

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

ALIROKUMAB (PRALUENT®) W LECZENIU HETEROZYGOTYCZNEJ POSTACI HIPERCHOLESTEROLEMII RODZINNEJ

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 30 maja 2017

W dniu 12 grudnia 2017 roku analizę uzupełniono o kwestie wskazane w ramach procesu oceny spełnienia minimalnych wymagań dla analiz HTA. Dokument otrzymał wtedy numer wersji 2.0.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Sanofi-Aventis sp. z o. o.


ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

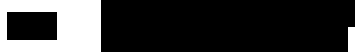
SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE.....	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY.....	9
1.1. Cel analizy.....	9
1.2. Problem zdrowotny	9
1.3. Stan aktualny	12
1.4. Interwencja oceniana	17
1.5. Założenia analizy	19
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE.....	22
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	22
2.2. Forma analizy.....	23
2.3. Perspektywa analizy	23
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	23
2.5. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego.....	24
2.6. Populacja docelowa	25
2.7. Udziały poszczególnych opcji terapeutycznych.....	41
2.8. Zużycie zasobów i koszty	45
2.9. Analiza wrażliwości	48
3. WYNIKI ANALIZY	50
3.1. Populacja docelowa	50
3.2. Wydatki w scenariuszu istniejącym.....	51
3.3. Wydatki w scenariuszu nowym	52
3.4. Wydatki inkrementalne.....	53
3.5. Podsumowanie.....	54
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	55
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	55
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	55
5. PODSUMOWANIE	57
6. WNIOSKI	59
7. OGRANICZENIA.....	60
8. DYSKUSJA	62

9. BIBLIOGRAFIA	65
10. SPIS ELEMENTÓW	68
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA	70
ANEKS A.	72
A.1. Alternatywne podejście do oszacowań liczebności populacji docelowej.....	72
	
ANEKS B.	76
B.1. Rozpowszechnienie alirokumabu	76
ANEKS C.	80
C.1. Wyniki analizy wrażliwości	80
ANEKS D.	84
D.1. Epidemiologia – strategia wyszukiwania.....	84

INDEKS SKRÓTÓW

ALI	Alirokumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
CAD	Choroba wieńcowa (<i>Coronary Artery Disease</i>)
CHD	Choroba niedokrwienna serca (<i>Coronary Heart Disease</i>)
CTEPH	Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (<i>Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension</i>)
CVD	Choroby sercowo-naczyniowe (<i>Cardio-vascular Disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DLCN	Dutch Lipid Clinic Network
EZE	Ezetymib
FH	Hipercholesterolemia rodzinna (<i>Familial Hypercholesterolemia</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
heFH	Heterozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej (<i>Heterozygous Familial Hypercholesterolemia</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
LDL-C	Cholesterol lipoproteiny niskiej gęstości (<i>Low-Density Lipoprotein Cholesterol</i>)
LLT	Leczenie hipolipemizujące (<i>Lipid-Lowering Treatment</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PCSK9	Konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typ 9 (<i>Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9</i>)



STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Praluent® (ALI, alirokumab) [REDACTED]

[REDACTED] spełniających kryteria kwalifikacyjne do proponowanego programu lekowego.

■ Metodyka

Populację docelową analizy stanowią [REDACTED]

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane z [REDACTED]

[REDACTED] Na podstawie wyników badania wyznaczono liczbę dorosłych pacjentów z heFH [REDACTED] w Polsce oraz rozkład procentowy pacjentów ze względu na występowanie choroby wieńcowej. Stopień wykrywalności FH, określający odsetek chorych świadomych choroby wśród ogółu chorych z FH w Polsce, ustalono na podstawie danych z publikacji Nordestgaard 2013 [2] i danych z [REDACTED], przyjmując, że stopień wykrywalności FH w kolejnych latach będzie stopniowo wzrastał aż do osiągnięcia wartości 100% w momencie zakończenia analizy. Odsetek pacjentów stosujących [REDACTED] [REDACTED] wyznaczono na podstawie badań obserwacyjnych (Beliard 2016 [3], Perez de Isla 2016 [4] oraz Pijlman 2010 [5]). [REDACTED]

[REDACTED], oszacowano zgodnie z danymi z badań obserwacyjnych (Beliard 2014 [6], Mata 2011 [7], Pijlman 2010 [5]).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt alirokumabu, [REDACTED]
- koszt monitorowanie leczenia,
- koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowe.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ i pacjentów w przypadku współpłacenia za leki. Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy (2018–2020) przy założeniu, że preparat Praluent® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2018 roku. Uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach,

- nowy, w którym założono finansowanie preparatu Praluent® w leczeniu populacji docelowej w ramach nowego programu lekowego.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.



■ Wyniki

Populacja docelowa



Wydatki inkrementalne



Wydatki w scenariuszu istniejącym



Wydatki w scenariuszu nowym

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Praluent® (ALI, alirokumab) w leczeniu [REDACTED]

spełniających kryteria kwalifikacyjne do proponowanego programu lekowego (szczegóły w rozdziale 2.5).

1.2. Problem zdrowotny

Hipercholesterolemia rodzinna (kod ICD-10 E78.01) jest dziedziczną postacią dyslipidemii. Cechuje się podwyższonym stężeniem cholesterolu lipoprotein niskiej gęstości (LDL-C, ang. *low-density lipoprotein cholesterol*) w surowicy, co prowadzi do odkładania się płytek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, w konsekwencji zwiększając ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (CVD, ang. *cardiovascular disease*). Według wytycznych europejskich towarzystw (ESC/EAS 2016) u zdrowego pacjenta za nieprawidłowe uznaje się stężenie LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l (≥ 115 mg/dl) i/lub stężenie cholesterolu całkowitego (TC, ang. *total cholesterol*) $\geq 5,0$ mmol/l (≥ 190 mg/dl). [8]

Klasyfikacja wyróżnia hipercholesterolemię pierwotną (monogenową – rzadszą, ale przeważnie bardziej nasiloną oraz wielogenową – częstszą i mniej dotkliwą) oraz wtórną. [8]

Hipercholesterolemia pierwotna (kod ICD-10: E78.0 – czysta hipercholesterolemia) to schorzenie rozwijające się w wyniku współdziaływania czynników genetycznych i środowiskowych. Wyróżnia się hipercholesterolemię rodzinną oraz hipercholesterolemię wielogenową. Hipercholesterolemia rodzinna (FH, ang. *familial hypercholesterolemia*, kod ICD-10: E78.01) jest jedną z najczęściej występujących chorób monogenowych. Najczęstsze mutacje prowadzące do rozwoju choroby to mutacje autosomalne dominujące wiążące się z nieprawidłowościami w obrębie jednego z następujących genów: LDLR, APOB, PCSK9. [8]

W ramach FH rozpoznaje się postać homozygotyczną (hoFH, ang. *homozygous familial hypercholesterolemia*) oraz postać heterozygotyczną (heFH, ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*). W przypadku heFH dziedziczenie zmutowanego genu następuje tylko po jednym z rodziców. Stężenie LDL-C jest niższe niż w przypadku hoFH i waha się przeważnie w zakresie między 200 a 400 mg/dl. CVD rozwija się w 4. lub 5. dekadzie życia u mężczyzn, a u kobiet średnio 10 lat później. W niektórych przypadkach obserwuje się również zwiększenie stężenia trójglicerydów. [8]

Postać genotypowa FH warunkuje stężenie LDL-C w osoczu, co z kolei przekłada się na nasilenie objawów przedmiotowych obserwowanych u pacjenta. U chorych z heFH stężenie LDL-C waha się przeważnie w zakresie między 200 a 400 mg/dl. Pacjenci z heFH na początkowym etapie rozwoju choroby nie doświadczają dyskomfortu związanego z podwyższonym stężeniem LDL-C. Zbyt późno zdiagnozowana lub nieleczona FH prowadzi jednak do odkładania się LDL-C w tkankach, co powoduje wystąpienie charakterystycznych objawów zewnętrznych, tj. rąbka starczego rogówki oraz żółtaków (płaskich powiek, ścięgna Achillesa, guzkowatych lub wyniosłych skórnych, zwykle występujących na wyprostnych powierzchniach stawów kolanowych i łokciowych). Złogi cholesterolu aterogennego (tj. odpowiadającego za powstawanie blaszki miażdżycowej) w naczyniach krwionośnych prowadzą do przedwczesnego wystąpienia CVD, stąd wczesne objawy miażdżycy u pacjentów w wieku 50-60 lat są uznawane za pośredni objaw FH. [8]

Obecnie, w państwach zachodniej Europy, w diagnostyce heFH powszechnie wykorzystuje się kryteria opracowane przez DLCN (ang. *Dutch Lipid Clinic Network*) oraz Simon Broome. Zgodnie ze stanowiskiem polskich ekspertów w codziennej praktyce rekomenduje się stosowanie skali DLCN. Szczegółowe kryteria DLCN wraz z ich interpretacją przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 1, Tabela 2). [8]

Tabela 1.
Kryteria *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN) – punktacja

Kryterium	Punkty
Historia rodziny	
Krewny pierwszego stopnia z rozpoznaną przedwczesną (mężczyźni <55 r. ż., kobiety <60 r. ż.) chorobą naczyniową lub wieńcową i /lub z LDL-C >95. centyla (190 mg/dl)	1
Krewny pierwszego stopnia z żółtakami ścięgien lub rąbkami starczym rogówki z LDL-C >95. centyla (155 mg/dl)	2
Dziecko <18 r. ż. Z LDL-C > 95. centyla	
Wywiad kliniczny	
Pacjent z przedwczesną (mężczyźni <55 r. ż., kobiety <60 r. ż.) chorobą niedokrwienną serca	2
Pacjent z przedwczesną (mężczyźni <55 r. ż., kobiety <60 r. ż.) chorobą naczyń mózgowych lub obwodowych	1
Badanie przedmiotowe	
Żółtaki ścięgien	6
Rąbek staczy rogówki <45 r. ż.	4
Badania laboratoryjne (stężenie LDL-C)	
>8,5 mmol/l; >330 mg/dl	8
6,5–8,4 mmol/l; 250–329 mg/dl	5
5,0–6,4 mmol/l; 190–249 mg/dl	3
4,0–4,9 mmol/l; 155–189 mg/dl	1
Analiza DNA	
Mutacja genu LDLR, APOB lub PCSK9	8

Tabela 2.
Kryteria Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) – diagnoza heFH na podstawie liczby punktów

Diagnoza	Łączna liczba punktów
Pewna diagnoza FH	>8 punktów
Prawdopodobna diagnoza FH	6–8 punktów
Możliwa diagnoza FH	3–5 punktów

Celem leczenia heFH jest obniżenie stężenia LDL-C do poziomu, który w konsekwencji pozwoliłby obniżyć ryzyko wystąpienia CVD. U chorych z bardzo dużym ryzykiem wystąpienia CVD (m.in. pacjenci z heFH, u których uprzednio rozpoznano CVD) docelowe stężenie LDL-C wynosi <70 mg/dl. Alternatywnie, w przypadku trudności w osiągnięciu wyznaczonego celu terapeutycznego, należy dążyć do $\geq 50\%$ redukcji LDL-C w stosunku do wartości początkowych. U pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia CVD (m.in. pozostali chorzy z heFH) stężenie LDL-C powinno utrzymywać się na poziomie nieprzekraczającym 100 mg/dl. Stężenie cholesterolu nie-HDL-C i/lub ApoB może stanowić drugorzędowy cel terapii.

Podstawą leczenia każdej postaci hipercholesterolemii jest zmiana stylu życia. Pacjentom zaleca się zwiększenie poziomu aktywności fizycznej, unikanie palenia wyrobów tytoniowych, utrzymanie lub osiągnięcie ciśnienia tętniczego <140/90 mmHg i wskaźnika masy ciała <25 kg/kg² oraz odpowiednią dietę. Ze względu na etiologię choroby, w przypadku pacjentów z FH, zmiana stylu życia nie jest w stanie zredukować stężenia LDL-C do oczekiwanego poziomu, stąd konieczne jest jednoczesne włączenie dodatkowego postępowania farmakologicznego. [8]

W ramach hipolipemizującego leczenia farmakologicznego (LLT, ang. *lipid-lowering therapy*) heFH można zastosować statyny (leki z wyboru), inhibitory wchłaniania cholesterolu, inhibitory PCSK9, żywice jonowymienne, a w niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów z dodatkowym zaburzeniem stężenia trójglicerydów, rozważa się także włączenie fibratów. U pacjentów, u których nie osiąga się celu terapeutycznego pomimo zastosowania statyn podawanych w maksymalnych tolerowanych dawkach w połączeniu z innymi lekami hipolipemizującymi oraz u chorych z hoFH można zastosować zabiegi LDL-aferezy. [8]

Statyny są lekami pierwszego rzutu w leczeniu heFH, a ich działanie polega na zahamowaniu syntezy cholesterolu w wątrobie. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego cholesterolu prowadzi do wzrostu aktywności receptorów LDL na komórkach wątroby, co skutkuje wzmożeniem wychwytu cząsteczek LDL-C z krwi i spadkiem stężenia tej lipoproteiny w osoczu. [8]

Ezetymib (EZE) jest pierwszym lekiem obniżającym stężenie lipidów, który wybiórczo hamuje pobieranie cholesterolu w przewodzie pokarmowym, nie zakłócając przy tym absorpcji substancji odżywczych rozpuszczalnych w tłuszczach. Poprzez zahamowanie wchłaniania cholesterolu EZE redukuje ilość cholesterolu docierającego do wątroby. W odpowiedzi zwiększa się liczba receptorów LDL na powierzchni komórek wątroby i wychwyt cząsteczek endogennego LDL-C. EZE stosuje się

w monoterapii w przypadku nietolerancji statyn, a u pacjentów stosujących statyny, u których wymagane jest dalsze zmniejszanie stężenia LDL-C, w skojarzeniu ze statynami, względem których wykazuje on działanie komplementarne i addytywne. [8]

U chorych z ciężką hipercholesterolemią, w szczególności hoFH lub heFH i brakiem odpowiedzi na LLT, możliwe jest wdrożenie regularnych wyskospecjalistycznych zabiegów LDL-aferezy. Podczas zabiegu pacjenci podłączani są do separatora, który rozdziela elementy morfotyczne oraz osocze, z którego w dalszej kolejności usuwane są cząsteczki LDL-C. [8]

LDL-afereza prowadzi do istotnego zmniejszenia stężenia LDL-C, nawet o 70–80 %, jednak stężenie to wraca do wyjściowego poziomu już po około 2 tygodniach (tzw rebound effect), stąd uśredniona w czasie efektywność tej formy leczenia jest bardzo niska, a chorzy wymagają regularnych zabiegów. Przerwy pomiędzy zabiegami nie powinny być dłuższe niż 1-2 tygodnie. U pacjentów w dalszym ciągu stosuje się zoptymalizowaną terapię LLT. [8]

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [8].

