

Kraków, wrzesień 2024 r.

SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA EKONOMICZNA	8
1.1. CEL ANALIZY	8
1.2. METODYKA I ZAŁOŻENIA	8
1.2.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	8
1.2.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	10
1.2.3. Perspektywa.....	10
1.2.4. Horyzont czasowy.....	10
1.2.5. Dyskontowanie.....	10
1.2.6. Technika analityczna.....	11
1.3. MODEL EKONOMICZNY	11
1.3.1. Opis modelu	11
1.3.2. Główne założenia modelu	15
1.3.3. Walidacja modelu	17
1.4. PARAMETRY MODELU	17
1.4.1. Parametry demograficzne	17
1.4.1.1. Charakterystyka pacjentów	18
1.4.1.2. Śmiertelność.....	19
1.4.2. Parametry kliniczne	19
1.4.2.1. Skuteczność – redukcja LDL-C.....	19
1.4.2.2. Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych	19
1.4.2.3. Działania niepożądane	23
1.4.3. Parametry kosztowe	23
1.4.3.1. Koszty leków i monitorowania leczenia	24
1.4.3.2. Koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych	24
1.4.4. Użyteczności.....	34
1.4.5. Zestawienie parametrów modelu	38
1.5. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI	40
1.6. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	40
1.6.1. Wyniki analizy głównej.....	40
1.6.2. Wyniki DSA i analizy progowej.....	41
1.6.3. Wyniki PSA	44
1.7. OGRANICZENIA, DYSKUSJA I WNIOSKI KOŃCOWE	47
2. ZAŁĄCZNIKI	50
2.1. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY ANALIZ EKONOMICZNYCH	50
2.1.1. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	50
2.1.2. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	53
2.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY UŻYTECZNOŚCI	58
2.2.1. Strategia wyszukiwania użyteczności	59
2.2.2. Wyniki wyszukiwania użyteczności	59

2.3. SCENARIUSZ DODATKOWY – REFUNDACJA APTECZNA / AOS	60
3. PIŚMIENNICTWO.....	62
4. SPIS TABEL	66
5. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW	68

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA/ WNIOSKODAWCA	Amgen Biotechnologia Sp. z o. o.	ul. Puławska 145, 02-715 Warszawa Tel: +48 22 581 30 00 www.amgen.pl
WYKONAWCA	Instytut Arcana a CERTARA Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Wrzesień 2024 r.	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

[REDAKOWANE]	• Oszacowanie kosztów • Wykonanie i walidacja obliczeń w modelu • Opracowanie dokumentu • Kontrola poprawności danych i kalkulacji • Nadzór merytoryczny
[REDAKOWANE]	• Oszacowanie kosztów • Wykonanie i walidacja obliczeń w modelu • Opracowanie dokumentu • Kontrola poprawności danych i kalkulacji
[REDAKOWANE]	• Przegląd analiz ekonomicznych
[REDAKOWANE]	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Nadzór merytoryczny

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Amgen Biotechnologia Sp. z o. o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

Skrót	Wyjaśnienie
AOS	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCVD	Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>)
CV	Sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i>)
EWO	Ewolokumab
FH	Rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
IS	Udar niedokrwienny (ang. <i>ischemic stroke</i>)
KLRWP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
KOS-zawał	Programu kompleksowej opieki nad pacjentem po zawałe serca
LDL-C	Cholesterol lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>)
MACE	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>)
MI	Zawał serca (ang. <i>myocardial infarction</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OZW	Ostry zespół wieńcowy
PAD	Choroba tętnic obwodowych (ang. <i>peripheral arterial disease</i>)
PCSK9	Proproteinowa konwertaza subtilizyny/keksyny 9 (ang. <i>proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>)
PL	Program lekowy
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTDL	Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTL	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SoC	Terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo naczyniowego po przebytym zawałe serca, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Analizę wykonano na zlecenie firmy Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Metodyka i założenia

Ocena farmakoeconomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego oraz analizą efektywności klinicznej. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, po przebytym zawałe serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, u których poziom LDL-C > 55 mg/dl pomimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem lub z całkowitą nietolerancją statyn. Ocenianą interwencją jest leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Repatha (ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, zawartość opakowania: 2 wstrzykiwacze, każdy po 140 mg ewolokumabu). Porównywanymi strategiami terapeutycznymi były: ewolokumab (EWO) stosowany jako terapia dodana do terapii standardowej oraz standardowe postępowanie terapeutyczne (SoC) w leczeniu pacjentów po zawałe serca, tj. leczenie skojarzone z wykorzystaniem maksymalnych tolerowanych dawek statyn i/lub ezetymibu.

Ocenę opłacalności stosowania ewolokumabu przeprowadzono w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA) z wykorzystaniem, zaadaptowanego do warunków polskich, globalnego modelu kohortowego o strukturze modelu Markowa, który uwzględnia najistotniejsze z punktu widzenia rozważanego problemu stany, w jakich może znaleźć się pacjent z populacji docelowej w dożywotnym horyzoncie. Model ten stanowi zaktualizowaną wersję modelu wielokrotnie weryfikowanego przez AOTMiT. Dostosowanie polegało na wprowadzeniu do modelu danych, które odzwierciedlają charakterystykę pacjentów i podstawowe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w docelowej populacji. Uwzględniono też efektywność interwencji, użyteczność stanów zdrowia oraz dane kosztowe, które odpowiadają warunkom leczenia pacjentów z ASCVD w Polsce. Wprowadzono także polskie tablice trwania życia dla populacji ogólnej. Obliczenia w modelu przystosowano do polskich wymogów dotyczących analiz ekonomicznych, biorąc pod uwagę stopy dyskontowe oraz sposób prezentacji wyników.

Źródłem danych na temat efektywności wnioskowanej interwencji były wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego FOURIER [59], które wskazują na stałą, bardzo wysoką skuteczność ewolokumabu.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniającej współpłacenie pacjentów za część leków stosowanych w ramach SoC oraz w leczeniu następstw zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale z uwagi na założenia analizy w dokumencie przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika. Uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków (terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu, koszty leczenia ewolokumabem jako terapii dodanej do SoC), a także koszty podania/wydania leków w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów z populacji docelowej oraz koszty związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki analizy

Wyniki analizy użyteczności kosztów wskazują, że zastosowanie ewolokumabu jako terapii dodanej do standardowego leczenia hipolipemizującego w leczeniu pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w ramach programu lekowego jest strategią droższą, ale wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość (różnica w porównaniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym wynosi 0,59 QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) w przypadku stosowania EWO+SoC w porównaniu z SoC wyniósł [REDACTED] w wariancie z RSS, co oznacza, że leczenie z udziałem interwencji jest terapią [REDACTED].

Wnioski końcowe

Obecnie w Polsce choroby serca i choroby układu krążenia odpowiadają za 40% zgonów ogółem, ale ponad 60% z nich jest możliwych do uniknięcia dzięki prewencji wtórnej [32]. Eksperti podkreślają, że istnieje duża niezaspokojona potrzeba na wprowadzenie skutecznej terapii w leczeniu pacjentów po przebyłym zawałe serca, którzy pomimo stosowania standardowej terapii nie osiągają wskazywanego przez wytyczne celu terapeutycznego w zakresie poziomu LDL-C.

Terapia ewolokumabem charakteryzuje się wysoką skutecznością w obniżaniu poziomu cholesterolu LDL, co jest kluczowe w zapobieganiu nawrotom zawałów serca i innych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Przeprowadzona analiza kliniczna potwierdza, że stosowanie leku znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zdarzeń, co prowadzi do poprawy ogólnego stanu zdrowia pacjentów i zwiększenia ich przeżywalności [16].

Analiza użyteczności kosztów wykazała, że leczenie z udziałem EWO jest strategią [REDACTED]. Należy zauważyć również, że korzyści kliniczne leczenia ewolokumabem wykraczają poza zakres przyjętej w niniejszej analizie perspektywy, gdyż zmniejszenie ryzyka powikłań sercowych przekłada się na zmniejszenie kosztów pośrednich (kosztów utraty produktywności).

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z analizy klinicznej, a także obecną sytuację (brak refundowanej prewencji wtórnej u pacjentów po zawałe serca, którzy z uwagi na wysoki poziom LDL-C pozostają w bardzo wysokim ryzyku kolejnych zdarzeń CV) można wnioskować, że udostępnienie leku Repatha szerszej niż obecnej grupie pacjentów jest zasadne. Wprowadzenie refundacji produktu Repatha będzie odpowiedzią na wyraźną, niezaspokojoną potrzebę polskiej kardiologii i może przynieść istotną poprawę wskaźników zdrowotnych, w tym zmniejszenie śmiertelności Polaków po przebyłym zawałe serca.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Cel analizy

Niniejszą analizę wykonano w celu oceny opłacalności terapii produktem leczniczym Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym po przebytym zawałe serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miazdzącą tętnic wieńcowych, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Repatha przedstawiono szczegółowo w analizie wpływu na budżet [54].

Ponadto przeprowadzono dodatkową analizę dla scenariuszy, w których ewolokumab zostałby przeniesiony z programu lekowego i udostępniony pacjentom w ramach refundacji aptecznej lub wprowadzony w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS). Wyniki analizy dla dodatkowego wariantu zamieszczono w załączniku (rozdział 2.3).

Ocenę opłacalności stosowania ewolokumabu przeprowadzono w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA). Porównywanymi strategiami terapeutycznymi były: ewolokumab stosowany wraz z terapią standardową (EWO+SoC) oraz terapia standardowa (SoC) w leczeniu pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, czyli kontynuacja terapii maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn i/lub ezetymibem, pomimo faktu, że leczenie to nie jest wystarczające do osiągnięcia celu terapeutycznego w tej grupie pacjentów.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z następującymi aktami prawnymi oraz polskimi wytycznymi przeprowadzenia analiz ekonomicznych wchodzących w skład raportów HTA (oceny technologii medycznych):

- Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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 [57],
- Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych [3].

Analiza została przeprowadzona na zlecenie Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

1.2. Metodyka i założenia

1.2.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Analiza ekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [60] oraz analizą efektywności klinicznej [16]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, po przebytym zawałe serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miazdzącą tętnic wieńcowych, u których poziom LDL-C > 55 mg/dl pomimo stosowania diety i:

- intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem przez co najmniej 2 miesiące, lub
- pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 2 miesiące).

Szczegółowe zapisy proponowanego programu lekowego zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego [60].

Interwencja

Ocenianą interwencję stanowi ewolokumab (produkt leczniczy Repatha), przeciwciało monoklonalne mające właściwości wiązania substancji zwanej PCSK9, która wpływa na zdolność komórek wątroby do wychwytywania cholesterolu. Poprzez wiązanie i usuwanie PCSK9 lek zwiększa ilość cholesterolu dostającego się do wątroby i tym samym zmniejsza stężenie cholesterolu we krwi [14].

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Repatha oraz schematem dawkowania w programie lekowym B.101, ewolokumab podawany jest co 2 tygodnie w dawce 140 mg [53, 14].

W ocenianej populacji ewolokumab jest stosowany jako terapia dodana do terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu (SoC).

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [60].

Komparator

Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów PTK dotyczącym celów terapeutycznych w prewencji wtórnej zawałów serca [37] u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, do których należą chorzy z populacji docelowej, wskazana jest terapia skojarzona, którą należy włączyć możliwie jak najszybciej, a w niektórych przypadkach — natychmiast po rozpoznaniu zaburzeń lipidowych. Optymalna standardowa terapia to statyna w dużej dawce w połączeniu z ezetymibem, najlepiej w postaci preparatu złożonego, by jak najszybciej uzyskać cel terapeutyczny dla LDL-C [37].

Obecnie terapia ewolokumabem jest finansowana ze środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.101 *Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)* u części pacjentów po zawałe serca, tzn. u pacjentów z przebytym zawałem serca, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym, u których poziom LDL-C > 70 mg/dl [53]. Dla tej subpopulacji dostępne są również dwa inne leki w programie: alirokumab i inkisiran. Pacjenci z zawałem serca, niespełniający kryteriów włączenia do obecnego programu pod względem czasu od wystąpienia MI lub współwystępowania dodatkowych zdarzeń i nieosiągający celu terapeutycznego (LDL-C < 70 mg/dl) nie mają możliwości dalszej intensyfikacji leczenia. Rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla ewolokumabu spowoduje objęcie leczeniem właśnie takiej grupy pacjentów, dla której alirokumab oraz inkisiran nie stanowią obecnej praktyki.

Mając na uwadze wytyczne postępowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce, jako komparator dla EWO stosowanego w terapii skojarzonej uznano kontynuację terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC) tzn. terapii maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem, pomimo faktu, że leczenie to nie jest wystarczające do osiągnięcia celu terapeutycznego w tej grupie pacjentów.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego [60].

Efekty zdrowotne

Przyjętą w analizie miarą wyników zdrowotnych były zyskane lata życia (ang. *Life Years*, LY) oraz lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life-Years*, QALY).

Podstawowy wynik analizy, tj. inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania terapii EWO+SoC zamiast komparatorem (SoC).

1.2.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o wnioski z przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [60] oraz wyniki analizy klinicznej [16], z wykorzystaniem globalnego modelu ekonomicznego dla pacjentów z miażdżycową chorobą układu krążenia (ASCVD, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*) opracowanego w programie *Microsoft Excel*, który został udostępniony przez Wnioskodawcę. Jego struktura oraz założenia zostały szczegółowo opisane w raporcie technicznym [21]. Model ten zaadaptowano do polskiej praktyki klinicznej oraz warunków ekonomicznych zgodnie z *Wytycznymi HTA* [3].

1.2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [57], analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjentów).

Wnioskowaną w analizie kategorią refundacyjną dla produktu leczniczego Repatha jest program lekowy. Najbardziej kosztochłonne kategorie uwzględnionych w analizie kosztów ponoszone są w całości przez płatnika publicznego. Natomiast pacjenci ponoszą część kosztów terapii standardowej oraz leczenia następstw zdarzeń sercowo-naczyniowych. Koszty leczenia standardowego są relatywnie niewielkie i uwzględnione zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora. W związku z powyższym w niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy NFZ, a wyniki z perspektywy wspólnej (bardzo zbliżone do wyników z perspektywy płatnika) są dostępne w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego opracowania.

1.2.4. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [57] oraz z *Wytycznymi HTA* [3] w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni.

Terapia EWO+SoC zmniejsza w porównaniu do kontynuacji terapii standardowej ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych ze względu na redukcję stężenia LDL-C, która utrzymuje się w czasie. Również koszty porównywanych terapii ponoszone są do momentu zgonu pacjenta, gdyż zgodnie ze stanowiskiem ekspertów PTK [37] u każdego chorego po zawałe leczenie hipolipemizujące należy prowadzić dożywotnio. Zapisy wnioskowanego programu lekowego nie ograniczają czasu terapii EWO w przypadku, gdy jest ona skuteczna i zgodna z decyzją lekarza. W związku z powyższym modelowanie przeprowadzono dla dożywotniego horyzontu czasowego.

1.2.5. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych. Podejście to wynika z *Wymagań minimalnych* [57] oraz *Wytycznych HTA* [3].

1.2.6. Technika analityczna

Analiza kliniczna wykazała istotne statystycznie różnice w efektach klinicznych wyrażonych jako względna zmiana poziomu stężenia LDL-C pomiędzy ewolokumabem (EWO) a placebo, stosowanymi w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyn i ezetymibu [16].

Zastosowanie leczenia EWO+SoC wśród pacjentów, u których w przeszłości wystąpił zawał mięśnia sercowego istotnie statystycznie redukuje:

- ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej,
- ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru,

względem pacjentów leczonych placebo+SoC. Ponadto wraz z wydłużeniem czasu terapii ewolokumabem istotnemu statystycznie zmniejszeniu ulega prawdopodobieństwo wystąpienia zawału mięśnia sercowego i udaru względem osób leczonych bez ewolokumabu [16].

Występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych wpływa nie tylko na długość życia pacjentów, ale również na jego jakość. W związku z tym, w celu uwzględnienia efektów klinicznych oraz wpływu ocenianej opcji terapeutycznej na jakość życia pacjentów po przebyłym zawałe serca, opłacalność stosowania leku Repatha została oceniona w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA). Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci:

- QALY (lata życia skorygowane o jakość),
- LY (lata życia),
- całkowitych kosztów terapii,
- kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY), czyli inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR),
- progowej ceny zbytu netto produktu leczniczego Repatha, przy której wyniki analizy są na poziomie aktualnego progu opłacalności tj. 190 380 PLN/QALY [1].

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości (deterministyczną – OWSA, ang. *one-way sensitivity analysis*, oraz probabilistyczną – PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*), oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami zdrowotnymi, użytecznościami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach

W niniejszym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 Ustawy o refundacji [63], gdyż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie typu *head-to-head* dowodzące wyższości zastosowania EWO (Repatha) jako leku dodanego do standardowej terapii nad standardowym refundowanym leczeniem (statyny i/lub ezetymib) pacjentów z ASCVD, w tym po zawałe serca.

1.3. Model ekonomiczny

1.3.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności stosowania ewolokumabu u dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebyłym zawałe wykorzystano otrzymany od Wnioskodawcy globalny model korporacyjny [21]. Został on zaprojektowany jako kohortowy model Markowa, a jego struktura i założenia były

weryfikowane przez AOTMiT przy poprzednich ocenach ewolokumabu (zlecenia 239/2019 [7], 114/2023 [6]). Agencja pozytywnie oceniła niniejszy model.

Model ten dostosowano do warunków polskich w zakresie: charakterystyki populacji wejściowej pacjentów, bazowego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, danych kosztowych odpowiadających aktualnej, polskiej praktyce klinicznej, polskich tablic trwania życia w populacji ogólnej, stóp dyskontowych oraz prezentowanych wyników analizy.

Szczegóły dotyczące dostosowanych parametrów przedstawiono w rozdziale 1.4.

Struktura modelu

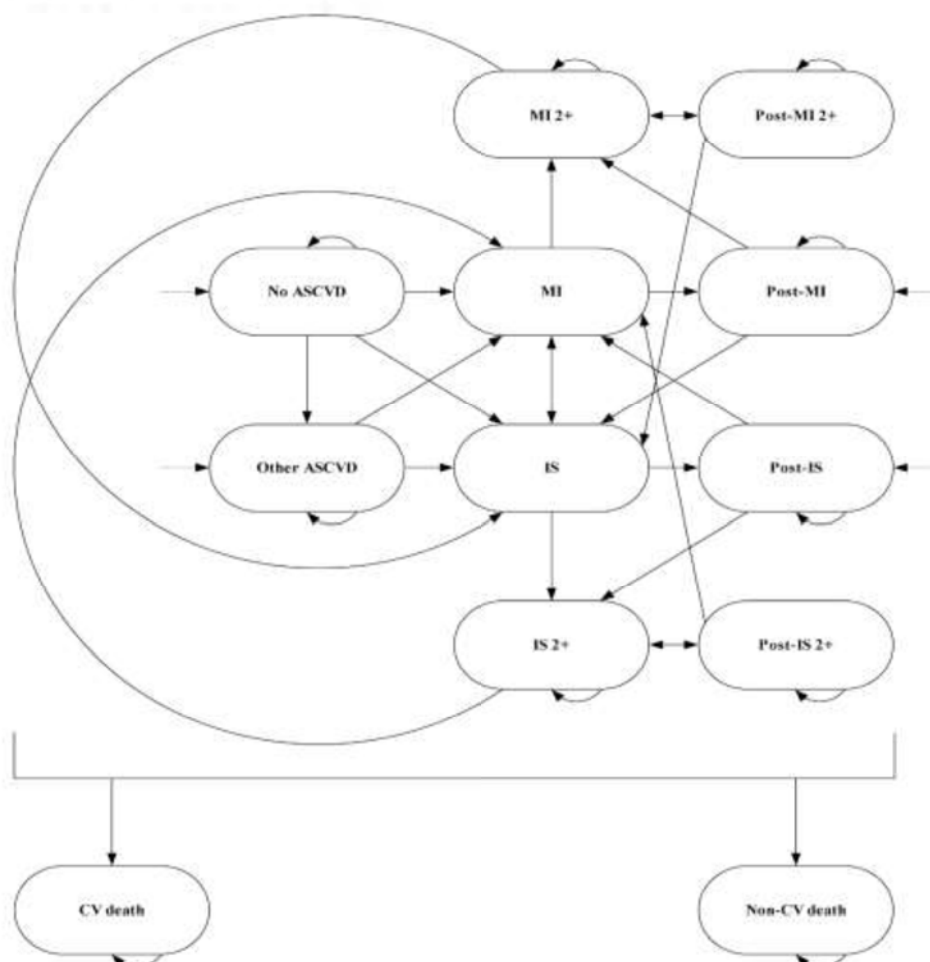
Model uwzględnia 12 głównych stanów zdrowia:

- Brak ASCVD (*No ASCVD*) – brak miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego,
- Inne ASCVD (*Other ASCVD*) – obejmuje mniej poważne zdarzenia CV, inne niż główne zdarzenia MI i IS,
- Zawał mięśnia sercowego (*MI*),
- Udar niedokrwienny (*IS*),
- Po MI (*Post-MI*),
- Po IS (*Post-IS*),
- Kolejny zawał (*MI 2+*),
- Kolejny udar niedokrwienny (*IS 2+*),
- Po MI 2+ (*Post-MI 2+*),
- Po IS 2+ (*Post-IS 2+*),
- Zgon z przyczyn CV (*CV death*),
- Zgon z przyczyn innych niż CV (*Non-CV death*).

W analizowanej populacji pacjentów stan „Brak ASCVD” jest pomijany, ponieważ rozważani są jedynie pacjenci w prewencji wtórnej (po wystąpieniu zdarzeń CV, tj. pacjenci po przebytym zawale serca w momencie kwalifikacji do leczenia). Stany *MI*, *IS*, *MI 2+*, *IS 2+* (nazywane „ostrymi”) odnoszą się do pierwszego roku po zdarzeniu, podczas gdy stany *Po MI*, *Po IS*, *Po MI 2+*, *Po IS 2+* (nazywane „przewlekłymi”) dotyczą kolejnych lat po zdarzeniu. Taki podział pozwala uwzględnić różnicę w kosztach i użytecznościach między pierwszym rokiem a kolejnymi latami po wystąpieniu głównych zdarzeń.

Model obejmuje również 10 stanów łączonych, które odzwierciedlają pacjentów po dwóch lub trzech zdarzeniach CV, co pozwala na uwzględnienie historii wcześniejszych zdarzeń. Uproszczoną strukturę modelu (bez stanów łączonych) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego



W zależności od historii zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV), pacjenci mogą rozpocząć model w dowolnym z uwzględnionych stanów zdrowia, zarówno pojedynczych, jak i łączonych. Stany te obejmują stany ostre (w pierwszym roku po zdarzeniu) oraz przewlekłe (w kolejnych latach). Model przyjmuje roczny cykl. Z uwagi na strukturę modelu Markowa, pacjent może przejść tylko jedną zmianę stanu zdrowia (w tym jedno zdarzenie CV) w ciągu roku, czyli w cyklu modelu. Nie ma jednak ograniczenia co do liczby zdarzeń, które pacjent może przeżyć w ciągu życia.

Model uwzględnia korektę połowy cyklu, co oznacza, że zdarzenia występujące w danym cyklu są przypisywane do połowy tego cyklu. Po każdym zdarzeniu CV pacjenci przechodzą do odpowiedniego stanu zdrowia po zdarzeniu, chyba że doświadczą nowego zdarzenia CV. Pacjenci nie mogą doświadczać zdarzeń CV klasyfikowanych jako „inne ASCVD” jako oddzielnych stanów zdrowia, ani wracać do „innych ASCVD” po MI lub IS. Z każdego stanu zdrowia możliwe jest przejście do stanu zgonu z powodu zdarzeń CV lub zgonu z innych przyczyn.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.

