

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia



Warszawa

2018

Autorzy raportu:

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

Wkład pracy:

- [REDACTED] przygotowanie raportu, opracowanie danych epidemiologicznych i kosztowych, obliczenia, przygotowanie arkusza Excel;
- [REDACTED] opracowanie danych epidemiologicznych, weryfikacja poprawności, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] opracowanie danych epidemiologicznych, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63
Budynek Megadex A
01-625 Warszawa
tel./fax. +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Amgen Sp. z o.o.

Zleceniodawca analizy:

[REDACTED]

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

Cytowanie:

[REDACTED] Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, 2018.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Streszczenie | 6 |
| Słowa kluczowe | 10 |
| Skróty i akronimy | 11 |
| 1 Cel pracy | 12 |
| 2 Analiza wpływu na budżet | 14 |
| 2.1 Wstęp..... | 14 |
| 2.2 Populacja..... | 16 |
| 2.2.1 Populacja docelowa..... | 17 |
| 2.2.2 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana..... | 20 |
| 2.2.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana..... | 22 |
| 2.2.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji..... | 23 |
| 2.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji..... | 24 |
| 2.3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny | 24 |
| 2.3.1 [REDACTED] | 27 |
| 2.4 Horyzont czasowy analizy..... | 27 |
| 2.5 Perspektywa | 28 |
| 2.6 Scenariusze..... | 28 |
| 2.7 Parametry kosztowe..... | 31 |
| 2.7.1 Scenariusz istniejący – koszty jednostkowe | 32 |
| 2.7.1.1 Koszt jednostkowy LDL-aferezy..... | 32 |
| 2.7.1.2 Częstość wykonywania LDL-aferezy | 32 |
| 2.7.1.3 Koszty roczne na 1 chorego w scenariuszu istniejącym..... | 33 |
| 2.7.2 Scenariusz nowy..... | 33 |
| 2.7.2.1 Koszty ewolokumabu | 33 |
| 2.7.2.2 Koszty zabiegów LDL-aferezy | 40 |
| 2.8 Dyskontowanie | 41 |
| 2.9 Podsumowanie założeń i parametrów | 41 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.9.1 | Analiza wrażliwości..... | 45 |
| 2.10 | Oszacowania aktualnych rocznych wydatków płatnika..... | 46 |
| 2.11 | Wyniki | 48 |
| 2.11.1 | | 48 |
| 2.11.1.1 | Wyniki dla analizy podstawowej | 48 |
| 2.11.1.2 | Analiza scenariuszy..... | 50 |
| 2.11.1.3 | Analiza wrażliwości..... | 52 |
| 2.11.2 | | 54 |
| 2.11.2.1 | Wyniki dla analizy podstawowej | 54 |
| 2.11.2.2 | Analiza scenariuszy..... | 55 |
| 2.11.2.3 | Analiza wrażliwości..... | 57 |
| 3 | Analiza racjonalizacyjna | 60 |
| 4 | Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych | 61 |
| 5 | Aspekty etyczne i społeczne | 63 |
| 6 | Dyskusja i ograniczenia | 65 |
| 7 | Podsumowanie i wnioski | 69 |
| 8 | Aneks..... | 72 |
| 8.1 | Aspekty etyczne..... | 72 |
| 8.2 | Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ ⁹ | 74 |
| | Spis tabel..... | 77 |
| | Spis ilustracji..... | 79 |
| | Piśmiennictwo | 80 |

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), wprowadzenia finansowania ewolokumabu (Repatha®, Amgen) w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego).

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

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Scenariusz istniejący zdefiniowano jako brak stosowania ewolokumabu w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną heterozygotyczną. Przyjęto, że wszyscy chorzy są leczeni statynami i ezetymibem, a dodatkowo niewielka część chorych niezdolnych do kontrolowania poziomu LDL-C pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w połączeniu z ezetymibem (zgodnie z danymi NFZ) poddawana jest zabiegowi LDL-aferezy. LDL-afereza stanowi dodatkowy krok terapeutyczny, który można zaoferować chorym niezdolnym do kontrolowania poziomu LDL-C pomimo terapii farmakologicznej.

W scenariuszu nowym przyjęto wprowadzenie finansowania ewolokumabu w populacji dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyłącznie kosztów nabycia ewolokumabu, kosztów podania i monitorowania leczenia ewolokumabem oraz kosztów i częstości wykonywania LDL-aferezy. Założono, że pozostałe koszty, w tym związane ze stosowaniem statyn i ezetymibu nie różnicują scenariusza istniejącego i nowego, a tym samym nie będą wpływać na budżet płatnika.

Ze względu na wnioskowane finansowanie ewolokumabu w ramach programu lekowego (poziom odpłatności: bezpłatny) oraz brak dopłaty pacjenta do zabiegów LDL-aferezy, analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Perspektywę wspólną uwzględniono jedynie w ramach analizy wrażliwości. Wyniki analizy z perspektywy wspólnej będą identyczne jak wyniki z perspektywy NFZ. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.

Założenia i dane dotyczące populacji docelowej

Wyjściową liczbę chorych z hipercholesterolemią rodzinną heterozygotyczną (>8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*) [REDACTED]

[REDACTED] W analizie podstawowej przyjęto stopniowy wzrost wykrywalności hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce na poziomie 43% w I roku i 71% w II roku (odpowiednio jak dla Norwegii i Holandii, zgodnie z badaniem Nordestgaard 2013).¹³ Zgodnie z polskim rejestrem chorych z hipercholesterolemią rodzinną (publikacja z 2018 r.) pomimo intensywnej terapii znacząco podwyższony poziom LDL-C (tj. >160 mg/dl, czyli > 4,1 mmol / l) pozostaje po leczeniu u 14% pacjentów.²⁰ 22,6% z chorych z LDL-C > 160 mg/dl pomimo leczenia leczonych było statynami (w wysokich dawkach) w skojarzeniu z ezetymibem.²⁰ Rozpowszechnienie ewolokumabu wśród chorych kwalifikujących się do leczenia przyjęto na [REDACTED]

[REDACTED] Po uwzględnieniu powyższych założeń liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku. [REDACTED]

[REDACTED] Niepewne parametry dotyczące odsetka chorych ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią rodzinną w Polsce oraz rozpowszechnienia ewolokumabu testowano odpowiednio w ramach scenariusza maksymalnego i minimalnego.