1.3. Stan aktualny

W Polsce w terapii pacjentów z heFH refundacją ze środków publicznych objęte są obecnie następujące leki:

- statyny (atorwastatyna, rosuwastatyna, simwastatyna oraz lowastatyna) m.in. we wskazaniu: hipercholesterolemia oraz zapobieganie CVD,
- fibraty (ciprofibrat, fenofibrat) we wskazaniu: ciężka hipercholesterolemia, w przypadku nietolerancji statyn lub w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia CVD i niewystarczającej kontroli parametrów lipidowych,
- ezetymib we wskazaniu: hipercholesterolemia ze stężeniem LDL-C powyżej 130 mg/dl, utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej. [9]

Wymienione powyżej leki dostępne są w sprzedaży aptecznej. [9] W Polsce ze środków publicznych finansowane są także zabiegi LDL-aferezy, które wykonywane są w ramach lecznictwa szpitalnego (katalog świadczeń odrębnych, świadczenie *Hospitalizacja związana z LDL-aferezą*). [10] Z uwagi na ograniczony dostęp do tego świadczenia – obecnie zabiegi wykonywane są zaledwie w trzech ośrodkach w Polsce – aktualnie w Polsce wykonuje się ich bardzo mało. [11] Zgodnie z danymi NFZ [11] w 2015 roku wykonanych zostało 285 zabiegów LDL-aferezy u 16 pacjentów.

W poniższych rozdziałach przedstawiono zgodne ze stanem aktualnym oszacowania liczebności trzech populacji:

- populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,
- populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana,
- populacji docelowej wskazanej we wniosku.

1.3.1. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [12] produkt leczniczy Praluent® jest wskazany do stosowania u dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub ze statyną stosowaną razem z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub
- w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów z nietolerancją statyn lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Liczba pacjentów z heFH w Polsce zgodnie z wynikami [REDACTED], w zależności od przyjętej definicji choroby (por. rozdz. 2.6).

Hipercholesterolemia nierodzinną (wielogenową) występuje u 1 na 10–20 osób zależnie od wieku. [13] Przy założeniu maksymalnej chorobowości 1:10 oraz liczebności populacji Polski ≥ 18 . roku życia według danych Głównego Urzędu Statystycznego z 2016 roku (31 532 051 osób) [14], liczba dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią nierodzinną w Polsce wynosi 3 153 205 osób.

Zgodnie z powyższymi danymi liczba dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) w Polsce wynosi ok. 3,2–3,3 mln osób.

Nie odnaleziono danych pozwalających określić liczbę pacjentów z dyslipidemią mieszaną w Polsce, dlatego w analizie do wyznaczenia liczby dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną wykorzystano [REDACTED]. Na podstawie wyników badania określono, że liczba dorosłych pacjentów ze stężeniem LDL-C > 70 mg/dl ze wskazaniem do stosowania terapii hipolipemizującej, stosujących obecnie taką terapię lub nie stosujących takiej terapii z powodu przeciwwskazania do stosowania lub nietolerancji statyn, wynosi [REDACTED]. Zastosowane podejście prowadzi do oszacowania maksymalnej liczby pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną lub dyslipidemią mieszaną w Polsce.

W celu określenia liczby pacjentów stosujących maksymalne dawki statyn skorzystano z wyników badania WOBASZ II [15]. WOBASZ II to badanie przekrojowe na losowej próbie populacji polskiej przeprowadzone w latach 2013–2014. Wśród 939 pacjentów z hipercholesterolemią biorących udział w badaniu 12% stosowało wysokie dawki statyn.

Odsetek pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowych wartości stężenia LDL-C po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny, przyjęto na podstawie wyników badania Pijlman 2010 [5], zgodnie z którymi u 83% pacjentów z FH stosujących maksymalne dawki statyn nie jest osiągnięty docelowy poziom LDL-C.

Ostatecznie liczbę pacjentów w Polsce spełniających wskazania do stosowania leku Praluent® zawarte w charakterystyce produktu leczniczego została oszacowana na [REDACTED] (Tabela 3).

Tabela 3.
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	Wartość	Źródło
Pacjenci z nietolerancją/przeciwwskazaniami do stosowania statyn		
Liczba dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów z nietolerancją/przeciwwskazaniem do stosowania statyn	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów z nietolerancją/przeciwwskazaniem do stosowania statyn	[REDACTED]	1
Pacjenci bez nietolerancji/przeciwwskazań do stosowania statyn		
Liczba dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów stosujących wysokie dawki statyn	11,97%	WOBASZ II [15]
Liczba pacjentów stosujących wysokie dawki statyn	[REDACTED]	1
Odsetek pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowych wartości stężenia LDL-C po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny	83,28%	Pijlman 2010 [5]
Liczba pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowych wartości stężenia LDL-C po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny	[REDACTED]	1
Łączna liczba pacjentów ze wskazaniami do stosowania preparatu Praluent®		
Liczba dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną lub z dyslipidemią mieszaną, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowych wartości stężenia LDL-C po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny, lub z nietolerancją/przeciwwskazaniem do stosowania statyn	[REDACTED]	1

1.3.2. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie preparatu Praluent® do obrotu w całej Unii Europejskiej w dniu 23 września 2015. Obecnie produkt ten nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce [9, 12]. Zgodnie z informacją przekazaną przez Zamawiającego obecnie produkt

leczniczy Praluent® nie jest dostępny na rynku w Polsce, co oznacza, że liczebność populacji obecnie leczonej preparatem Praluent® w Polsce jest równa 0.

1.3.1. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie, zgodnie z zapisami projektu programu lekowego (szczegóły w rozdziale 2.5), stanowią dorośli pacjenci [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Aktualna liczebność populacji docelowej została określona zgodnie z metodyką przedstawioną w rozdz. 2.6 przy założeniu, że aktualna liczba pacjentów w populacji docelowej jest taka sama jak liczebność populacji docelowej w zakładanym w analizie momencie rozpoczęcia refundacji alirokumabu (1 stycznia 2018). Liczba dorosłych pacjentów [REDACTED] oraz rozkład procentowy pacjentów ze względu na występowanie choroby wieńcowej zaczerpnięto z [REDACTED]. Wykrywalność choroby (determinującą wartość odsetka pacjentów z FH świadomych choroby) określono na podstawie danych z publikacji Nordestgaard 2013 [2], danych z [REDACTED] oraz przyjętych założeń. Odsetek pacjentów stosujących maksymalne (lub maksymalne tolerowane) dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem wyznaczono na podstawie badań Beliard 2016 [3], Perez de Isla 2016 [4] oraz Pijlman 2010 [5]. Odsetek pacjentów ze stężeniem [REDACTED] [REDACTED] oszacowano zgodnie z danymi z publikacji Beliard 2014 [6], Mata 2011 [7] oraz Pijlman 2010 [5]. Ostatecznie aktualna liczebność populacji docelowej oszacowana została na 62 osoby (Tabela 4).

1.4. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki modyfikujące stężenie lipidów. Kod ATC: C10AX14.

Mechanizm działania

ALI jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego. Przeciwciało to z dużą swoistością wiąże się z białkiem PCSK9. W warunkach fizjologicznych białko to przyłączając się do receptorów LDL-C, które występują na powierzchni komórek wątrobowych, powoduje ich degradację. Receptory te są odpowiedzialne za usuwanie krążącego LDL-C przez co spadek ich liczby powoduje wzrost stężenia LDL-C we krwi. ALI, blokując PCSK9, zmniejsza rozkład receptorów LDL-C w wątrobie, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia liczby dostępnych receptorów i spadku stężenia LDL-C. [12]

Wskazania do stosowania w populacji pacjentów dorosłych

Praluent® jest lekiem stosowanym w leczeniu osób dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną) lub dyslipidemią mieszaną.

Lek ten należy stosować jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami LLT u pacjentów, u których nie osiąga się celu terapeutycznego pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn lub
- w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami LLT u pacjentów nietolerujących statyn lub u których ich stosowanie jest niewskazane. [12]

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ALI lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wystąpienie ogólnoustrojowych reakcji alergicznych jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia).
- Leczenie u pacjentów z poważnymi zaburzeniami czynności nerek i wątroby powinno być stosowane z ostrożnością.
- Praluent® nie jest zalecany kobietom w ciąży oraz kobietom karmiącym, chyba że stan kliniczny wymaga kontynuacji leczenia. [12]

Dawkowanie i sposób podania

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć inne przyczyny nadmiernego stężenia lipidów we krwi.

Praluent® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań o objętości 1 ml w jednorazowym wstrzykiwaczu lub ampułko-strzykawce. Lek dostępny jest w dawkach 75 i 150 mg/ml. Dawka

początkowa produktu leczniczego Praluent® to zazwyczaj 75 mg podawane podskórnie co 2 tygodnie (Q2W), jednak u pacjentów wymagających większej redukcji stężenia LDL-C (>60%), leczenie można rozpocząć od dawki 150 mg Q2W lub 300 mg co 4 tygodnie (miesięcznie). W przebiegu terapii dawkę ALI można dostosowywać indywidualnie, w zależności od profilu pacjenta, np. początkowego stężenia LDL-C, celu leczenia i reakcji na leczenie. Stężenia lipidów można zbadać po 4 do 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub dostosowania dawki i wówczas odpowiednio skorygować dawkę produktu leczniczego do maksymalnie 150 mg co 2 tygodnie.

Lek podaje się podskórnie, poprzez wstrzyknięcie w brzuch, udo lub górną część ramienia (každorazowo zalecana jest zmiana miejsca wstrzyknięcia) w okolice niezajęte przez aktywne choroby lub urazy skóry.

Po wcześniejszym przeszkoleniu lek może być podawany samodzielnie lub przez osobę trzecią. [12]

Działania niepożądane

Zestawienie działań niepożądanych związanych z stosowaniem preparatu Praluent® przedstawiono poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.
Częstość występowania działań niepożądanych dla alirokumabu

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych (m.in. ból w części ustanej gardła, katar, kichanie); świąd; reakcje w miejscu wstrzyknięcia (rumień/zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, ból i/lub tkliwość)	Nadwrażliwość, alergiczne zapalenie naczyń, pokrzywka, wyprysk pieniążkowy

Nie zarejestrowano różnic w profilu bezpieczeństwa między zarejestrowanymi dawkami (75 i 150 mg). [12]

Status rejestracyjny

Praluent® (alirokumab) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Sanofi-Aventis Groupe przez Komisję Europejską dnia 23 września 2015 r. (centralna procedura rejestracyjna). [12]

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie Praluent® (alirokumab) nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce. [9]

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [8].

1.5. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona została w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że refundacja preparatu Praluent® w ramach programu lekowego będzie mieć miejsce począwszy od 1 stycznia 2018 roku.

W ramach analizy BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów, jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania aktualnego stanu finansowania leczenia pacjentów z heFH (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które płatnik publiczny będzie ponosił w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii heFH z zastosowaniem preparatu Praluent® w ramach proponowanego programu lekowego (scenariusz nowy). Przedstawiono również wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym. W analizie uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na niewielki udział pacjentów w ogólnym wydatkach na leczenie w populacji docelowej wydatki z perspektywy łącznej płatnika publicznego i pacjentów zaprezentowano w ramach analizy wrażliwości.

W niniejszej analizie przyjęto, że populacja docelowa obejmuje dorosłych pacjentów z heFH [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Szczegółowe kryteria włączenia pacjentów do proponowanego programu lekowego, determinujące definicję populacji docelowej, przedstawiono w rozdziale 2.5.

Populacja docelowa analizy ograniczona jest do pacjentów z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej. Niemniej jednak, analizując dostępne dane epidemiologiczne, w przypadku gdy dotyczyły one pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną ogółem, bez możliwości wyszczególnienia danych dla heterozygotycznej postaci choroby, traktowano je jako dotyczące populacji docelowej analizy. Opisane podejście zastosowano ze względu na znikomą liczbę pacjentów z homozygotyczną postacią choroby wśród ogółu pacjentów z FH. Chorobowość homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (hoFH) wynosi około 1/100 000 osób, podczas gdy chorobowość heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (heFH) szacowana jest na 1/500. [16] W dalszej części dokumentu pojęcia hipercholesterolemia rodzinna (FH) i heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (heFH) stosowane są wymiennie.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane z [REDACTED]
[REDACTED], w którym zbierano informacje dotyczące przepływu pacjentów z hipercholesterolemią (z wyszczególnieniem pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną) oraz stosowanego u nich postępowania terapeutycznego i diagnostycznego. [REDACTED]
[REDACTED]. Na podstawie wyników badania wyznaczono liczbę dorosłych pacjentów z heFH [REDACTED]
[REDACTED]

Stopień wykrywalności FH, określający odsetek chorych świadomych choroby wśród ogółu chorych z FH w Polsce, ustalono na podstawie danych z publikacji Nordestgaard 2013 [2] (wartość w momencie rozpoczęcia analizy) i danych z [REDACTED] (wartość po roku od rozpoczęcia analizy), przyjmując, że stopień wykrywalności FH w kolejnych latach będzie stopniowo wzrastał aż do osiągnięcia wartości 100% w momencie zakończenia analizy (założenia konserwatywne, szczegóły w rozdziale 2.6.2). Odsetek pacjentów stosujących maksymalne (lub maksymalne tolerowane) dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem wyznaczono na podstawie badań Beliard 2016 [3], Perez de Isla 2016 [4] oraz Pijlman 2010 [5]. Odsetek pacjentów ze stężeniem [REDACTED] [REDACTED] pomimo stosowania terapii hipolipemizującej, oszacowano zgodnie z danymi z publikacji Beliard 2014 [6], Mata 2011 [7], Pijlman 2010 [5].

W analizie założono, że obecnie (w scenariuszu istniejącym) w populacji docelowej stosowane są maksymalne / maksymalne tolerowane dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub dodatkowo LDL-afereza. Rozpowszechnienie LDL-aferezy (przy konserwatywnym założeniu stałej liczby pacjentów poddawanych LDL-aferezie w kolejnych latach – szczegóły w rozdziale 2.7.1) oszacowano odnosząc dane ze statystyk JGP w zakresie liczby pacjentów poddawanych LDL-aferezie do wielkości populacji docelowej. [REDACTED]

[REDACTED] Rozpowszechnienie aliokumabu w przypadku wprowadzenia refundacji leku (w scenariuszu nowym) oszacowano na podstawie historycznego rozpowszechnienia ezetymibu oraz leków stosowanych w nadciśnieniu płucnym, po wprowadzeniu ich refundacji.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt interwencji ocenianej,
- koszty statyn i ezetymibu,
- koszty wykonania zabiegu LDL-aferezy,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Cenę preparatu Praluent® [REDACTED] uzyskano od Zamawiającego. Dane dotyczące zużycia leku zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej w postaci względnego zużycia aliokumabu (w skali roku) w odniesieniu do zużycia w przypadku pełnorocznej terapii (wyrażone w %). Dla pozostałych kategorii kosztowych w obliczeniach uwzględniono średnie roczne koszty wymodelowane w ramach analizy ekonomicznej, nie uwzględniając bezpośrednio kosztów jednostkowych i zużycia zasobów.