Tabela 1. Stany zdrowia w modelu

Stan zdrowia w modelu	Opis
No ASCVD Brak ASCVD	Pacjenci bez historii ASCVD – nie jest uwzględniony w rozważanej populacji docelowej.

Stan zdrowia w modelu	Opis
<i>Other ASCVD</i> Inne ASCVD	Stan zdrowia obejmujący mniej poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (CV), na które nie ma wpływu leczenie: • choroba tętnic obwodowych, • dusznica bolesna, • przemijający atak niedokrwienny, • zwężenie tętnic szyjnych, • rewaskularyzacja.
Ostre stany zdrowia	
MI Zawał mięśnia sercowego – w danym roku	Zawał mięśnia sercowego jest twardym punktem końcowym, na którego częstość występowania znacząco wpływa terapia lekami obniżającymi poziom lipidów.
IS Udar niedokrwienny – w danym roku	W modelu uwzględniono jedynie udar niedokrwienny (związany z miażdżycą), ponieważ obniżenie poziomu LDL-C prowadzi do istotnej statystycznie redukcji w ryzyku jego wystąpienia. Udar krwotoczny należy do zdarzeń klinicznych, których częstość występowania nie różnicuje istotnie statystycznie porównywanych ramion, a zatem nie rozważano go w ramach tego stanu.
MI 2+ IS 2+ Kolejne zdarzenie MI/IS – w danym roku	Pacjenci przechodzą do tych stanów zdrowia po przebyciu kolejnych epizodów (dwóch lub więcej) MI lub IS. W stanach tych uwzględniono wyższe ryzyko i obniżone użyteczności po wystąpieniu rozważanych zdarzeń.
Przewlekłe stany zdrowia	
Post-MI Post-IS Po MI/IS – w kolejnych latach	Stany zdrowia uwzględniające skutki MI/IS począwszy od drugiego roku po ich wystąpieniu. Koszty związane z chorobami układu sercowo-naczyniowego (CVD) przypisane do rozważanych stanów zdrowia są niższe, a wskaźniki użyteczności wyższe niż w przypadku ostrych stanów zdrowia obejmujących pierwszy rok po zdarzeniu.
Post-MI2+ Post-IS2+ Po dwóch i więcej MI/IS – w kolejnych latach	Stany zdrowia uwzględniające skutki MI/IS począwszy od drugiego roku po ich wystąpieniu u pacjentów, u których wystąpiły dwa lub więcej zdarzenia CV. Podobnie jak dla ostrych stanów zdrowia (MI 2+ i IS 2+) zastosowano dla nich wyższe ryzyko kolejnych zdarzeń CV, wyższe koszty i niższe użyteczności.
Złożone stany zdrowia	
Post-IS + post-MI Po IS oraz po MI Other ASCVD + post-MI Inne ASCVD oraz po MI Other ASCVD + post-IS Inne ASCVD oraz po IS Other ASCVD + post-IS + post-MI Inne ASCVD oraz po MI i po IS	Model Markowa z natury nie zachowuje pamięci o poprzednich zdarzeniach. Aby to skompensować, do modelu dodano złożone stany zdrowia, które łączą dwa lub trzy przewlekłe stany zdrowia. Ignorowanie historii zdarzeń CV mogłoby bowiem doprowadzić do klinicznie nieprawidłowych scenariuszy, jak np. sytuacja, w której pacjent po IS miałby zwiększoną wartość użyteczności po późniejszym MI i przejściu do odpowiedniego stanu zdrowia po tym zdarzeniu. Założenia dotyczące złożonych stanów zdrowia w analizie podstawowej są następujące: • koszt złożonego stanu zdrowia jest określany jako najwyższy koszt spośród kosztów poszczególnych składowych stanów zdrowia (nie sumuje się kosztów składowych, aby uniknąć przeszacowania); • użyteczność złożonego stanu zdrowia jest definiowana jako najniższa użyteczność spośród użyteczności składowych stanów zdrowia; • bazowe ryzyka wystąpienia zdarzeń CV są odpowiednio modyfikowane w zależności od historii zdarzeń CV przypisanej do złożonego stanu zdrowia. Założenia dotyczące kosztów i użyteczności są w większości konserwatywne, ponieważ terapia ewolokumabem może prowadzić do dłuższego utrzymywania się w przewlekłym stanie zdrowia oraz późniejszego wystąpienia zdarzeń CV, zredukowanych pod względem częstości. Eksperci, biorący udział w tworzeniu założeń modelu uznają te założenia za prawidłowe, prowadzące do mniej korzystnych wyników w zakresie opłacalności dla ewolokumabu [21]. Do stanów złożonych mogą przejść pacjenci, którzy wcześniej nie byli w stanie MI 2+ i IS 2+ (czyli pacjenci, u których nie wystąpiły dwa MI lub dwa IS z rzędu).

Stan zdrowia w modelu	Opis
MI2+ IS2+ Post-MI2+ Post-IS2+	Dla pacjentów, którzy znajdują się w stanach zdrowia reprezentujących dwa kolejne zawały mięśnia sercowego (MI) lub dwa kolejne udary niedokrwienne (IS), nie ma możliwości przejścia do stanów złożonych. Pacjenci znajdujący się w stanie „Inne ASCVD” nie mogą również przejść do stanów zdrowia reprezentujących dwa kolejne MI lub IS. Takie założenia zostały przyjęte w celu ograniczenia liczby stanów w modelu i uniknięcia nadmiernej komplikacji obliczeń, która byłaby niewspółmierna do uzyskanych efektów w zakresie precyzji modelowania.
Stany pochłaniające	
CV death Zgon z przyczyn CV	Zgon z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego
Non-CV death Zgon z przyczyn innych niż CV	Zgon z innych przyczyn

Przebieg modelowania

Zgodnie z określoną populacją docelową przyjęto, że wszyscy pacjenci w modelu rozpoczynają symulację w stanach zdrowia związanych z wystąpieniem zawału serca. Przebieg kalkulacji w modelu obejmuje następujące etapy:

- Oszacowanie bazowego ryzyka wystąpienia zdarzeń CV u pacjentów poddawanych terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu, dostosowanych do populacji docelowej;
- Oszacowanie względnego spadku ryzyka zdarzeń CV w wyniku redukcji stężenia LDL-C o 1 mmol/L;
- Oszacowanie ryzyka zdarzeń CV (prawdopodobieństw przejść w modelu) dla pacjentów leczonych ewolokumabem + SoC, na podstawie zakładanej redukcji stężenia LDL-C;
- Obliczenie wyników analizy ekonomicznej (QALY, koszty, ICUR) w oparciu o rozkład kohorty w czasie, wyznaczony na podstawie oszacowań opisanych w poprzednich punktach.

1.3.2. Główne założenia modelu

W modelu przyjęto następujące kluczowe założenia.

Tabela 2. Główne założenia modelu

Parametr	Założenia
Struktura modelu	Kohortowy model Markowa opracowany przy użyciu programu MS Excel uwzględniający 12 głównych stanów zdrowia (w danym cyklu może wystąpić jedno zdarzenie CV). Jest on zgodny z wytycznymi AOTMiT [3], które zalecają, aby model był możliwie prosty i przejrzysty, przy zachowaniu szczegółowości koniecznej do prawidłowego określenia opłacalności porównywanych technologii medycznych.

Parametr	Założenia
Stany zdrowia	Uwzględniają zarówno ostre (pierwszy rok) jak i przewlekłe stany zdrowia (kolejne lata), stany złożone i zgon z powodu zdarzeń CV oraz innych przyczyn. Po wystąpieniu zdarzenia pacjent znajduje się przez 1 cykl w ostrym stanie zdrowia, a następnie przechodzi do stanu po wystąpieniu ostrego stanu zdrowia aż do momentu wystąpienia nowego zdarzenia (lub zgonu). Złożone stany zdrowotne mają na celu umożliwienie nawrotu zdarzeń; przy szacowaniu użyteczności i kosztów zdarzeń nawracających, wykorzystywane są konserwatywnie najniższe wartości użyteczności oraz najwyższe koszty spośród poszczególnych stanów wchodzących w skład połączonego stanu zdrowia (podejście to nie przeszacowuje kosztów w przypadku wystąpienia więcej niż 1 zdarzenia u chorego). W przypadku stanu inne ASCVD, ze względu na złożoność stanu, przyjęto użyteczność jak dla MI w kolejnych latach (tj. wartość większą spośród stanów po MI i po IS), a koszty jak dla IS w kolejnych latach (tj. wartość mniejszą spośród stanów po MI i po IS), co jest założeniem konserwatywnym.
Horyzont czasowy	Dożywotni
Długość cyklu	1 rok, uwzględniono korektę połowy cyklu
Stopy dyskontowe	5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z Wytycznymi HTA
Charakterystyka populacji	Populacja pacjentów po MI leczonych SoC określona w oparciu o badanie FOURIER.
Skuteczność leczenia – obniżenie stężenia LDL-C	Opiera się na badaniu klinicznym; założono utrzymanie efektu terapeutycznego w długim horyzoncie czasowym zgodnie z wynikami dla dłuższego okresu obserwacji w FOURIER i FOURIER-OLE.
Zależność między spadkiem LDL-C a redukcją zdarzeń CV	Dane CTTC 2010
Ryzyko wyjściowe zdarzeń CV	Oszacowane dla przeciętnego polskiego pacjenta z MI w oparciu o wzory z badania REACH.
Zdarzenia niepożądane	Nie uwzględniono ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie porównywanych interwencji.
Dyskontynuacja terapii ewolokumabem*	7,47% po 1. roku, 11,66% po 2. roku, 14,96% po 3. roku
Użyteczności	Opierają się na publikacji Matza 2015
Użyteczności w złożonych stanach zdrowia	Najniższe wartości użyteczności, najwyższe koszty spośród składowych stanów
Koszty terapii i procedur	Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków, ich podania, monitorowania leczenia oraz koszty stanów zdrowia i procedur. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, nie były zatem brane pod uwagę w obliczeniach.
Rewaskularyzacja	Traktowana jako procedura (nie stanowi oddzielnego stanu), uwzględniona w ramach kosztów dla stanu MI
Śmiertelność	Śmiertelność z przyczyn innych niż CV została określona na podstawie tablic trwania życia dla populacji Polski z korektą o zgony z przyczyn CV. Umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych modelowano oddzielnie jako konsekwencję zdarzeń CV.

*Przyjęte odsetki przerywania terapii EWO (na podstawie danych z badania FOURIER) mają wpływ na koszty terapii, ale nie na skuteczność, ponieważ zmniejszenie procentowe stężenia cholesterolu LDL oszacowane zostało dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat, ITT*); oznacza to, że przyjęta skuteczność uwzględnia już chorych, którzy przerwali leczenie (dodatkowo założono, że nie zmienia się ona już poza horyzontem badania FOURIER); w związku z powyższym w modelu nie zostały uwzględnione w pełnym zakresie zapisy proponowanego programu lekowego odnośnie kryteriów zakończenia udziału w programie (zakładające przerwanie leczenia EWO w przypadku braku skuteczności po 3 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach rozumianego jako redukcja stężenia LDL-C o < 30% w stosunku do wartości wyjściowej określonej w momencie włączenia do programu lekowego), co potencjalnie obniżałoby koszty leczenia (bez braku możliwości jednoczesnej modyfikacji efektywności leczenia, ze względu na brak odpowiednich danych), a więc przyjęte założenie ma charakter konserwatywny.

1.3.3. Walidacja modelu

Walidacja modelu globalnego

Zgodnie z informacjami zawartymi w raporcie technicznym do adaptowanego modelu [21], struktura modelu, kluczowe założenia i wartości parametrów wejściowych zostały zweryfikowane przez wewnętrznych i zewnętrznych (niezależnych) ekspertów ds. modelowania.

- Trafność fasadową zapewniono poprzez przeprowadzenie szeregu konsultacji z ekspertami w zakresie założeń modelu w trakcie jego budowania od etapu koncepcyjnego aż do finalizacji prac.
- Model poddano kontroli jakości przez ekspertów z zakresu modelowania nieuczestniczących w pracach nad modelem oraz zewnętrznego konsultanta. Kontrola obejmowała sprawdzenie obliczeń w modelu (w tym kodu VBA) i spójności wyników (w tym dla skrajnych wartości parametrów modelu), a także przepływów pacjentów w modelu. Zidentyfikowane problemy rozwiązano w końcowej wersji modelu.
- W trakcie prac nad oryginalnym modelem przeprowadzone zostało systematyczne przeszukanie literatury w celu zidentyfikowania metod modelowania stosowanych w analizach ekonomicznych opracowanych w celu oceny opłacalności leków stosowanych u pacjentów z hipercholesterolemią. W konsekwencji w ramach walidacji krzyżowej opracowano dwa modele (model Markowa, uproszczony zagnieżdżony *partitioned survival model*), których wyniki były zgodne.

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej, wyniki modelu porównano z wynikami empirycznymi, aby ocenić jego możliwości prognozowania rzeczywistych wyników zdrowotnych. W szczególności uzyskane w modelu ryzyka zdarzeń CV porównano z oryginalnymi ryzykami dla ostrych i przewlekłych stanów zdrowia z dostępnych baz (szczegóły w dokumencie technicznym [21]). Wyniki modelu były bardzo dobrze dopasowane do oryginalnych danych potwierdzając wiarygodność modelu.

Walidacja zaadaptowanego modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

Przeprowadzono również testowanie poprawności wyników przy celowej zmianie wartości parametrów – zmieniano wartości poszczególnych parametrów modelu i sprawdzono czy w modelu nastąpiły oczekiwane zmiany w oszacowaniu kosztów lub wyników zdrowotnych. W ramach walidacji wewnętrznej przeanalizowano również wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, sprawdzając czy modyfikacja parametrów prowadziła do oczekiwanych zmian w wynikach końcowych analizy ekonomicznej.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem ewolokumabu w ocenianej populacji. Metodologię oraz wyniki przeprowadzonego przeglądu przedstawiono w rozdziale 2.1.

Walidacja Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu w ramach poprzednich zleceń dla leku Repatha [7, 6] nie wykazała błędów, co dodatkowo potwierdza wiarygodność adaptowanego modelu.

1.4. Parametry modelu

1.4.1. Parametry demograficzne

1.4.1.1. Charakterystyka pacjentów

W analizie uwzględniono następujące aspekty charakterystyki początkowej pacjentów po przebytym zawałe leczonych optymalną standardową terapią: wiek, płeć, stężenie LDL-C. Określono również rozkład początkowy pacjentów pomiędzy stanami zdrowia w modelu.

Nie zidentyfikowano polskich danych wejściowych dla rozważanej populacji docelowej, dlatego powyższe parametry pozyskano z badania FOURIER dla grupy populacji pacjentów z MI (publikacje: *Sabatine 2018* [58], *Gencer 2020* [23]), co pozwala na zachowanie spójności w zakresie wykorzystanych w analizie danych (z badania FOURIER zaczerpnięto też dane dotyczące skuteczności leczenia w zakresie redukcji stężenia LDL-C).

Charakterystykę wyjściową populacji w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu – analiza podstawowa

Parametr		Wartość parametru		Źródło
Średni wiek pacjentów (SD)		62,2 (9,0) lat		Badanie FOURIER – publikacje <i>Sabatine 2018</i> [58], <i>Gencer 2020</i> [23]
Odsetek kobiet		21,5%		
Poziom LDL-C [mg/dl] – mediana (przedział międzykwartylowy)		91,5 (79,5; 108,5)		
Zdarzenia CV w historii choroby (stan początkowy w modelu)*	<i>Recent MI</i>	25,6%	19%	Badanie FOURIER – publikacja <i>Gencer</i> 2020 [23]
	<i>2+ MI with Recent MI</i>	-	6,5%	
	<i>Post-MI</i>	74,4%	57,3%	
	<i>2+ Post-MI</i>	-	17,1%	

*Na podstawie danych z publikacji *Gencer 2020* [23] oszacowano odsetek pacjentów dla stanu *recent MI* (=5 711/22 320). Następnie, na podstawie tego samego źródła, uwzględniono odsetki pacjentów z co najmniej dwoma zawałami mięśnia sercowego. W analizie podstawowej zastosowano rozkład dokładniej charakteryzujący pacjenta z populacji docelowej.

Warto zaznaczyć, że w bazującej na polskich danych publikacji *Nowowiejska-Wiewióra 2023* [52] wykazano, że mediana poziomu LDL-C u pacjentów stosujących wysokie dawki statyn wraz z ezetymibem wynosiła 67,7 mg/dl, a przedział międzykwartylowy - 51-100, czyli ok. 75% pacjentów miało LDL-C > 55 mg/dl. Oznacza to, że mediana stężenia LDL-C w tej grupie pacjentów (nieosiągających celu terapeutycznego) znajduje się w przedziale od 67,7 do 100 mg/dl. Biorąc również pod uwagę wyższe poziomy LDL-C u osób z nietolerancją statyn można wnioskować, że przyjęcie wartości z badania FOURIER (91,5 mg/dl) odzwierciedla polskie warunki.

W analizie wrażliwości testowano alternatywną charakterystykę określoną na podstawie polskich danych, ale dla pacjentów po zawałe bez uwzględnienia stosowanej terapii (wartości mogą być zaburzone, z uwagi na włączenie do statystyk pacjentów nieleczonych lub stosujących niskie dawki statyn).

Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu – analiza wrażliwości

Parametr		Wartość parametru		Źródło
Zdarzenia CV w historii choroby (stan początkowy w modelu)*	<i>Recent MI</i>	14%	10,9%	Dane NFZ [46], KOS-zawał (<i>Nowowiejska-Wiewióra 2023</i> [52])
	<i>2+ MI with Recent MI</i>	-	3,1%	
	<i>Post-MI</i>	86%	66,8%	
	<i>2+ Post-MI</i>	-	19,2%	

*Na podstawie opublikowanych danych NFZ [46] w 2023 roku odnotowano 70 389 przypadków zawału serca, a w kwietniu 2024 roku żyło 503 574 osób, które miały co najmniej jeden przypadek zawału serca. W oparciu o powyższe dane przyjęto, że 14% kohorty pacjentów znajduje w stanie ostrym *MI*, a pozostała część rozpoczyna leczenie w stanie przewlekłym *Post MI*. Dokładniejszy podział uzyskano przy założeniu, że dla 22,3% [52] pacjentów jest to kolejne zdarzenie.

1.4.1.2. Śmiertelność

W adaptowanym modelu uwzględniono dwa rodzaje śmiertelności: ogólną i z przyczyn sercowo-naczyniowych. Śmiertelność z przyczyn niezwiązanych ze zdarzeniami CVD przyjęto na podstawie prawdopodobieństwa zgonu w populacji polskiej, używając tablic trwania życia GUS [25] przy pominięciu ryzyka zgonów związanych z niewydolnością serca, zawałem serca i udarem raportowanego w *Roczniku Demograficznym 2023* [24].

Śmiertelność z powodu CVD jest modelowana oddzielnie jako konsekwencja incydentów CV przewidywanych przez model.

Pacjenci są narażeni na jednocześnie ryzyko zarówno zdarzeń sercowo-naczyniowych, jak i zgonu z przyczyn innych niż CV. Ponieważ ryzyka te pochodzą z różnych źródeł danych, więc możliwe jest, że ich suma może być większa niż jeden. Aby uniknąć ujemnych prawdopodobieństw przejść, w modelu zaimplementowano korektę ryzyka zgonu, zgodnie z którą w każdym cyklu najpierw uwzględnia się zgon niezwiązany z CV, a następnie stosuje się prawdopodobieństwa przejścia specyficzne dla zdarzeń związanych z CV, pod warunkiem pozostawiania pacjenta przy życiu.

1.4.2. Parametry kliniczne

Dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa porównywanych interwencji zaczerpnięto z głównego badania klinicznego FOURIER [59] włączonego do analizy efektywności klinicznej [16].

Wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych przyjęto na podstawie danych CTTC 2010 [15], co jest standardową praktyką w ocenach ekonomicznych terapii obniżających stężenie lipidów.

1.4.2.1. Skuteczność – redukcja LDL-C

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej dla populacji ogólnej badania FOURIER założono, że dodanie EWO do terapii standardowej skutkuje spadkiem LDL-C o 59% względem terapii standardowej, niezależnie od analizowanej populacji. Należy podkreślić, że wszystkie dostępne dane (FOURIER, FOURIER-OLE) wskazują na stałą, utrzymującą się w czasie bardzo wysoką skuteczność EWO we wszystkich grupach ocenianych w ramach analizy efektywności klinicznej. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono granice 95% przedziału ufności dla rozpatrywanego parametru.

Tabela 5. Redukcja LDL-C na skutek dodania EWO do terapii standardowej

Parametr*	Wartość, 95% CI
Redukcja LDL-C w 48 tyg.	59% (58,4%; 59,6%)

*Statyny i/lub ezetymib stanowią terapię standardową występującą w obu ramionach, w związku z tym w modelu pominięto dodatkowy wpływ leków na skuteczność leczenia. Należy zauważyć, że analizowane wskazanie dotyczy sytuacji braku wystarczającej skuteczności dotychczasowego leczenia.

1.4.2.2. Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych

Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w modelu jest określana na podstawie ryzyka bazowego, które jest modyfikowane w zależności od stanu zdrowia pacjenta, a także jego poziomu LDL-C i wieku (wyższy wiek i poziom LDL-C zwiększają ryzyko). Terapia (EWO + SoC vs. SoC) wpływa na redukcję LDL-C, co u pacjentów stosujących ewolokumab prowadzi do istotnego zmniejszenia ryzyka zdarzeń CV.

W dalszej części rozdziału przedstawiono wartości parametrów użytych do modelowania ryzyka zdarzeń CV w modelu.

Ryzyko bazowe

Bazowa częstość zdarzeń CV to roczna liczba zdarzeń przypadająca na przeciętnego pacjenta stosującego standardową terapię. Ponieważ brak jest takich danych z polskiej praktyki klinicznej, przeprowadzono modelowanie częstości zdarzeń CV w oparciu o wzory z badania REACH opublikowane w pracy *Wilson 2012* [68], pozwalające określić częstość powtórnych zdarzeń CV oraz zdarzeń CV prowadzących do zgonu. Takie podejście zostało zweryfikowane i zaakceptowane w poprzedniej ocenie AOTMiT [7]. Dokładny opis metodyki obliczeń przedstawiono w raporcie technicznym do modelu [21].

W równaniach zaimplementowano dane z dwóch najnowszych i reprezentatywnych dla ocenianej populacji źródeł: rejestru TERCET (*Dyrbyś 2021* [19]) i KOS-zawał (*Nowowiejska-Wiewióra 2023* [51]). W przypadku zmiennych, dla których wartości we wskazanych pracach nie były dostępne, wykorzystano oryginalne dane z rejestru REACH (Tabela 6).