Liczbę chorych poddawanych LDL-aferezie w kolejnych latach analizy przyjęto na stałym poziomie odpowiadającym liczbie chorych w 2017 roku (34 chorych) wg danych NFZ. Założono proporcjonalne przejmowanie chorych leczonych LDL-aferezą przez ewolokumab.

Niepewne parametry dotyczące liczby chorych poddawanych LDL-aferezie w kolejnych latach, częstości wykonywania LDL-aferezy u 1 chorego, redukcji częstości wykonywania LDL-aferezy podczas stosowania ewolokumabu oraz odsetka chorych leczonych ewolokumabem i LDL-aferezą w scenariuszu nowym testowano w ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

Założenia i dane kosztowe

Częstość zabiegów LDL-aferezy u 1 chorego oszacowano na podstawie liczby zabiegów i liczby chorych poddanych zabiegom w latach 2009-2017 na podstawie danych NFZ (Statystyka JGP). W analizie podstawowej częstość zabiegów LDL-aferezy u 1 chorego przyjęto na poziomie częstości obserwowanej w 2017 roku - 10,65.

[REDACTED]

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

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

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

Koszt jednostkowy zabiegu LDL-aferezy, koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu oraz koszt diagnostyki w programach lekowych przyjęto zgodnie z aktualnymi Zarządzeniami Prezesa NFZ.

Z uwagi na zbliżoną lub większą skuteczność ewolokumabu w porównaniu z alirokumabem i tzw. efekt klasy, w analizie podstawowej przyjęto 75% redukcję częstości wykonywania LDL-aferezy u chorych leczonych ewolokumabem.

Wyniki analizy podstawowej ([REDACTED]):

- Liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem w kolejnych latach oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy podstawowej ([REDACTED]):

- Liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem w scenariuszu minimalnym w kolejnych latach oszacowano na [REDACTED]. [REDACTED]

[REDACTED]

Liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem w scenariuszu maksymalnym w kolejnych latach oszacowano na [REDACTED]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| Rok | I | II |
|---|------------|------------|
| Liczba chorych leczonych ewolokumabem | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Scenariusz min-max | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Przewidywane obciążenia budżetowe, mln PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Scenariusz min-max, mln PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |

Wnioski

- Wprowadzenie finansowania ewolokumabu w populacji chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego) związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi niezależnie od prezentowanego wariantu analizy. Stosowanie ewolokumabu związane jest jednak z oszczędnościami budżetowymi w odniesieniu do kosztów wykonywania zabiegów LDL-aferezy w związku z redukcją częstości zabiegów LDL-aferezy.
- Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z hipercholesterolemią rodzinną heterozygotyczną. Dostęp do terapii ewolokumabem będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym alternatywę dla aktualnie dostępnego, mniej skutecznego leczenia statynami w połączeniu z ezetymibem. Brak zapewnienia chorym odpowiedniej profilaktyki przyczynia się do wciąż zwiększającej się liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, a tym samym do dalszego obciążania budżetu Państwa.

Słowa kluczowe

analiza wpływu na system ochrony zdrowia, ewolokumab, hipercholesterolemia

Skróty i akronimy

| | |
|--------|---|
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii medycznych i Taryfikacji |
| BC | analiza podstawowa (ang. <i>base-case analysis</i>) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| DCLN | <i>Dutch Lipid Clinic Network</i> |
| EVO | ewolokumab |
| EZE | ezetymib |
| HeFH | heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna |
| LDL | lipoproteiny niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoproteins</i>) |
| LDL-C | cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein cholesterol) |
| MAX | scenariusz maksymalny |
| MIN | scenariusz minimalny |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| PONS | <i>Polish-Norwegian Study</i> |



1 Cel pracy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), w prowadzenia finansowania ewolokumabu (Repatha®, Amgen; EVO) jako terapii dodanej do leczenia statynami i ezetymibem w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (ang. *heterozygous familial hypercholesterolemia*, HeFH; >8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*, DLCN), u których, pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego).

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

Tab. 1. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

| Kryterium | Charakterystyka |
|-------------|--|
| Populacja | <p>Dorośli pacjenci (wiek 18 lat i powyżej) z pewną diagnozą heFH (tj. > 8 punktów w skali DLCN), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy.</p> <p>Kwalifikacja do zabiegów LDL-aferezy: LDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) pomimo stosowania diety i:</p> <ul style="list-style-type: none"> intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach tj.: atorwastatyna 80mg lub rosuwastatyna 40mg, a następnie atorwastatyną 40-80mg lub rosuwastatyną 20-40mg w skojarzeniu z ezetymibem 10mg; stosowanego łącznie przez 6 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem 10mg; stosowanego przez łącznie 6 miesięcy, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc, lub spełnienie w/w kryteriów w chwili rozpoczęcia leczenia LDL-aferezą (dotyczy pacjentów już leczonych). |
| Interwencja | ewolokumab (Repatha®, Amgen) jako leczenie dodane do terapii skojarzonej z wykorzystaniem statyn i ezetymibu |
| Komparator | <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja dotychczasowej terapii statynami i ezetymibem LDL-afereza (komparator dodatkowy) |
| Perspektywa | <ul style="list-style-type: none"> płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia wspólna (płatnika publicznego i chorego) |

| Kryterium | Charakterystyka |
|-----------------------|---|
| Horyzont czasowy | 2 lata |
| Scenariusz istniejący | brak finansowania ewolokumabu |
| Scenariusz nowy | finansowanie ewolokumabu w ramach programu lekowego |
| Wyniki | <ul style="list-style-type: none">• analiza wpływu na budżet<ul style="list-style-type: none">○ bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją ewolokumabu;• wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych;• aspekty etyczne i społeczne. |

2 Analiza wpływu na budżet

2.1 Wstęp

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego:

- ewolokumab jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety:
 - w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane;
- ewolokumab jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej;
- ewolokumab jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:
 - w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny lub bez innych terapii obniżających poziom lipidów lub,
 - samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.¹

Według zebranych wytycznych (patrz rozdz. 2.11 w *Analizie problemu decyzyjnego*²) zalecane jest użycie statyn w wysokich dawkach jako pierwszego rzutu farmakoterapii u pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) wraz ze zmianą stylu życia i odpowiednią dietą. Terapia statynami jest dobrze tolerowana przez większość chorych i stanowi zdecydowanie najczęściej wybieraną opcję terapeutyczną w leczeniu hipercholesterolemii w Polsce.