W poniższej tabeli (Tabela 7) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 7.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w BIA

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba pacjentów z FH	██████████	█
	Wykrywalność FH	Nordestgaard 2013, ██████████, założenie (wzrost do 100% na koniec 2020 r.)	████
	██████████	██████████	█
	Odsetek pacjentów poddawanych terapii maksymalnymi dawkami statyn i ezetymibem	Beliard 2016, Perez de Isla 2016, Pijlman 2010	[3–5]
	Odsetek pacjentów leczonych nieskutecznie	Beliard 2014, Mata 2011, Pijlman 2010	[5–7]
Rozpowszechnienie	Alirokumab	Kurzyna 2013, analizy weryfikacyjne dla preparatów Adempas, Repatha, Ezetrol, dane NFZ	[17–21]
	Terapie stosowane obecnie	Statystyki JGP, założenie (stała liczba pacjentów poddawanych LDL-aferezie)	[11]
Zużycie zasobów i koszty	Cena alirokumabu	Dane od zamawiającego	-
	Zużycie alirokumabu	Analiza ekonomiczna	[22]
	Pozostałe kategorie kosztowe		

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową analizy dla preparatu Praluent®: pacjenci z heFH, spełniający kryteria kwalifikacyjne do proponowanego programu lekowego (szczegóły w rozdziale 2.5).
2. Oszacowano liczebność populacji docelowej. Liczebność dorosłych pacjentów z heFH i [REDACTED]. Stopień wykrywalności heFH ustalono na podstawie danych z publikacji Nordestgaard 2013 [2] oraz wyników [REDACTED]. Odsetek pacjentów stosujących maksymalne (lub maksymalne tolerowane) dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem wyznaczono na podstawie badań Beliard 2016 [3], Perez de Isla 2016 [4] oraz Pijlman 2010 [5]. Odsetek pacjentów ze [REDACTED] oszacowano zgodnie z danymi z publikacji Beliard 2014 [6], Mata 2011 [7], Pijlman 2010 [5].
4. Na podstawie rozpowszechnienia ezetymibu stosowanego w hipercholesterolemii oraz leków stosowanych w nadciśnieniu płucnym w początkowym okresie ich refundacji w tych wskazaniach, określono rozpowszechnienie alirokumabu w scenariuszu nowym.
5. Na podstawie wyników analizy ekonomicznej ustalono średnie roczne koszty dla uwzględnionych w analizie kategorii kosztowych (alirokumab, statyny i ezetymib, zabiegi LDL-aferezy, monitorowanie leczenia, leczenie zdarzeń sercowo-naczyniowych).
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2018–2020 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego preparatu Praluent®, czyli w przypadku braku finansowania leku ze środków publicznych (scenariusz istniejący).
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2018–2020 w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Praluent® ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego (scenariusz nowy).
8. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika wynikające z wprowadzenia refundacji preparatu Praluent® w populacji docelowej.

9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością.

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwił również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na zakładany sposób finansowania analizowanej interwencji – program lekowy – w przypadku alirokumabu koszty leku z obu uwzględnionych perspektyw są tożsame. W przypadku pozostałych leków uwzględnionych w analizie (statyny, ezetymib, inne leki stosowane w zdefiniowanych stanach zdrowia) dochodzi do współpłacenia za leki przez płatnika publicznego i pacjentów. Koszty ponoszone przez pacjentów są relatywnie niewielkie w porównaniu do całkowitych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie stanów zdrowia uwzględnionych w analizie. W konsekwencji uwzględnienie kosztów z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w przypadku współpłacenia za leki powoduje niewielką zmianę ilościową i nie powoduje zmiany jakościowej wyników analizy. W związku z tym w niniejszym raporcie omówiono szczegółowo wyniki z perspektywy płatnika publicznego, zaś wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przedstawiono w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (wariant E1). Szczegółowe wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki dostępne są z poziomu pliku obliczeniowego analizy.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym (2018–2020) przy założeniu, że preparat Praluent® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2018 roku.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [23] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [24], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. [REDACTED]

Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

[Redacted text block]

2.6. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (por. rozdz. 2.5), tj. dorośli pacjenci z heFH [Redacted]

[Redacted text block]

- o [Redacted]
(zdefiniowana w programie lekowym – rozdział 2.5).

W celu odnalezienia danych mogących posłużyć do oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono przeszukanie bazy PubMed [25] oraz zasobów Głównej Biblioteki Lekarskiej [26]. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w Aneks D. Dodatkowo analizie poddano dane z [Redacted] (opis badania przedstawiono w Aneks A).

Poszukiwano następujących danych, umożliwiających oszacowanie liczebności populacji docelowej:

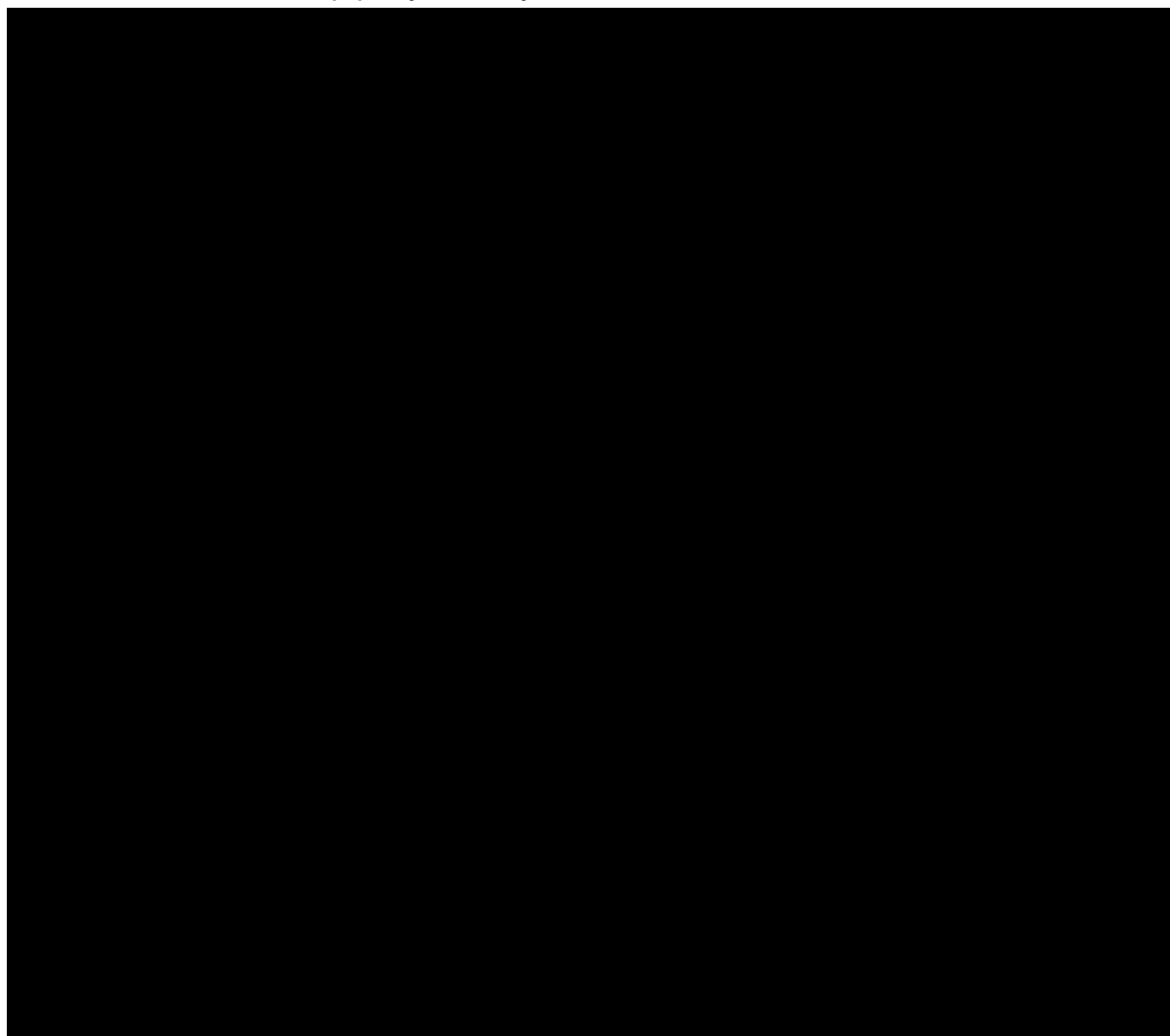
1. chorobowość FH (w przypadku badań polskich również wprost szacowana liczba pacjentów z FH w Polsce),
2. odsetek pacjentów z FH, u których choroba jest zdiagnozowana (parametr został uwzględniony ze względu na fakt, że znaczna część pacjentów z FH jest nieświadoma występowania u nich choroby),

[Redacted text block]

4. odsetek pacjentów stosujących maksymalne / maksymalne tolerowane dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem wśród pacjentów z FH,
5. odsetek pacjentów leczonych nieskutecznie maksymalnymi / maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem (pacjenci ze stężeniem [REDACTED])

Na poniższym diagramie przedstawiono sposób szacowania liczebności populacji docelowej analizy.

Rysunek 1.
Schemat oszacowań liczebności populacji docelowej



2.6.1. Liczba pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną

W ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznych (Aneks D) odnaleziono jedno polskie badanie określające chorobowość hipercholesterolemii rodzinnej – Pająk 2016 [16]. W badaniu tym przeprowadzono metaanalizę sześciu polskich badań obserwacyjnych, w których do oceny występowania FH stosowano kryteria DLCN. Łącznie do analizy włączono 37 889 osób w wieku od 20

do 79 lat. Częstość występowania potencjalnej diagnozy FH (≥ 6 punktów w skali DLCN) oszacowana w badaniu to 404 / 100 000 [redacted], co przekłada się na [redacted] dorosłych osób z FH w Polsce.

Tabela 8.
Liczba dorosłych pacjentów z FH w Polsce – Pająk 2016

Parametr	Wartość	Źródło
Liczebność populacji Polski ≥ 18 . roku życia	31 532 051	Główny Urząd Statystyczny 2016 [14]
Chorobowość FH (≥ 6 punktów w skali DLCN)	[redacted]	Pająk 2016 [16]
Liczba pacjentów z potencjalną diagnozą FH w Polsce (≥ 6 punktów w skali DLCN)	[redacted]	[redacted]

Wyniki badania Pająk 2016 [16] [redacted] (szczegółowy opis badania w Aneks A). Zgodnie z wynikami badania, liczba dorosłych pacjentów [redacted] w Polsce wynosi [redacted] (Tabela 9), natomiast szacowana liczba pacjentów z potencjalną diagnozą FH jest zbliżona do wyników z badania Pająk 2016.

Tabela 9.
Liczba dorosłych pacjentów z FH w Polsce [redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

W ramach przeprowadzonego przeszukania danych zagranicznych odnaleziono 5 publikacji opisujących chorobowość FH (> 8 punktów w skali DLCN) – Guglielmi 2016, de Ferranti 2016, Safarova 2016, Gray 2008, Benn 2012. Przeprowadzone na ich podstawie oszacowania liczebności populacji z pewną diagnozą FH [redacted] w Polsce są rozbieżne i w większości przypadków znacznie niższe niż wskazują dane z [redacted] (Tabela 10). Uwzględnione badania skonstruowano jako badania retrospektywne oparte głównie na danych dostępnych w wybranych bazach danych i rejestrach pacjentów, na podstawie których podjęto próbę określenia odsetka osób z FH. Ze względu na potencjalne braki w tych danych, uniemożliwiające pełną ocenę wg kryteriów DLCN i przypisanie poszczególnym osobom właściwej liczby punktów, wyznaczona na podstawie tych badań liczba pacjentów z pewną diagnozą FH jest prawdopodobnie niedoszacowana.

Tabela 10.
Chorobowość FH [redacted] – dane zagraniczne

Badanie	Państwo, okres badania	Chorobowość FH [redacted]	Liczba pacjentów z FH [redacted] w Polsce w 2016 roku ^a
Guglielmi 2016 [27]	Włochy, 2014	[redacted]	[redacted]
de Ferranti 2016 [28]	USA, 1999–2012	[redacted]	[redacted]

Badanie	Państwo, okres badania	Chorobowość FH	Liczba pacjentów z FH w Polsce w 2016 roku ^a
Safarova 2016 [29]	USA, 1993–2014		
Gray 2008 [30]	Wielka Brytania, bd		
Benn 2012 [31]	Dania, 2003		

a) liczba dorosłych w Polsce w 2016 roku wg danych GUS = 31 535 606 osób
bd – brak danych

Ze względu na dostępność danych polskich dane zagraniczne dla chorobowości FH nie zostały uwzględnione w analizie. Ostatecznie w analizie przyjęto liczebność populacji pacjentów [redacted] [redacted] równą [redacted], zgodnie z wynikami [redacted].

Prawdopodobnym jest, że u znacznej części pacjentów ocenianych w [redacted] nie były dostępne wyniki badań weryfikujących występowanie mutacji w genach LDLR, APOB lub PCSK9. Występowanie wspomnianych mutacji skutkuje przyznaniem 8 punktów w skali DLCN. Biorąc pod uwagę powyższe, liczba pacjentów z pewną diagnozą FH oszacowana w [redacted] może być niedoszacowana. W związku z tym w ramach analizy wrażliwości uwzględniono maksymalne oszacowanie liczebności populacji pacjentów z FH, ustalone na podstawie wyników badania Pająk 2016. Uwzględniona w badaniu Pająk 2016 populacja pacjentów z FH jest [redacted] [redacted] niemniej jednak na potrzeby opracowanej analizy dane z badania Pająk 2016 potraktowane zostały jako odgórne oszacowanie liczby pacjentów z pewną diagnozą FH w Polsce.

Podsumowanie założeń analizy w zakresie liczby pacjentów z FH w Polsce przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11.
Liczebność populacji pacjentów z FH – dane uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Wartość	Źródło
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
Analiza wrażliwości (Wariant A2)	[redacted]	Pająk 2016 (liczba pacjentów z heFH [redacted])

Założono, że w kolejnych latach analizy liczba pacjentów z FH będzie taka sama, zmianie ulegać będzie natomiast stopień wykrywalności FH (szczegóły w rozdziale 2.6.2), skutkując wzrostem liczby pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego w kolejnych latach.

2.6.2. Odsetek pacjentów z FH świadomych choroby

W ramach przeprowadzonego przeszukania nie zidentyfikowano polskich danych umożliwiających oszacowanie stopnia wykrywalności FH, tj. odsetka pacjentów z FH świadomych swojej choroby.