Tabela 6. Główne zmienne do wyznaczenia bazowego ryzyka zdarzeń CV dla pacjentów z MI

Zmienna	Wartość bazowa	Źródło/sposób kalkulacji
Płeć (mężczyźni)	69,76%	Wartość średnia z danych KOS-zawał [51] i rejestru TERCET [19]
Wiek (w latach)	64,70	Wartość średnia z danych KOS-zawał [51] i rejestru TERCET [19]
Odsetek palaczy	25,15%	KOS-zawał [51]
Cukrzyca	28,29%	Wartość średnia z danych KOS-zawał [51] i rejestru TERCET [19]
BMI < 20 kg/m ²	3,80%	Rejestr REACH [68]
Liczba układów naczyniowych objętych chorobą	1,21	Rejestr REACH [68]
Zdarzenie CV w ciągu ostatniego roku	31,50%	Rejestr REACH [68]
Niewydolność serca	22,60%	Rejestr TERCET [19]
Migotanie przedsionków	11,10%	Rejestr TERCET [19]
Terapia kwasem acetylosalicylowym	92,90%	Rejestr TERCET [19]

W analizie podstawowej uwzględniono bazowe ryzyko wystąpienia zdarzeń CV wyznaczone w oparciu o równania REACH z uwzględnieniem powyższych danych. Dokonano również korekty i kalibracji uzyskanych wyników, aby dostosować je do stanów rozważanych w modelu (MI, IS lub inne ASCVD – bez uwzględnienia niewydolności serca) [21]. W poniższej tabeli zestawiono wartości otrzymane dla Polski z wartościami oszacowanymi dla innych krajów [21].

Tabela 7. Bazowe ryzyka zdarzeń CV

Źródło danych	Populacja	Wiek pacjentów	LDL-C pacjentów [mg/dl]	Częstość zdarzeń CV (95% CI) / 100 pacjento-lat
Analiza podstawowa				
Równania REACH z uwzględnieniem danych polskich z KOS-zawał [51] i rejestru TERCET [19]	MI	64,7 lat	112,6 (wartość średnia z 110,21 i 115)	9,25
Dane zagraniczne				
Dane ze szwedzkiej praktyki klinicznej	ASCVD	71 lat	96,68	6,29 (6,09; 6,50)
Dane z amerykańskiej praktyki klinicznej	ASCVD	57 lat	114,50	6,40 (5,95; 6,85)
Baza CPRD, Wielka Brytania	ASCVD	70 lat	104,11	6,60 (6,15; 7,06)
Dane z hiszpańskiej praktyki klinicznej	ASCVD	71 lat	116,01	9,04 (8,91; 9,17)

Źródło danych	Populacja	Wiek pacjentów	LDL-C pacjentów [mg/dl]	Częstość zdarzeń CV (95% CI) / 100 pacjento-lat
Badanie FOURIER, grupa placebo	ASCVD - ryzyko pierwszego zdarzenia w trakcie badania	63 lata	97,30	5,20 (4,83; 5,57)
	ASCVD - ryzyko wielokrotnych zdarzeń CV			9,80 (9,00; 10,70)

Dostosowanie do charakterystyki populacji docelowej

W pracy *Wilson 2012* [68] przedstawiono także współczynniki hazardu (HR), które pozwalały na skorygowanie wyjściowego współczynnika CV. Jednak podejście autorów tej pracy nie uwzględniało nadmiernego ryzyka wynikającego z nawracających zdarzeń w tym samym układzie naczyniowym ani nie rozróżnia pomiędzy różnymi układami naczyniowymi (obwodowym, mózgowym, wieńcowym). Z tego powodu zastosowano skorygowany model proporcjonalnego hazardu oparty na równaniach REACH, zaprezentowany w publikacji *Danese 2021* [18]. Model ten opiera się na danych z Wielkiej Brytanii, obejmujących również ponad 50 tysięcy pacjentów z MI, IS lub oASCVD, pochodzących z baz *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD), *Hospital Episode Statistics* (HES) oraz *Office for National Statistics* (ONS). Wyniki badania wykazały, że ryzyko wzrasta wraz z liczbą zdarzeń, a nowe współczynniki hazardu lepiej odzwierciedlają obserwowane krzywe przeżycia w porównaniu do modelu Wilsona. W modelu uwzględniono również dane początkowe z abstraktu wspomnianego badania – *Villa 2018* [65].

Poniższa tabela przedstawia współczynniki hazardu wykorzystane w modelu.

Tabela 8. Współczynniki hazardu wykorzystane do skorygowania wyjściowego wskaźnika CV

Zdarzenia CV	Analiza podstawowa CPRD – publikacja	CPRD – abstrakt	Wilson 2012 [68]
Zdarzenie MACE w ciągu ostatniego roku	1,29	1,28	1,46
1 wcześniejszy MI	1,13	1,05	1,00
1 wcześniejszy incydent IS	1,13	1,11	1,00
2+ wcześniejszy MI	1,19	1,17	1,00
2+ wcześniejszy incydent IS	1,36	1,17	1,00
MI i oASCVD w wywiadzie	1,31	1,29	1,35
IS i oASCVD w wywiadzie	1,40	1,35	1,35
MI i IS w wywiadzie	1,94	2,11	1,35
MI, IS i oASCVD w wywiadzie	1,94	2,02	1,83
Wiek	1,06	1,06	1,03
Cukrzyca	1,59	1,63	1,46

Wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na występowanie zdarzeń CV

Wysoki poziom cholesterolu (dyslipidemia) jest główną przyczyną choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym (ASCVD). Obniżenie stężenia cholesterolu LDL zmniejsza ryzyko choroby niedokrwiennej serca i zdarzeń CV. Zależność między obniżaniem poziomu LDL-C i redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych stosuje się zarówno do statyn, jak i innych terapii, w tym również ewolokumabu.

Model pozwala na wybór metody szacowania efektu leczenia: na podstawie danych z metaanaliz CTTC (ang. *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*) oraz w oparciu o dane z badania FOURIER wykorzystujące kluczowy drugorzędowy punkt końcowy lub indywidualne punkty końcowe zdarzeń CV, w tym korzyści w zakresie

śmiertelności CV. W analizie przyjęto wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na ryzyko zdarzeń CV niezależnie od leczenia w oparciu o metaanalizę badań klinicznych dla statyn (CTCC 2010 [15], Tabela 9).

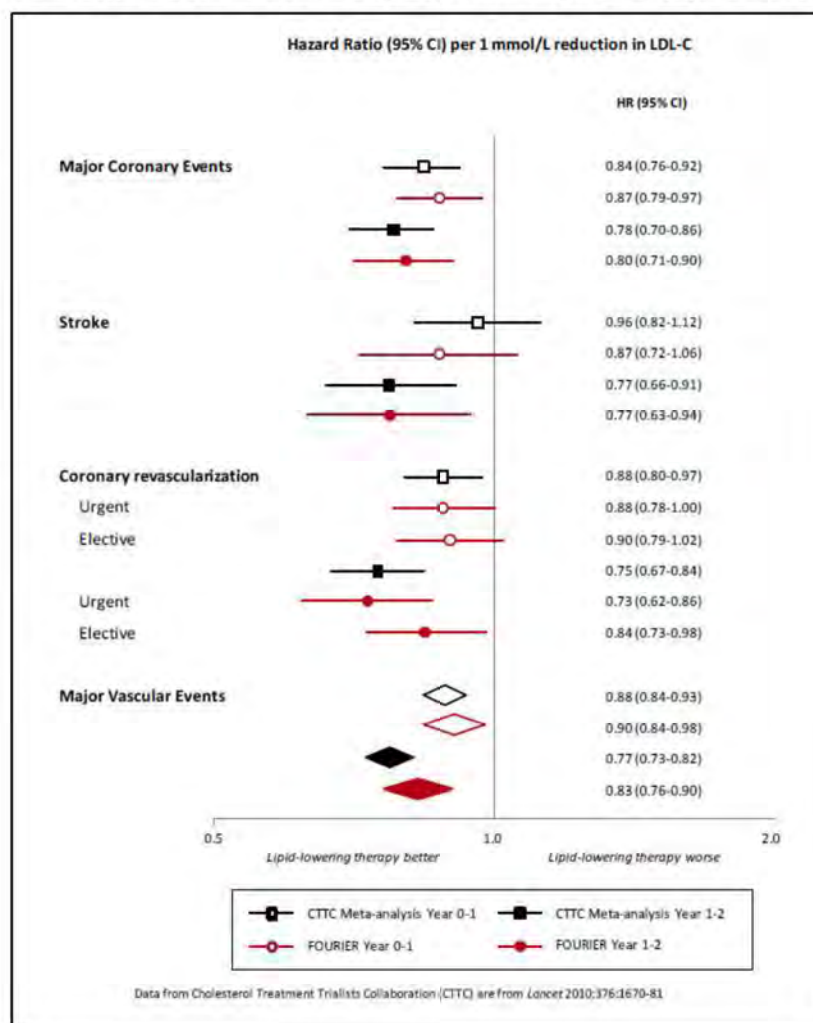
Tabela 9. Względna redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych w wyniku obniżenia stężenia cholesterolu LDL o 1 mmol/l

Zdarzenie	Redukcja względna (95% CI)
	Analiza podstawowa - CTCC 2010
zawał mięśnia sercowego (MI)*	0,73 (0,70; 0,77)
udar niedokrwienny (IS)	0,77 (0,70; 0,85)
zgon z przyczyn CV	0,86 (0,82; 0,90)

*MI niezakończone zgonem

Związek między obniżeniem stężenia LDL-C a zmniejszeniem częstości zdarzeń CV zaobserwowany w metaanalizach przeprowadzonych przez CTTC 2010 jest uważany za złoty standard oceny wpływu obniżenia stężenia cholesterolu LDL na występowanie zdarzeń CV. Ponadto wyniki badania CTTC 2010 są zgodne z wynikami badania FOURIER (Rysunek 2). Szczegółową argumentację dotyczącą zasadności wykorzystania danych z metaanalizy CTTC 2010 i alternatywnych wariantów można odnaleźć w raporcie technicznym [21] oraz w poprzednich adaptacjach modelu [30, 20, 28]. Wykorzystanie danych z CTTC 2010 zostało pozytywnie ocenione przez analityków AOTMiT w analizach farmakoekonomicznych dla innowacyjnych terapii hipolipemizujących, w tym produktu leczniczego Repatha.

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



1.4.2.3. Działania niepożądane

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że profil bezpieczeństwa porównywanych terapii jest zbliżony. Ewolokumab jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym. Jedyną istotną różnicą na niekorzyść EWO były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, niemniej jednak odsetek pacjentów, u których odnotowano to zdarzenie niepożądane w obu grupach chorych był niski i wynosił $\leq 2,1\%$ [16].

Ezetymib i statyny są lekami doustnymi przyjmowanymi codziennie, podczas gdy ewolokumab jest podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych co 14 dni. W związku z różną częstością podań założono, że podanie nie powoduje różnic w użyteczności między tymi lekami. Dlatego w modelu nie uwzględniono częstości działań niepożądanych ani kosztów związanych z obniżeniem jakości życia, które mogłyby wystąpić w przypadku ich wystąpienia.

1.4.3. Parametry kosztowe

W analizie ekonomicznej uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów różniące oceniane technologie medyczne: koszty terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu (terapia standardowa –

SoC), koszty leczenia ewolokumabem (produkt leczniczy Repatha) jako terapii dodanej do SoC, a także koszty podania/wydania leków w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów z populacji docelowej oraz koszty związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.

Uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie, niemniej jednak należy mieć na uwadze, że występowanie zdarzeń CV prowadzi do wygenerowania istotnych kosztów wykraczających poza zakres przyjętej w niniejszej analizie perspektywy.

1.4.3.1. Koszty leków i monitorowania leczenia

Koszty leków oraz koszty monitorowania pacjentów po zawałe serca określono i opisano w ramach analizy wpływu na budżet [54]. W poniższej tabeli przedstawiono zatem wyłącznie podsumowanie rocznych kosztów wprowadzonych do modelu ekonomicznego.

Tabela 10. Roczne koszty leków i monitorowania leczenia w modelu ekonomicznym

Kategoria kosztów		Roczny koszt [PLN]	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Koszty ewolokumabu	bez RSS	23 247,87	
	z RSS		
Koszty SoC		232,25	297,01
Koszty podania leku i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego		1 016,71 (= 839,71 + 177)	
Koszty monitorowania leczenia poza programem lekowym		426,76	

1.4.3.2. Koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych

W modelu uwzględniono koszty następujących zdarzeń CV:

- Zawał serca (MI),
- Udar niedokrwieny (IS),
- Inne ASCVD – mniej poważne zdarzenia CV, nie mające istotnego wpływu na koszty późniejszego leczenia, takie jak np. choroba tętnic obwodowych, dusznica bolesna, przemijający atak niedokrwieny, zwężenie tętnic szyjnych, rewaskularyzacja.

1.4.3.2.1. Zawał serca

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów związanych z następstwami zawału serca uwzględnionych w modelu. Opis poszczególnych kategorii kosztowych znajduje się w dalszej części rozdziału.

Program kompleksowej opieki po zawałe mięśnia sercowego KOS-zawał funkcjonuje od października 2017 roku i obejmuje leczenie ostrej fazy zawału oraz opiekę po zawałe (m.in. rehabilitację kardiologiczną i monitorowanie w poradni kardiologicznej). W okresie X 2017 – XII 2022 świadczenia udzielono 68,2 tys. osób i wartość refundacji świadczeń wyniosła 1,25 mld zł, co oznacza średni koszt leczenia na poziomie 18 284 PLN na pacjenta. Biorąc pod uwagę wzrost wartości refundacji wynikający ze zmiany poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej oraz fakt, że program nie obejmuje wszystkich pacjentów po zawałe serca (w 2022 roku programem KOS-zawał było objętych tylko 27% przypadków) poszczególne składowe koszty związanego z MI przeliczono zgodnie z aktualną wyceną.

Tabela 11. Koszty związane z następstwami zawału serca u pacjentów z ASCVD – podsumowanie

Kategoria kosztów	Koszt jednostkowy [PLN]	Jednostki na rok	Koszt roczny [PLN]
Zawał serca – pierwszy rok po zdarzeniu			
Hospitalizacja – zawał	18 727,54	1,0	18 727,54
Hospitalizacja – inne	9 209,66	0,4	3 683,86
Wizyty ambulatoryjne – po hospitalizacji	83,04	1,4	116,26
Wizyty ambulatoryjne – standardowa kontrola	153,97	4,0	615,88
Rehabilitacja	6 249,31	0,349	2 181,01
Farmakoterapia – perspektywa płatnika	-	-	554,28
Farmakoterapia – perspektywa wspólna	-	-	760,03
Łączny koszt – perspektywa płatnika			25 878,83
Łączny koszt – perspektywa wspólna			26 084,58
Zawał serca – kolejne lata po zdarzeniu			
Hospitalizacja	9 209,66	0,4	3 683,86
Wizyty ambulatoryjne – po hospitalizacji	83,04	0,4	33,22
Wizyty ambulatoryjne – standardowa kontrola	153,97	4,0	615,88
Rehabilitacja	0,00	0,0	0,00
Farmakoterapia – perspektywa płatnika	-	-	391,43
Farmakoterapia – perspektywa wspólna	-	-	579,22
Łączny koszt – perspektywa płatnika			4 724,39
Łączny koszt – perspektywa wspólna			4 912,18

Leczenie szpitalne

Koszty hospitalizacji kardiologicznych określono na podstawie statystyk NFZ dotyczących liczby hospitalizacji w wybranych grupach JGP (użyto najnowszych dostępnych danych za 2023 rok) [42]. Uwzględniono wyłącznie grupy rozliczeniowe będące najbardziej reprezentatywne dla analizowanych powikłań, czyli zawału serca oraz niestabilnej dusznicy bolesnej wymagającej hospitalizacji. Gdy było to możliwe, odsetki wystąpień wybranych procedur wyznaczono przy wykorzystaniu danych na temat rozpoznań wyszczególnionych w statystykach NFZ. Wycenę punktową procedur oparto o dane z *Katalogu grup* [49].

Tabela 12. Koszty związane z następstwami zawału serca u pacjentów z ASCVD – hospitalizacje

Kod JGP	Procedura*	Wycena punktowa JGP	Liczba hospitalizacji ogółem	Liczba hospitalizacji ze wskazaniem rozpoznań		
				Zawał serca (I21.0-I21.9)	Dusznica niestabilna (I20.0)	Pozostałe
E02	Inne zabiegi kardiochirurgiczne > 17 r.ż.	22 503	1 838	1 004 przyjęcia w trybie nagłym		1 838
E04	Pomostowanie naczyń wieńcowych z plastyką	42 057	431	158	58	215
E05G	Pomostowanie naczyń wieńcowych z PW ≥ 2	34 570	1 621	282	268	1 071
E06G	Pomostowanie naczyń wieńcowych bez PW	29 504	7 145	1 369	1 053	4 723
E10	OZW – diagnostyka inwazyjna	4 161	9 459	9 374		85

Kod JGP	Procedura*	Wycena punktowa JGP	Liczba hospitalizacji ogółem	Liczba hospitalizacji ze wskazaniem rozpoznai		
				Zawał serca (I21.0-I21.9)	Dusznicza niestabilna (I20.0)	Pozostałe
E11	OZW – leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni	15 735	13 175	13 051		124
E12G	OZW – leczenie inwazyjne	9 898	39 457	39 049		408
E15	OZW – leczenie inwazyjne > 7 dni z PW	13 742	3 346	3 344		2
E16	OZW > 69 r.ż. lub z PW	3 400	6 888	4 984	1 869	35
E17G	OZW – leczenie zachowawcze	2 941	3 364	1 785	1 521	58
E23G	Angioplastyka wieńcowa z implantacją jednego stentu	5 245	33 346		4 690	28 656
E24G	Angioplastyka wieńcowa z implantacją nie mniej niż 2 stentów lub wielonaczyniowa	7 718	22 635		2 844	19 791
E26	Angioplastyka wieńcowa balonowa	4 459	2 892		255	2 637
E27	Koronarografia i inne zabiegi inwazyjne	2 419	97 862		3 518	94 344
E29	Angioplastyka wieńcowa balonowa (DEB)	6 682	4 006		611	3 395
Razem				73 396	16 687	157 382

*W modelu koszty rewaskularyzacji włączono w koszty MI. Model umożliwia przyjęcie alternatywnego założenia (rocznego odsetka pacjentów otrzymujących zabieg/ rocznej częstości rewaskularyzacji).

Średnia wycena punktowa hospitalizacji po zawałe serca wynosi 10 462 punkty. Obliczono ją jako średnią ważoną wycen procedur, gdzie wagami były liczby rozpoznai zawału serca. W ten sam sposób wyznaczono średnią wycenę innych hospitalizacji kardiologicznych, obejmujących rozpoznania duszniczy niestabilnej i pozostałych schorzeń, która wynosi 5 145 punktów.

Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto jako średnią wycenę produktu kontraktowanego „02.1100.001.02 Świadczenia w zakresie kardiologii” w leczeniu szpitalnym na podstawie *Informatora o umowach NFZ* (w obliczeniach uwzględniono wyceny od lipca 2024 r. w trzech największych pod względem sumarycznej kwoty zobowiązań szpitalach z każdego oddziału wojewódzkiego NFZ) [39]. Wyznaczony koszt punktu rozliczeniowego wynosi 1,79 PLN. Zatem średnio hospitalizacja po zawałe serca związana jest z kosztem 18 727,54 PLN, a inna hospitalizacja kardiologiczna – 9 209,66 PLN.

Średnia liczba innych hospitalizacji kardiologicznych pacjentów po zawałe serca została oszacowana na 0,4 rocznie i uwzględniona zarówno dla pierwszego roku po zawałe, jak i dla kolejnych lat [31].

Opieka ambulatoryjna

Zgodnie z wcześniejszą analizą, w modelu przyjęto, że każdy pacjent po zawałe serca będzie odbywał jedną wizytę ambulatoryjną pohospitalizacyjną (czyli przeciętnie 1,4 wizyty w pierwszym roku oraz 0,4 wizyty w kolejnych latach, zgodnie z założeniami dot. leczenia szpitalnego przedstawionymi powyżej) oraz średnio 4 planowane kontrolne wizyty ambulatoryjne w ciągu roku [31]. Założenie to jest zgodne z analizą wpływu na budżet [54]. Przyjęto również, że wszystkie wizyty specjalistyczne będą finansowane przez płatnika publicznego, co może nieznacznie zawyżać koszty opieki ambulatoryjnej, ponieważ niektóre wizyty mogą być realizowane prywatnie. Warto podkreślić, że koszty opieki ambulatoryjnej stanowią niewielką część całkowitych kosztów leczenia zawału serca, więc założenie to nie powinno mieć znaczącego wpływu na końcowe wyniki analizy. Poniższe tabele

przedstawiają rodzaje uwzględnionych w analizie specjalistycznych porad ambulatoryjnych oraz przyjętą w modelu wycenę wizyty ambulatoryjnej.

Tabela 13. Koszty związane z następstwami zawału serca u pacjentów z ASCVD – porady ambulatoryjne

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Przykładowe badania lub procedury możliwe do rozliczenia w ramach grupy
Wizyty ambulatoryjne pohospitalizacyjne			
5.30.00.0000001	W01 Świadczenie pohospitalizacyjne	48	Ocena przebiegu procesu leczenia po zakończeniu hospitalizacji, na podstawie badania oraz posiadanych lub przedstawionych wyników badań dodatkowych
Wizyty ambulatoryjne – standardowa kontrola			
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	Wyłącznie wywiad, morfologia + stężenie BNP + badanie fizykalne
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	RTG klatki, pełne badania laboratoryjne (badanie ogólne moczu, białko w moczu, lipidogram, klirens kreatyniny, kwas moczowy, aldosteron, hormon tyreotropowy, anhydraza węglanowa, hemoglobina glikowana)
5.30.00.0000013	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	104	Echokardiografia
5.30.00.0000014	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	133	Elektrokardiografia z 12 lub więcej podprowadzeniami (z opisem) + RTG klatki piersiowej, monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi za pomocą urządzeń analogowych lub cyfrowych (typu Holter) – Holter RR (ciśnieniowy)
Średnia wartość punktowa porady ambulatoryjnej		89	

Wycenę punktu rozliczeniowego dla ambulatoryjnych świadczeń w kardiologii przedstawiono w analizie wpływu na budżet [54] i od lipca 2024 r. wynosi ona 1,73 PLN. Zatem średni koszt standardowej, kontrolnej porady ambulatoryjnej dla pacjentów po zawałe serca jest równy 153,97 PLN (= 89 * 1,73 PLN), natomiast koszt wizyty pohospitalizacyjnej – 83,04 PLN (= 48 * 1,73 PLN).