W przypadku braku skuteczności leczenia statynami lub stwierdzenia nietolerancji chorego na tę grupę leków, jako terapię alternatywną zaleca się przede wszystkim stosowanie ezetymibu w leczeniu skojarzonym ze statynami (w przypadku nietolerancji statyn możliwe jest niekiedy stosowanie niskich dawek statyn) lub w monoterapii. Leki wiążące kwasy żółciowe, tj. cholestyramina, kolestypol i kolesewelam nie są obecnie refundowane w Polsce. Vasosan P (Colestyraminum) uzyskał jedynie zgodę Prezesa

Agencji Oceny Technologii medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta.³

Ezetymib (również w preparatach łączonych ezetymibu i atorwastatyny) jest refundowany w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią z LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymującym się pomimo terapii statynami w przypadkach:

- stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej),
- stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej,
- hipercholesterolemii rodzinnej.⁴

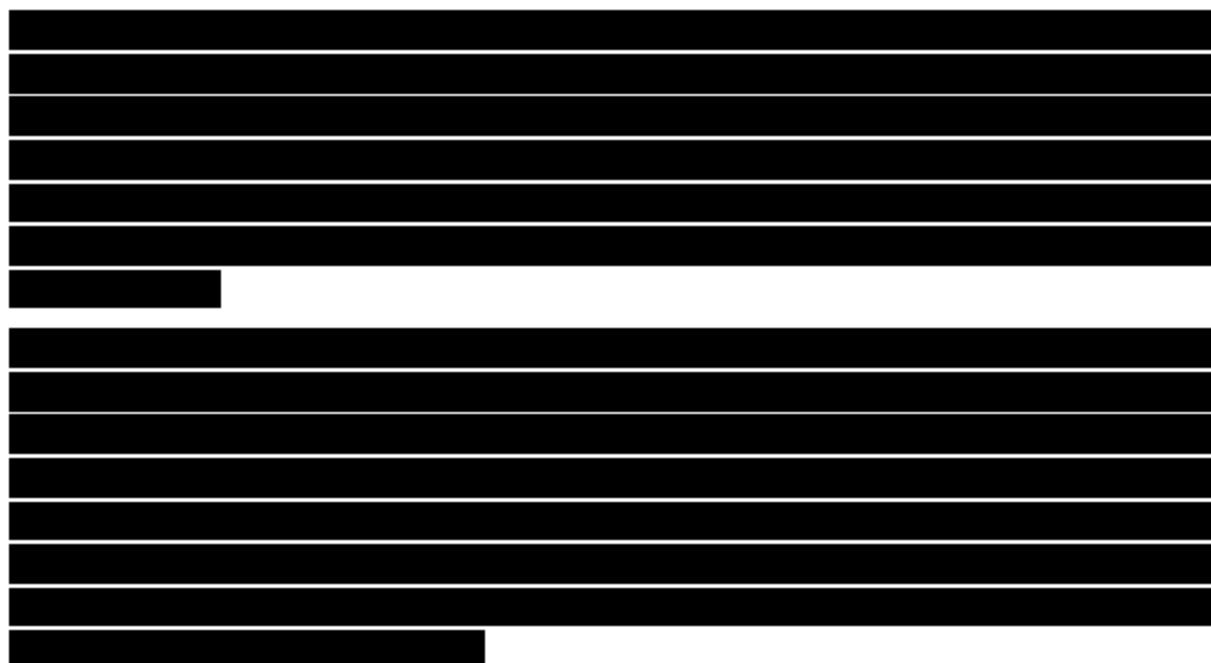
W leczeniu zaburzeń lipidowych (a dokładniej w: ciężkiej hipertriglicydemii oraz mieszanej hiperlipidemii przy nietolerancji statyn lub przeciwwskazaniu do ich stosowania) refundowane są również fibraty (agoniści receptorów α aktywowanych proliferatorami peroksysomów; ciprofibrat i fenofibrat).⁴ Cechują się one dużą skutecznością w obniżaniu stężeń trójglicerydów poposiłkowych i na czczo. Działanie fibratów podwyższające cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein cholesterol*; HDL-C) jest niewielkie. Mogą one również zmniejszać stężenie LDL-C, lecz w zakresie znacznie mniejszym niż np. ezetymib. W związku z tym fibraty nie stanowią komparatora dla ewolokumabu w zakresie leczenia hipercholesterolemii.

U pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, u których intensywne leczenie statynami i ezetymibem nie jest wystarczające można stosować LDL-aferezę finansowaną ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego. LDL-afereza jest mechaniczną metodą usuwania cząstek LDL z surowicy. Stosowanie tego zabiegu jest ograniczone poprzez jego niewielką dostępność (aktualnie zabiegi wykonywane są w trzech ośrodkach w Polsce⁵), wysokie koszty oraz duże obciążenie pacjenta.