Spośród oszacowanej w [REDACTED] liczby pacjentów z FH ([REDACTED]) choroby oszacowane na podstawie analizy danych zgromadzonych dla poszczególnych pacjentów uwzględnionych w badaniu) wg deklaratywnej oceny lekarzy FH występowała u ok. [REDACTED]. Wskazuje to, że w przypadku przeanalizowania dostępnymi lekarzom danych dotyczących historii oraz aktualnego stanu zdrowia pacjentów stosujących leczenie hipolipemizujące lub takich, u których takie leczenie jest wskazane, możliwe jest osiągnięcie stopnia wykrywalności FH na poziomie [REDACTED]

Z kolei dane zagraniczne przedstawione w publikacji Nordestgaard 2013 [2] (Tabela 12) wskazują, że stopień wykrywalności FH jest wysoce zróżnicowany w poszczególnych państwach.

Tabela 12.
Wykrywalność FH – dane zagraniczne z publikacji Nordestgaard 2013 [26]

Państwo	Odsetek pacjentów z FH świadomych swej choroby
Kanada, USA, Włochy	<1%
Francja, Australia	1%
Dania, Słowacja, Belgia	4%
Hiszpania	6%
UK	12%
Szwajcaria	13%
Islandia	19%
Norwegia	43%
Holandia	71%

W analizie przyjęto na podstawie danych z publikacji Nordestgaard 2013 dla Słowacji, że odsetek pacjentów z FH świadomych swej choroby w momencie rozpoczęcia analizy (1 stycznia 2018) wynosi 4%. Przyjęta wartość została podyktowana sąsiedztwem Polski i Słowacji oraz podobnym systemem służby zdrowia w obu państwach. Takie samo założenie przyjęto wcześniej w analizie wpływu na budżet dla innego leku z grupy inhibitorów PCSK9, ewolokumabu. [19] Założenie to nie było podważane przez analityków AOTMiT na etapie analizy weryfikacyjnej opracowanej dla tego leku oraz na późniejszych etapach oceny. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę wskazywany przez polskich ekspertów stopień niedodiagnozowania FH w Polsce, który wynosić może nawet 99% [32, 33], przyjęte założenie należy traktować jako konserwatywne.

Założono ponadto, że po roku odsetek pacjentów z FH świadomych swojej choroby wynosić będzie [REDACTED] (na podstawie wyników [REDACTED]). Założono tym samym, że w momencie rozpoczęcia refundacji ALI w populacji docelowej w pierwszej kolejności FH zdiagnozowane zostanie u pacjentów już leczonych hipolipemizująco lub takich, u których takie leczenie jest wskazane. Dodatkowym argumentem za tak przyjętym założeniem jest to, że zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego przed włączeniem pacjenta do leczenia ALI należy [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Powyższe założenie przyjęto ze względu na szereg aktywności podejmowanych obecnie w polskich ośrodkach zajmujących się leczeniem pacjentów z FH, mających na celu poprawę wykrywalności FH [33, 34]. Z drugiej strony, według danych z publikacji Nordestgaard 2013 [2], najwyższy stopień zdiagnozowania FH (spośród uwzględnionych państw) występuje w Holandii i wynosi 71%. Biorąc pod uwagę, że taki stopień wykrywalności FH został w Holandii osiągnięty w wyniku prowadzenia wieloletniej kampanii mającej na celu wzrost wykrywalności FH, założenie dotyczące zdiagnozowania wszystkich pacjentów z FH w Polsce w ciągu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Oszacowana liczba pacjentów z FH świadomych swojej choroby w poszczególnych latach różni się w zależności od założeń przyjętych dla liczebności populacji pacjentów z FH ogółem (szczegóły w rozdziale 2.6.1). Wyniki oszacowań dla obu rozważanych wariantów w tym zakresie przedstawiono w Tabeli 13. Dodatkowo w Tabeli 14 przedstawiono wyniki oszacowań dla wariantu analizy wrażliwości, w którym założono, że czas do zdiagnozowania wszystkich pacjentów z FH w Polsce wynosi 5 lat.

Tabela 13.
Wykrywalność FH – dane uwzględnione w analizie podstawowej i analizie wrażliwości

Parametr	1 I 2018	31 XII 2018	31 XII 2019	31 XII 2020
Analiza podstawowa				
Liczba pacjentów z FH	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek zdiagnozowanych pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba zdiagnozowanych pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza wrażliwości – liczba pacjentów z FH na podstawie badania Pająk 2016 (wariant A2)				
Liczba pacjentów z FH	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek zdiagnozowanych pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba zdiagnozowanych pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 14.
Wykrywalność FH – dane uwzględnione w analizie wrażliwości (wariant A3) – [REDACTED] okres diagnozowania pacjentów z FH

Parametr	1 I 2018	31 XII 2018	31 XII 2019	31 XII 2020	31 XII 2021	31 XII 2022
Liczba pacjentów z FH	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek zdiagnozowanych pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

raportowanych w poszczególnych badaniach najpewniej wynikają z różnic w uwzględnianych definicjach chorób układu krążenia, jak również różnic populacyjnych.

Tabela 16.
Odsetek pacjentów z chorobami układu krążenia – dane zagraniczne

Publikacja	Państwo	Uwzględnione choroby układu krążenia	Częstość występowania
deGoma 2016 [35]	USA	CHD	36%
Beliard 2014 [6]	Francja	CVD	13%
Mata 2011 [7]	Hiszpania	CVD	17%
Pijlman 2010 [5]	Holandia	CVD	30%
Allard 2014 [36]	Kanada	CVD	27%
		CAD	22%
Alonso 2014 [37]	Hiszpania	CVD	13%
		CAD	11%
Perez de Isla 2016 [4]	Hiszpania	CAD	12%
Besseling 2014 [38]	Holandia, ciężka hipercholesterolemia	CVD	11%
	Holandia, inna niż ciężka hipercholesterolemia	CVD	9%
Neil 2008 [39]	Wielka Brytania	CHD	24%
Mohrschladt 2004 [40]	Holandia	CVD	38%
Alonso 2008 [41]	Hiszpania	CVD	22%
Pérez-Calahorra 2016 [42]	Hiszpania	CVD	12%
Alves 2010 [43]	Portugalia	CHD	16%
Mundal 2016 [44]	Norwegia (pacjenci hospitalizowani)	CHD	47%
Bourbon 2008 [45]	Portugalia	CHD	25%
van der Net 2009 [46]	Holandia	CHD	28%
Paquette 2017 [47]	Kanada	CVD	34%
Bea 2017 [48]	Hiszpania	CVD	10%

CVD – choroby układu krążenia (ang. *cardiovascular disease*), CHD – choroba niedokrwienna serca (ang. *coronary heart disease*), CAD – choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease*)

Porównanie danych polskich i zagranicznych wskazuje, że częstość występowania chorób układu krążenia wśród polskich pacjentów z FH jest wyższa niż w innych państwach. Podobna zależność obserwowana jest w populacji ogólnej. [49] W związku z powyższym wykorzystanie w analizie danych zagranicznych, w przypadku dostępności danych polskich, byłoby niezasadne.

W analizie podstawowej uwzględniono więc odsetek pacjentów z [REDACTED] dla populacji pacjentów z FH [REDACTED]), natomiast w analizie wrażliwości (wariant A2) uwzględniono wyższy odsetek [REDACTED] z badania Pająk 2016 [REDACTED] na podstawie badania Pająk 2016 – szczegóły

w rozdziale 2.6.1). Rozkład pacjentów ze względu na występowanie choroby wieńcowej przyjęty w analizie przedstawiono poniżej.

Tabela 17.
Rozkład pacjentów z FH ze względu na występowanie choroby wieńcowej – dane uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Brak choroby wieńcowej	Choroba wieńcowa	Źródło
Wariant podstawowy	■	■	■
Wariant A2 ^a	■	■	Pająk 2016

a) równocześnie uwzględniona liczba pacjentów z FH na podstawie badania Pająk 2016

2.6.4. Odsetek pacjentów stosujących maksymalne dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem

W celu określenia odsetka pacjentów stosujących maksymalne / maksymalne tolerowane dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem poszukiwano badań przekrojowych jako najlepiej odzwierciedlających stan w populacji ogólnej pacjentów z FH. Nie uwzględniano badań, w których raportowano dane w zależności od czasu trwania terapii lub czasu obserwacji pacjentów.

W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono opublikowanych danych polskich. Odsetek pacjentów stosujących maksymalne dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem raportowano natomiast w ■■■■■ (Tabela 18).

Tabela 18.
Stosowanie maksymalnych dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem ■■■■■

■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

Odsetek pacjentów stosujących maksymalne dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem raportowano ponadto w trzech zagranicznych publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu baz informacji medycznej – Beliard 2016, Perez de Isla 2016 oraz Pijlman 2010 (Tabela 19).

Publikacja Beliard 2016 opisuje pacjentów z heFH, którzy w latach 2005–2011 odbyli wizytę w jednym z pięciu akademickich francuskich ośrodków. Podstawową metodą diagnozy FH w tym badaniu były badania genetyczne, w przypadku braku danych na temat mutacji diagnozy dokonywano przy uwzględnieniu kryteriów DLCN lub Simon Broom. Spośród 734 pacjentów włączonych do badania 22% otrzymywało statyny w maksymalnych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem.

Publikacja Perez de Isla 2016 prezentuje dane z hiszpańskiego rejestru SAFEHEART (*Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study*). Rejestr ten obejmuje pacjentów z heFH potwierdzoną

genetycznie. Dane w tej publikacji obejmują okres od stycznia 2004 do listopada 2013 roku. Jest to publikacja zawierająca najbardziej aktualne dane z rejestru SAFEHEART, jakie odnaleziono, dotyczące stosowania maksymalnych dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem (22% spośród wszystkich pacjentów).

Badanie Pijlman 2010 obejmowało 1 249 dorosłych pacjentów z heFH w trzech ośrodkach akademickich oraz dwóch regionalnych szpitalach w Holandii. Do badania włączono pacjentów z co najmniej jedną wizytą ambulatoryjną w jednym z powyższych ośrodków odbyłą po lutym 2006 roku. Podstawą diagnozy FH było badanie genetyczne, a w przypadku jej braku – diagnoza kliniczna. W badaniu Pijlman 2010 maksymalne dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem otrzymywało 25% pacjentów.

Odsetki pacjentów stosujących maksymalne dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem raportowane w odnalezionych badaniach są zbieżne i wynoszą średnio 22,5% (Tabela 19). W każdym z trzech uwzględnionych badań podstawowym kryterium diagnostycznym FH było występowanie mutacji genetycznych. W przypadku występowania mutacji genów odpowiedzialnych za FH przydzielanych jest 8 punktów w skali DLCN [50].

Tabela 19.
Stosowanie maksymalnych dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem – dane zagraniczne

Badanie	Państwo	Okres badania	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów stosujących maksymalne dawki statyn + EZE
Beliard 2016 ^a [3]	Francja	2005–2011	734	22,1%
Perez de Isla 2016 (rejestr SAFEHEART) ^b [4]	Hiszpania	01.2004–11.2013	2 752	21,5%
Pijlman 2010 ^a [5]	Holandia	od 2.2006	1 249	24,8%

a) w publikacji nie przedstawiono zastosowanej definicji maksymalnych dawek statyn

b) maksymalne dawki statyn: atorwastatyna 40-80 mg lub rosuwastatyna 20-40 mg – definicja zgodna z uwzględnioną w projekcie PL

Przedstawione powyżej dane odnoszą się do pacjentów stosujących maksymalne dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem. Nie zidentyfikowano natomiast danych umożliwiających określenie odsetka pacjentów stosujących maksymalne tolerowane dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem (i jednocześnie niestosujących maksymalnych dawek statyn). Biorąc pod uwagę, że pacjenci

ogółu pacjentów ze wskazaniami do leczenia hipolipemizującego (dane z

nie powinno wpływać w istotny sposób na wyniki analizy.

Istotnym czynnikiem determinującym wielkość odsetka pacjentów stosujących maksymalne dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem jest rozpowszechnienie ezetymibu. Ze względu na zwiększające się

rozpowszechnienie ezetymibu w Polsce w ostatnich latach dane uwzględnione w [REDACTED] [REDACTED] prawdopodobnie nie odzwierciedlają obecnego (wyższego) rozpowszechnienia tego leku. W związku z tym również raportowany w badaniu odsetek pacjentów stosujących maksymalne dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem jest prawdopodobnie niedoszacowany. Z tego względu w analizie podstawowej uwzględniono konserwatywnie odsetek pacjentów stosujących maksymalne dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem wyznaczony na podstawie danych zagranicznych. [REDACTED] [REDACTED] zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości. (Tabela 20)

Tabela 20.
Odsetek pacjentów stosujących maksymalne dawki statyn + ezetymib – dane uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentów stosujących maksymalne dawki statyn + ezetymib		Źródło
	[REDACTED]	[REDACTED]	
Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	Beliard 2016, Perez de Isla 2016, Pijlman 2010
Wariant A1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.6.5. Odsetek pacjentów leczonych nieskutecznie

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

Nie odnaleziono opublikowanych polskich danych pozwalających oszacować odsetek pacjentów spełniających powyższe warunki. Również w przypadku [REDACTED], z uwagi na ograniczoną liczbę pacjentów w badaniu stosujących maksymalne dawki statyn i ezetymib [REDACTED] [REDACTED] nie ma możliwości pewnego oszacowania liczebności wybranych podgrup.

Dane na temat poziomu LDL-C po zastosowaniu maksymalnych dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem odnaleziono natomiast w publikacjach Beliard 2014, Mata 2011 oraz Pijlman 2010.

W publikacji Beliard 2014 opisano wyniki dla tej samej grupy pacjentów co w publikacji Beliard 2016 (por. rozdz. 2.6.4). Przedstawiono rozkład poziomu LDL-C po zastosowaniu terapii maksymalnymi dawkami statyn i ezetymibem (90% pacjentów w badaniu stosowało maksymalne dawki statyn w skojarzeniu z ezetymibem) z podziałem na prewencję pierwotną i wtórną. Odsetki pacjentów z poziomem LDL-C powyżej 160 mg/dl i 190 mg/dl wyniosły w badaniu odpowiednio: 25,2% i 11,3% w przypadku prewencji pierwotnej oraz 27,3% i 16,7% w przypadku prewencji wtórnej.

W publikacji Mata 2011 przedstawiono dane z rejestru SAFEHEART (por. rozdz. 2.6.4) z okresu 2004-2010. Zgodnie z wynikami badania po zastosowaniu maksymalnych dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem u 42% pacjentów poziom LDL-C był powyżej 160 mg/dl, natomiast u 16% – powyżej 200 mg/dl.

W badaniu Pijlman 2010 (opis badania w rozdz. 2.6.4) raportowano średni poziom LDL-C oraz odchylenie standardowe po zastosowaniu maksymalnych dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem (odpowiednio 128 mg/dl i 47 mg/dl).