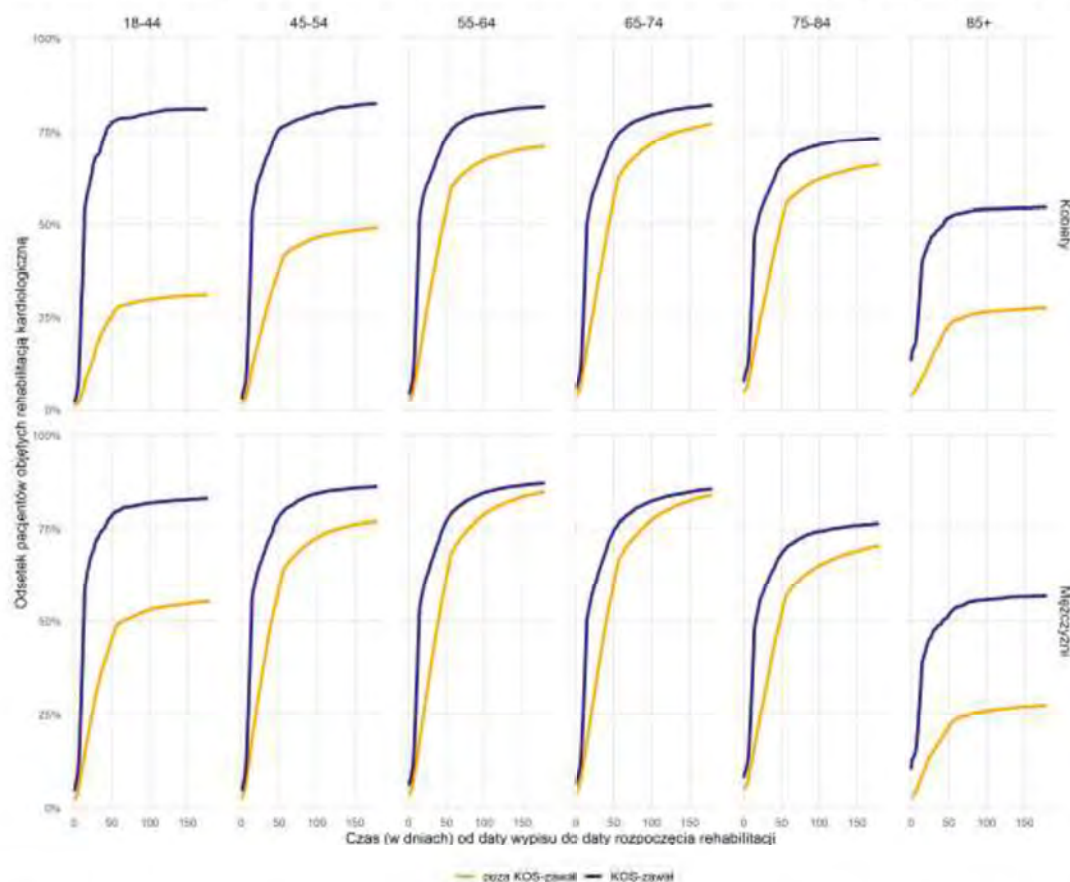
Tabela 14. Przeciętna liczba wizyt ambulatoryjnych pacjentów po zawałe serca

Zdarzenie CV	Kategoria kosztowa	Jednostki na rok	Roczny koszt [PLN]
Zawał serca – 1 rok po zdarzeniu	Wizyty ambulatoryjne – po hospitalizacji	1,4	116,26
	Wizyty ambulatoryjne – standardowa kontrola	4	615,88
Zawał serca – kolejne lata po zdarzeniu	Wizyty ambulatoryjne – po hospitalizacji	0,4	33,22
	Wizyty ambulatoryjne – standardowa kontrola	4	615,88

Rehabilitacja

Z danych NFZ wynika, że w okresie od października 2017 r. do grudnia 2022 r. 34,9% pacjentów po zawałe serca poddało się rehabilitacji kardiologicznej podczas hospitalizacji lub w ciągu 90 dni od wypisu [38]. W oparciu o przedstawione wykresy dotyczące czasu rozpoczęcia rehabilitacji po wypisie (Rysunek 3), przyjęto, że większość pacjentów rozpoczyna rehabilitację w ciągu 90 dni i w obliczeniach uwzględniono odsetek 34,9%. Jest to założenie konserwatywne, ponieważ niewielka grupa pacjentów może rozpocząć rehabilitację także po upływie tego okresu.

Rysunek 3. Rehabilitacja kardiologiczna w Polsce. Czas w dniach od daty wypisu do daty rozpoczęcia rehabilitacji



Na podstawie danych z bazy Centrali NFZ wynika, że w 2023 roku w Polsce z rehabilitacji kardiologicznej skorzystało 109 307 pacjentów, którzy odbyli łącznie 743 068 wizyt, a wartość refundacji wyniosła 683 093 500 PLN [11]. Obliczono, że roczny koszt rehabilitacji kardiologicznej jednego pacjenta wynosi 6 249,31 PLN.

Zatem koszt rehabilitacji kardiologicznej po zawałe serca w przeliczeniu na jednego pacjenta w modelu wynosi **2 181,01 PLN** (= 6 249,31 PLN * 34,9%) w pierwszym roku. W kolejnych latach nie uwzględniono już kosztów rehabilitacji kardiologicznej, ponieważ standardowe programy rehabilitacyjne po zawałe zazwyczaj nie trwają dłużej.

Farmakoterapia

W raporcie NFZ przedstawiono odsetki pacjentów po zawałe serca, dla których w ciągu roku od wypisu ze szpitala odnotowano informacje o realizacji recept na wybrane refundowane leki wg grup ATC (dane za okres od października 2017 r. do grudnia 2021 r.) [38].

Tabela 15. Farmakoterapia po zawałe serca

ATC	Nazwa grupy ATC	Odsetek pacjentów stosujących leki	Uwzględnione substancje
C09	Leki działające na układ renina-angiotensyna	76,8%	Inhibitory konwertazy angiotensyny: benazepril, cilazapril, chinapril, enalapril, lizinopril, perindopril, ramipril Sartany: kandesartan, losartan, telmisartan, walsartan
B01	Leki przeciwzakrzepowe	43,6%	Lek przeciwplatek: kłopidogrel (tylko w pierwszym roku) Leki przeciwkrzepliwie (antykoagulacyjne): acenokumarol, warfaryna

ATC	Nazwa grupy ATC	Odsetek pacjentów stosujących leki	Uwzględnione substancje
C07	Leki beta-adrenolityczne	36,5%	Acebutolol, bizoprolol, karwedilol, metoprolol, nebiwolol, propanolol, sotalol
C03	Leki moczopędne (diuretyki)	36,1%	Hydrochlorotiazyd z amilorydem, furosemid, indapamid, klopamid
C01	Leki stosowane w chorobach serca	27,0%	Amiodaron, monoazotan izosorbidu, propaferon, triazotan gliceryny (nitrogliceryna)
C08	Antagoniści kanału wapniowego	22,1%	Amlodypina, diltazem, felodypina, lacidypina, nitrendypina, werapamil
C02	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	7,3%	Doksazosyna, terazosyna

W przypadku leczenia przeciwpłytkowego uwzględniono, że wszyscy pacjenci stosują nierefundowany w Polsce kwas acetylosalicylowy (zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [55]), a 43,6% z nich także kłopidogrel w pierwszym roku.

Nie uwzględniono natomiast kosztów leków obniżających stężenie lipidów, ponieważ są one ujęte w modelu w osobnej kategorii kosztowej.

Koszty farmakoterapii z perspektywy wspólnej oparto na cenach z aktualnego wykazu leków refundowanych [53], a z perspektywy płatnika – na podstawie rzeczywistej kwoty refundacji z raportu refundacyjnego NFZ [44]. Dla każdego opakowania leku wyznaczono zrefundowanych dziennych terapii (założenia o dawkowaniu poszczególnych substancji oparto o charakterystyki produktów leczniczych – dla wskazań w leczeniu pacjentów po zawałe lub ogólnie: chorób sercowo-naczyniowych, a także w oparciu o dane Centrum Współpracy WHO ds. Statystyki Leków [67]). Uwzględniono dawkowanie leków w przewlekłej terapii, mimo że początkowe dawki mogą się różnić – nie wpływa to jednak na analizę, ponieważ pacjenci prawdopodobnie otrzymują te leki jeszcze w czasie hospitalizacji. Skalkulowaną w ten sposób liczbę dziennych dawek terapii wykorzystano do ważenia kosztów poszczególnych preparatów w danej grupie ATC.

Koszty kwasu acetylosalicylowego ponoszone przez pacjentów i uwzględnione tylko w perspektywie wspólnej wyznaczono jako średnią z cen produktów zawierających 100 mg tej substancji oferowanych w trzech aptekach internetowych (Allecco.pl, Apteline.pl oraz DOZ.pl; stan na 13.08.2024 r.).

Na rynku dostępne są leki złożone, które łączą substancje działające na układ renina-angiotensyna z antagonistą wapnia i/lub diuretykiem. Takie preparaty są korzystne dla pacjentów, ponieważ eliminują potrzebę przyjmowania wielu tabletek i zmniejszają koszty zakupu oddzielnych leków. Oferowanie leków złożonych jest również korzystne dla budżetu płatnika z powodu niższych kosztów refundacji. W związku z tym oszacowano, jaki procent zrefundowanych dziennych terapii stanowiły leki jednoskładnikowe i złożone. Przy obliczaniu rocznych kosztów terapii uwzględniono koszt leków złożonych w odpowiedniej części, ponieważ są one liczone w oddzielnych grupach (leki działające na układ renina-angiotensyna, antagoniści wapnia, diuretyki).

Założono, że wszystkie leki stosowane w ramach farmakoterapii po zawałe serca pochodzą ze sprzedaży aptecznej, podczas gdy pacjenci hospitalizowani otrzymują je bezpłatnie w szpitalu. To minimalnie zawyża koszty, ale nie wpływa znacząco na całkowite koszty farmakoterapii.

Poniżej przedstawiono podsumowanie obliczonych rocznych kosztów farmakoterapii po zawałe serca. Szczegółowe kalkulacje dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy.

Tabela 16. Koszty farmakoterapii pacjentów po zawałe serca

Grupa leków	Roczne koszty terapii [PLN]		Odsetek pacjentów	Roczne koszty / pacjent w modelu [PLN]	
	Pierwszy rok	Kolejne lata		Pierwszy rok	Kolejne lata
Perspektywa płatnika publicznego					
Leki działające na układ renina-angiotensyna	152,12	152,12	76,8%	116,83	116,83
Leki przeciwzakrzepowe – przeciwplatekcyjne	162,85	0,00	100,0%*	162,85	0,00
Leki przeciwzakrzepowe – przeciwkrzepliwe	89,07	89,07	43,6%	38,83	38,83
Leki beta-adrenolityczne	171,05	171,05	36,5%	62,43	62,43
Leki moczopędne (diuretyki)	118,01	118,01	36,1%	42,60	42,60
Leki stosowane w chorobach serca	309,73	309,73	27,0%	83,63	83,63
Antagoniści kanału wapniowego	120,80	120,80	22,1%	26,70	26,70
Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	279,68	279,68	7,3%	20,42	20,42
Łączne koszty – perspektywa płatnika publicznego				554,28	391,43
Perspektywa wspólna					
Leki działające na układ renina-angiotensyna	196,30	196,30	76,8%	150,76	150,76
Leki przeciwzakrzepowe – przeciwplatekcyjne	287,27	106,47	100,0%*	287,27	106,47
Leki przeciwzakrzepowe – przeciwkrzepliwe	103,08	103,08	43,6%	44,94	44,94
Leki beta-adrenolityczne	213,76	213,76	36,5%	78,02	78,02
Leki moczopędne (diuretyki)	145,47	145,47	36,1%	52,52	52,52
Leki stosowane w chorobach serca	335,47	335,47	27,0%	90,58	90,58
Antagoniści kanału wapniowego	147,63	147,63	22,1%	32,63	32,63
Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	319,45	319,45	7,3%	23,32	23,32
Łączne koszty – perspektywa wspólna				760,03	579,22

* Wszyscy pacjenci stosują kwas acetylosalicylowy, natomiast kłopidogrel – 43,6% w pierwszym roku i 0,0% w kolejnych latach (zgodnie z wcześniejszym opisem).

1.4.3.2.2. Udar niedokrwienny

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów związanych z następstwami udaru mózgu uwzględnionych w modelu. Opis poszczególnych kategorii kosztowych znajduje się w dalszej części rozdziału.

Tabela 17. Koszty związane z następstwami udaru niedokrwiennego u pacjentów z ASCVD – podsumowanie

Kategoria kosztów	Koszt jednostkowy [PLN]	Jednostki na rok	Koszt roczny [PLN]
Udar niedokrwienny – pierwszy rok po zdarzeniu			
Hospitalizacja	14 708,49	1,0	14 708,49
Wizyty ambulatoryjne	153,97	2,0	307,94
Rehabilitacja	31 711,19	0,224	7 103,31
Farmakoterapia – perspektywa płatnika	-	-	340,17

Kategoria kosztów	Koszt jednostkowy [PLN]	Jednostki na rok	Koszt roczny [PLN]
Farmakoterapia – perspektywa wspólna	-	-	514,48
Łączny koszt – perspektywa płatnika			22 459,90
Łączny koszt – perspektywa wspólna			22 634,22
Zgon w wyniku zdarzenia sercowo-naczyniowego			
Hospitalizacja	8 428,25	1,0	8 428,25
Łączny koszt – perspektywa płatnika			8 428,25
Łączny koszt – perspektywa wspólna			8 428,25
Udar niedokrwienny – kolejne lata po zdarzeniu			
Wizyty ambulatoryjne	153,97	2,0	307,94
Rehabilitacja	31 711,19	0,022	710,33
Farmakoterapia – perspektywa płatnika	-	-	177,32
Farmakoterapia – perspektywa wspólna	-	-	333,68
Łączny koszt – perspektywa płatnika			1 195,59
Łączny koszt – perspektywa wspólna			1 351,95

Leczenie szpitalne

Koszty hospitalizacji po udarze mózgu określono na podstawie statystyk NFZ dotyczących liczby hospitalizacji w wybranych grupach JGP, przy użyciu najnowszych dostępnych danych za 2023 rok [42]. Koszty oszacowano oddzielnie dla pacjentów, którzy zmarli podczas pobytu w szpitalu, oraz tych, którzy zostali wypisani po pierwszym okresie leczenia. Koszty leczenia pacjentów zmarłych w szpitalu wykorzystano do oszacowania kosztów w kategorii „zgon z przyczyn CV”. Choć możliwe jest, że śmierć może nastąpić w ciągu 30 dni od udaru również po wypisaniu ze szpitala, a pacjent mógł nie umrzeć w szpitalu do 30 dni po udarze, to przyjęte uproszczenie ma pomijalny wpływ na wyniki.

Wycenę punktową procedur oparto o dane z *Katalogu grup* [49].

Tabela 18. Koszty związane z następstwami udaru mózgu u pacjentów z ASCVD – hospitalizacje

Kod JGP	Procedura	Wycena punktowa JGP	Liczba hospitalizacji		
			Ogółem	Zgon	Wypis bez zgonu
A48	Kompleksowe leczenie udarów mózgu >7 dni w oddziale udarowym	9 080	65 493	2 995	62 498
A49	Udar mózgu – leczenie > 3 dni	4 546	9 517	2 453	7 064
A50	Udar mózgu – leczenie	2 185	10 348	5 140	5 208

Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto jako średnią wycenę produktu kontraktowanego „02.1220.001.02 Świadczenia w zakresie neurologii” w leczeniu szpitalnym na podstawie *Informatora o umowach NFZ* (w obliczeniach uwzględniono wyceny od lipca 2024 r. w trzech największych pod względem sumarycznej kwoty zobowiązań szpitalach z każdego oddziału wojewódzkiego NFZ) [39]. Wyznaczony koszt punktu rozliczeniowego wynosi 1,80 PLN.

Tabela 19. Koszty związane z następstwami udaru mózgu u pacjentów z ASCVD – hospitalizacje

Stan w modelu	Średnia ważona wycena punktowa grupy	Cena punktu rozliczeniowego [PLN]	Średni koszt hospitalizacji [PLN]
Udar niedokrwienny – w danym roku	8 171	1,80	14 708,49
Zgon z przyczyn CV	4 682		8 428,25

Opieka ambulatoryjna

Do wyceny opieki ambulatoryjnej po udarze mózgu przyjęto, że pacjenci korzystają z konsultacji neurologicznych 2 razy w roku, zarówno w roku wystąpienia zdarzenia, jak i w kolejnych latach po zdarzeniu [31]. Pacjenci po udarze są kontrolowani w sposób podobny do pacjentów po zawale, zgodnie z opisem w Tabeli 13 (przy czym zamiast RTG klatki piersiowej może być wykonane RTG czaszki). W związku z tym uwzględniono tę samą średnią wartość punktową porady ambulatoryjnej wynoszącą 89 punktów.

Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto jako średnią wycenę produktu kontraktowanego „02.1220.001.02 Świadczenia w zakresie neurologii” w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej na podstawie *Informatora o umowach NFZ* (w obliczeniach uwzględniono wyceny od lipca 2024 r. w trzech największych pod względem sumarycznej kwoty zobowiązań ośrodkach z każdego oddziału wojewódzkiego NFZ) [39]. Wyznaczony koszt punktu rozliczeniowego wynosi 1,73 PLN.

Tabela 20. Koszty związane z następstwami udaru mózgu u pacjentów z ASCVD – opieka ambulatoryjna

Zdarzenie CV	Kategoria kosztowa	Jednostki na rok	Roczny koszt [PLN]
Udar niedokrwienny – pierwszy rok po zdarzeniu	Wizyty ambulatoryjne	2	307,94
Udar niedokrwienny – kolejne lata po zdarzeniu	Wizyty ambulatoryjne	2	307,94

Rehabilitacja

Zgodnie z raportem NFZ, w 2023 roku z rehabilitacji neurologicznej skorzystało 14,3 tys. (22,4%) spośród wszystkich pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu, a wartość refundacji świadczeń rehabilitacji neurologicznej w 2023 roku wyniosła łącznie 453,47 mln PLN [41]. Obliczono, że przeciętny koszt rehabilitacji jednego pacjenta wyniósł 31 711,19 PLN (= 453,47 mln PLN ÷ 14,3 tys. pacjentów).

Zatem koszt rehabilitacji neurologicznej po udarze mózgu w przeliczeniu na jednego pacjenta w modelu wynosi **7 103,31 PLN** (= 31 711,19 PLN * 22,4%).

Większość pacjentów korzysta z rehabilitacji neurologicznej w ciągu roku od wystąpienia udaru, a sam proces rozpoczyna się przeważnie jeszcze w czasie hospitalizacji. Jednak niektórzy pacjenci z powikłaniami, takimi jak trwałe deficyty neurologiczne, zaburzenia mobilności czy problemy z mową, mogą wymagać długotrwałego wsparcia rehabilitacyjnego. W związku z tym, w kolejnych latach uwzględniono 10% kosztów rehabilitacji neurologicznej. Koszt ten wynosi średnio **710,33 PLN** na pacjenta, co jest zgodne z wcześniejszą analizą ekonomiczną dla ewolokumabu (z uwzględnieniem inflacji) [31].

Farmakoterapia

W raporcie NFZ podano odsetki pacjentów, którzy w ciągu roku po udarze mózgu zrealizowali w 2022 r. recepty na wybrane leki refundowane, które uwzględniono w niniejszej analizie:

- Leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym (grupy ATC: C02, C03, C07, C08, C09, C10BX): 85,5%,
- Leki przeciwdepresyjne (grupa ATC N06A): 12,2%.

W tej kategorii nie uwzględniono kosztów leków obniżających stężenie lipidów (mających swoją osobną kategorię kosztową w modelu), ani leków stosowanych w leczeniu cukrzycy oraz pasków do pomiaru poziomu glukozy, ponieważ udar nie jest bezpośrednią przyczyną cukrzycy. Natomiast leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym, należące do grup ATC C02, C03, C07, C08 i C09, podzielono proporcjonalnie zgodnie z częstością ich stosowania po zawałe serca, przedstawioną w Tabeli 15.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego zalecają wprowadzenie leczenia przeciwzakrzepowego u wszystkich pacjentów po udarze [10]. W szczególności zaleca się stosowanie leków przeciwkrzepliwych, takich jak kwas acetylosalicylowy (dla wszystkich pacjentów) oraz kłopidogrelu (założono stosowanie u 43,6% pacjentów w pierwszym roku, tak jak po zawałe). Ponadto, pacjenci z migotaniem przedsionków powinni stosować leki przeciwkrzepliwie [10]. Występowanie migotania przedsionków po udarze określono na poziomie 24,7% na podstawie polskiego badania *Zaprutko 2021* [71], co przyjęto jako częstość stosowania leków przeciwkrzepliwych.

W grupie leków przeciwdepresyjnych uwzględniono następujące substancje czynne: agomelatyna, duloksetyna, fluksoteina, fluwoksamina, klomipramina, mianserin, moklobemid, paroksetyna, sertalina, tianeptyna, trazodon, wenlafaksyna i wortioksetyna. Koszty grup leków obliczono w sposób analogiczny do metod opisanych w poprzednim rozdziale.

Poniżej zestawiono odsetki pacjentów po udarze stosujących różne rodzaje farmakoterapii oraz obliczone koszty związane z tym leczeniem.

Tabela 21. Koszty farmakoterapii pacjentów po udarze mózgu

Grupa leków	Roczne koszty terapii [PLN]		Odsetek pacjentów	Roczne koszty / pacjent w modelu [PLN]	
	Pierwszy rok	Kolejne lata		Pierwszy rok	Kolejne lata
Perspektywa płatnika publicznego					
Leki działające na układ renina-angiotensyna	152,12	152,12	36,7%	55,88	55,88
Leki przeciwzakrzepowe – przeciw płytkowe	162,85	0,00	100,0%*	162,85	0,00
Leki przeciwzakrzepowe – przeciwkrzepliwe	89,07	89,07	24,7%	22,00	22,00
Leki beta-adrenolityczne	171,05	171,05	17,5%	29,88	29,88
Leki moczopędne (diuretyki)	118,01	118,01	17,3%	20,38	20,38
Antagoniści kanału wapniowego	120,80	120,80	10,6%	12,75	12,75
Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	279,68	279,68	3,5%	9,71	9,71
Leki przeciwdepresyjne	219,01	219,01	12,2%	26,72	26,72
Łączne koszty – perspektywa płatnika publicznego				340,17	177,32
Perspektywa wspólna					
Leki działające na układ renina-angiotensyna	196,30	196,30	36,7%	72,12	72,12
Leki przeciwzakrzepowe – przeciw płytkowe	287,27	106,47	100,0%*	287,27	106,47
Leki przeciwzakrzepowe – przeciwkrzepliwe	103,08	103,08	24,7%	25,46	25,46
Leki beta-adrenolityczne	213,76	213,76	17,5%	37,34	37,34
Leki moczopędne (diuretyki)	145,47	145,47	17,3%	25,12	25,12
Antagoniści kanału wapniowego	147,63	147,63	10,6%	15,58	15,58
Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	319,45	319,45	3,5%	11,10	11,10

Grupa leków	Roczne koszty terapii [PLN]		Odsetek pacjentów	Roczne koszty / pacjent w modelu [PLN]	
	Pierwszy rok	Kolejne lata		Pierwszy rok	Kolejne lata
Leki przeciwdepresyjne	331,98	331,98	12,2%	40,50	40,50
Łączne koszty – perspektywa wspólna				514,48	333,68

* Wszyscy pacjenci stosują kwas acetylosalicylowy, natomiast kłopidogrel – 43,6% w pierwszym roku i 0,0% w kolejnych latach (zgodnie z wcześniejszym opisem).

1.4.3.2.3. Inne ASCVD

W modelu uwzględniono występowanie innych zdarzeń sercowo-naczyniowych (AVSCD). Koszt leczenia tych zdarzeń wyznaczono jako minimalną wartość spośród kosztów leczenia zawału serca i udaru w kolejnych latach po ich wystąpieniu.

1.4.3.2.4. Podsumowanie kosztów dla stanów uwzględnionych w modelu

W poniższej tabeli zestawiono koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych w modelu, identyczne w wariantach z i bez RSS.