Aktualnie w Polsce nie ma skutecznych opcji intensyfikacji leczenia pacjentów z HeFH i otrzymujących statyny w wysokich dawkach w połączeniu z ezetymibem, u których stężenie LDL-C utrzymuje się na wysokim poziomie. Głównym komparatorem dla ewolokumabu w praktyce klinicznej jest więc **kontynuacja dotychczasowego leczenia statynami i ezetymibem** (w porównaniu z ewolokumabem w połączeniu z jednoczesną kontynuacją leczenia statynami i ezetymibem). Alternatywę dla ewolokumabu w analizowanym wskazaniu stanowi również **LDL-afereza**, jednak ze względu na znikomy dostęp do tej terapii (zgodnie z danymi NFZ w 2017 r. LDL-aferezę stosowano u 34 pacjentów)⁵ przyjęto, że LDL-afereza będzie stanowiła jedynie komparator dodatkowy dla ewolokumabu (LDL-afereza jest stosowana zupełnie wyjątkowo u niewielkiego odsetka pacjentów⁵).

Pomimo pozytywnej rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dla innego inhibitora PCSK9 – alirokumabu (Praluent®),^{6,7,8} ze względu na brak decyzji refundacyjnej i umieszczenia leku w wykazie leków refundowanych, a tym samym istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów, lek nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w Polsce – oceniana interwencja nie będzie go zastępować. W związku z powyższym, alirokumab nie stanowi komparatora dla ewolokumabu.

Ewolokumab (Repatha®, Amgen) nie jest aktualnie refundowany w Polsce.⁴ Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania ewolokumabu (Repatha®, Amgen) jako terapii dodanej do leczenia statynami i ezetymibem w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej HeFH (>8 punktów w skali DLCN), u których, pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego)



2.2 Populacja

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:⁹

- 1) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,
- 2) docelowej, wskazanej we wniosku,
- 3) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

oraz

- 4) w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji.

2.2.1 Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (>8 punktów w skali DLCN), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniający kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego).

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.¹ Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania ewolokumabu, co może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Podwyższone stężenie cholesterolu LDL-C, stanowiącego ok. 60-70% cholesterolu zawartego w osoczu, jest istotnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Uważa się, że podniesione stężenie LDL-C jest głównym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Dane naukowe oparte na badaniach randomizowanych potwierdzają, że poprzez zmianę stylu życia i farmakoterapię można obniżyć stężenie LDL-C we krwi i tym samym zmniejszyć ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.^{10,11,12}

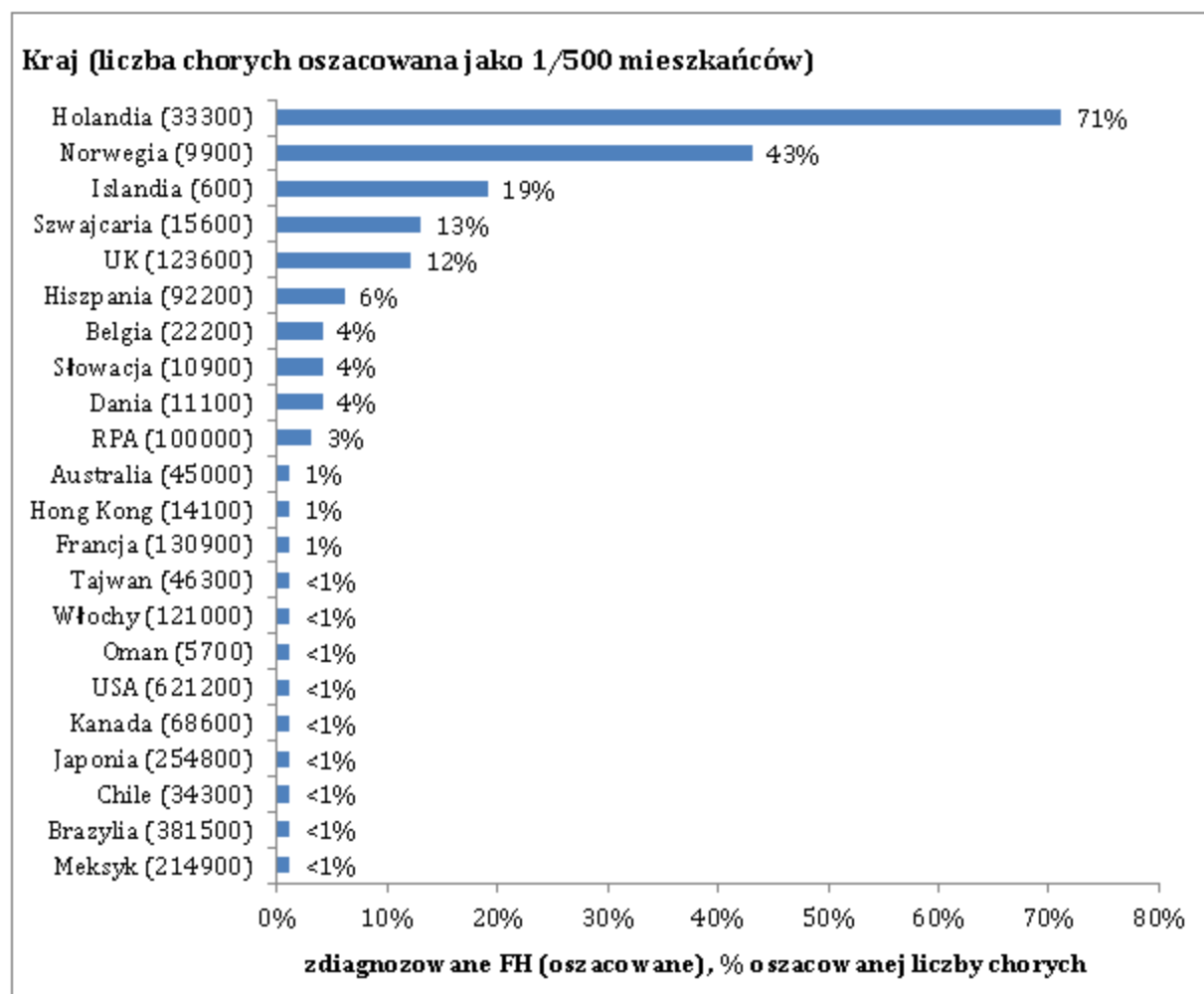
Ponieważ utrzymywanie stężenia LDL-C w osoczu <100 mg/dl w ciągu życia związane jest z bardzo niskim ryzykiem występowania choroby niedokrwiennej serca, może być on określony jako prawidłowy. Nawet jeśli stężenie LDL-C w osoczu jest bliskie prawidłowego (100-129 mg/dl), wiąże się to z podwyższonym ryzykiem miażdżycy. Przy średnio wysokim stężeniu LDL-C (130-159 mg/dl) tworzenie się blaszek miażdżycowych przebiega w znacznym tempie, a przy stężeniu wysokim (160-189 mg/dl) i bardzo wysokim (≥190 mg/dl) proces ten znacząco przyśpiesza.¹¹