Dostępne dane dotyczące poziomu LDL-C po zastosowaniu terapii maksymalnymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem przedstawiono poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Odnalezione dane dotyczące poziomu LDL-C pomimo stosowanej maksymalnej terapii

Badanie	Liczba pacjentów	LDL-C [mg/dl]		Odsetek pacjentów z LDL-C powyżej:			
		Średnia	SD	160 mg/dl	180 mg/dl	200 mg/dl	240 mg/dl
Beliard 2014 [6]	Prewencja pierwotna	■	bd	bd	■	■	■
	Prewencja wtórna	■	bd	bd	■	■	■
Mata 2011 [7]	■	bd	bd	■	■	■	■
Pijlman 2010 [5]	■	128 ^a	47 ^a	■	■	■	■

a) wartości w publikacji wyrażone zostały w mmol/l, wartości w tabeli przeliczono zgodnie z przelicznikiem: 1 mmol/l = 38,66976 mg/dl
bd – brak danych

Odsetek pacjentów z wartością LDL-C [redacted] ustalono wprost na podstawie wyników badań Mata 2011 oraz Beliard 2014 [redacted]. Średnia wartość tego odsetka ważona liczebnością grup pacjentów w uwzględnionych badaniach wyniosła [redacted] (Tabela 22). Z uwagi na brak danych dla rozważanego poziomu LDL-C w badaniu Pijlman 2010 dane z tego badania nie zostały uwzględnione w tej części analizy.

Tabela 22.
Odsetek pacjentów z chorobą wieńcową z poziomem LDL-C > [redacted]

Badanie	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów z poziomem LDL-C > [redacted]
Beliard 2014 [6] (prewencja wtórna)	■	■
Mata 2011 [7]	■	■
Średnia ważona		■

W związku z tym dokonano jego estymacji na podstawie dostępnych danych. Na potrzeby analizy przyjęto założenie, że rozkład LDL-C ma rozkład normalny. Wartość średnią i odchylenie standardowe

stężenia LDL-C w przypadku badań Beliard 2014 (uwzględnieni pacjenci leczeni w ramach prewencji pierwotnej) oraz Mata 2011 wyznaczono w oparciu o dostępne dane (tj. odsetki pacjentów z poziomem LDL-C [redacted])

[redacted]

[redacted] (Tabela 23).

Tabela 23.
Odsetek pacjentów bez choroby wieńcowej z poziomem LDL-C > [redacted]

Badanie	Liczba pacjentów	LDL-C [mg/dl]		Odsetek pacjentów z poziomem LDL-C > [redacted]
		Średnia	SD	
Beliard 2014 [6] (Prewencja pierwotna)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mata 2011 [7]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pijlman 2010	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średnia ważona				[redacted]

a) [redacted]

b) na podstawie średniej i SD przy założeniu rozkładu normalnego

Poniżej zestawiono podsumowanie danych dotyczących odsetków pacjentów leczonych nieskutecznie uwzględnionych w analizie (Tabela 24). [redacted]

[redacted]

Tabela 24.
Odsetki pacjentów leczonych nieskutecznie – dane uwzględnione w analizie

Definicja braku skuteczności	Odsetek pacjentów	Źródło
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.6.6. Podsumowanie

W poniższych tabelach zestawiono parametry uwzględnione w oszacowaniach liczebności populacji docelowej (Tabela 25), szczegółowe wyniki oszacowań (Tabela 26, Tabela 27, Tabela 28, Tabela 29) oraz podsumowanie zakładanej liczebności populacji docelowej (Tabela 30) dla:

- wariantu podstawowego analizy,
- wariantu A1, zakładającego odsetek pacjentów poddawanych terapii maksymalnymi dawkami statyn i ezetymibem zgodny z wynikami [redacted],
- wariantu A2, zakładającego liczbę pacjentów z FH oraz częstość występowania choroby wieńcowej zgodne z wynikami badania Pająk 2016,

wariantu A3, zakładającego

Tabela 25.
Parametry wykorzystane w oszacowaniach liczebności populacji docelowej – podsumowanie

Parametr	Wariant podstawowy	Warianty analizy wrażliwości		
		A1	A2	A3

Tabela 26.
Liczebność populacji docelowej – wariant podstawowy, szczegółowe oszacowania

Parametr	1 I 2018	31 XII 2018	31 XII 2019	31 XII 2020

2.7. Udziały poszczególnych opcji terapeutycznych

2.7.1. Udziały opcji terapeutycznych w scenariuszu istniejącym

Biorąc pod uwagę definicję populacji docelowej (ustaloną w oparciu o kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego – szczegóły w rozdziale 2.5), w analizie założono [REDACTED]

[REDACTED] Jak wskazują dane ze statystyk JGP [11], rozpowszechnienie LDL-aferezy jest znikome. Szczegółowe dane dotyczące liczby pacjentów poddawanych LDL-aferezie w latach 2012-2015 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Liczba pacjentów poddawanych LDL-aferezie – dane ze statystyk JGP

Liczba pacjentów	2012	2013	2014	2015
Liczba pacjentów poddawanych LDL-aferezie ^a	1	9	14	16

a) katalog świadczeń odrębnych, świadczenie: Hospitalizacja związana z LDL-aferezą, kod produktu: 5.52.01.0001466

Rozpowszechnienie LDL-aferezy w populacji docelowej określono odnosząc dane z powyższej tabeli (za rok 2015) do oszacowanej liczebności populacji docelowej w kolejnych latach. Założono, że liczba pacjentów poddawanych LDL-aferezie będzie stała w kolejnych latach analizy, co - biorąc pod uwagę zmieniającą się liczebność populacji docelowej - przekłada się na zróżnicowane udziały LDL-aferezy w kolejnych latach. W świetle powstawania nowych ośrodków proponujących pacjentom LDL-aferezę [51] powyższe założenie wpływa konserwatywnie na koszty ponoszone przez NFZ na leczenie populacji docelowej oszacowane w scenariuszu istniejącym.

Zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie ekonomicznej (stanowiącej źródło danych kosztowych niniejszej analizy) [REDACTED]

[REDACTED] Również w kontekście powyższego uwzględnienie stałej liczby pacjentów poddawanych LDL-aferezie jest założeniem konserwatywnym.

[REDACTED]

W Tabeli 32 przedstawiono uwzględnione w analizie dane dotyczące liczby pacjentów poddawanych LDL-aferezie w scenariuszu istniejącym.

Tabela 32.
Liczba pacjentów poddawanych LDL-aferezie w scenariuszu istniejącym– dane uwzględnione w analizie

Wariant analizy	1 I 2018	31 XII 2018	31 XII 2019	31 XII 2020
Wariant podstawowy	■	■	■	■
Liniowy wzrost liczby pacjentów (wariant B1)	■	■	■	■
100% rozpowszechnienia w populacji docelowej (wariant B2)	■	■	■	■

2.7.2. Udziały opcji terapeutycznych w scenariuszu nowym

Rozpowszechnienie alirokumabu w przypadku wprowadzenia jego refundacji w ramach proponowanego programu lekowego oszacowano na podstawie historycznego rozpowszechnienia następujących leków po wprowadzeniu ich refundacji:

- ezetymibu finansowanego w ramach wykazu otwartego m.in. w populacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną (prewencja wtórna lub FH, stężenie LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymujące się pomimo zastosowania terapii statynami);
- leków finansowanych w ramach programu lekowego w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) – uwzględniono skumulowane dane dla wszystkich leków dostępnych w programie;
- riocyguatu finansowanego w ramach programu lekowego w populacji pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH, ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*).

W wyniku analizy rynku leków i sposobu ich refundacji w Polsce uznano za najbardziej prawdopodobne, że rozpowszechnienie alirokumabu w populacji docelowej będzie podobne do historycznego rozpowszechnienia wyżej wymienionych leków.

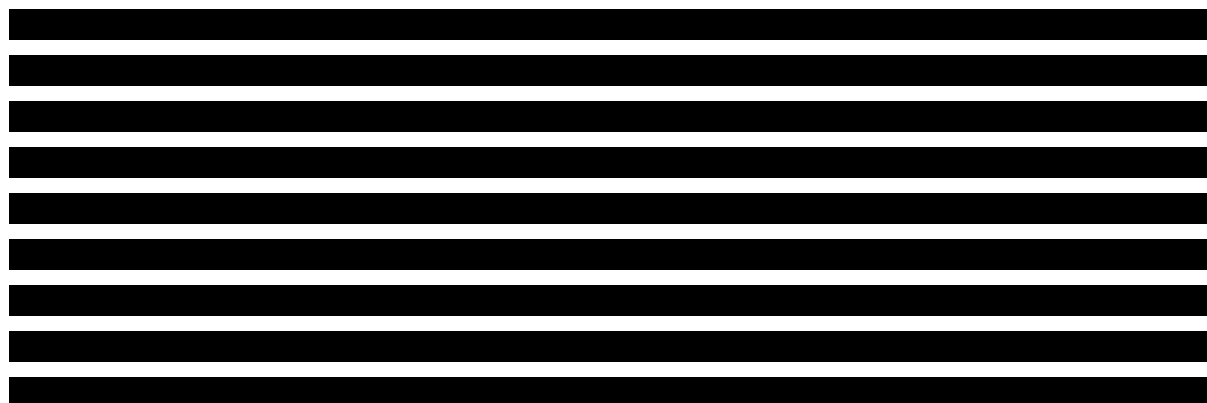
Szczegółowe omówienie źródeł danych i sposobu oszacowania rozpowszechnienia analizowanych leków w pierwszych latach ich refundacji w rozważanych wskazaniach przedstawiono w Aneks B. Poniżej zestawiono wyniki przeprowadzonych oszacowań (Tabela 33).

Tabela 33.
Rozpowszechnienie uwzględnionych leków stosowanych w terapii FH oraz chorób kardiologicznych po wprowadzeniu ich refundacji

Populacja docelowa	Leki refundowane	Dostępność	Rok rozpoczęcia refundacji	Rok refundacji			
				1.	2.	3.	kolejne
Hipercholesterolemia (stężenie LDL-C powyżej 130 mg/dl)	Ezetymib	Wykaz leków refundowanych	2008	9%	28%	39%	37% (32–41%)
Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)	Sildenafil Bosentan Iloprost, Treprostinil Ambrisentan ^b	Program lekowy	2009	63% ^a	94% ^a	99% ^a	86% (85-87%)
Przewlekłe zakrzepowozatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH)	Riocyguat	Program lekowy	2016	37%	Brak danych	Brak danych	Brak danych

a) niepewne oszacowania ze względu na ograniczony dostęp do danych, b) lek dostępny od 2013

Biorąc pod uwagę charakter uwzględnionych jednostek chorobowych i związaną z tym potrzebę stosowania analizowanych leków, należy się spodziewać, że rozpowszechnienie alirokumabu



Szczegóły dotyczące danych wykorzystanych w oszacowaniach i założeń przyjętych na poszczególnych etapach tych oszacowań przedstawiono w Aneks B.

Wyniki oszacowań rozpowszechnienia alirokumabu są zbliżone do oszacowań analityków AOTMiT przedstawionych w analizie weryfikacyjnej dla ewolokumabu [19] dotyczących rozpowszechnienia leków z grupy inhibitorów PCSK9 (z wyjątkiem 3. roku refundacji). Biorąc pod uwagę, że rozpowszechnienie leków stosowanych w znacznie bardziej obciążonej populacji pacjentów z TNP osiągnęło po ustabilizowaniu się poziom ok. 85%, wątpliwym wydaje się, by rozpowszechnienie alirokumabu w zdefiniowanej populacji pacjentów osiągnęło 100%. Niemniej jednak, przytoczone oszacowania analityków AOTMiT zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości (wariant B1). Dodatkowo uwzględniono wariant B2, w którym założono, że od momentu rozpoczęcia finansowania alirokumabu ze środków publicznych rozpowszechnienie tego leku w populacji docelowej wyniesie 100%.

W przypadku alirokumabu dane z analizy ekonomicznej zostały zaczerpnięte w postaci względnego kosztu alirokumabu (w skali roku) w odniesieniu do kosztu pełnorocznej terapii (wyrażone w %). W ten sposób w pliku obliczeniowym umożliwiono modyfikację ceny alirokumabu przy jednoczesnym zachowaniu zgodności z pozostałymi założeniami analizy ekonomicznej, determinującymi koszt leku (skuteczność leczenia, przerywanie leczenia, śmiertelność).

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości uwzględniono dane z analizy ekonomicznej wygenerowane w ramach analizy wrażliwości tej analizy. W niniejszym dokumencie przedstawiono wyłącznie wyniki dla wariantów, w przypadku których różnica w całkowitych kosztach inkrementalnych względem wyników wariantu podstawowego analizy CUA jest wyższa niż 10%:

- Wariant C1 – dane kosztowe ustalone na podstawie wyników CUA dla scenariusza EFF-1, w którym uwzględniono dane dotyczące redukcji LDL-C ocenione w maksymalnie długim okresie czasu, to jest po 78 tygodniach obserwacji;
- Wariant C2 – dane kosztowe ustalone na podstawie wyników CUA dla scenariusza DL-1, tj. przy braku uwzględnienia dyskontynuacji leczenia alirokumabem;
- Wariant C3 – dane kosztowe ustalone na podstawie wyników CUA dla scenariusza R-1, w którym uwzględniono wartości alternatywne ryzyka względnego redukcji stężenia cholesterolu na jednostkę zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Biorąc pod uwagę długość horyzontu czasowego analizy (3 lata) oraz stopniowe włączanie pacjentów do programu w kolejnych latach, część pacjentów leczona będzie (w obrębie rozważanego horyzontu) przez okres krótszy niż 3 lata. W związku z tym dodatkowo uwzględniono wariant C4, w którym średnie koszty z CUA wyznaczone zostały na podstawie danych wyłącznie z pierwszego roku leczenia (wariant konserwatywny).

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono uwzględnione w analizie założenia dotyczące kosztu alirokumabu (rozdział 2.8.1) oraz dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej (rozdział 2.8.2).

2.8.1. Koszt alirokumabu

Cenę preparatu Praluent® uzyskano od Zamawiającego. [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 36.
Cena jednostkowa preparatu Praluent®

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Postać farmaceutyczna	Opakowanie			
Praluent®	Alirokumab	Roztwór do wstrzykiwań	2 wstrzykiwacze po 1ml (150 mg/ml)			

Poniżej przedstawiono koszt pełnorocznej terapii alirokumabem przy założeniu, że lek podawany jest w dawce 150 mg raz na dwa tygodnie (w postaci iniekcji podskórnej).

Tabela 37.
Koszt pełnorocznej terapii preparatem Praluent®

Dawkowanie	Średnia liczba podań w ciągu roku			
150 mg raz na 2 tygodnie	26,09 ^a			

a) przy założeniu, że rok ma 365,25 dni a lek podawany jest co 14 dni

Utworzenie nowej grupy limitowej

Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [24], do grupy limitowej kwalifikuje się leki o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- te same wskazania lub przeznaczenia, w których są refundowane,
- podobna skuteczność.

Ze względu na odmienny mechanizm działania w porównaniu z obecnie finansowanymi ze środków publicznych lekami hipolipemizującymi (statyny, fibraty, ezetymib) oraz fakt, że alirokumab stosowany jest jako terapia dodana do statyn i ezetymibu, pozwalająca uzyskać dodatkowy efekt terapeutyczny [52], w analizie założono utworzenie nowej odrębnej grupy limitowej dla preparatu Praluent®.