Tabela 22. Koszty zdarzeń CV uwzględnione w analizie

Zdarzenie CV	Roczny koszt – pierwszy rok [PLN]	Roczny koszt – kolejne lata [PLN]
Perspektywa płatnika publicznego		
Zawał serca	25 878,83	4 724,39
Udar niedokrwienny	22 459,90	1 195,59
Zgon w wyniku zdarzenia CV	8 428,25	-
Inne ASCVD		1 195,59
Perspektywa wspólna		
Zawał serca	26 084,58	4 912,18
Udar niedokrwienny	22 634,22	1 351,95
Zgon w wyniku zdarzenia CV	8 428,25	-
Inne ASCVD		1 351,95

1.4.4. Użyteczności

Wartości w modelu globalnym

Wybór użyteczności zaimplementowanych w modelu oryginalnym został poprzedzony przeglądem systematycznym użyteczności przeprowadzonym przez twórców modelu (szczegóły w dokumencie technicznym [21]). Autorzy modelu uwzględnili dwa źródła użyteczności:

- dane z badania *Matza 2015* [36] określające wprost użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uzyskane metodą handlowania czasem TTO;
- dane z badania *Ara 2010* [8] określające użyteczności dla populacji ogólnej (bez historii zdarzeń CV) oraz mnożniki użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia.

Badanie *Matza 2015* przeprowadzono na 200 osobach z populacji Wielkiej Brytanii za pomocą metody TTO. Oceniono 6 stanów zdrowia związanych z udarem, ostrym zespołem wieńcowym i niewydolnością serca:

- Trzy stany ostre (zdarzenie sercowo-naczyniowe w pierwszym roku): dla udaru i OZW uwzględniono hospitalizację oraz pierwsze 6 i 7–12 miesięcy po zdarzeniu; dla niewydolności serca uwzględniono zdarzenia z wcześniejszych i bieżącego roku.
- Trzy stany przewlekłe: opis aktualnego stanu zdrowia po wcześniejszym zdarzeniu CV – przewlekły udar, OZW i niewydolność serca.

Do ostrych stanów zastosowano 1-roczną metodę TTO, a do przewlekłych – 10-letnią.

Tabela 23. Średnie wartości użyteczności raportowane w badaniu Matza 2015

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

Dla stanów „MI” i „Po MI” przyjęto wartości użyteczności dla ostrych zespołów wieńcowych, natomiast dla stanu „Inne ASCVD” zastosowano wartości użyteczności odpowiadające stanowi po OZW w kolejnych latach. Użyteczności dla złożonych stanów zdrowia określono jako najmniejsze wartości spośród użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych, które je tworzą. Wartości uwzględnione w analizie zestawiono w Tabeli 28.

W badaniu Ara 2010 [36] oszacowano wartości użyteczności na podstawie danych z ankiety *Health Survey for England* z lat 2003 i 2006, obejmującej pytania o historię chorób CV. Losowa próba pacjentów wypełniała kwestionariusz EQ-5D. Użyteczności wyznaczono metodą TTO, korzystając z norm brytyjskich. Opracowano dostosowane do wieku równania regresji, umożliwiające oszacowanie mnożników użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, opierając się na dostępnych danych.

Tabela 24. Wartości użyteczności raportowane w badaniu Ara 2010

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

Stany zdrowia	N	Średnia	SE
Dusznicza bolesna i udar mózgu	63	0,596	0,043
Zawał serca i udar mózgu	32	0,538	0,065

W badaniu przedstawiono dostosowane do wieku równania regresji, które umożliwiają oszacowanie mnożników użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Do obliczeń wykorzystano „Model 1”, zakładając odsetek mężczyzn na poziomie 50% oraz średnie wartości EQ-5D i średni wiek z badania. Wykorzystano następujące wzory:

$$\text{użyteczność} = 0,9508566 + 0,0212126 * \text{odsetek mężczyzn} + \\ -0,0002587 * \text{wiek} - 0,0000332 * \text{wiek}^2$$

$$\text{mnożnik użyteczności} = \frac{\text{średnia wartość EQ} - 5D}{\text{użyteczność}}$$

Ze względu na małą próbę dla ostrego zawału mięśnia sercowego (n=31), użyteczność dla tego stanu przyjęto jako równą wartości użyteczności dla ostrej niestabilnej duszniczy bolesnej. Wartości użyteczności przypisano tak, aby stany ostre nie miały wyższej użyteczności niż przewlekłe. Szczegółowe obliczenia znajdują się w modelu ekonomicznym.

Tabela 25. Wartości użyteczności uzyskane z badania Ara 2010 – stany podstawowe i złożone

Stan w modelu	Średnia wartość EQ-5D z Ara 2010	Średni wiek z Ara 2010	Użyteczności na podstawie Ara 2010	Przyjęte wartości użyteczności
MI	0,615	68,8	0,7865	0,7819
IS	0,626	67,9	0,7908	0,7916
Po MI	0,742	65,1	0,8039	0,9230
Po IS	0,668	66,8	0,7960	0,8392
Inne ASCVD	0,775	68,0	0,7904	0,9806
Po IS + po MI	0,538	69,7	0,7821	0,6879
Inne ASCVD + po MI	0,624	68,2	0,7894	0,7905
Inne ASCVD + po IS	0,596	70,3	0,7792	0,7649

Tabela 26. Wartości użyteczności uzyskane z badania Ara 2010 – stany złożone c.d.

Stan w modelu	Założenia	Przyjęte wartości użyteczności
Inne ASCVD + po IS + po MI	Wartość jak dla stanu po IS + po MI	0,6879
MI + po IS	Iloczyn wartości dla stanów MI oraz po IS	0,6562
IS + po MI	Wartość jak dla stanu po IS + po MI	0,6879
MI + Inne ASCVD	Iloczyn wartości dla stanów MI oraz inne ASCVD	0,7667
IS + Inne ASCVD	Wartość jak dla stanu inne ASCVD + po IS	0,7649
MI 2+	Iloczyn wartości dla stanów MI oraz po MI	0,7217
Po MI 2+	Kwadrat wartości dla stanu po MI	0,8519
IS 2+	Iloczyn wartości dla stanów IS oraz po IS	0,6643
Po IS 2+	Kwadrat wartości dla stanu po IS	0,7042
MI + po IS + Inne ASCVD	Iloczyn wartości dla stanów MI oraz inne ASCVD + po IS	0,5981

Stan w modelu	Założenia	Przyjęte wartości użyteczności
Po MI + IS + Inne ASCVD	Iloczyn wartości dla stanów IS oraz inne ASCVD + po MI	0,6257

Adaptacja modelu

W ramach adaptacji modelu do warunków polskich przeprowadzono niezależny przegląd użyteczności, aby rozważyć ewentualne uzupełnienie analizowanego zestawu danych (szczegóły w rozdziale 2.2). Zidentyfikowano dodatkową pracę *Hainsworth 2024* [27], która na podstawie przeglądu systematycznego badań opublikowanych do 2021 roku dla populacji brytyjskiej określiła rekomendowane, średnie wartości użyteczności dla różnych stanów zdrowotnych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Współczynniki te uwzględniają wiek i płeć pacjentów z ASCVD i odpowiadają rocznym cyklom. Ze względu na aktualność tego źródła, wartości z opracowania *Hainsworth 2024* [27] zaimplementowano do modelu i rozważono w ramach analizy wrażliwości.

Użyteczność dla stanu „Inne ASCVD” przyjęto jak dla przewlekłego MI, dla stanów złożonych zawierających „Inne ASCVD” przyjęto użyteczność taką jak dla pozostałej składowej tego stanu, a dla kombinacji stanów MI/IS/Po MI/Po IS – iloczyny składowych użyteczności. Konieczność poczynienia założeń dla stanów złożonych obniża wiarygodność wykorzystania danych z tej publikacji.

Tabela 27. Wartości użyteczności uzyskane z badania *Hainsworth 2024* – stany złożone

Stan w modelu	Założenia	Przyjęte wartości użyteczności
Po IS + po MI	Iloczyn wartości dla stanów po MI oraz po IS	0,6557
Inne ASCVD + po MI	Wartość jak dla stanu po MI	0,8300
Inne ASCVD + po IS	Wartość jak dla stanu po IS	0,7900
Inne ASCVD + po IS + po MI	Wartość jak dla stanu po IS + po MI	0,6557
MI + po IS	Iloczyn wartości dla stanów MI oraz po IS	0,6478
IS + po MI	Iloczyn wartości dla stanów IS oraz po MI	0,6723
MI + Inne ASCVD	Wartość jak dla stanu MI	0,8200
IS + Inne ASCVD	Wartość jak dla stanu IS	0,8100
MI 2+	Iloczyn wartości dla stanów MI oraz po MI	0,6806
Po MI 2+	Kwadrat wartości dla stanu po MI	0,6889
IS 2+	Iloczyn wartości dla stanów IS oraz po IS	0,6399
Po IS 2+	Kwadrat wartości dla stanu po IS	0,6241
MI + po IS + Inne ASCVD	Iloczyn wartości dla stanów MI oraz inne ASCVD + po IS	0,6478
Po MI + IS + Inne ASCVD	Iloczyn wartości dla stanów IS oraz inne ASCVD + po MI	0,6723

W analizie podstawowej przyjęto użyteczności z pracy *Matza 2015* [36], zgodnie z uprzednio pozytywnie zaopiniowanym przez AOTMiT podejściem w poprzedniej analizie dla ewolokumabu [7]. Uznano, że ten zestaw danych cechuje się najwyższą wiarygodnością. Pozostałe źródła przetestowano w analizie wrażliwości. Zestawienie parametrów użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Wartości użyteczności stanów zdrowia w modelu – podsumowanie

Stan zdrowia w modelu	Analiza podstawowa <i>Matza 2015</i> [36]	<i>Ara 2010</i> [8]	<i>Hainsworth 2024</i> [27]
Stany podstawowe			
MI (pierwszy rok)	0,672	0,782	0,820

Stan zdrowia w modelu	Analiza podstawowa Matza 2015 [36]	Ara 2010 [8]	Hainsworth 2024 [27]
IS (pierwszy rok)	0,327	0,792	0,810
Po MI (kolejne lata)	0,824	0,923	0,830
Po IS (kolejne lata)	0,524	0,839	0,790
Inne ASCVD	0,824	0,981	0,830
Stany złożone			
Po IS + po MI	0,524	0,688	0,656
Inne ASCVD + po MI	0,824	0,790	0,830
Inne ASCVD + po IS	0,524	0,765	0,790
Inne ASCVD + po IS + po MI	0,524	0,688	0,656
MI + po IS	0,672	0,656	0,648
IS + po MI	0,327	0,688	0,672
MI + Inne ASCVD	0,672	0,767	0,820
IS + Inne ASCVD	0,327	0,765	0,810
MI 2+	0,672	0,722	0,681
Po MI 2+	0,824	0,852	0,689
IS 2+	0,327	0,664	0,640
Po IS 2+	0,524	0,704	0,624
MI + po IS + Inne ASCVD	0,672	0,598	0,648
Po MI + IS + Inne ASCVD	0,327	0,626	0,672

1.4.5. Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie) oraz wartości przyjęte w analizie wrażliwości.

Tabela 29. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr	Wartość	Analiza wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		OWSA	PSA	
Horyzont czasowy	dożywotni	15 lat	-	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3]. Model pozwala na zmianę parametru.
Stopa dyskontowa	koszty 5%, efekty 3,5%	koszty 0%, efekty 0%	-	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Wytycznymi AOTMiT [3].
Długość cyklu	1 rok	-	-	W danym cyklu może wystąpić jedno zdarzenie CV.
Próg opłacalności	190 380 PLN/QALY	-	-	Wartość ustalona urzędowo obowiązująca na dzień zakończenia analizy ekonomicznej.
Perspektywa	płatnika publicznego (NFZ), wspólna	-	-	Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [3]. Wyniki analizy z perspektywy płatnika są zbliżone z wynikami analizy z perspektywy wspólnej, w związku z czym nie rozróżniono osobnych wyników dla tych perspektyw w dokumencie.
Dawkowanie EWO	140 mg podawane co 2 tygodnie	-	-	Zgodnie z ChPL i zapisami programu lekowego.

Parametr	Wartość	Analiza wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		OWSA	PSA	
Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	Wiek: 62,2 lat	-	-	Początkowe charakterystyki pacjentów określono na podstawie danych z badania klinicznego dla subpopulacji pacjentów po zawałe. Opis w rozdziale 1.4.1.1.
	Odsetek kobiet: 21,5%	-	-	
	Poziom LDL-C: 91,5 mg/dl	79,5; 108,5	-	
Zdarzenia CV w historii choroby (stan początkowy w modelu)	Tabela 3	Tabela 4	-	W analizie wrażliwości testowano alternatywny rozkład stanów początkowych określony na podstawie polskich danych.
Skuteczność leczenia – obniżenie stężenia LDL-C	59%	58,4%	Rozkład normalny	Odsetek określony na podstawie danych klinicznych dla 48 tygodnia. Należy podkreślić, że wszystkie dostępne dane (FOURIER, FOURIER-OLE) wskazują na stałą, utrzymującą się w czasie bardzo wysoką skuteczność EWO.
		59,6%		
Wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na występowanie zdarzeń CV	CTTC 2010	dane z badania FOURIER	Rozkład log-normalny	W analizie wrażliwości wykorzystano dane z badania FOURIER wykorzystujące kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.
Bazowe ryzyka zdarzeń CV	Równania REACH z uwzględnieniem polskich danych	Dane szwedzkie (6,29)	Rozkład normalny	Parametr oszacowany na podstawie dostępnej literatury.
Dyskontynuacja terapii ewolokumabem	7,47% po 1. roku, 11,66% po 2. roku, 14,96% po 3. roku	-	Rozkład normalny	Na podstawie danych z badania FOURIER.
Prawdopodobieństw o zgonu z przyczyn innych niż CV	Tablice GUS	-	-	Śmiertelność w populacji ogólnej.
Użyteczności dla stanów zdrowia	Matza 2015	Ara 2010, Hainsworth 2024	Rozkład beta	Szczegóły w rozdziale 1.4.4.
Koszty EWO [PLN]	Koszty roczne: 23 247,87 PLN bez RSS	-	-	
Koszty leków w ramach SoC	Koszty roczne z persp. NFZ: 232,25 PLN	-	-	W skład SoC wchodzi statyny i/lub ezetymib. Koszty SoC są traktowane jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora, stąd zmiana parametru nie wpłynie na wyniki.
Koszty podania leku i monitorowania leczenia w ramach PL	Koszty roczne: 1 016,71 PLN	-	Rozkład gamma	Koszt określono na poziomie aktualnych świadczeń w programie lekowym B.101.
Koszt monitorowania pacjenta (poza PL)	Koszty roczne: 426,76 PLN	-	Rozkład gamma	
Koszty zdarzeń CV (MI, IS, inne ASCVD)	Tabela 22	-	Rozkład gamma	Poszczególne kroki oszacowań przedstawiono w rozdziale 1.4.3.2.

1.5. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu. Największy wpływ na różnicę w kosztach całkowitych pomiędzy porównywanymi terapiami ma koszt nabycia ewolokumabu.

Tabela 30. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla pacjentów po MI

Parametr		Perspektywa NFZ	
		EWO+SoC	SoC
Kategoria kosztów			
Koszty całkowite [PLN]	z RSS		58 329
	bez RSS	230 643	58 329
Koszty interwencji (produkt leczniczy Repatha) [PLN]	z RSS		0
	bez RSS	168 045	0
Koszty SoC [PLN]		1 932	1 808
Koszty podania/wydania leku i monitorowania leczenia [PLN]		8 458	3 322
Koszty zdarzeń CV (faza ostra) [PLN]		15 170	19 409
Koszty zdarzeń CV (faza przewlekła) [PLN]		37 038	33 791
Kategoria wyniku zdrowotnego			
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]		7,42	6,83
Liczba lat życia [LY]		9,26	8,61

1.6. Wyniki analizy ekonomicznej

1.6.1. Wyniki analizy głównej

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla uwzględnionego w analizie horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 31. Wyniki analizy użyteczności kosztów – perspektywa NFZ

Wariant	EWO+SoC		SoC		Inkrementalny koszt [PLN]	Inkrementalny efekt [QALY]	ICUR* [PLN/QALY]
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]			
Z RSS		7,42	58 329	6,83		0,59	
Bez RSS	230 643	7,42	58 329	6,83	172 314	0,59	293 432

*Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są zbliżone (różnica 0,1%) i dostępne w arkuszu kalkulacyjnym

Wyniki analizy użyteczności kosztów wskazują, że w rozważanym horyzoncie czasowym terapia z udziałem ewolokumabu dodanego do standardowego leczenia wiąże się z kosztami, ale również uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość (różnica w porównaniu z komparatorem wynosi **0,59 QALY**). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wariantcie z RSS wyniósł (w wariantcie bez RSS: 293 432 PLN/QALY), co oznacza, że **leczenie z udziałem produktu Repatha jest terapią**.

1.6.2. Wyniki DSA i analizy progowej

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów (szczegóły przedstawiono w Tabeli 29). Oceniono wpływ zmiany następujących zmiennych w modelu na wyniki analizy (wariant 0 to wyniki analizy podstawowej):

0. Analiza podstawowa;
1. Brak dyskontowania (0% koszty oraz 0% efekty);
2. Bazowe ryzyko zdarzeń CV – dane szwedzkie;
3. Bazowe stężenie LDL-C – dolny kwartył;
4. Bazowe stężenie LDL-C – górny kwartył;
5. Stany początkowe w modelu wg polskich danych;
6. Wpływ zmiany LDL-C na ryzyko zdarzeń CV w oparciu o wyniki dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego z badania FOURIER;
7. Redukcja LDL-C na skutek dodania EWO do terapii standardowej – dolna granica przedziału ufności;
8. Redukcja LDL-C na skutek dodania EWO do terapii standardowej – górna granica przedziału ufności;
9. Użyteczności stanów zdrowia – wartość z publikacji *Ara 2010*;
10. Użyteczności stanów zdrowia – wartość z publikacji *Hainsworth 2024*;
11. Horyzont: 15 lat.

Przeprowadzono także analizę progową, mającą na celu wyznaczenie ceny zbytu netto za opakowania leku Repatha przy której współczynnik ICUR jest równy wysokości progu opłacalności.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy. Największe zmiany w wysokości inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność zaobserwowano w przypadku krótszego horyzontu czasowego analizy oraz przyjęcia górnego kwartyła bazowego stężenia LDL-C.

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej

Wariant	EWO+SoC		SoC		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Wzrost (+) / spadek (-) ICUR [PLN]	Cena progowa [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]					
Z uwzględnieniem RSS									
0 Analiza podstawowa		7,42	58 329	6,83		0,59		-	
1 Brak dyskontowania		9,85	85 797	8,89		0,96		-9,1%	
2 Bazowe ryzyka zdarzeń CV – dane szwedzkie		8,27	60 137	7,75		0,52		19,7%	
3 Bazowe stężenie LDL-C – dolny kwartył		7,52	58 709	7,02		0,50		15,5%	
4 Bazowe stężenie LDL-C – górny kwartył		7,27	57 778	6,56		0,71		-23,2%	
5 Stany początkowe w modelu wg polskich danych		7,43	57 177	6,85		0,59		0,3%	
6 Wpływ LDL-C na ryzyko zdarzeń CV – FOURIER		7,53	58 329	6,83		0,70		-15,4%	
7 Redukcja LDL-C na skutek dodania EWO do SoC – dolna granica przedziału ufności		7,41	58 329	6,83		0,58		0,9%	
8 Redukcja LDL-C na skutek dodania EWO do SoC – górna granica przedziału ufności		7,42	58 329	6,83		0,59		-0,9%	
9 Użyteczności z publikacji Ara 2010		6,42	58 329	5,93		0,49		16,5%	
10 Użyteczności z publikacji Hainsworth 2024		7,14	58 329	6,57		0,57		2,8%	
11 Horyzont: 15 lat		6,62	53 036	6,25		0,37		29,4%	
Bez uwzględnienia RSS									
0 Analiza podstawowa	230 643	7,42	58 329	6,83	172 314	0,59	293 432	-	
1 Brak dyskontowania	342 049	9,85	85 797	8,89	256 252	0,96	267 728	-9,6%	
2 Bazowe ryzyka zdarzeń CV – dane szwedzkie	249 245	8,27	60 137	7,75	189 108	0,52	364 909	19,6%	

Wariant	EWO+SoC		SoC		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Wzrost (+) / spadek (-) ICUR [PLN]	Cena progowa [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]					
3	Bazowe stężenie LDL-C – dolny kwartyl	233 268	7,52	58 709	7,02	0,50	347 271	15,5%	
4	Bazowe stężenie LDL-C – górny kwartyl	226 868	7,27	57 778	6,56	0,71	238 327	-23,1%	
5	Stany początkowe w modelu wg polskich danych	229 648	7,43	57 177	6,85	0,59	294 223	0,3%	
6	Wpływ LDL-C na ryzyko zdarzeń CV – FOURIER	235 560	7,53	58 329	6,83	0,70	252 211	-16,3%	
7	Redukcja LDL-C na skutek dodania EWO do SoC – dolna granica przedziału ufności	230 539	7,41	58 329	6,83	0,58	296 151	0,9%	
8	Redukcja LDL-C na skutek dodania EWO do SoC – górna granica przedziału ufności	230 748	7,42	58 329	6,83	0,59	290 767	-0,9%	
9	Użyteczności z publikacji Ara 2010	230 643	6,42	58 329	5,93	0,49	351 391	16,5%	
10	Użyteczności z publikacji Hainsworth 2024	230 643	7,14	58 329	6,57	0,57	301 924	2,8%	
11	Horizont: 15 lat	208 561	6,62	53 036	6,25	0,37	417 030	29,6%	

1.6.3. Wyniki PSA

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (tj. przeprowadzono 1 000 symulacji z parametrami modelu wybranymi losowo z ich rozkładów). Rozrzut parametrów wejściowych opisano następującymi rozkładami [21]:

- Logarytmiczno-normalny – wpływ obniżenia stężenia LDL-C na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych,
- Normalny – dyskontynuacja terapii EWO, bazowe ryzyka zdarzeń CV, stopień redukcji LDL-C
- Gamma – parametry kosztowe,
- Beta – wartości użyteczności.

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w formie:

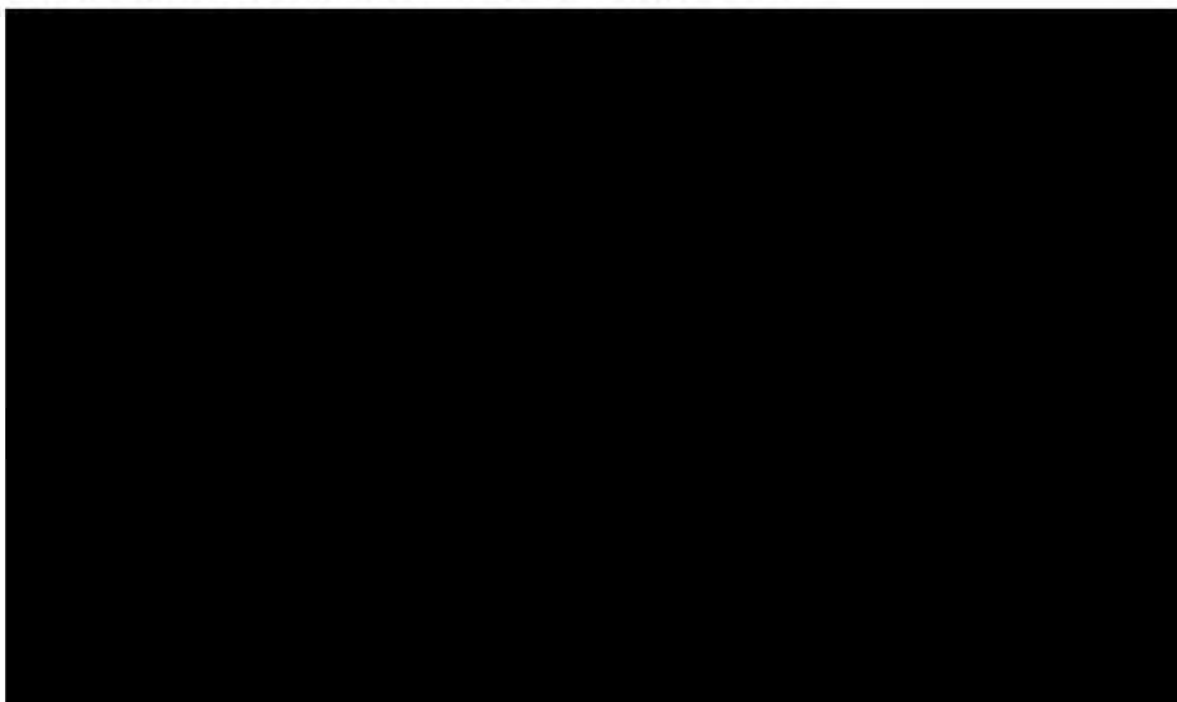
- tabeli zbiorczej zawierającej średnie wartości kosztów i efektów zdrowotnych dla ramion interwencji i komparatora,
- wykresu przedstawiającego rozrzut wyników symulacji Monte Carlo na płaszczyźnie kosztów-użyteczności; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji,
- krzywych akceptowalności (na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma).