Należy pamiętać, że niewielka część chorych z hipercholesterolemią rodzinną jest zdiagnozowana. Założono, że w kolejnych latach analizy liczba pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną będzie taka sama, zmianie ulegać będzie natomiast stopień wykrywalności.

Na poniższym wykresie przedstawiono wykrywalność hipercholesterolemii rodzinnej w poszczególnych państwach na podstawie badania Nordestgaard 2013, które stanowi aktualnie jedyne zidentyfikowane opracowanie dotyczące wykrywalności hipercholesterolemii rodzinnej.¹³ W badaniu oszacowano liczby chorych ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią rodzinną w różnych krajach/rejonach świata jako odsetek chorych przewidywanych w oparciu o częstość występowania hipercholesterolemii rodzinnej na poziomie 1/500 w populacji ogólnej. Zgodnie z wynikami badania wykrywalność jest najwyższa w Holandii (71%), lecz w wielu krajach, również europejskich, nie przekracza 1%. Wysoka rozpoznawalność hipercholesterolemii rodzinnej w Holandii może być spowodowana prowadzeniem narodowego programu skierowanego do osób z hipercholesterolemią rodzinną.¹⁴

Ryc. 1. Wykrywalność hipercholesterolemii na świecie (odsetek osób z rozpoznaniem wśród szacowanej liczby chorych).¹³



W analizie założono, że poziom zdiagnozowania hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce był zbliżony do słowackiego (patrz powyższy wykres), ze względu na podobną sytuację demograficzną i zdrowotną w obu krajach, i wynosił 4%. Przyjęto jednak, że z uwagi na

większą świadomość oraz pojawienie się nowych rekomendacji dotyczących interwencji stosowanych w hipercholesterolemii rodzinnej^{7,8,15,16,17,18,19} wykrywalność choroby wzrasta. Co więcej, przy wysokich stężeniach LDL-C spodziewana jest naturalna tendencja do wyższej wykrywalności choroby. W analizie podstawowej przyjęto stopniowy wzrost wykrywalności hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce na poziomie **43% w I roku i 71% w II roku** (odpowiednio jak dla Norwegii i Holandii, zgodnie z badaniem Nordestgaard 2013).¹³ Niepewne parametry dotyczące odsetka chorych ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią rodzinną w Polsce testowano w ramach scenariusza maksymalnego (w I roku przyjęto wartość jak dla Norwegii, zgodnie z badaniem Nordestgaard 2013¹³, tj. 71% a w drugim założono 100% wykrywalność w związku z przeprowadzaniem badań w ramach kwalifikacji do programu lekowego).

W analizie podstawowej liczbę chorych ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią rodzinną w Polsce oszacowano na [REDACTED]

Zgodnie z polskim rejestrem chorych z hipercholesterolemią rodzinną (publikacja z 2018 r.) pomimo intensywnej terapii znacząco podwyższony poziom LDL-C (tj. >160 mg/dl, czyli > 4,1 mmol / l) pozostaje po leczeniu u **14%** pacjentów (31 z 222 analizowanych w badaniu).²⁰ Ponadto u **22,6%** chorych poddawanych terapii maksymalnymi dawkami statyn i EZE pomimo stosowanego leczenia poziom LDL-C utrzymywał się na poziomie powyżej 160 mg/dl (7 z 31 chorych).²⁰ Odsetki te uwzględniono w szacowaniu populacji docelowej.

Na podstawie powyższych danych wielkość populacji docelowej oszacowano na [REDACTED]
[REDACTED] - patrz tabela poniżej.

Tab. 2. Populacja docelowa.

| Rok | I rok | II rok | Źródło danych |
|---|---------------|----------------|---|
| Liczba chorych z HF | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Odsetek chorych ze zdiagnozowaną HeFH | 43% (71%)* | 71% (100%)* | Analiza podstawowa: w I roku: : Nordestgaardn 2013 - jak dla Norwegii; w II roku: Nordestgaardn 2013 - jak dla Holandii (scenariusz maksymalny: w I roku: : Nordestgaardn 2013 - jak dla Holandii; w II roku: 100% - założenie) |
| Liczba chorych ze zdiagnozowaną HeFH | [REDACTED] | [REDACTED] | analiza podstawowa |
| Odsetek chorych z LD L>160 mg/dl pomimo intensywnej terapii | 14% | 14% | Rejestr Kłosiewicz-Latoszek 2018 ²⁰ |
| Liczba chorych z LD L>160 mg/dl | [REDACTED] | [REDACTED] | analiza podstawowa |

| Rok | I rok | II rok | Źródło danych |
|--|-------|--------|---|
| pomimo intensywnej terapii | | | |
| Odsetek chorych poddawanych terapii maksymalnymi dawkami statyn i EZE (z LDL > 160 mg/dl) | 22,6% | 22,6% | Rejestr Kłosiewicz-Latoszek 2018 ²⁰ |
| Liczba chorych poddawanych terapii maksymalnymi dawkami statyn i EZE (z LDL > 160 mg/dl) – POTENCJAŁ RYNKU | | | analiza podstawowa (scenariusz maksymalny) |

EZE – ezetymib.