2.8.2. Dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej

W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystane w analizie podstawowe dane dotyczące względnego zużycia alirokumabu w odniesieniu do pełnorocznej terapii oraz roczne koszty dla pozostałych kategorii kosztowych. Uwzględnione dane zostały wygenerowane w ramach analizy ekonomicznej (szczegóły dotyczące przyjętych założeń przedstawiono we wcześniejszej części rozdziału 2.8). Dane uwzględnione w wariantach analizy wrażliwości (warianty D1, D2, D3, D4) dostępne są z poziomu pliku obliczeniowego analizy (arkusz „Dane”, sekcja „Koszty”).

Szczegółowy opis danych kosztowych uwzględnionych w analizie przedstawiono w analizie ekonomicznej [22].

Tabela 38.
Zużycie zasobów i koszty – dane uwzględnione w analizie podstawowej (wygenerowane w CUA)

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

2.9. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne (szczegóły w rozdziale 2.6):
 - wariant A1, w [REDACTED]
 - wariant A2, [REDACTED] zgodne z wynikami badania Pająk 2016,
 - wariant A3, w którym uwzględniono [REDACTED]
- rozpowszechnienie LDL-aferezy w scenariuszu istniejącym (szczegóły w rozdziale 2.7.1):

- wariant B1, w którym założono liniowy wzrost liczby pacjentów poddawanych LDL-aferezie w kolejnych latach,
- wariant B2, w którym założono 100% rozpowszechnienie LDL-aferezy w populacji docelowej w kolejnych latach,
- rozpowszechnienie alirokumabu w scenariuszu nowym (szczegóły w rozdziale 2.7.2):
 - wariant C1, w którym uwzględniono założenia zgodne z założeniami analityków AOTMiT,
 - wariant C2 – 100% rozpowszechnienie alirokumabu od momentu rozpoczęcia refundacji w ramach proponowanego programu lekowego,
- dane kosztowe zaczerpnięte z analizy ekonomicznej (szczegóły w rozdziale 2.8):
 - wariant D1, tj. dane kosztowe ustalone na podstawie wyników CUA dla scenariusza EFF-1,
 - wariant D2, tj. dane kosztowe ustalone na podstawie wyników CUA dla scenariusza DL-1,
 - wariant D3, tj. dane kosztowe ustalone na podstawie wyników CUA dla scenariusza R-1,
 - wariant D4, w którym średnie koszty z CUA wyznaczone zostały na podstawie danych wyłącznie z pierwszego roku leczenia,
- perspektywa analizy:
 - wariant E1, uwzględniający perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku współpłacenia za leki.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr (lub parametry z jednej grupy, np. parametry populacyjne) podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Aneks C. Ponadto w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości rozważanych w analizie parametrów.

3. WYNIKI ANALIZY

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz istniejący

[Redacted text]

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

3.1.2. Scenariusz nowy

[Redacted text]

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

3.2. Wydatki w scenariuszu istniejącym

3.3. Wydatki w scenariuszu nowym

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

3.4. Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu alirokumabu ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów.

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

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

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

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

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

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

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Alirokumab podawany jest pacjentom w formie iniekcji podskórnych. Po przeszkoleniu z prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych, przeprowadzonym przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego, pacjent może wstrzykiwać produkt leczniczy Praluent® samodzielnie lub produkt ten może być podawany przez opiekuna. [12] Podawanie alirokumabu nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Podawanie alirokumabu nie generuje kosztów (lek stosowany jest przez pacjenta samodzielnie).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania alirokumabu ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię hipercholesterolemii rodzinnej. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie choroby będą w stanie prowadzić również terapię alirokumabem.

Podjęcie decyzji o finansowaniu alirokumabu ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu alirokumabu zwiększyłoby dostępne spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie alirokumabu w populacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną.

Tabela 49.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu alirokumabu ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Koszty efektywności różnią się w zależności od formy dotychczasowej terapii hipolipemizującej: wyłącznie leczenie farmakologiczne, stosowanie LDL-aferezy
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	-

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (programu lekowego – zgodnie z ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku) pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Populacja docelowa analizy obejmuje pacjentów, [REDAKTOWANE]
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	[REDAKTOWANE] Brak jest innych opcji terapeutycznych
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obecnie obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zapewnienie dostępu do skutecznej terapii w ramach koszyka świadczeń gwarantowanych
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej zwiększy satysfakcję pacjentów z otrzymanej opieki medycznej i poprawi ich stan zdrowia (dziś wielu nie jest w ogóle skutecznie leczonych)
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobnie jedynie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.

5. PODSUMOWANIE

Populacja docelowa

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

Wydatki inkrementalne

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

Wydatki w scenariuszu istniejącym

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

Wydatki w scenariuszu nowym

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

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

6. WNIOSKI

[Redacted content]

7. OGRANICZENIA

- Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich (), jak i zagranicznych (w przypadku braku lub niskiej jakości danych polskich). Niepewność związana z oszacowaniami poszczególnych parametrów testowana była w ramach analizy wrażliwości (istotny wpływ na wyniki analizy).
- Oszacowanie stopnia rozpoznania FH w Polsce oparto na danych z zagranicznego badania, polskim oraz arbitralnym założeniu o pełnym rozpoznaniu choroby w ocenianej populacji w ciągu trzech kolejnych lat 2018-2020 (lub pięciu kolejnych lat 2018-2022 w ramach analizy wrażliwości). W rzeczywistości nie jest znany obecny stopień rozpoznania FH w Polsce (z uwagi na brak centralnego rejestru pacjentów z FH) ani przewidywany zakres jego zmian w kolejnych latach.
- Rozpowszechnienie alirokumabu w populacji docelowej oszacowano na podstawie historycznego rozpowszechnienia innych leków po wprowadzeniu ich refundacji – przyjęto średnie wartości dla ezetymibu w populacji pacjentów z hipercholesterolemią () oraz leków stosowanych w nadciśnieniu płucnym (bardziej obciążona populacja niż populacja docelowa niniejszej analizy). Rzeczywiste rozpowszechnienie alirokumabu w przypadku wprowadzenia refundacji tego leku może odbiegać od wyników przeprowadzonych oszacowań, niemniej jednak oszacowania przeprowadzone w ramach analizy są w dużej mierze zgodne z prognozami analityków AOTMiT dla innego leku z grupy inhibitorów PCSK9 (ewolokumab). Alternatywne wartości rozpowszechnienia testowane były w ramach analizy wrażliwości (istotny wpływ na wyniki analizy).
- Rozpowszechnienie terapii obecnie stosowanych w populacji docelowej przyjęto na podstawie danych NFZ o liczbie LDL-aferez wykonanych w latach 2011-2015 (bez wyróżnienia zabiegów wykonanych w populacji docelowej) oraz arbitralnego założenia, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej poddani są leczeniu hipolipemizującemu. Nie jest znane rzeczywiste rozpowszechnienie terapii stosowanych w zdefiniowanej populacji chorych. Niepewność związana z oszacowaniami poszczególnych parametrów testowana była w ramach analizy wrażliwości (istotny wpływ na wyniki analizy).
- Dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów uwzględnione w analizie (pośrednio również skuteczność leczenia, przerywanie leczenia oraz śmiertelność) zaczerpnięto z analizy ekonomicznej; w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.
- Dla poszczególnych kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie przyjęto średnie roczne koszty wyznaczone w analizie ekonomicznej dla pierwszych trzech lat trwania terapii, zgodnie z horyzontem czasowym niniejszej analizy. Przyjęte podejście prowadzi do uproszczenia obliczeń w analizie, może jednak powodować zniekształcenie wyników uzyskanych oszacowań. W ramach analizy wrażliwości

testowano wpływ na wyniki analizy uwzględnienia średnich rocznych kosztów wyznaczonych dla pierwszego roku trwania terapii (brak istotnego wpływu na wyniki analizy).

8. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych alirokumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej, spełniających kryteria kwalifikacyjne do proponowanego programu lekowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej skompilowano dane z [REDACTED] oraz zagranicznych badań obserwacyjnych, przy uwzględnieniu szeregu założeń i uproszczeń. W szczególności przyjęto, że stopień wykrywalności FH w Polsce w kolejnych latach będzie stopniowo wzrastał aż do osiągnięcia wartości 100% w momencie zakończenia analizy. W rzeczywistości nie jest znany ani obecny, ani przyszły stopień rozpoznania choroby w Polsce. Niemniej jednak istnieją przesłanki sugerujące, że świadomość FH wśród lekarzy i pacjentów będzie rosła w kolejnych latach. Proces ten najpewniej nie doprowadzi do pełnego wykrycia choroby w populacji docelowej na przestrzeni kolejnych kilku lat, jednak przyjęcie takiego założenia w analizie wiąże się z zawyżeniem liczebności populacji docelowej, a zatem jest zgodne z podejściem konserwatywnym. Oszacowanie liczebności populacji docelowej ze względu na różnorodność uwzględnionych źródeł danych oraz niepewność przyjętych założeń ma charakter przybliżony, niemniej jednak jest zgodne z liczebnością populacji docelowej oszacowaną przez ekspertów zajmujących się leczeniem FH w Polsce. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono szerokie testowanie wpływu oszacowania liczebności populacji docelowej na wyniki analizy.

Rozpowszechnienie terapii obecnie stosowanych w populacji docelowej przyjęto na podstawie danych NFZ o liczbie LDL-aferez wykonanych (niezależnie od przedmiotowego wskazania) w latach 2011-2015

przy założeniu, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W rzeczywistości nie jest znana dokładna liczba pacjentów z populacji docelowej poddawanych zabiegom LDL-aferezy. Wiadomo jedynie, że najpewniej z powodu swojej uciążliwości dla pacjentów oraz ograniczonej dostępności jest to zabieg wykonywany w Polsce obecnie bardzo rzadko (niezależnie od wskazania), co zostało odzwierciedlone w założeniach analizy podstawowej. W ramach analizy wrażliwości sprawdzono, w jakim stopniu liniowy wzrost liczby pacjentów poddawanych LDL-aferezie w kolejnych latach bądź też stosowanie jej u wszystkich pacjentów z populacji docelowej wpłynęłoby na wzrost wydatków płatnika publicznego. [REDAKTOWANE]

Rozpowszechnienie alirokumabu w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o jego refundacji w rozważanym wskazaniu oszacowano na podstawie historycznych danych o rozpowszechnieniu innych leków stosowanych w terapii FH oraz chorób kardiologicznych, które mają podobny charakter i konsekwencje zdrowotne do rozważanej jednostki chorobowej. Wykorzystano dane dla ezetymibu, który jest refundowany m.in. w populacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, u których stężenie LDL-C utrzymuje się na poziomie powyżej 130 mg/dl pomimo terapii statynami oraz - z uwagi na proponowaną formę finansowania alirokumabu (w ramach programu lekowego) - leków stosowanych w ramach obecnie finansowanych programów lekowych dla tętniczego nadciśnienia płucnego i przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. Biorąc pod uwagę charakter i przewidywaną skłonność pacjentów do podjęcia leczenia dla wyróżnionych jednostek chorobowych, w analizie przyjęto, że rozpowszechnienie ezetymibu i uwzględnionych leków stosowanych w chorobach kardiologicznych w pierwszych latach ich refundacji odzwierciedla odpowiednio minimalne i maksymalne rozpowszechnienie alirokumabu w kolejnych latach analizy. W analizie podstawowej uwzględniono średnie rozpowszechnienie uwzględnionych terapii w kolejnych latach. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Z uwagi na obecny brak refundacji innych leków z tej grupy przyjęcie, że alirokumab przejmie udziały całej grupy tych leków wydaje się zasadne. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono wariant maksymalny rozpowszechnienia, w którym założono, że od momentu rozpoczęcia finansowania alirokumabu ze środków publicznych rozpowszechnienie tego leku w populacji docelowej wyniesie 100%.

Jak wykazano w analizie klinicznej [52], intensyfikacja leczenia polegająca [REDAKTOWANE] prowadzi do szybkiej i znaczącej redukcji stężenia LDL-C, która następnie utrzymuje się w ciągu dalszego okresu

leczenia.

[Redacted content]

9. BIBLIOGRAFIA

2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, i in. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2013; 34(45):3478–3490a.
3. Béliard S, Millier A, Carreau V, i in. The very high cardiovascular risk in heterozygous familial hypercholesterolemia: Analysis of 734 French patients. *Journal of Clinical Lipidology*. 2016; 10(5):1129–1136.e3.
4. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, i in. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolaemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2016; 36(9):2004–2010.
5. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, i in. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010; 209(1):189–194.
6. Béliard S, Carreau V, Carrié A, i in. Improvement in LDL-cholesterol levels of patients with familial hypercholesterolemia: can we do better? Analysis of results obtained during the past two decades in 1669 French subjects. *Atherosclerosis*. 2014; 234(1):136–141.
7. Mata N, Alonso R, Badimón L, i in. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids in Health and Disease*. 2011; 10:94.
8. ██████████ Alirokumab (Praluent®) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting 2017.
9. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2017/17/> (28.2.2017).
10. Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. <http://nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1292016dsoz,6551.html> (1.3.2017).
11. Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyki JGP - Hospitalizacja związana z LDL-aferezą 2015. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=pt-FDNnyuQg%3d> (28.2.2017).
12. Praluent - charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf.
13. Wojakowski W, Hrycek E. Hipercholesterolemia. <http://www.mp.pl/social/article/88295> (8.3.2017).
14. Główny Urząd Statystyczny – Ludność według płci, wieku i województw w Polsce – stan w dniu 30 VI 2016. http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2016_00_17_k2.zip&sys=lud.
15. Pająk A, Szafraniec K, Polak M, i in. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*. 2016; 126(9):642–652.
16. Pająk A, Szafraniec K, Polak M, i in. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Archives of medical science: AMS*. 2016; 12(4):687–696.
17. Kurzyna M. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce w roku 2013. 3 Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Białystok 8-9 listopada 2013.
18. Analiza weryfikacyjna. Wnioski o objęcie refundacją leków Adempas (riociguat) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”. AOTMiT [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/238/AWA/238_AWA_OT-4351-34_Adempas_\[riociguat\]_CTEPH_2014.12.22.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/238/AWA/238_AWA_OT-4351-34_Adempas_[riociguat]_CTEPH_2014.12.22.pdf).
19. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Repatha (ewolokumab) we wskazaniu: 1. hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH); 2. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP); 3. hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP). AOTMiT [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/136/AWA/15_OT_4350_27_Repatha_\[ewolokumab\]_hipercholesterolemia_2015.12.18.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/136/AWA/15_OT_4350_27_Repatha_[ewolokumab]_hipercholesterolemia_2015.12.18.pdf).

20. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Ezetrol® (ezetimibum) w leczeniu hipercholesterolemii. AOTM [http://www.oid.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R56-2010-ezetimib_Ezetrol/OT0245_Ezetrol_\[ezetimibe\].pdf](http://www.oid.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R56-2010-ezetimib_Ezetrol/OT0245_Ezetrol_[ezetimibe].pdf).
21. IKARPro. <http://www.ikarpro.pl/>.
22. ██████████ Alirokumab (Praluent®) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza ekonomiczna. HTA Consulting 2017.
23. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). AOTMiT 2016.
24. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696>.
25. Home - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (28.2.2017).
26. Polska Bibliografia Lekarska. <http://gbl.home.pl/cgi-bin/gblbase.pl/pblb09> (28.2.2017).
27. Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S, i in. What is the actual epidemiology of familial hypercholesterolemia in Italy? Evidence from a National Primary Care Database. *International Journal of Cardiology*. 2016; 223:701–705.
28. De Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, i in. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*. 2016; 133(11):1067–1072.
29. Safarova MS, Liu H, Kullo IJ. Rapid identification of familial hypercholesterolemia from electronic health records: The SEARCH study. *Journal of Clinical Lipidology*. 2016; 10(5):1230–1239.
30. Gray J, Jaiyeola A, Whiting M, i in. Identifying patients with familial hypercholesterolaemia in primary care: an informatics-based approach in one primary care centre. *Heart (British Cardiac Society)*. 2008; 94(6):754–758.
31. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, i in. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012; 97(11):3956–3964.
32. Dzień Świadomości Hipercholesterolemii Rodzinnej. <http://pulsmedycyny.pl/4632453,70633,dzien-swiadomosci-hipercholesterolemii-rodzinnej>.
33. Gruchała M. Hipercholesterolemia rodzinna - co warto wiedzieć. http://www.infozdrowie.org/images/pdf/2016/25_10_2016/7_gruchala.pdf.
34. O hipercholesterolemii rodzinnej w Warszawie. Gdański Uniwersytet Medyczny. 2015. <https://gumed.edu.pl/28262.html>.
35. deGoma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC, i in. Treatment Gaps in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data From the CASCADE-FH Registry. *Circulation. Cardiovascular Genetics*. 2016; 9(3):240–249.
36. Allard MD, Saeedi R, Yousefi M, i in. Risk stratification of patients with familial hypercholesterolemia in a multi-ethnic cohort. *Lipids in Health and Disease*. 2014; 13:65.
37. Alonso R, Andres E, Mata N, i in. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63(19):1982–1989.
38. Besseling J, Kindt I, Hof M, i in. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis*. 2014; 233(1):219–223.
39. Neil A, Cooper J, Betteridge J, i in. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *European Heart Journal*. 2008; 29(21):2625–2633.
40. Mohrschladt MF, Westendorp RGJ, Gevers Leuven JA, i in. Cardiovascular disease and mortality in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004; 172(2):329–335.
41. Alonso R, Mata N, Castillo S, i in. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis*. 2008; 200(2):315–321.
42. Pérez-Calahorra S, Sánchez-Hernández RM, Plana N, i in. Value of the Definition of Severe Familial Hypercholesterolemia for Stratification of Heterozygous Patients. *The American Journal of Cardiology*. 2017; 119(5):742–748.
43. Alves AC, Medeiros AM, Francisco V, i in. Molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia: an important tool for cardiovascular risk stratification. *Revista Portuguesa De Cardiologia: Orgao Oficial Da Sociedade Portuguesa De Cardiologia = Portuguese Journal of Cardiology: An Official Journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2010; 29(6):907–921.
44. Mundal L, Veierød MB, Halvorsen T, i in. Cardiovascular disease in patients with genotyped familial hypercholesterolemia in Norway during 1994-2009, a registry study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;
45. Bourbon M, Alves AC, Medeiros AM, i in. Familial hypercholesterolaemia in Portugal. *Atherosclerosis*. 2008; 196(2):633–642.

10. SPIS ELEMENTÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Kryteria Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) – punktacja	10
Tabela 2.	Kryteria Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) – diagnoza heFH na podstawie liczby punktów	11
Tabela 3.	Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	14
Tabela 4.	Aktualna liczebność populacji docelowej.....	16
Tabela 5.	Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego (NFZ) ponoszone w populacji docelowej ..	16
Tabela 6.	Częstość występowania działań niepożądanych dla alirokumabu.....	18
Tabela 7.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w BIA	21
Tabela 8.	Liczba dorosłych pacjentów z FH w Polsce – Pajak 2016	27
Tabela 9.	Liczba dorosłych pacjentów z FH w Polsce – [REDACTED]	27
Tabela 10.	Chorobowość FH (> [REDACTED]) – dane zagraniczne	27
Tabela 11.	Liczebność populacji pacjentów z FH – dane uwzględnione w analizie	28
Tabela 12.	Wykrywalność FH – dane zagraniczne z publikacji Nordestgaard 2013 [26].....	29
Tabela 13.	Wykrywalność FH – dane uwzględnione w analizie podstawowej i analizie wrażliwości...30	
Tabela 14.	Wykrywalność FH – [REDACTED]	30
Tabela 15.	Odsetek pacjentów z chorobami układu krążenia – dane polskie	31
Tabela 16.	Odsetek pacjentów z chorobami układu krążenia – dane zagraniczne	32
Tabela 17.	Rozkład pacjentów z FH ze względu na występowanie choroby wieńcowej – dane uwzględnione w analizie	33
Tabela 18.	Stosowanie maksymalnych dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem – [REDACTED]	33
Tabela 19.	Stosowanie maksymalnych dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem – dane zagraniczne	34
Tabela 20.	Odsetek pacjentów stosujących maksymalne dawki statyn + ezetymib – dane uwzględnione w analizie	35
Tabela 21.	Odnalezione dane dotyczące poziomu LDL-C pomimo stosowanej maksymalnej terapii ..	36
Tabela 22.	Odsetek pacjentów z chorobą wieńcową z poziomem [REDACTED]	36
Tabela 23.	Odsetek pacjentów bez choroby wieńcowej z poziomem [REDACTED]	37
Tabela 24.	Odsetki pacjentów leczonych nieskutecznie – dane uwzględnione w analizie	37
Tabela 25.	Parametry wykorzystane w oszacowaniach liczebności populacji docelowej – podsumowanie	38
Tabela 26.	Liczebność populacji docelowej – wariant podstawowy, szczegółowe oszacowania	38
Tabela 27.	Liczebność populacji docelowej – wariant A1, szczegółowe oszacowania.....	39
Tabela 28.	Liczebność populacji docelowej – wariant A2, szczegółowe oszacowania.....	39
Tabela 29.	Liczebność populacji docelowej – [REDACTED]	40
Tabela 30.	Liczebność populacji docelowej – podsumowanie	40
Tabela 31.	Liczba pacjentów poddawanych LDL-aferezie – dane ze statystyk JGP.....	41
Tabela 32.	Liczba pacjentów poddawanych LDL-aferezie w scenariuszu istniejącym– dane uwzględnione w analizie	42
Tabela 33.	Rozpowszechnienie uwzględnionych leków stosowanych w terapii FH oraz chorób kardiologicznych po wprowadzeniu ich refundacji.....	43
Tabela 34.	Rozpowszechnienie alirokumabu w populacji docelowej – dane uwzględnione w analizie	44
Tabela 35.	Rozpowszechnienie terapii – dane uwzględnione w analizie	44
Tabela 36.	Cena jednostkowa preparatu Praluent®.....	47
Tabela 37.	Koszt pełnoroocznej terapii preparatem Praluent®	47

Tabela 38.	Zużycie zasobów i koszty – dane uwzględnione w analizie podstawowej (wygenerowane w CUA)	48
Tabela 39.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2018–2020 (średnia liczba pacjentów w ciągu roku) – scenariusz istniejący	50
Tabela 40.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w latach 2018–2020 (średnia liczba pacjentów w ciągu roku) – scenariusz nowy	50
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
Tabela 47.	Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa	54
Tabela 48.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika publicznego [mln zł]	54
Tabela 49.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu alirokumabu ze środków publicznych	55
Tabela 50.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet	70
Tabela 51.	Częstość występowania FH wśród pacjentów z chorobami układu krążenia	73
Tabela 52.	Rozpowszechnienie ezetymibu – oszacowania na podstawie danych historycznych	76
Tabela 53.	Rozpowszechnienie leków stosowanych w TNP – dane historyczne	77
Tabela 54.	Rozpowszechnienie leków stosowanych w TNP – oszacowania na podstawie danych historycznych	77
Tabela 55.	Rozpowszechnienie riociguatu – oszacowania na podstawie danych historycznych	78
Tabela 56.	Rozpowszechnienie uwzględnionych leków stosowanych w terapii FH oraz chorób kardiologicznych po wprowadzeniu ich refundacji - podsumowanie	78
Tabela 57.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	80
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
Tabela 62.	Wyniki przeszukania w bazie PubMed – badania polskie	84
Tabela 63.	Wyniki przeszukania zasobów Głównej Biblioteki Lekarskiej	84
Tabela 64.	Wyniki przeszukania w bazie PubMed – badania zagraniczne	84

Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat oszacowań liczebności populacji docelowej	26
------------	---	----

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 50.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 1.3.1
b. Docelowej, wskazanej we wniosku	Rozdz. 2.6
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	Rozdz. 1.3.2
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.3.1
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 2.9
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4, 2.9

Wymaganie	Rozdział
§ 6.3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...) Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Analiza została przeprowadzona na podstawie oszacowań liczby pacjentów (rozd. 2.6)
§ 6.4	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz.2.9
2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz.
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 2.8.1
§ 6.6	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 9
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 9

ANEKS A.

A.1. Alternatywne podejście do oszacowań liczebności populacji docelowej

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych oszacowań liczebności populacji docelowej (szczegóły w rozdziale 2.6), [REDACTED]

Liczba pacjentów z chorobą wieńcową w Polsce

Udokumentowana choroba wieńcowa zdefiniowana jest w programie lekowym jako choroba wieńcowa potwierdzona metodami inwazyjnymi lub nieinwazyjnymi, lub przebyty ostry zespół wieńcowy, lub zabieg rewaskularyzacji tętnic wieńcowych.

Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego [53] w 2014 roku 1 013 900 osób ≥ 15 r.ż. przebyło zawał serca lub ponosiło przewlekłe jego konsekwencje, a 2 888 200 osób miało stwierdzoną chorobę wieńcową (chorobę niedokrwioną serca) lub dusznicę bolesną.

Według danych JGP [54] w 2014 roku odnotowano 134 099 hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby niedokrwiennej serca (ICD-10: I20.0), ostrego zawału mięśnia sercowego (ICD-10: I21) lub ponownego zawału serca (ICD-10: I22).

Zachorowalność na chorobę wieńcową wynosi średnio 620 przypadków na 100 tys. dla mężczyzn i 220 przypadków na 100 tys. u kobiet, co przekłada się odpowiednio na około 115 tys. oraz 44 tys. nowych zachorowań rocznie. [14, 55] Częstość występowania dławicy rośnie gwałtownie z wiekiem u obojga płci: od 0,1–1% u kobiet w wieku 45–54 lat do 10–15% u kobiet w wieku 65–74 lat oraz od 2–5% u mężczyzn w wieku 45–54 lat do 10–20% u mężczyzn w wieku 65–74 lat. [55]

Brak jest danych pozwalających jednoznacznie określić liczebność pacjentów [REDACTED]

Jak podają wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) [56], stabilna choroba wieńcowa jest tak różnorodna klinicznie, że w konsekwencji ocena częstości jej występowania jest trudna, a podawane wartości liczbowe różnią się między badaniami w zależności od przyjmowanych definicji.

Odsetek pacjentów z FH wśród pacjentów z chorobą wieńcową

W ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznych (por. Aneks D) odnaleziono 4 badania określające częstość występowania hipercholesterolemii rodzinnej wśród pacjentów

z chorobami układu krążenia – Rerup 2016 [57], Mortensen 2016 [58], Nanchen 2016 [59], De Backer 2015 [60]. W badaniach tych określano odsetek pacjentów z pewną diagnozą FH (>8 punktów w skali DLCN), prawdopodobną diagnozą FH (6–8 punktów w skali DLCN) oraz możliwą diagnozą FH (3–5 punktów w skali DLCN). W tabeli poniżej przedstawiono skumulowane dane dotyczące odsetka pacjentów ≥ 3 punktów w skali DLCN, >5 punktów w skali DLCN oraz >8 punktów w skali DLCN, wyznaczone na podstawie danych raportowanych w uwzględnionych badaniach (Tabela 51).

Tabela 51.
Częstość występowania FH wśród pacjentów z chorobami układu krążenia

Publikacja	Państwo, okres badania	Populacja (definicja choroby układu krążenia)	Liczba pacjentów z chor. układu krążenia	Liczba pacjentów z FH	Częstość FH wśród pacjentów z chorobami układu krążenia
≥ 3 punkty w skali DLCN					
Rerup 2016 [57]	Dania 1998–2012	Pacjenci z zawałem serca (STEMI lub NSTEMI) ze wskazaniem do koronarografii	13 174	1281	9,7%
Mortensen 2016 [58]	Dania 2010–2012	Pacjenci hospitalizowani z pierwszym zawałem serca	1 381	257	18,6%
Nanchen 2016 [59]	Szwajcaria 2009–2013	Pacjenci hospitalizowani z OZW (ostre zespoły wieńcowe) Kryteria włączenia: wiek ≥ 18 r.ż., ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST (STEMI) lub zawał mięśnia serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub niestabilna choroba wieńcowa	4 534	898	19,8%
De Backer 2015 [60]	24 kraje Europejskie, w tym Polska 2012–2013	Pacjenci w wieku 18–80 r.ż. hospitalizowani z powodu zdarzenia wieńcowego, tj. ostry zawał serca, ostre niedokrwienie mięśnia sercowego lub procedura (CABG, PC) w okresie od 6 miesięcy do 3 lat przed włączeniem do badania	7 044	2810	39,9%
>5 punktów w skali DLCN					
Rerup 2016 [57]	Dania 1998–2012	Pacjenci z zawałem serca (STEMI lub NSTEMI) ze wskazaniem do koronarografii	13 174	55	0,4%

Publikacja	Państwo, okres badania	Populacja (definicja choroby układu krążenia)	Liczba pacjentów z chor. układu krążenia	Liczba pacjentów z FH	Częstość FH wśród pacjentów z chorobami układu krążenia
Nanchen 2016 [59]	Szwajcaria 2009–2013	Pacjenci hospitalizowani z OZW (ostre zespoły wieńcowe) Kryteria włączenia: wiek ≥ 18 r.ż., ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST (STEMI) lub zawał mięśnia serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub niestabilna choroba wieńcowa	4 534	73	1,6%
Mortensen 2016 [58]	Dania 2010–2012	Pacjenci hospitalizowani z pierwszym zawałem serca	1 381	28	2,0%
De Backer 2015 [60]	24 kraje Europejskie, w tym Polska 2012–2013	Pacjenci w wieku 18–80 r.ż. hospitalizowani z powodu zdarzenia wieńcowego, tj. ostry zawał serca, ostre niedokrwienie mięśnia sercowego lub procedura (CABG, PC) w okresie od 6 miesięcy do 3 lat przed włączeniem do badania	5 335	379	7,1%
	Polska 2012–2013		357	41	11,4%
>8 punktów w skali DLCN					
Rerup 2016 [57]	Dania 1998–2012	Pacjenci z zawałem serca (STEMI lub NSTEMI) ze wskazaniem do koronarografii	13 174	3	0,02%
Mortensen 2016 [58]	Dania 2010–2012	Pacjenci hospitalizowani z pierwszym zawałem serca	1 381	3	0,22%
De Backer 2015 [60]	24 kraje Europejskie, w tym Polska 2012–2013	Pacjenci w wieku 18–80 r.ż. hospitalizowani z powodu zdarzenia wieńcowego, tj. ostry zawał serca, ostre niedokrwienie mięśnia sercowego lub procedura (CABG, PC) w okresie od 6 miesięcy do 3 lat przed włączeniem do badania	7 044	77	1,09%

Odnalezione dane dotyczące częstości występowania hipercholesterolemii rodzinnej wśród pacjentów z chorobami układu krążenia są rozbieżne i wahają się od 0,4% do 11,4% przy uwzględnieniu pacjentów z >5 punktami w skali DLCN oraz od 0,02% do 1,09% w przypadku pacjentów z >8 punktami w skali DLCN. Rozbieżność ta może wynikać z różnic w rozważanych chorobach krążenia oraz metodyce włączania pacjentów, np. do badania Mortensen 2016 [58] włączano pacjentów po wystąpieniu

pierwszego zawału serca, a w badaniu De Backer 2015 [60] uwzględniano pacjentów hospitalizowanych z powodu zdarzenia wieńcowego w okresie od 6 miesięcy do 3 lat przed włączeniem do badania.