Tabela 33. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

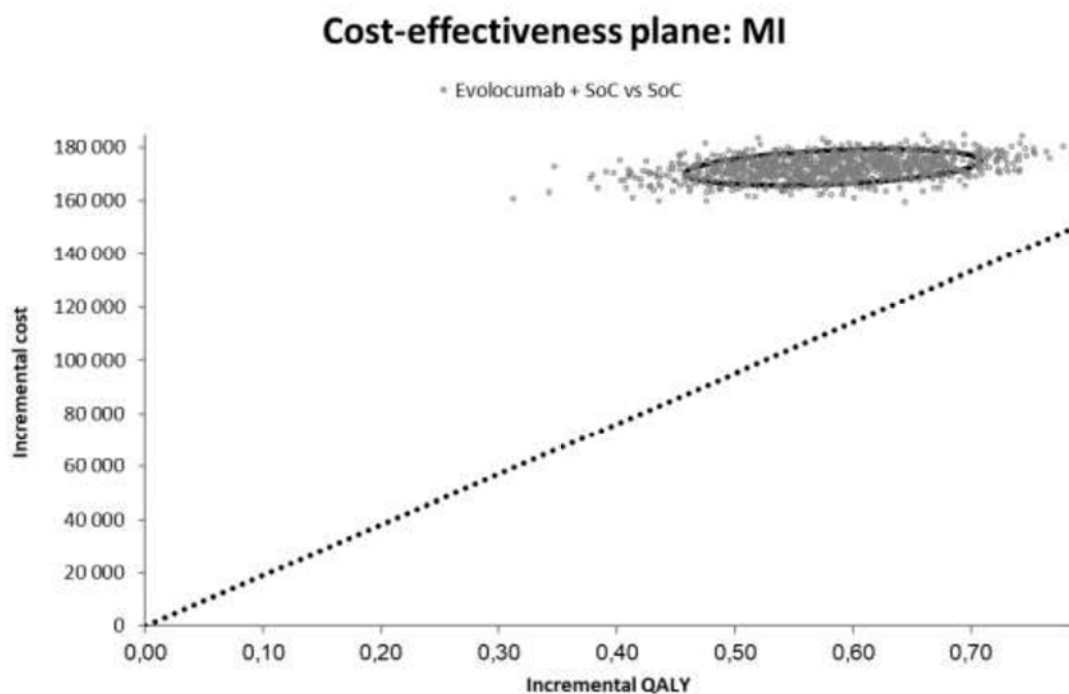
EWO+SoC		SoC		Inkrementalny koszt [PLN]	Inkrementalny efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Opłacalność EWO*
Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]				
Wariant z RSS							
	7,43	58 343	6,84		0,59		77,2%
Wariant bez RSS							
230 817	7,42	58 337	6,84	172 480	0,58	295 860	0,0%

* prawdopodobieństwo, że EWO jest opłacalny przy aktualnym progu opłacalności

Wykres 1. Wyniki PSA: wykres rozrzutu wyników – perspektywa NFZ, wariant z RSS



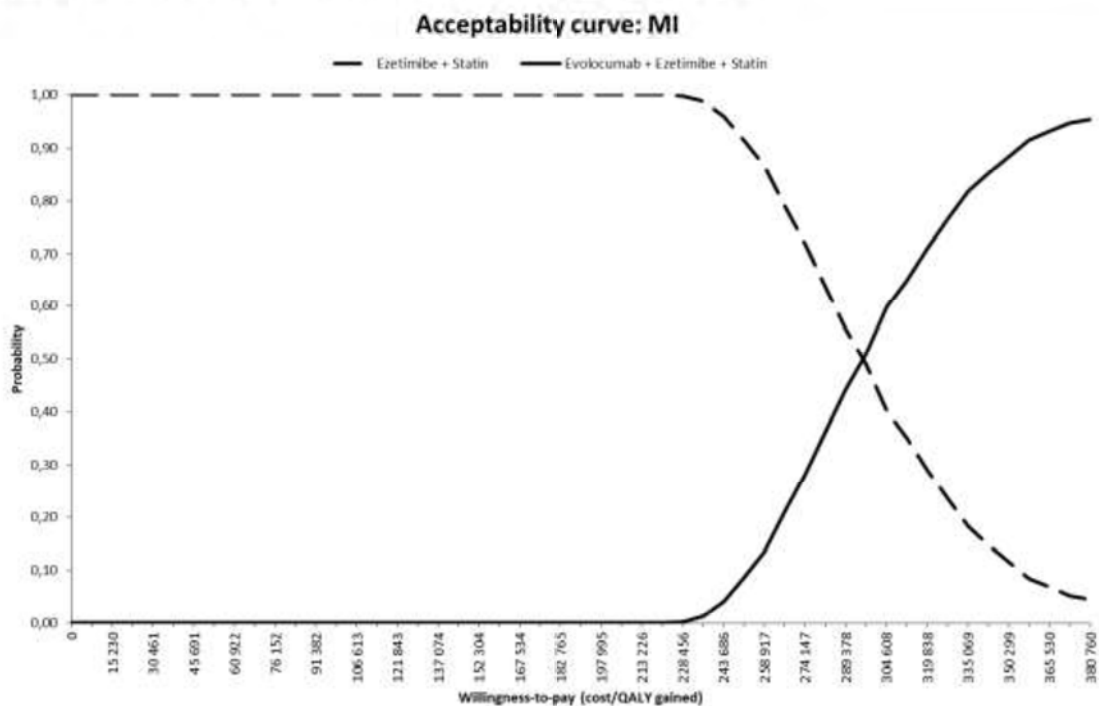
Wykres 2. Wyniki PSA: wykres rozrzutu wyników – perspektywa NFZ, wariant bez RSS



Wykres 3. Wyniki PSA: krzywa akceptowalności – perspektywa NFZ, wariant z RSS



Wykres 4. Wyniki PSA: krzywa akceptowalności – perspektywa NFZ, wariant bez RSS



1.7. Ograniczenia, dyskusja i wnioski końcowe

Zgodnie z opinią prof. Mitkowskiego, w Polsce nadal choroby serca i choroby układu krążenia odpowiadają za 40% zgonów ogółem, a ponad 60% z nich jest możliwych do uniknięcia dzięki terminowemu i skutecznemu leczeniu oraz prewencji wtórnej [32].

Obecnie terapia ewolokumabem jest finansowana ze środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.101 u dorosłych chorych wysokiego ryzyka rozwoju miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego, ale refundacja leczenia obejmuje wyłącznie pacjentów z przebytym zawałem serca, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym, u których poziom LDL-C > 70 mg/dl [53].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi po przebyciu zawału serca należy dążyć do osiągnięcia stężenia LDL-C poniżej 55 mg/dl (1,4 mmol/l) [9]. Poziom cholesterolu LDL poniżej 55 mg/dl jest granicą, przy której nie dochodzi do progresji miażdżycy lub proces ten jest bardzo powolny. Pacjenci, którzy nie osiągają docelowych wartości leczenia dyslipidemii pomimo optymalnego leczenia statyną z ezetymibem nie mają więc dostępu do skutecznego leczenia.

Ponadto eksperci oceniają obowiązujące kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.101 jako zbyt rygorystyczne – obecne kryteria wymagają, aby kandydaci do programu mieli zawał przebyty niedawno, a taki warunek jest nieuzasadniony i nieetyczny, gdyż zmusza pacjentów do oczekiwania na kolejny zawał, mimo że jeden przebyty zawał już kwalifikuje pacjenta do grupy wysokiego ryzyka. Dodatkowe wymagania, takie jak wcześniejszy udar mózgu czy miażdżycę w tętnicach kończyn dolnych, jeszcze bardziej zawężają grupę pacjentów kwalifikujących się do programu [17]. Inhibitory PCSK9 są skuteczne u wszystkich pacjentów, którzy przebyli zawał serca w przeszłości [17].

Rozszerzenie kryteriów obecnego programu lekowego zostało uznane przez polskich ekspertów za kluczowe (dekalog niezaspokojonych potrzeb polskiej kardiologii [17]).

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności ekonomicznej refundacji terapii ewolokumabem (produkt leczniczy Repatha) w leczeniu dorosłych z bardzo wysokim ryzykiem chorób CV, tj. pacjentów po przebytym zawałe serca w ramach programu lekowego.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu korporacyjnego (model Markowa) utworzonego w programie *MS Excel*. Struktura modelu była wielokrotnie walidowana przez AOTMIT. Główne założenia modelu zostały zaakceptowane przez Agencję. Wartości bazowe dotyczące charakterystyki pacjentów, parametry związane ze skutecznością EWO+SoC i wycofanie z leczenia określono na podstawie danych z badania klinicznego FOURIER, które stanowi wiarygodne źródło w odniesieniu do analizowanej populacji.

Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania EWO+SoC vs SoC wskazują, że zastosowanie ewolokumabu w ramach programu lekowego dla pacjentów po przebytym zawałe serca pozwala na uzyskanie 7,42 lat życia skorygowanych o jakość (QALY), natomiast standardowe postępowanie terapeutyczne polegające na kontynuacji leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn i/lub ezetymibem wiąże się z uzyskaniem 6,83 QALY. W rozważanym horyzoncie czasowym terapia z udziałem EWO wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość (różnica w porównaniu z komparatorem wynosi **0,59 QALY**). Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania terapii EWO+SoC w porównaniu z SoC wyniósł [REDACTED] w wariacie z RSS, co oznacza, że EWO jest terapią [REDACTED].

Należy zauważyć, że korzyści kliniczne leczenia ewolokumabem wykraczają poza zakres przyjętej w niniejszej analizie perspektywy, tj. płatnika publicznego. Obejmują koszty pośrednie - koszty utraty produktywności związane z występowaniem przewlekłych powikłań i zgonów. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego [32] koszty związane z wypłatą świadczeń przez Zakład

Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) z powodu niezdolności do pracy chorych na zawał serca w latach 2016-2020 odnotowały wyraźny trend wzrostowy. W 2016 r. wyniosły ok. 34,5 mln zł, zaś w 2020 r. prawie 50 mln zł. W tym okresie koszty pośrednie kształtowały się – w zależności od przyjętej metody liczenia utraty produktywności z powodu niezdolności do pracy – na poziomie od 120,9 mln zł do 289,3 mln zł.

Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje schemat leczenia i przepływ pacjentów pomiędzy stanami (bazując na wytycznych AOTMiT [3] zaleca się, aby model był możliwie prosty i przejrzysty). Wiąże się to z różnymi założeniami, które mogą stanowić ograniczenia analizy:

- Głównym źródłem danych wejściowych do modelu było badanie FOURIER. Do badania kwalifikowani byli pacjenci z wyjściowym poziomem LDL-C wynoszącym ≥ 70 mg/dl (mediana 91,5 mg/dl), podczas gdy przedmiotem wniosku jest populacja pacjentów z poziomem LDL-C wynoszącym ≥ 55 mg/dl. Niemniej jednak, w polskim badaniu [52] wykazano, że mediana poziomu LDL-C u pacjentów stosujących wysokie dawki statyn wraz z ezetymibem wynosiła 67,7 mg/dl, a przedział międzykwartylowy 51-100, co oznacza, że mediana stężenia LDL-C w grupie pacjentów nieosiągających celu terapeutycznego znajduje się w przedziale od 67,7 do 100 mg/dl. Biorąc również pod uwagę wyższe poziomy LDL-C u osób z nietolerancją statyn (mediana 120,4 mg/dl [52]) można wnioskować, że przyjęcie wartości początkowych z badania FOURIER (91,5 mg/dl) odzwierciedla polskie warunki i populację docelową.
- Skuteczność zastosowania EWO w zakresie redukcji LDL-C przyjęto w oparciu o wyniki analizy klinicznej dla populacji ogólnej badania FOURIER. Nie zidentyfikowano wyników dla grupy pacjentów z populacji docelowej. Należy jednak podkreślić, że osoby po przebytym zawałe stanowiły ponad 80% pacjentów włączonych do badania. Ponadto dostępne dane wskazują na stałą bardzo wysoką skuteczność EWO we wszystkich grupach. Produkt leczniczy Repatha został zarejestrowany do stosowania u osób z ASCVD (w tym MI) w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, bez wskazania poziomu bazowego LDL-C [14].
- Zgodnie z badaniem FOURIER dodanie EWO do terapii standardowej zmniejsza istotnie częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. W związku z tym wpływa bezpośrednio na obniżenie kosztów leczenia ostrej fazy zdarzeń CV oraz przedłużenie przeżycia pacjentów. Z kolei przedłużenie przeżycia w wyniku zastosowania EWO, w kontekście przyjętych w analizie założeń odnośnie kosztów (koszt dla pacjentów w fazie przewlekłej po MI jest najwyższy spośród uwzględnianych w analizie stanów przewlekłych, a wszyscy pacjenci uwzględnieni w analizie (w obu ramionach) są po MI już w chwili rozpoczęcia analizy; w przypadku stanów złożonych (występowania kolejnych zdarzeń) uwzględniane jest maksimum z kosztów dla stanów składowych), przekłada się bezpośrednio na wyższe koszty leczenia przewlekłej fazy zdarzeń sercowo-naczyniowych. Prawdopodobne jest, że występowanie kolejnych zdarzeń (częściej w ramieniu komparatora) skutkuje wzrostem kosztów leczenia pacjenta w fazie przewlekłej po tych zdarzeniach, co nie zostało uwzględnione w analizie ze względu na brak odpowiednich danych. Założenia kosztowe w omawianym zakresie mają zatem charakter konserwatywny.
- W przypadku EWO przyjęto odsetki przerywania terapii w oparciu o badanie FOURIER (7,47% po pierwszym roku, 11,66% po drugim roku i 14,96% po trzecim roku, pozostali pacjenci kontynuują terapię EWO dożywotnio); mają one wpływ na koszty terapii, ale nie na skuteczność, ponieważ zmniejszenie procentowe stężenia cholesterolu LDL przyjęte w oparciu o badanie FOURIER oszacowane zostało dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT); oznacza to, że przyjęta skuteczność uwzględnia już chorych, którzy przerwali leczenie (założono, że nie zmienia się ona już poza horyzontem badania FOURIER). W związku z powyższym w modelu nie zostały uwzględnione w pełnym zakresie zapisy kryteriów zakończenia udziału w proponowanym programie (przerwanie leczenia EWO w przypadku braku skuteczności po pierwszych 3 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach, rozumianego jako redukcja stężenia LDL-C o $< 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej

określonej w momencie włączenia do programu lekowego lub rozpoczęcia terapii). Ewolokumab jest bardzo skuteczny i zgodnie z opinią ekspertów stosowanie inhibitorów PCSK9 pozwala niemal wszystkim pacjentom osiągnąć cel terapeutyczny [61], a więc odsetek pacjentów nie osiągających zadanej redukcji będzie znikomy.

Pomimo wskazanych ograniczeń należy zaznaczyć, że model jest bardzo stabilny i był wielokrotnie walidowany przez wewnętrznych analityków, zewnętrznych ekspertów i agencje HTA. Również walidacja zewnętrzna (porównanie z wynikami empirycznymi) wykazała wiarygodność modelu (rozdział 1.3.3). Ponadto główne parametry zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości, której wyniki w większości testowanych parametrów nie odbiegają znacząco od wyników analizy podstawowej niezależnie od zidentyfikowanych ograniczeń.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono analizy ekonomiczne dla EWO, których wyniki porównano z wynikami niniejszej analizy. Wyniki uzyskane w zakresie QALY wpisują się w zakres wyników uzyskanych w uwzględnionych pracach, przy czym zidentyfikowanie przyczyn różnic w wynikach jest mocno utrudnione ze względu na liczne założenia i parametry modelu, w tym różnice w danych wejściowych (m.in. w zakresie charakterystyki populacji, poziomu LDL-C).

W poprzednim raporcie HTA dla EWO [30] oceniano pacjentów ekstremalnie wysokiego ryzyka (z kumulacją wielu czynników ryzyka w postaci przebytych licznych zdarzeń CV oraz współistniejących chorób). Wybór komparatora (SoC) został zaakceptowany przez Agencję. Analogicznie jak w przypadku niniejszej analizy, wyniki wskazywały, że leczenie EWO+SoC jest strategią droższą w porównaniu z SoC, ale pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z analizy klinicznej, a także obecną sytuację – brak skutecznej i refundowanej prewencji wtórnej u pacjentów po zawale serca, którzy pomimo terapii standardowej nie osiągają celu terapeutycznego w zakresie poziomu LDL-C i są w bardzo wysokim ryzyku zdarzeń CV, można wnioskować, że udostępnienie leku Repatha szerszej niż obecnie grupie pacjentów jest zasadne. Wprowadzenie refundacji produktu Repatha będzie odpowiedzią na wyraźną, niezaspokojoną potrzebę polskiej kardiologii i może przynieść istotną poprawę wskaźników zdrowotnych, w tym zmniejszenie śmiertelności Polaków po przebytych zawale serca.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Repatha w rozpatrywanym wskazaniu.

W ramach opracowanego w 2019 r. raportu HTA dla ewolokumabu [30] przeprowadzono szerokie systematyczne wyszukiwanie analiz ekonomicznych dla EWO, bez ograniczania do jednostki chorobowej i populacji. Autorzy analizy zidentyfikowali łącznie 7 analiz ekonomicznych dla EWO i przedstawili ich metodykę oraz wyniki. Zgodnie z przytoczonym raportem, terapia EWO+SoC w porównaniu do SoC przynosiła poprawę efektów zdrowotnych o 0,36–1,12 QALY w dożywotnim horyzoncie czasowym dla modelowanych populacji [30].

Aktualizacja przeglądu – identyfikacja prac opublikowanych od 2019 r.

W celu aktualizacji wcześniejszego przeglądu, przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- Embase,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register).

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Proces selekcji przeprowadzono niezależnie przez dwóch analityków (ICO, PM). W przypadku rozbieżności, ostateczną decyzję podejmowano z udziałem trzeciego analityka (MP) na drodze konsensusu. Selekcja oparta była na zdefiniowanych poniżej kryteriach włączenia i wykluczenia.

Tabela 34. Kryteria włączenia/wyłączenia prac do przeglądu analiz ekonomicznych

Element oceny	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Chorzy w wieku ≥18 lat z MI (lub ASCVD obejmującym MI)	Populacja inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia
Interwencja	EWO (jako terapia dodana do SoC)	Inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia
Metodyka i wyniki badania	Analiza ekonomiczna, w ramach której przeprowadzono modelowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych wynikających ze stosowania EWO	Inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia
Język publikacji	Bez ograniczeń	-
Rok publikacji	Od 2019 roku	-

W kolejnych rozdziałach przedstawiono szczegóły kwerend wykorzystanych do przeprowadzenia przeglądu, a także opis procesu selekcji badań w postaci diagramu PRISMA oraz charakterystykę publikacji spełniających kryteria włączenia.

2.1.1. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania	
		2019 (Medline przez PubMed)	2024 (Medline przez Ovid)
1.	„myocardial infarction” (2019) myocardial infarction.af (2024)	232 028	285 667
2.	„myocardial infarction” [Mesh Terms] (2019) Myocardial Infarction/ (2024)	231 538	182 882
3.	„myocardial infarctions” (2019)	5 143	6 039

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania	
		2019 (Medline przez PubMed)	2024 (Medline przez Ovid)
	myocardial infarctions.af (2024)		
4.	"myocardial infarct" (2019) myocardial infarct.af (2024)	19 639	20 466
5.	"myocardial infarcts" (2019) myocardial infarcts.af (2024)	19 639	1 094
6.	"heart attack" (2019) heart attack.af (2024)	4 117	5 499
7.	"heart attacks" (2019) heart attacks.af (2024)	1 223	1 649
8.	"cardiovascular stroke" (2019) cardiovascular stroke.af	28	130
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 (2019/2024)	241 993	293 772
10.	Repatha (2019) repatha.af (2024)	486	50
11.	Evolocumab (2019) evolocumab.af (2024)	484	1 151
12.	evolocumab [Supplementary Concept] (2019) – (2024)	248	–
13.	"AMG-145" (2019) AMG-145.af (2024)	33	34
14.	AMG145 (2019) AMG145.af (2024)	10	10
15.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 (2019) #10 OR #11 OR #13 OR #14 (2024)	501	1 172
16.	#9 AND #16 (2019) #9 AND #15 (2024)	46	157
17.	Filters activated: English, Polish (2019) limit 15 to (english or polish) (2024)	44	55
18.	– (2019) limit 15 to dt=20190304-20240701 (2024)	–	109
19.	– (2019) limit 15 to rd=20190304-20240701 (2024)	–	155
20.	18 OR 19 (2024)	–	155
21.	limit 16 to yr="2019 -Current" (2024)	–	118

2024: Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to June 28, 2024

Data ostatniego wyszukiwania: 01.07.2024

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania	
		2019 (Embase)	2024 (Embase przez Ovid)
1.	'myocardial infarction'/exp (2019) exp heart infarction/ (2024)	367 206	465 471
2.	'myocardial infarction' (2019) myocardial infarction.af (2024)	265 974	356 183
3.	'myocardial infarctions' (2019) myocardial infarctions.af (2024)	7 055	8 666
4.	'myocardial infarct'/exp (2019) – (2024)	367 206	–
5.	'myocardial infarct' myocardial infarct.af (2024)	17 187	12 019
6.	'myocardial infarcts' myocardial infarcts.af (2024)	1 342	1 238
7.	'heart attack'/exp – (2024)	367 206	–
8.	'heart attack' heart attack.af (2024)	6 129	8 421
9.	'heart attacks' heart attacks.af (2024)	1 716	2 311
10.	'cardiovascular stroke' cardiovascular stroke.af (2024)	65	178
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 (2019)	410 113	522 104

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania	
		2019 (Embase)	2024 (Embase przez Ovid)
	#1 OR #2 OR #3 OR #5 OR #6 OR #8 OR 9 OR #10 (2024)		
12.	'repatha'/exp – (2024)	1 389	–
13.	'repatha' repatha.af (2024)	118	212
14.	'evolocumab'/exp (2019) exp evolocumab/ (2024)	1 389	3 506
15.	'evolocumab' evolocumab.af (2024)	1 451	3 656
16.	'amg-145'/exp – (2024)	1 389	–
17.	'amg-145' amg-145.af (2024)	204	222
18.	'amg145'/exp – (2024)	1 389	–
19.	'amg145' amg145.af (2024)	17	17
20.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 (2019) #13 OR #14 OR #15 OR #17 OR #19 (2019)	1 481	3 739
21.	#11 AND #20 (2019/2024)	273	809
22.	#12 AND #21 AND ([english]/lim OR [polish]/lim) (2019) limit 21 to (english or polish) (2024)	268	799
23.	– (2019) limit 22 to dd=20190304-20240701 (2024)	–	81
24.	– (2019) limit 22 to rd=20190304-20240701 (2024)	–	522
25.	23 OR 24 (2024)	–	603
26.	limit 21 to yr="2019 -Current"	–	526