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

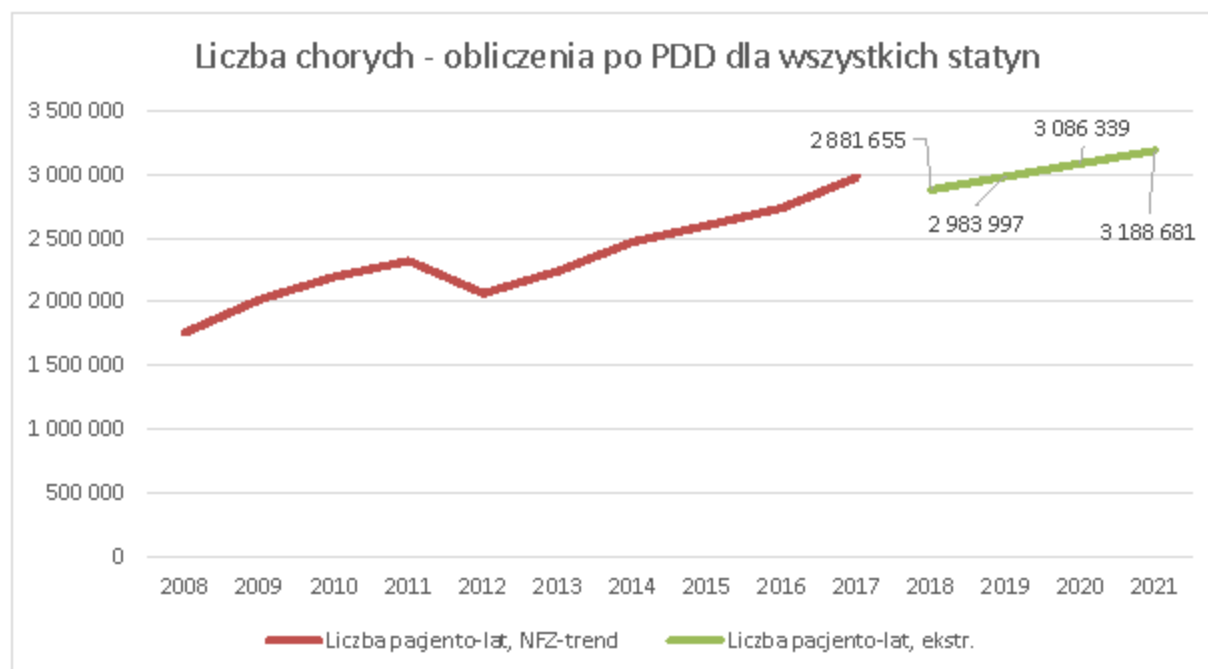
Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego:

- Ewolokumab jest wskazany do stosowania u dorosłych z **pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią** jako uzupełnienie diety:
 - w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.
- Ewolokumab jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z **homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej**.
- Ewolokumab jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z **rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego** (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:
 - w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny lub bez innych terapii obniżających poziom lipidów lub,
 - samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.¹

Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano na podstawie liczebności populacji chorych nieskutecznie leczonych statynami oraz liczebności populacji chorych z nietolerancją statyn i nieleczonych statynami.

Liczbę chorych leczonych statynami (niezależnie od dawkowania) oszacowano na podstawie danych sprzedażowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z lat 2008-2017,²¹ przy założeniu stosowania jednej tabletki dziennie (PDD, ang. *prescribed daily dose*). Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano na podstawie ekstrapolacji liniowej (patrz poniższy rysunek).

Ryc. 2. Liczba chorych leczonych statynami (niezależnie od dawkowania) w kolejnych latach.



Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*) z 2016 roku u osób z umiarkowanym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym za nieprawidłowe uznaje się stężenia LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l (115 mg/dl).^{22,23}

Przyjęto, że do terapii ewolokumabem mogą kwalifikować się chorzy leczeni statynami ze stężeniem LDL ≥ 115 mg/dl oraz chorzy z nietolerancją statyn (nieleczeni statynami).

Odsetek chorych z LDL ≥ 115 mg/dl wśród chorych leczonych oszacowano na podstawie wyników badania *POLish-NORwegian Study* (PONS) przeprowadzonego w 2011 roku w Kielcach i w powiecie kieleckim (pierwsza faza badania).²⁴ Celem badania PONS było przeprowadzenie obszernych kwestionariuszy w badanej populacji (N=13 172) na temat ważnych czynników zdrowia i dobrego samopoczucia. Intencją była obserwacja badanej populacji pod względem pojawienia się ważnych rezultatów zdrowotnych, takich jak zachorowalność i umieralność na nowotwory, choroby układu sercowo-naczyniowego, i innych głównych przyczyn zachorowalności i umieralności. Do badania zaproszone zostały osoby w wieku między 45 a 64 rokiem życia (uczestnik badania w momencie włączenia do badania ma ukończone 45 lat, ale nieprzekroczony 65. rok życia). Wyniki

badania stanowią najbardziej wiarygodne dane dostępne dla Polski ze względu na publicznie dostępną dużą bazę danych indywidualnych (N=13 172). Ograniczenie populacji stanowi konserwatywne założenie analizy, gdyż w populacji chorych starszych częściej obserwuje się zdarzenia sercowo-naczyniowe.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Hipotetyczną maksymalną liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano na [Redacted] chorych odpowiednio w latach 2018, 2019 i 2020.

Tab. 3. Liczebność populacji obejmującej w wszystkich pacjentów, u których ewolokumab może być zastosowany.

| Wskazanie | 2018 | 2019 | 2020 | Źródło |
|--|------------|------------|------------|---|
| Liczba chorych nieskutecznie leczonych statynami | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | Dane sprzedażowe NFZ, ⁵ badanie PONS 2011 r. ²⁴ |
| Liczba chorych z nietolerancją statyn i nieleczonych statynami | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | <i>Statin intolerance survey</i> ²⁵ |
| Łącznie | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | suma |

2.2.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Ewolokumab (Repatha®, Amgen) nie jest aktualnie refundowany w Polsce.⁴

[Redacted text block]

Tab. 4. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

| Wskazanie | Liczebność | Źródło |
|----------------------|------------|--------------|
| Hipercholesterolemia | | Wnioskodawca |

2.2.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji

Na podstawie oszacowań w rozdz. 2.2.1 wielkość populacji docelowej wskazanej we wniosku oszacowano na [REDACTED] chorych w I roku i [REDACTED] chorych w II roku analizy - patrz tabela poniżej.