Podsumowanie

Dostępne dane nie pozwalają jednoznacznie określić liczebności pacjentów [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Również dane dotyczące częstości występowania FH wśród tej grupy pacjentów są rozbieżne. Oszacowanie populacji docelowej z wykorzystaniem przedstawionych danych byłoby obarczone dużą niepewnością, dlatego w niniejszej analizie odstąpiono od zastosowania takiego podejścia.

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

ANEKS B.

B.1. Rozpowszechnienie alirokumabu

W celu wyznaczenia prognozowanego rozpowszechnienia alirokumabu w populacji docelowej w przypadku rozpoczęcia finansowania leku ze środków publicznych przeanalizowano dane dotyczące historycznego rozpowszechnienia następujących leków po wprowadzeniu ich refundacji:

- ezetymibu finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych w populacji pacjentów z hipercholesterolemią (prewencja wtórna lub FH, stężenie LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymujące się pomimo zastosowania terapii statynami);
- leków finansowanych w ramach programu lekowego w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) – uwzględniono skumulowane dane dla wszystkich leków dostępnych w programie;
- riocyguatu finansowanego w ramach programu lekowego w populacji pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH, ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*).

Ezetymib finansowany w hipercholesterolemii w ramach wykazu leków refundowanych

Ezetymib (preparat Ezetrol®) finansowany jest w ramach wykazu leków refundowanych m.in. w populacji pacjentów z hipercholesterolemią (prewencja wtórna lub FH, stężenie LDL-C powyżej 130 mg/dl) począwszy od 2008 roku. Jak wskazują dane przedstawione w raporcie ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Ezetrol® (ezetimibum) w leczeniu hipercholesterolemii” [20], w 2009 roku 27,79% pacjentów spełniających kryteria refundacyjne dla ezetymibu rzeczywiście stosowała ten preparat. Biorąc pod uwagę rzeczywistą liczbę pacjentów stosujących ezetymib w tym roku (5 096 pacjentów oszacowane na podstawie danych sprzedażowych dla preparatu Ezetrol® w 2009 r.), liczebność populacji docelowej dla ezetymibu w 2009 roku wynosiła 18 338 osób. W celu wyznaczenia rozpowszechnienia ezetymibu w kolejnych latach jego refundacji do wskazanej liczebności populacji docelowej odniesiono dane dotyczące liczby pacjentów stosujących ten lek w poszczególnych latach po wprowadzeniu jego refundacji, wyznaczone na podstawie danych dotyczących liczby sprzedanych opakowań preparatu Ezetrol® [21] (Tabela 52).

Tabela 52.
Rozpowszechnienie ezetymibu – oszacowania na podstawie danych historycznych

Parametr	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Liczba opakowań preparatu Ezetrol®	22 599	66 432	92 121	94 960	76 144	82 412	85 773	90 940	81 183
Liczba pacjentów ^a	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Parametr	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Rozpowszechnienie terapii EZE w populacji docelowej	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Dane z powyższej tabeli wskazują, że rozpowszechnienie ezetymibu w pierwszych trzech latach refundacji wynosiło odpowiednio ■, natomiast w kolejnych latach refundacji było stabilne i wahało się w zakresie ■

Leki finansowane w ramach programu lekowego dla TNP

Program lekowy dla pacjentów z TNP dostępny jest od 2009 roku. Liczebność populacji docelowej oraz liczbę pacjentów leczonych w ramach programu lekowego (którymkolwiek z dostępnych leków: sildenafil, bosentan, iloprost, treprostinil, ambrisentan) zaczerpnięto z prezentacji Kurzyna 2013 [17] (szczegóły w Tabela 53).

Tabela 53.
Rozpowszechnienie leków stosowanych w TNP – dane historyczne

Parametr	01.2008	11.2009	06.2010	06.2011	11.2012	11.2013
Liczebność populacji docelowej	191	bd	300	bd	486	571
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego	bd	172	254	397	425	487
Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej			85%		87%	85%

bd – brak danych

Liczebność populacji docelowej oraz liczbę pacjentów leczonych w ramach programu lekowego w kolejnych okresach po wprowadzeniu refundacji oszacowano przy założeniu liniowego wzrostu obu liczebności w okresach, dla których brak jest dostępnych danych. W poniższej tabeli przedstawiono uzyskane wyniki.

Tabela 54.
Rozpowszechnienie leków stosowanych w TNP – oszacowania na podstawie danych historycznych

Parametr	1. rok ^a	2. rok ^a	3. rok ^a	Kolejne lata ^b
Liczebność populacji docelowej	■	■	■	■
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego	■	■	■	■
Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej	■	■	■	■

a) dane oszacowane kolejno dla 11.2009, 11.2010, 11.2011 przy założeniu wzrostu liniowego w kolejnych miesiącach między punktami czasowymi, dla których dostępne są dane w prezentacji Kurzyna 2013;

b) na podstawie dostępnych danych z okresu 11.2012-11.2013

Wyniki uzyskane przy założeniu liniowego wzrostu liczebności rozważanych populacji (docelowej i leczonej w rozważanym programie lekowym) charakteryzują się ograniczoną wiarygodnością. Przykładowo, w wyniku zastosowanych obliczeń dla 6.2011 uzyskano rozpowszechnienie równe 105%,

wskazujące, że w ramach programu lekowego leczonych było więcej pacjentów niż obejmuje populacja docelowa. Mało prawdopodobnym wydaje się również by w drugim i trzecim roku refundacji rozpowszechnienie osiągnęło poziom niemal 100%, a następnie ustabilizowało się na poziomie niższym (wyznaczonym na podstawie bezpośrednich danych o liczebnościach rozważanych grup pacjentów).

Riocyguat finansowany w ramach programu lekowego dla CTEPH

Riocyguat (preparat Adempas®) finansowany jest w ramach programu lekowego dla CTEPH począwszy od grudnia 2015 roku. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań liczby pacjentów leczonych w ramach tego programu lekowego wyznaczone na podstawie danych dotyczących sprzedaży preparatu Adempas® w pierwszym roku refundacji [21]. Rozpowszechnienie leku w kolejnych miesiącach wyznaczono przy założeniu wielkości populacji docelowej równej 315 pacjentów (dane z analizy weryfikacyjnej dla riocyguatu [18]).

Tabela 55.
Rozpowszechnienie riocyguatu – oszacowania na podstawie danych historycznych

Parametr	12. 2015	01. 2016	02. 2016	03. 2016	04. 2016	05. 2016	06. 2016	07. 2016	08. 2016	09. 2016	10. 2016	11. 2016
Łączna liczba opakowań ^a	16	39	43	63	68	180	176	180	250	243	193	253
Liczba pacjentów ^b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozpowszechnienie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

a) bez względu na wielkość dawki leku w opakowaniu

b) przy założeniu dawkowania 3 x dziennie po 1 tabletkę (bez względu na wielkość dawki)

Dane z powyższej tabeli wskazują, że rozpowszechnienie riocyguatu w populacji docelowej w pierwszym roku refundacji osiągnęło poziom ■■■■.

Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wyników oszacowań historycznego rozpowszechnienia rozważanych leków stosowanych w leczeniu FH i chorób kardiologicznych.

Tabela 56.
Rozpowszechnienie uwzględnionych leków stosowanych w terapii FH oraz chorób kardiologicznych po wprowadzeniu ich refundacji - podsumowanie

Populacja docelowa	Leki refundowane	Dostępność	Rok rozpoczęcia refundacji	Rok refundacji			
				1.	2.	3.	kolejne
Hipercholesterolemia (stężenie LDL-C powyżej 130 mg/dl)	Ezetymib	Wykaz leków refundowanych	2008	■	■	■	■■■■

Populacja docelowa	Leki refundowane	Dostępność	Rok rozpoczęcia refundacji	Rok refundacji			
				1.	2.	3.	kolejne
Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)	Sildenafil Bosentan Iloprost Treprostinil Ambrisentan ^b	Program lekowy	2009	63% ^a	94% ^a	99% ^a	86% (85-87%)
Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH)	Riocyguat	Program lekowy	2016	37%	Brak danych	Brak danych	Brak danych

a) niepewne oszacowania ze względu na ograniczony dostęp do danych, b) lek dostępny od 2013

Biorąc pod uwagę charakter uwzględnionych jednostek chorobowych i związaną z tym potrzebę stosowania analizowanych leków, należy się spodziewać, że rozpowszechnienie alirokumabu w populacji docelowej analizy będzie [REDAKTOWANE] wśród pacjentów z hipercholesterolemią ([REDAKTOWANE] finansowanych w populacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym (populacja bardziej obciążona). W związku z powyższym w analizie przyjęto następujące założenia:

- Rozpowszechnienie alirokumabu na koniec pierwszego roku refundacji (grudzień 2018) oszacowano [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Nie uwzględniono wyników oszacowań dla leków finansowanych w TNP, gdyż charakteryzują się one dużą niepewnością (szczegóły we wcześniejszej części rozdziału), a ponadto mało prawdopodobnym wydaje się by rozpowszechnienie alirokumabu w populacji docelowej osiągnęło poziom wyższy niż rozpowszechnienie riocyguatu w znacznie bardziej obciążonej populacji pacjentów z CTEPH.
- Założono, że w kolejnych latach refundacji rozpowszechnienie alirokumabu będzie stopniowo rosnąć (wzrost liniowy).
- Rozpowszechnienie alirokumabu na koniec trzeciego roku refundacji (grudzień 2020) przyjęto na [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]. W tym przypadku nie były dostępne dane dla riocyguatu, a dane dla leków stosowanych w TNP były dostępne w materiałach źródłowych (nie wymagały dodatkowych założeń i przeliczeń).

ANEKS C.

C.1. Wyniki analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 57.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Kategoria danych	Wariant	Założenia	Uzasadnienie
Liczebność populacji	Wariant podstawowy	Wartości poszczególnych parametrów przedstawione poniżej	Rozdział 2.6
	Wariant A1	[Redacted]	
	Wariant A2	[Redacted]	
	Wariant A3	[Redacted]	
Rozpowszechnienie LDL-aferezy	Wariant podstawowy	Stała liczba pacjentów poddawanych LDL-aferezie w kolejnych latach	Rozdział 2.7.1
	Wariant B1	Liniowy wzrost liczby pacjentów poddawanych LDL-aferezie w kolejnych latach	
	Wariant B2	100% rozpowszechnienie LDL-aferezy w populacji docelowej w kolejnych latach	
Rozpowszechnienie alirokumabu	Wariant podstawowy	[Redacted]	Rozdział 2.7.2
	Wariant C1	Oszacowania analityków AOTMiT: Od 0% (1 stycznia 2018) do 100% (31 grudnia 2020)	
	Wariant C2	100% od chwili rozpoczęcia refundacji alirokumabu	
Dane kosztowe	Wariant podstawowy	Średnie wartości z okresu 3 lat wygenerowane dla podstawowego wariantu CUA	Rozdział 2.8
	Wariant D1	Średnie wartości z okresu 3 lat wygenerowane dla wariantu EFF-1 CUA	
	Wariant D2	Średnie wartości z okresu 3 lat wygenerowane dla wariantu DL-1 CUA	
	Wariant D3	Średnie wartości z okresu 3 lat wygenerowane dla wariantu R-1 CUA	

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

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

C.1.3. Podsumowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ANEKS D.

D.1. Epidemiologia – strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia polskich danych mogących posłużyć do oszacowania populacji docelowej przeprowadzono przeszukanie bazy PubMed (w tym MEDLINE) [25] oraz zasobów Głównej Biblioteki Lekarskiej [26]. Szczegółowe strategie oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 62, Tabela 63).

Tabela 62.
Wyniki przeszukania w bazie PubMed – badania polskie

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR cohort OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	3 807 049
#2	"High Cholesterol" OR "Familial Heterozygous Hypercholesterolemia" OR "Hypercholesterolemia" OR heFH OR FH OR "hereditary high cholesterol" OR "hereditary hypercholesterolemia" OR "genetic hypercholesterolemia" OR "primary hypercholesterolaemia" OR Dyslipidemia OR "elevated cholesterol" OR hypercholesterolemia	105 650
#3	Poland or polish	306 721
#4	#1 AND #2 AND #3	491
Data przeszukania: 26 maja 2017 roku		

Tabela 63.
Wyniki przeszukania zasobów Głównej Biblioteki Lekarskiej

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	HIPERCHOLESTEROLEMIA - EPIDEMIOLOGIA	22
Data przeszukania: 26 maja 2017 roku		

Ze względu na ograniczoną ilość polskich danych dotyczących epidemiologii hipercholesterolemii rodzinnej, dodatkowo przeszukano bazę PubMed pod kątem danych zagranicznych pozwalających określić populację docelową (Tabela 64).

Tabela 64.
Wyniki przeszukania w bazie PubMed – badania zagraniczne

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	((("familial" AND "hypercholesterolemia")) OR (("familial hypercholesterolemia" OR "Familial Heterozygous Hypercholesterolemia" OR heFH OR (FH AND hypercholesterolemia) OR "hereditary high cholesterol" OR "hereditary hypercholesterolemia" OR "genetic hypercholesterolemia"))	5 740
#2	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR cohort OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	3 805 346
#3	#1 AND #2	1320

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	#1 AND #2 Filters: published in the last 10 years	635

Data przeszukania: 25 maja 2017 roku