2024: Embase 1974 to 2024 June 28

Data ostatniego wyszukiwania: 01.07.2024

Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Database of Systematic Reviews przez Ovid

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania	
		2019 (The Cochrane Library – bazy Cochrane Reviews, Other Reviews oraz Technology Assessment)	2024 (Cochrane Database of Systematic Reviews przez Ovid)
1.	(„myocardial infarction”) (2019) myocardial infarction.af. (2024)	28 283	36 654
2.	(„myocardial infarctions”) (2019) myocardial infarctions.af. (2024)	745	767
3.	(„myocardial infarct”) (2019) myocardial infarct.af. (2024)	579	680
4.	(„myocardial infarcts”) (2019) myocardial infarcts.af. (2024)	42	39
5.	(„heart attack”) (2019) heart attack.af. (2024)	318	1 233
6.	(„heart attacks”) (2019) heart attacks.af. (2024)	22	319
7.	(„cardiovascular stroke”) (2019) cardiovascular stroke.af. (2024)	22	17
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR # OR #6 OR #7 (2019) #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR # OR #6 OR #7 (2024)	28 898	37 977
9.	– (2019) Myocardial Infarction/ (2024)	–	14 531
10.	#8 OR #9 (2024)	–	37 977
11.	(repatha) (2019) repatha.af. (2024)	6	25
12.	(evolocumab) (2019) evolocumab.af. (2024)	207	505
13.	(„amg-145”) (2019)	85	99

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania	
		2019 (The Cochrane Library – bazy Cochrane Reviews, Other Reviews oraz Technology Assessment)	2024 (Cochrane Database of Systematic Reviews przez Ovid)
	amg-145.af. (2024)		
14.	(„amg145”) (2019) amg145.af. (2024)	12	11
15.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 (2019) #11 OR #12 OR #13 OR #14 (2024)	239	539
16.	#8 AND #15 (2019) #10 AND 15 (2024)	29	118
17.	limit 16 to yr="2019 -Current"	–	86

2024: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials May 2024

Data ostatniego wyszukiwania: 01.07.2024

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials przez Ovid

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania	
		2019 Cochrane Central Register of Controlled Trials przez Ovid	2024 Cochrane Central Register of Controlled Trials przez Ovid
1.	(„myocardial infarction”) (2019) myocardial infarction.af. (2024)	28 283	1 276
2.	(„myocardial infarctions”) (2019) myocardial infarctions.af. (2024)	745	86
3.	(„myocardial infarct”) (2019) myocardial infarct.af. (2024)	579	61
4.	(„myocardial infarcts”) (2019) myocardial infarcts.af. (2024)	42	6
5.	(„heart attack”) (2019) heart attack.af. (2024)	318	287
6.	(„heart attacks”) (2019) heart attacks.af. (2024)	22	158
7.	(„cardiovascular stroke”) (2019) cardiovascular stroke.af. (2024)	22	4
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR # OR #6 OR #7 (2019) #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR # OR #6 OR #7 (2024)	28 898	1 364
9.	(repatha) (2019) repatha.af. (2024)	6	1
10.	(evolocumab) (2019) evolocumab.af. (2024)	207	6
11.	(„amg-145”) (2019) amg-145.af. (2024)	85	1
12.	(„amg145”) (2019) amg145.af. (2024)	12	1
13.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 (2019) #9 OR #10 OR #11 OR #12 (2024)	239	6
14.	#8 AND #13 (2019) #8 AND #13 (2024)	29	4
15.	limit 14 to last 6 years	–	2

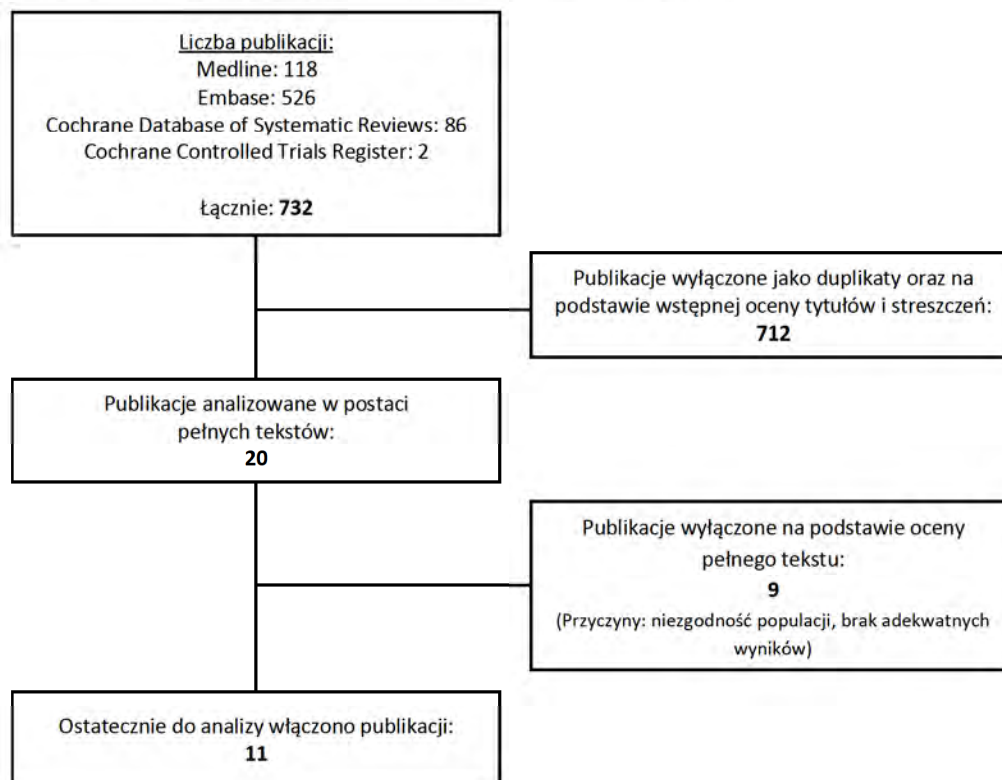
2024: EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to June 26, 2024

Data ostatniego wyszukiwania: 01.07.2024

2.1.2. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej zaprezentowano diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność ewolokumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Rysunek 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych (PRISMA)



W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 11 analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia niniejszego przeglądu. Ich podsumowanie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych – publikacje włączone do przeglądu

Publikacja, kraj	Metodyka	Wyniki i wnioski
<i>Alghamadi 2022 [4]</i> Arabia Saudyjska	- Populacja: pacjenci z ASCVD lub HeFH w Arabii Saudyjskiej - Porównywane interwencje: EWO+SoC vs. SoC - Typ analizy: CEA - Horyzont analizy: dożywotni - Rodzaj modelu: kohortowy model Markowa - Długość cyklu: 1 rok - Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych - Perspektywa: publicznej opieki zdrowotnej w Arabii Saudyjskiej	Pacjenci z ASCVD, LDL-C $\geq$ 70 mg/dl: - EWO+SoC: 8,14 QALY vs. SoC: 7,21 QALY (+0,93) - ICER: 109 274 SAR/QALY Terapia EWO+SoC jest kosztowo-efektywna.

Publikacja, kraj	Metodyka	Wyniki i wnioski
<i>AlMukdad 2022 [5]</i> Katar	- Populacja: pacjenci z ASCVD w Katarze - Porównywane interwencje: EWO+SoC vs. SoC - Typ analizy: CEA - Horyzont analizy: dożywotni (50 lat) - Rodzaj modelu: uproszczony model Markowa z dwoma stanami zdrowotnymi („brak zdarzenia / „zdarzenie CV”) - Długość cyklu: 1 rok - Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych - Perspektywa: publicznej opieki zdrowotnej w Katarze	- EWO+SoC: 7,69 QALY vs. SoC: 7,74 - Terapia SoC jest dominująca nad EWO+SoC.
<i>Fonarow 2019 [22]</i> Stany Zjednoczone	Populacja: pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem ASCVD w Stanach Zjednoczonych	Scenariusz 1 - 6,4 zdarzenia / 100 pacjento-lat: - EWO+SoC: 7,62 QALY vs. SoC: 7,23 QALY (+0,39) - ICER: 56 655 USD/QALY
	- Porównywane interwencje: EWO+SoC vs. SoC (SoC = maksymalna tolerowana terapia statynami z lub bez ezetymibu) - Typ analizy: CEA - Horyzont analizy: dożywotni - Rodzaj modelu: model Markowa - Długość cyklu: 1 rok - Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych - Perspektywa: społeczna w Stanach Zjednoczonych	Scenariusz 2 - 12,3 zdarzenia / 100 pacjento-lat: - EWO+SoC: 5,93 QALY vs. SoC: 5,48 QALY (+0,44) - ICER: 7 677 USD/QALY
		Scenariusz 3 (konserwatywny) - 4,4 zdarzenia / 100 pacjento-lat: - EWO+SoC: 8,44 QALY vs. SoC: 8,11 QALY (+0,33) - ICER: 91 610 USD/QALY Terapia EWO+SoC jest kosztowo-efektywna dla szerokiego zakresu częstości zdarzeń CV.
<i>Gregoire 2022 [26]</i> Kanada	- Populacja: pacjenci z ASCVD w Kanadzie z LDL-C > 70 mg/dl mimo stosowania optymalnej terapii - Porównywane interwencje: EWO+SoC vs. SoC - Typ analizy: CEA - Horyzont analizy: dożywotni - Rodzaj modelu: kohortowy model Markowa - Długość cyklu: 1 rok - Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych - Perspektywa: publicznej opieki zdrowotnej i społeczna w Kanadzie	- Inkrement QALY: +1,12 - ICER: 66 453 CAD/QALY Terapia EWO+SoC jest kosztowo-efektywna.

Publikacja, kraj	Metodyka	Wyniki i wnioski
Landmeser 2022 [33] Szwecja		Warianty porównań: LDL-C $\geq$ 70 mg/dl + niedawny MI: - EWO+SoC: 7,27 QALY vs. SoC: 6,86 QALY (+0,42) - ICER: 933 748 SEK/QALY
	- Populacja: pacjenci po MI w Szwecji - Porównywane interwencje: EWO+SoC vs. SoC - Typ analizy: CEA - Horyzont analizy: dożywotni - Rodzaj modelu: kohortowy model Markowa - Długość cyklu: 1 rok - Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych - Perspektywa: publicznej opieki zdrowotnej w Szwecji	LDL-C $\geq$ 70 mg/dl + czynnik ryzyka: - EWO+SoC: 6,56 QALY vs. SoC: 6,03 QALY (+0,54) - ICER: 667 456 SEK/QALY (EWO+SoC kosztowo-efektywna)
		LDL-C $\geq$ 70 mg/dl + kolejne zdarzenie CV: - EWO+SoC: 5,91 QALY vs. SoC: 5,42 QALY (+0,49) - ICER: 668 512 SEK/QALY (EWO+SoC kosztowo-efektywna)
		LDL-C $\geq$ 55 mg/dl + niedawny MI: - EWO+SoC: 7,39 QALY vs. SoC: 7,08 QALY (+0,31) - ICER: 1 257 578 SEK/QALY
Liang 2021 [34] Chiny		LDL-C $\geq$ 55 mg/dl + czynnik ryzyka: - EWO+SoC: 6,71 QALY vs. SoC: 6,30 QALY (+0,41) - ICER: 882 265 SEK/QALY
	- Populacja: pacjenci po MI w Chinach - Porównywane interwencje: EWO+SoC vs. placebo+SoC - Typ analizy: CEA - Horyzont analizy: 25 lat - Rodzaj modelu: kohortowy model Markowa - Długość cyklu: 1 rok - Dyskontowanie: 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych - Perspektywa: systemu opieki zdrowotnej w Chinach	- EWO+SoC: 7,85 vs. placebo+SoC: 7,37 (+0,47) - ICER: 927 713 CNY/QALY Terapia EWO+SoC nie jest kosztowo-efektywna.
Lindgren 2019 [35] Szwecja	- Populacja: pacjenci z ASCVD (różne profile ryzyka) w Szwecji - Porównywane interwencje: EWO+SoC vs. SoC - Typ analizy: CEA - Horyzont analizy: dożywotni - Rodzaj modelu: kohortowy model Markowa - Długość cyklu: 1 rok - Dyskontowanie: brak informacji - Perspektywa: publicznej opieki zdrowotnej w Szwecji	LDL-C $\geq$ 70 mg/dl: - ICER: 729 792 SEK/QALY (EWO+SoC nie jest kosztowo-efektywna)

Publikacja, kraj	Metodyka	Wyniki i wnioski
Ubrich 2020 [62] Kanada (Quebec)	- Populacja: pacjenci po przebytych MI z LDL-C ≥ 70 mg/dl w Quebecu w Kanadzie - Porównywane interwencje: EWO+SoC vs. SoC - Typ analizy: CEA - Horyzont analizy: dożywotni - Rodzaj modelu: model Markowa - Długość cyklu: b.d. - Dyskontowanie: 1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych - Perspektywa: społeczna w Kanadzie	- ICER: 66 783 CAD/QALY (EWO+SoC jest kosztowo-efektywna)
Wan 2023 [66] Chiny	- Populacja: pacjenci z ostrym MI w Chinach - Porównywane interwencje: EWO+statyny vs. statyny - Typ analizy: CEA - Horyzont analizy: dożywotni - Rodzaj modelu: kohortowy model Markowa - Długość cyklu: 1 rok, zastosowano korektę połowy cyklu - Dyskontowanie: 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych - Perspektywa: systemu opieki zdrowotnej oraz płatnika prywatnego w Chinach	Pacjenci z LDL-C ≥ 70 mg/dl, EWO w dawce 140 mg Q2W, perspektywa systemu opieki zdrowotnej: - EWO+statyny: 8,86 QALY vs. statyny: 8,39 QALY (+0,48) - ICER: 72 450 CNY/QALY Terapia EWO+statyny jest kosztowo-efektywna.
Wenwen 2023 [70] Chiny	- Populacja: pacjenci z ASCVD i LDL-C ≥ 70 mg/dl po terapii statynami w maksymalnej tolerowanej dawce w Chinach - Porównywane interwencje: EWO+statyny vs. placebo+statyny - Typ analizy: CEA - Horyzont analizy: dożywotni - Rodzaj modelu: kohortowy model Markowa - Długość cyklu: 1 rok - Dyskontowanie: 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych - Perspektywa: systemu opieki zdrowotnej w Chinach	- EWO+statyny: 6,03 QALY vs. placebo+statyny: 4,78 QALY (+1,25) - ICER: 14 969 CNY/QALY Terapia EWO+statyny jest kosztowo-efektywna.
Xiang 2022 [69] Chiny	- Populacja: pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem ASCVD wymagający prewencji wtórnej - Porównywane interwencje: EWO / EZE / EWO+EZE vs. statyny w wysokich dawkach - Typ analizy: CEA - Horyzont analizy: 25 lat - Rodzaj modelu: model Markowa z sześcioma stanami zdrowia - Długość cyklu: b.d. - Dyskontowanie: 5% - Perspektywa: systemu opieki zdrowotnej w Chinach	- EWO: ICER 43 321 USD/QALY - EZE: ICER 19 642 USD/QALY - EWO+EZE: ICER 37 747 USD/QALY Największe prawdopodobieństwo kosztowej efektywności ma monoterapia EZE, terapie EWO lub EWO+EZE nie są kosztowo-efektywne.

Odnaleziono liczne analizy ekonomiczne przeprowadzone w różnych krajach i regionach, które, o ile nie wskazano inaczej, opierały się na identycznym lub analogicznym modelu decyzyjnym Markowa jak w niniejszej analizie. Większość analiz dotyczyła populacji pacjentów z ASCVD z poziomem LDL-C ≥ 70 mg/dl. Odnotowano jedną pracę (Landmesser 2022 [33]), w której przedstawiono wyniki dla pacjentów z LDL-C ≥ 55 mg/dl, jednak z dodatkowymi czynnikami ryzyka, co oznacza, że populacja ta nie była w pełni zgodna z tą objętą wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym.

Interpretacje ICER różniły się w zależności od kraju i przyjętych założeń, w szczególności dotyczących ceny leku. Mimo tych różnic, większość analiz potwierdzała kosztową efektywność terapii EWO+SoC w porównaniu z samym SoC. Warto podkreślić, że terapia EWO+SoC w niemal wszystkich analizach prowadziła do inkrementalnego wzrostu QALY (z wyjątkiem analizy *AlMukdad 2022* [5] dotyczącej Kataru, opartej o uproszczony 2-stanowy model Markowa, która była dostępna jedynie jako abstrakt konferencyjny, co utrudnia pełną weryfikację przyczyn takiego rezultatu). Wyniki te potwierdzają założenia o skuteczności klinicznej EWO i korzystnym wpływie terapii z zastosowaniem tego leku na jakość życia chorych.

2.2. Przegląd systematyczny użyteczności

W ramach, przeprowadzonej w 2019 roku i opierającej się na tym samym bazowym modelu, analizy ekonomicznej dla ewolokumabu [30] dokonano przeglądu systematycznego użyteczności dla populacji z ASCVD. Autorzy opracowania zidentyfikowali i szczegółowo opisali dwie kluczowe prace – *Ara 2010* [8] i *Matza 2015* [36], które zostały również uwzględnione w globalnym modelu dostosowywanym w bieżącej analizie.

Aktualizacja przeglądu – identyfikacja prac opublikowanych od 2019 r.

W celu identyfikacji opublikowanych od daty przeprowadzenia poprzedniego przeglądu analiz (14.04.2019) dotyczących wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia, w jakich może znaleźć się pacjent z ASCVD, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie Medline (za pośrednictwem PubMed). Do przeglądu włączono publikacje spełniające zdefiniowane poniżej kryteria włączenia.

Tabela 40. Kryteria włączenia/wyłączenia prac do przeglądu systematycznego użyteczności

Element oceny	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Chorzy w wieku ≥ 18 lat z ASCVD	Populacja inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia
Metodyka badania	Badanie pierwotne lub wtórne, w ramach którego przedstawiono ocenę użyteczności	Inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, w szczególności: opisy pojedynczych przypadków, prace pogładowe, badania interwencyjne (dla leków innych niż EWO)
Wyniki badania	Wartości użyteczności odpowiadające analizowanym w modelu stanom zdrowia u chorych z ASCVD, odnoszące się do populacji rasy kaukaskiej, pomiar z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, rozróżnienie użyteczności dla stanów zdrowia w modelu na okres od wystąpienia zdarzenia CV (pierwszy rok i kolejne lata po zdarzeniu)	Brak użyteczności, ocena jakości życia w skalach nieodpowiadających użytecznościom, innych niż EQ-5D, wartości użyteczności nie odpowiadające stanom wykorzystanym w analizie
Język publikacji	Angielski, polski	Inny niż polski lub angielski
Rok publikacji	Od 2019 roku	-

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje w innych językach niż polski lub angielski. Proces selekcji przeprowadzono niezależnie przez dwóch analityków. W przypadku rozbieżności, ostateczną decyzję podejmowano z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono szczegóły kwerend wykorzystanych do przeprowadzenia przeglądu, a także opis procesu selekcji badań w postaci diagramu PRISMA oraz charakterystykę publikacji spełniających kryteria włączenia.

2.2.1. Strategia wyszukiwania użyteczności

Tabela 41. Strategia wyszukiwania użyteczności

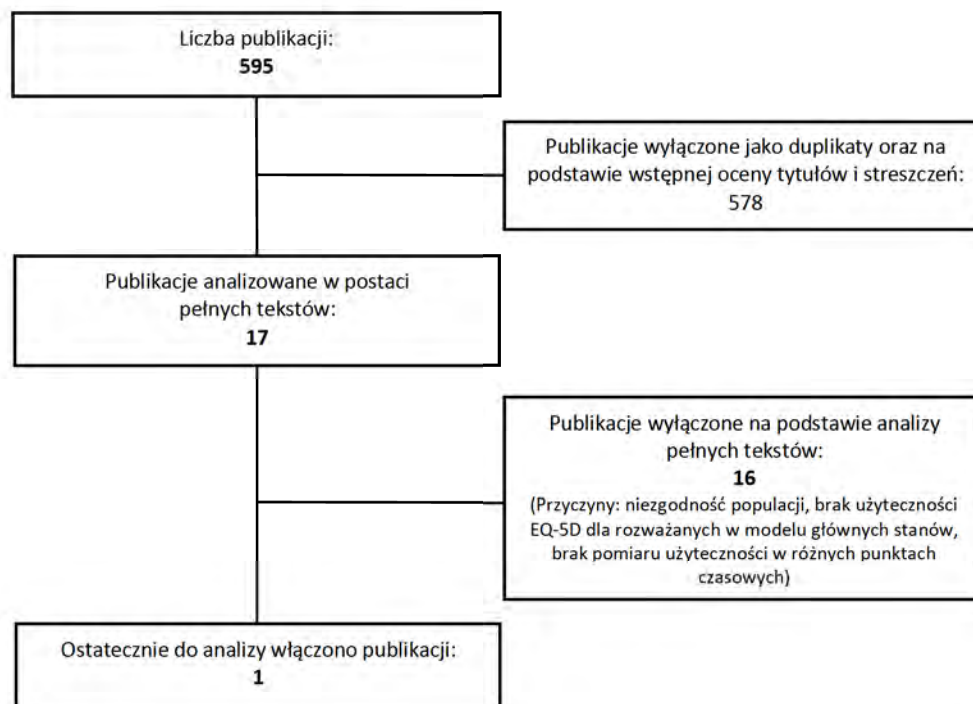
Lp.	Słowa kluczowe	Liczba publikacji
1.	((utility OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QLY) AND ((eq AND 5d) OR eq-5d OR euroqol)))	16 300
2.	(Angina[Title/Abstract] OR Stroke[Title/Abstract] OR "acute coronary syndrome"[Title/Abstract] OR "myocardial infarction"[Title/Abstract] OR "carotid stenosis"[Title/Abstract] OR "peripheral vascular disease"[Title/Abstract] OR "peripheral arterial disease"[Title/Abstract] OR "revascularization"[Title/Abstract] OR "cardiovascular disease"[Title/Abstract] OR "cardiovascular diseases"[Title/Abstract] OR "cardiovascular event"[Title/Abstract] OR "cardiovascular events"[Title/Abstract] OR "coronary artery disease"[Title/Abstract] OR "coronary artery diseases"[Title/Abstract] OR hypercholesterolemia[Title/Abstract])	945 149
3.	#1 AND #2	1 245
4.	#3 from 2019/4/14 - 2024/8/30	595

Data przeprowadzenia wyszukiwania: 30.08.2024 r.