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

W ramach scenariusz minimalnego rozpowszechnienie ewolokumabu wśród chorych kwalifikujących się do leczenia przyjęto na **23,0%** w I roku oraz **42,5%** w II roku zgodnie z Analizą Weryfikacyjną dla alirokumabu na podstawie historycznego rozpowszechnienia następujących leków po wprowadzeniu ich refundacji:

- ezetimibu finansowanego w ramach wykazu otwartego m.in. w populacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną (prewencja wtórna lub hipercholesterolemia rodzinna, 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*).⁶

Po uwzględnieniu powyższych założeń liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem w analizie podstawowej oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED] W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji.

Tab. 5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji.

| Rok | I rok | II rok | Źródło danych |
|------------------------------|----------------------|----------------------|---|
| Populacja docelowa | ████████ | ████████ | analiza podstawowa (scenariusz maksymalny - patrz rozdz. 2.2.1) |
| Rozpowszechnienie EVO | ████████ (23,0%)* | ████████ (42,5%)* | dane Wnioskodawcy na podstawie doświadczeń rynkowych (AWA Praluent 2017 ⁶)* |
| Liczba chorych leczonych EVO | ████████ | ████████ | analiza podstawowa (scenariusz minimalny - scenariusz maksymalny**) |

* analiza podstawowa (scenariusz minimalny); ** opis zmienionych parametrów w scenariuszu maksymalnym patrz rozdz. 2.2.1 (Tab. 2).

2.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 6. Populacja – podsumowanie oszacowań.

| Rok | I rok | II rok | Rozdział |
|--|----------|----------|----------|
| Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana | ████████ | ████████ | 2.2.2 |
| Populacja docelowa, wskazana we wniosku - BC (MAX) | ████████ | ████████ | 2.2.1 |
| Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | ████ | | 2.2.3 |
| Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji - BC (MIN-MAX) | ████████ | ████████ | 2.2.4 |

BC - analiza podstawowa; MIN - scenariusz minimalny; MAX - scenariusz maksymalny.

2.3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Ewolokumab (Repatha®, Amgen) nie jest aktualnie refundowany w Polsce.⁴

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

Ograniczenie populacji względem wskazania rejestracyjnego, w tym szczegółowe kryteria refundacyjne, wynika z ograniczeń ekonomicznych i potrzeby wyboru populacji, która obecnie najbardziej potrzebuje leczenia. Zgodnie z Opinią Rady przejrzystości nr

114/2017 w sprawie skuteczności LDL-aferezy (LA), stosowanej w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej wyniki najnowszych badań klinicznych sugerują, że wprowadzone do użytku klinicznego nowe leki hipolipemizujące (inhibitory PCSK9) mogą ograniczać częstość wykonywania zabiegów LDL-aferezy, „a nawet prowadzić do odstąpienia od zabiegów (u części chorych). (...) Dla ograniczonej grupy chorych kwalifikowanych do leczenia LDL-aferezą uzasadnione wydaje się sformułowanie programu obejmującego stosowanie w terapii także inhibitorów PCSK9, po starannym określeniu populacji uczestników programu terapeutycznego oraz rozważeniu wpływu nowego typu interwencji na budżet płatnika publicznego”.¹⁸

Ewolokumab nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej.

- 1. Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do ewolokumabu** — brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.²⁶
- 2. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do ewolokumabu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków** — brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.²⁶

Ewolokumab jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.²⁶

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie ewolokumabu w połączeniu z dotychczasowym leczeniem statynami i ezetymibem daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do placebo dodanego do dotychczasowego leczenia statynami i ezetymibem — spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.^{26,27}

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy

do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.²⁶

W związku z powyższym, ewolokumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”²⁶

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13.3 ustawy refundacyjnej. Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej stosowanie ewolokumabu powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu LDL-C (%) względem wartości początkowych w porównaniu do placebo [redacted]

[redacted] WMD=-52,7% [95% CI: -63,8; -41,7], p <0,0001. Ponadto skuteczności ewolokumabu w badaniu FOURIER³⁸ obejmująca twarde punkty końcowe (chorzy z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego i stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l); N = 27 564; mediana okresu obserwacji: 2,2 lata) wykazała, że stosowanie ewolokumabu związane było z mniejszą częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym głównych złożonych punktów końcowych - pierwszorzędowego: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub rewaskularyzacja wieńcowa oraz drugorzędowego punktu końcowego: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar), a także niektórych pojedynczych zdarzeń niepożądanych (tj. udar, rewaskularyzacja wieńcowa) w porównaniu z placebo — patrz Analiza kliniczna.²⁷

[redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.4 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą

przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajęcia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją.⁹

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.²⁸

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji ([REDACTED] [REDACTED]). Uznano, że przyjęty horyzont czasowy będzie wystarczający do ustalenia równowagi na rynku.

2.5 Perspektywa

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA)* Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz – w przypadku współpłacenia – z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów. Dodatkowo w przypadku współpłacenia zalecane jest przedstawienie kosztów ponoszonych przez pacjenta, ich wartości średnich, a w uzasadnionych przypadkach także zakres. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.²⁸

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wpływu na budżet jest przeprowadzana z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.⁹

Ze względu na wnioskowane finansowanie ewolokumabu w ramach programu lekowego (poziom odpłatności: bezpłatny) oraz brak dopłaty pacjenta zabiegów LDL-aferezy, analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Perspektywę wspólną uwzględniono jedynie w ramach analizy wrażliwości. Wyniki analizy z perspektywy wspólnej będą identyczne jak wyniki z perspektywy NFZ.