2.2.2. Wyniki wyszukiwania użyteczności

Poniżej zaprezentowano diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Rysunek 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności (PRISMA)



W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną publikację spełniającą kryteria włączenia niniejszego przeglądu – pracę *Hainsworth 2024* [27]. Jej autorzy wykonali systematyczny przegląd literatury, przeszukując bazy danych MEDLINE i Embase do 22 kwietnia 2021 roku. Skupili się na badaniach pierwotnych dotyczących populacji Wielkiej Brytanii, które raportowały rozkłady użyteczności dla osób z doświadczeniem różnych stanów sercowo-naczyniowych, takich jak m.in. MI, IS czy inne choroby sercowo-miażdżycowe. Wynikiem tego badania jest rekomendowany zestaw użyteczności bazowych dla uwzględnionych stanów

zdrowotnych wraz z porównaniem do użyteczności wcześniej wykorzystywanych przez NICE w modelu CG181 dotyczącym oceny ryzyka ASCVD i obniżania poziomu lipidów. Odnaleziono informacje, że model CG181 został zastąpiony w 2023 roku modelem NG238, dlatego w poniższej tabeli zestawiono zarówno wartości użyteczności z pracy *Hainsworth 2024* (nowe rekomendacje oraz porównanie z NICE CG181) [27] jak również z rekomendacji NICE NG238 (pochodzące z *Health Survey for England* z 2017 roku) [50].

Tabela 42. Średnie wartości użyteczności z pracy *Hainsworth 2024* i modelu NICE NG 238

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności, średnia (błąd standardowy)		
	<i>Hainsworth 2024</i> [27] – nowe rekomendacje	NICE CG181 – z pracy <i>Hainsworth 2024</i> [27]	NICE NG238 [50] – w oparciu o <i>Health Survey for England</i> z 2017 r.
MI – pierwszy rok	0,82 (0,008)	0,76 (0,018)	0,839 (0,054)
MI – kolejne lata	0,83 (0,013)	0,88 (0,018)	0,847 (0,010)
IS – pierwszy rok	0,81 (0,010)	0,63 (0,040)	0,756 (0,064)
IS – kolejne lata	0,79 (0,014)	0,63 (0,040)	0,816 (0,013)
Niewydolność serca – pierwszy rok i kolejne lata	0,73 (0,021)	0,68 (0,020)	-
Choroba tętnic obwodowych – pierwszy rok i kolejne lata	0,76 (0,018)	0,81 (0,038)	0,927 (0,016)
Stabilna dławica piersiowa – pierwszy rok	0,86 (0,006)	0,81 (0,038)	-
Stabilna dławica piersiowa – kolejne lata	0,87 (0,007)	0,81 (0,038)	-
Przemijający atak niedokrwienny – pierwszy rok	0,90 (0,011)	0,90 (0,025)	0,90 (0,025)*
Przemijający atak niedokrwienny – kolejne lata	0,89 (0,013)	0,90 (0,025)	0,90 (0,025)*
Niestabilna dławica piersiowa – pierwszy rok	0,74 (0,011)	0,77 (0,038)	0,682 (0,021)
Niestabilna dławica piersiowa – kolejne lata	0,74 (0,016)	0,88 (0,018)	0,878 (0,011)

* W badaniu *Health Survey for England 2017* nie raportowano danych dla przemijającego ataku niedokrwiennego, więc autorzy modelu NICE NG238 wykorzystali dane z poprzedniego modelu CG181 [50].

W rozdziale 1.4.4 przedstawiono, w jaki sposób powyższe dane zostały zaimplementowane do modelu z uwzględnieniem rozważanych stanów zdrowotnych.

2.3.Scenariusz dodatkowy – refundacja apteczna / AOS

W ramach dodatkowego scenariusza przeanalizowano konsekwencje potencjalnego przeniesienia na listę apteczną / „listę AOS” refundacji produktu leczniczego Repatha w terapii pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (po przebytym zawałe serca). Szersza dostępność leków obniżających poziom cholesterolu LDL jest postulowana przez środowisko lekarskie. Szczegóły założeń rozważanego wariantu znajdują się w załączniku analizy wpływu na budżet [54].

W przypadku przeniesienia ewolokumabu do refundacji aptecznej przyjęto, że będzie on wydawany pacjentom za opłatą ryczałtową (3,20 PLN za każde opakowanie, Tabela 43). Przyjęto, że produkt będzie znajdować się liście D2, podobnie jak statyny i ezetymib [54].

Tabela 43. Scenariusz dodatkowy – koszty EWO (refundacja apteczna)

Substancja czynna	Ewolokumab
Produkt	Repatha, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg

Substancja czynna	Ewolokumab
Zawartość opakowania	2 wstrzykiwacze
Cena zbytu netto [PLN]	1 574,20
Urzędowa cena zbytu [PLN]	1 700,14
Cena hurtowa brutto [PLN]	1 802,14
Cena detaliczna [PLN]	1 856,04
Wysokość limitu finansowania [PLN]	1 856,04
Poziom odpłatności	ryczałt
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	3,20

W przypadku leków refundowanych w ramach AOS zakłada się, że będą one wydawane pacjentom bezpłatnie. W związku z tym przyjęto te same roczne koszty EWO, jak w analizie podstawowej, tj. jak przy refundacji w programie lekowym (Tabela 10).

Średni koszt monitorowania leczenia określono na poziomie 426,76 PLN, podobnie jak koszt dla pacjenta stosującego SoC. Poniżej podsumowano roczne koszty leków i monitorowania leczenia przyjęte w ramach wariantu dodatkowego.

Tabela 44. Scenariusz dodatkowy – roczne koszty leków i monitorowania leczenia w modelu ekonomicznym

Kategoria kosztów		Refundacja apteczna		Refundacja pośrednia (AOS)	
		Roczny koszt [PLN]		Roczny koszt [PLN]	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Koszty ewolokumabu	bez RSS	24 113,77	24 128,48	23 247,87	
	z RSS				
Koszty SoC		232,25	297,01	232,25	297,01
Koszty monitorowania leczenia		426,76		426,76	

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonego scenariusza dodatkowego analizy ekonomicznej. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla uwzględnionego w analizie horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 45. Wyniki scenariusza dodatkowego – perspektywa NFZ

Wariant	EWO+SoC		SoC		Inkrementalny koszt [PLN]	Inkrementalny efekt [QALY]	ICUR* [PLN/QALY]
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]			
Refundacja apteczna							
Z RSS		7,42	58 329	6,83		0,59	
Bez RSS	230 655	7,42	58 329	6,83	172 326	0,59	293 452
AOS							
Z RSS		7,42	58 329	6,83		0,59	
Bez RSS	225 735	7,42	58 329	6,83	167 406	0,59	285 074

*Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są dostępne w arkuszu kalkulacyjnym

Przeniesienie refundacji z programu lekowego na listę apteczną / listę AOS będzie się wiązało z niższą wartością ICUR, z uwagi na ograniczenie kosztów związanych z monitorowaniem leczenia. Cena progowa leku Repatha w przypadku refundacji aptecznej lub AOS wynosi odpowiednio 1 020,08 PLN i 1 053,28 PLN.

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej od 30.10.2023 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-od-30-10-2023-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/>
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opracowanie nr OT.422.0.3.2024: Zmiany w opisie programu lekowego B.101. Luty 2024 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/055/RPT/2024%2002%2022%200T%20opracowanie%20zmiany%20B.101%20627.pdf
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
4. Alghamdi A, Balkhi B, Altowaijri A, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Evolocumab for the Treatment of Dyslipidemia in the Kingdom of Saudi Arabia. *Pharmacoecoon Open*. 2022;6(2):277-291. doi:10.1007/s41669-021-00300-8
5. AlMukdad S, et al. Cost-effectiveness of evolocumab versus standard therapy for the treatment of dyslipidemia in patients with cardiovascular disease in Qatar. *Value Health*. 2022;25(7)
6. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 114/2023 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/114/AWA/2023%2012%2006%200T%20AWA%20Repatha%20BIP_REOPTR.pdf
7. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 239/2019. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/239/AWA/239_OT.4331.57.2019_Repatha_ewolokumab_BIP.pdf
8. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010;13(5):509-518. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x
9. Banach M, Burchardt P, Chlebus K i wsp. Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021. Nadciśnienie Tętnnicze w Praktyce Rok 2021, tom 7, nr 3 Strony: 113–222.
10. Błażejewska-Hyżorek B, Czernuszenko A, Członkowska A i wsp. Wytyczne postępowania w udarze mózgu. Polski Przegląd Neurologiczny, supplement A, tom 15, rok 2019.
11. Centrum e-Zdrowia. Świadczenia rehabilitacji leczniczej. Lipiec 2024 r. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/swiadczenia-rehabilitacja>
12. Charakterystyka produktu leczniczego Leqvio (inklisiran).
13. Charakterystyka produktu leczniczego Praluent (alirokumab).
14. Charakterystyka produktu leczniczego Repatha (ewolokumab).
15. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTTC). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
16. [REDACTED] I i wsp. Produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytym zawałe serca – analiza kliniczna. Instytut Arcana, Kraków 2024. Praca niepublikowana.
17. Czego potrzeba polskiej kardiologii? Termedia. Dostęp 31 lipca 2024 r. <https://www.termedia.pl/mz/Czego-potrzeba-polskiej-kardiologii-,47628.html>
18. Danese MD, Pemberton-Ross P, Catterick D, Villa G. Estimation of the increased risk associated with recurrent events or polyvascular atherosclerotic cardiovascular disease in the United Kingdom. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Apr 23;28(3):335-343. doi: 10.1177/2047487319899212.
19. Dyrbuś K, Gąsior M, Desperak P, Trzeciak P, Nowak J, Penson PE, Osadnik T, Banach M. Risk-factors associated with extremely high cardiovascular risk of mid- and long-term mortality following myocardial infarction: Analysis of the Hyperlipidaemia Therapy in tERtiary Cardiologial cEnTer (TERCET) registry. *Atherosclerosis*. 2021 Sep;333:16-23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.024.
20. ECONMED EUROPE. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia. 2023 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/114/AW/AE_Repatha_FH_ped_v1.0_zaczerniona.pdf

21. Evolocumab (Repatha) in treatment for prevention of cardiovascular events in adults with familial and non-familial hypercholesterolemia. Technical Report, January 14, 2019.
22. Fonarow GC, van Hout B, Villa G, Arellano J, Lindgren P. Updated Cost-effectiveness Analysis of Evolocumab in Patients With Very High-risk Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol.* 2019;4(7):691-695. doi:10.1001/jamacardio.2019.1647
23. Gencer B, Mach F, Murphy SA, De Ferrari GM, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, Kurtz CE, Wang H, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS, Giugliano RP. Efficacy of Evolocumab on Cardiovascular Outcomes in Patients With Recent Myocardial Infarction: A Prespecified Secondary Analysis From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol.* 2020 Aug 1;5(8):952-957. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0882. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2021 Aug 1;6(8):980. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2051.
24. Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2023. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2023,3,17.html>
25. Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2023 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html>
26. Grégoire J, Champi S, Jobin M, Martinez L, Urbich M, Rogoza RM. Cost-Effectiveness Analysis of Evolocumab in Adult Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Canada. *Adv Ther.* 2022;39(7):3262-3279. doi:10.1007/s12325-022-02130-4
27. Hainsworth R, Thompson AJ, Guthrie B, Payne K, Rogers G. International Systematic Review of Utility Values Associated with Cardiovascular Disease and Reflections on Selecting Evidence for a UK Decision-Analytic Model. *Med Decis Making.* 2024;44(2):217-234. doi:10.1177/0272989X231214782
28. Health Quest. Ewolokumab (Repatha) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2018
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/037/AW/037_AW_3_OT.4331.5.2019_REPATHA_2019.04.23.pdf
29. HealthQuest 2024. Analiza wpływu na budżet zmian w opisie programu lekowego B.101 - leczenie inhibitorami PCSK9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi. https://healthquest.pl/files/raport_optymalizacji_PL_B101.pdf
30. HTA Registry. Ewolokumab (Repatha) w leczeniu pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej. Analiza ekonomiczna. Kraków 2019
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/239/AW/239_AW_OT.4331.57.2019_Repatha_AE.pdf
31. HTA Registry. Ewolokumab (Repatha) w leczeniu pacjentów z wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej. Analiza ekonomiczna. Kraków 2019. (dane od Wnioskodawcy)
32. IZWOZ. Zawał serca w Polsce: Profilaktyka wtórna, koordynacja procesu leczenia oraz zmiana stylu życia kluczem do redukcji śmiertelności, groźnych powikłań i wysokich kosztów.
https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/LAZARSKI_ZAWAL_SERCA_A4_final.pdf
33. Landmesser U, Lindgren P, Hagström E, et al. Cost-effectiveness of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition with evolocumab in patients with a history of myocardial infarction in Sweden. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2022;8(1):31-38. doi:10.1093/ehjqcco/qcaa072
34. Liang Z, Chen Q, Yang F, et al. Cost-Effectiveness of Evolocumab Therapy for Myocardial Infarction: The Chinese Healthcare Perspective. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021;35(4):775-785. doi:10.1007/s10557-020-07079-6
35. Lindgren P, et al. Cost-effectiveness of evolocumab in atherosclerotic cardiovascular disease patients with varying risk profiles in Sweden. *Value Health.* 2019;22
36. Matza LS, Stewart KD, Gandra SR, Delio PR, Fenster BE, Davies EW, Jordan JB, Lothgren M, Feeny DH. Acute and chronic impact of cardiovascular events on health state utilities. *BMC Health Serv Res.* 2015 Apr 22;15:173. doi: 10.1186/s12913-015-0772-9. PMID: 25896804; PMCID: PMC4408571.
37. Mitkowski P, Witkowski A, Stępińska J et al. Position of the Polish Cardiac Society on therapeutic targets for LDL cholesterol concentrations in secondary prevention of myocardial infarctions. *Kardiol Pol.* 2023; 81(7–8): 818–823, doi: 10.33963/KP.a2023.0162
38. Narodowy Fundusz Zdrowia. Funkcjonowanie programu KOS-zawał. 2023.
<https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/kos-zawal>
39. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search>
40. Narodowy Fundusz Zdrowia. Mapy potrzeb zdrowotnych. Mapa potrzeb na lata 2022-2026.
<https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/programy-lekowe/>

41. Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ o zdrowiu. Udar niedokrwienny mózgu. 2024.
<https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-udar-niedokrwienny-mozgu>
42. Narodowy Fundusz Zdrowia. Portal Statystyki NFZ. <https://statystyki.nfz.gov.pl/> Dostęp: 2 sierpnia 2024 r.
43. Narodowy Fundusz Zdrowia. Raport refundacyjny – informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za 2023 rok. Czerwiec 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8623.html>
44. Narodowy Fundusz Zdrowia. Raport refundacyjny – informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-maj 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8658.html>
45. Narodowy Fundusz Zdrowia. Śmiertelność zawału serca i ostrych zespołów wieńcowych. 2024.
<https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/zawal-smiertelnosc>
46. Narodowy Fundusz Zdrowia. Śmiertelność zawału serca i ostrych zespołów wieńcowych. 2024. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/zawal-smiertelnosc>
47. Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwała Rady NFZ nr 5/2024/IV w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>
48. Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenie Nr 2/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z załącznikami.
49. Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenie nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
50. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cost-utility analysis: escalation of lipid-lowering treatment for secondary prevention of CVD. NICE guideline NG238. December 2023.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng238/evidence/costutility-analysis-for-escalation-of-lipidlowering-treatment-for-secondary-prevention-of-cvd-pdf-13254044221>
51. Nowowiejska-Wiewióra A. Dyslipidemia treatment and attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients participating in the Managed Care for Acute Myocardial Infarction Survivors program. *Kardiologia Polska*. 2023;81(4):359-365. doi: 10.33963/KP.a2023.0045. Epub 2023 Mar 5. PMID: 36871294.
52. Nowowiejska-Wiewióra A. Dyslipidemia treatment and attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients participating in the Managed Care for Acute Myocardial Infarction Survivors program. *Kardiologia Polska*. 2023;81(4):359-365. doi: 10.33963/KP.a2023.0045. Epub 2023 Mar 5. PMID: 36871294.
53. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.
54. [redacted] i wsp. Produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebyłym zawałe serca – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana, Kraków 2024. Praca niepublikowana.
55. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Wytyczne ESC 2023 dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych. Tłumaczenie: dr n. med. Michał Bohdan. 2024. https://ptkardio.pl/wytyczne/52-wytyczne_esc_2023_dotyczace_postepowania_w_ostrych_zespolach_wiencowych
56. Protokół z posiedzenia Rady Doradczej dla leku Repatha (ewolokumab) u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w dniu 20 czerwca 2024 r. (dane niepublikowane uzyskane od Wnioskodawcy).
57. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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. Warszawa, dnia 30 października 2023 r.
58. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, Huber K, Lewis BS, Ferreira J, Kuder JF, Murphy SA, Wiviott SD, Kurtz CE, Honarpour N, Keech AC, Sever PS, Pedersen TR. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary

- Artery Disease: Analysis From FOURIER. *Circulation*. 2018 Aug 21;138(8):756-766. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309.
59. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. Epub 2017 Mar 17.
60. [REDACTED] i wsp. Produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytym zawale serca – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana, Kraków 2024. Praca niepublikowana.
61. Standardowe terapie odciążają program lekowy. *Lekarz Rodzinny* 2024/1. *Medycyna Praktyczna*. Dostęp 31 lipca 2024 r. <https://www.mp.pl/pacient/cholesterol/hipercholesterolemia/345937,standardowe-terapie-odciazaja-program-lekowy>
62. Urbich M, et al. Cost-effectiveness of evolocumab in patients with prior myocardial infarction in Canada. *Value Health*. 2020;23
63. Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
64. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 1938).
65. Villa G, Catterick D, Pemberton-Ross Peter, Danese M. Estimation of the Increased Risk Associated With Recurrent Events or Poly-vascular Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the United Kingdom for Use in Economic Evaluations. Abstr Submitt to ISPOR Europe 2018 Barcelona; Novemb 10-14 2018.
66. Wan Y, Liu J, Zhan X, Zhang Y, You R. Methodology and results of cost-effectiveness of LDL-C lowering with evolocumab in patients with acute myocardial infarction in China. *Cost Eff Resour Alloc*. 2023;21(1):93. Published 2023 Dec 1. doi:10.1186/s12962-023-00501-4
67. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. ATC/DDD Index 2024. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/
68. Wilson PW, D'Agostino R, Sr., Bhatt DL, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med* 2012;125:695-703 e1.
69. Xiang Y, Gan L, Du H, et al. Cost-effectiveness of adding ezetimibe and/or PCSK9 inhibitors to high-dose statins for secondary prevention of cardiovascular disease in Chinese adults. *Int J Technol Assess Health Care*. 2023;39(1):e53. Published 2023 Aug 31. doi:10.1017/S0266462323000296
70. Xie W, Song Y, Qin X, Jin P. Cost-Effectiveness of Evolocumab in Adult Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease from Chinese Healthcare Perspective. *Adv Ther*. 2023;40(2):489-503. doi:10.1007/s12325-022-02372-2
71. Zaprutko T, Florczyk-Wyspiańska J, Kopciuch D, et al. Costs of Stroke and Incidence of First Diagnosis of Atrial Fibrillation at Time of Stroke. Neurology Ward Hospital Poznań, Poland 2018. *Healthcare*. 2021; 9(8):999. <https://doi.org/10.3390/healthcare9080999>

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Stany zdrowia w modelu	13
Tabela 2. Główne założenia modelu	15
Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu – analiza podstawowa	18
Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu – analiza wrażliwości	18
Tabela 5. Redukcja LDL-C na skutek dodania EWO do terapii standardowej	19
Tabela 6. Główne zmienne do wyznaczenia bazowego ryzyka zdarzeń CV dla pacjentów z MI	20
Tabela 7. Bazowe ryzyka zdarzeń CV	20
Tabela 8. Współczynniki hazardu wykorzystane do skorygowania wyjściowego wskaźnika CV	21
Tabela 9. Względna redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych w wyniku obniżenia stężenia cholesterolu LDL o 1 mmol/l	22
Tabela 10. Roczne koszty leków i monitorowania leczenia w modelu ekonomicznym	24
Tabela 11. Koszty związane z następstwami zawału serca u pacjentów z ASCVD – podsumowanie	25
Tabela 12. Koszty związane z następstwami zawału serca u pacjentów z ASCVD – hospitalizacje	25
Tabela 13. Koszty związane z następstwami zawału serca u pacjentów z ASCVD – porady ambulatoryjne	27
Tabela 14. Przeciętna liczba wizyt ambulatoryjnych pacjentów po zawałe serca	27
Tabela 15. Farmakoterapia po zawałe serca	28
Tabela 16. Koszty farmakoterapii pacjentów po zawałe serca	30
Tabela 17. Koszty związane z następstwami udaru niedokrwinnego u pacjentów z ASCVD – podsumowanie	30
Tabela 18. Koszty związane z następstwami udaru mózgu u pacjentów z ASCVD – hospitalizacje	31
Tabela 19. Koszty związane z następstwami udaru mózgu u pacjentów z ASCVD – hospitalizacje	32
Tabela 20. Koszty związane z następstwami udaru mózgu u pacjentów z ASCVD – opieka ambulatoryjna	32
Tabela 21. Koszty farmakoterapii pacjentów po udarze mózgu	33
Tabela 22. Koszty zdarzeń CV uwzględnione w analizie	34
Tabela 23. Średnie wartości użyteczności raportowane w badaniu <i>Matza 2015</i>	35
Tabela 24. Wartości użyteczności raportowane w badaniu <i>Ara 2010</i>	35
Tabela 25. Wartości użyteczności uzyskane z badania <i>Ara 2010</i> – stany podstawowe i złożone	36
Tabela 26. Wartości użyteczności uzyskane z badania <i>Ara 2010</i> – stany złożone c.d.	36
Tabela 27. Wartości użyteczności uzyskane z badania <i>Hainsworth 2024</i> – stany złożone	37
Tabela 28. Wartości użyteczności stanów zdrowia w modelu – podsumowanie	37
Tabela 29. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu	38
Tabela 30. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla pacjentów po MI	40
Tabela 31. Wyniki analizy użyteczności kosztów – perspektywa NFZ	40
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej	42
Tabela 33. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	44
Tabela 34. Kryteria włączenia/wyłączenia prac do przeglądu analiz ekonomicznych	50
Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid	50
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne i wtórne) przez Ovid	51
Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Database of Systematic Reviews przez Ovid	52
Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials przez Ovid	53
Tabela 39. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych – publikacje włączone do przeglądu	54

Tabela 40. Kryteria włączenia/wyłączenia prac do przeglądu systematycznego użyteczności	58
Tabela 41. Strategia wyszukiwania użyteczności	59
Tabela 42. Średnie wartości użyteczności z pracy <i>Hainsworth 2024</i> i modelu NICE NG 238	60
Tabela 43. Scenariusz dodatkowy – koszty EWO (refundacja apteczna)	60
Tabela 44. Scenariusz dodatkowy – roczne koszty leków i monitorowania leczenia w modelu ekonomicznym	61
Tabela 45. Wyniki scenariusza dodatkowego – perspektywa NFZ	61

5. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego	13
Rysunek 2. Porównanie wyników badania FOURIER i wyników metaanalizy CTTC: HR (CI) na 1 mmol/l redukcji LDL-C.....	23
Rysunek 3. Rehabilitacja kardiologiczna w Polsce. Czas w dniach od daty wypisu do daty rozpoczęcia rehabilitacji.....	28
Rysunek 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych (PRISMA)	54
Rysunek 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności (PRISMA)	59
Wykres 1. Wyniki PSA: wykres rozrzutu wyników – perspektywa NFZ, wariant z RSS	45
Wykres 2. Wyniki PSA: wykres rozrzutu wyników – perspektywa NFZ, wariant bez RSS.....	45
Wykres 3. Wyniki PSA: krzywa akceptowalności – perspektywa NFZ, wariant z RSS	46
Wykres 4. Wyniki PSA: krzywa akceptowalności – perspektywa NFZ, wariant bez RSS.....	46