2.6 Scenariusze

Scenariusz istniejący zdefiniowano jako brak stosowania ewolokumabu w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną heterozygotyczną. Przyjęto, że wszyscy chorzy

są leczeni statynami i ezetymibem, a dodatkowo niewielka część chorych niezdolnych do kontrolowania poziomu LDL-C pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w połączeniu z ezetymibem (zgodnie z danymi NFZ) poddawana jest zabiegowi LDL-aferezy. LDL-afereza stanowi dodatkowy krok terapeutyczny, który można zaoferować chorym niezdolnym do kontrolowania poziomu LDL-C pomimo terapii farmakologicznej.

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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.

W **scenariuszu nowym** przyjęto wprowadzenie finansowania ewolokumabu w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego).

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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.

Roczne liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją oraz przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przedstawiono w poniższej tabeli (szczegółowe oszacowanie liczebności populacji przedstawiono w rozdz. 2.2.1 i 2.2.4).

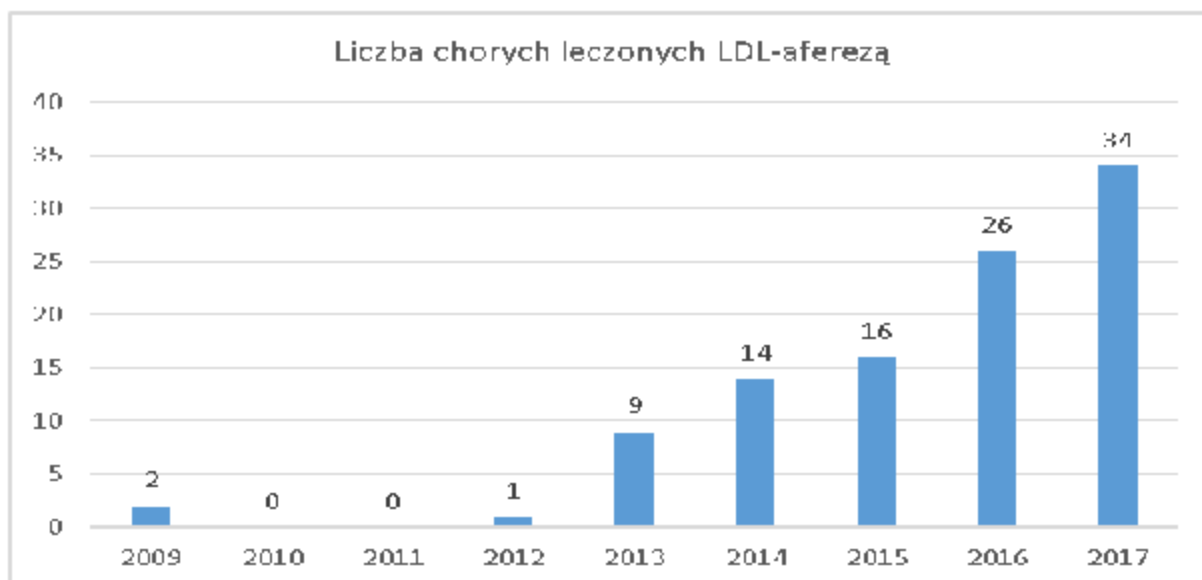
Tab. 9. Roczne liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana.

| Roczne liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana | I rok | II rok |
|---|------------|------------|
| Przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją | 0 | 0 |
| Przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją – BC (MIN-MAX) | ██████████ | ██████████ |

* analiza podstawowa (scenariusz minimalny – scenariusz maksymalny) - patrz rozdz. 2.2.1 i 2.2.4.

Liczbę chorych leczonych LDL-aferezą w kolejnych latach oszacowano na podstawie danych NFZ z lat 2009-2017 (patrz poniższy rysunek).⁵

Ryc. 3. Liczba chorych leczonych LDL-aferezą w kolejnych latach – dane NFZ.⁵



Liczbę chorych poddawanych LDL-aferezie w kolejnych latach analizy przyjęto na stałym poziomie odpowiadającym liczbie chorych w 2017 roku. W analizie wrażliwości przyjęto liniowy wzrost liczby chorych poddawanych LDL-aferezie (patrz poniższa tabela).

Tab. 10. Liczba chorych poddawanych LDL-aferezie w kolejnych latach analizy.

| Rok | I rok | II rok |
|---|-------|--------|
| Liczba chorych poddawanych LDL-aferezie – analiza podstawowa | 34 | 34 |
| Liczba chorych poddawanych LDL-aferezie – analiza wrażliwości | 36 | 41 |

W analizie podstawowej założono proporcjonalne przejmowanie chorych leczonych LDL-aferezą przez ewolokumab, natomiast w analizie wrażliwości przyjęto, że ewolokumab otrzymają wszyscy chorzy poddawani LDL-aferezie.

Liczby chorych leczonych ewolokumabem w ramach scenariusza nowego oszacowano na **36** odpowiednio w I i II roku, spośród których odpowiednio **34** chorych będzie poddawanych LDL-aferezie razem z leczeniem ewolokumabem.

Oszacowania rocznych liczebności chorych uwzględnionych w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 11. Liczebność populacji chorych uwzględnionych w analizie.*

| Rok | I rok | II rok | Źródło danych |
|---|--------------|--------------|---|
| POTENCJAŁ RYNKU – BC (MAX) | | | patrz rozdz. 2.2.1 |
| - w tym chorzy leczeni LDL-aferezą | 34 | 34 | Statystyka JGP ⁵ |
| Rozpowszechnienie EVO – BC (MIN) | (23,0%)* | (42,5%)* | dane Wnioskodawcy na podstawie doświadczeń rynkowych (AWA Praluent 2017 ⁶ – patrz rozdz. 2.2.4)* |
| Liczba chorych leczonych EVO – BC (MIN-MAX) | | | analiza podstawowa (scenariusz minimalny-scenariusz maksymalny) |
| - w tym chorzy leczeni LDL-aferezą | | | analiza podstawowa (scenariusz minimalny-scenariusz maksymalny) |
| - pozostali chorzy | | | |
| Liczba chorych leczonych LDL-aferezą bez EVO | | | analiza podstawowa (scenariusz minimalny-scenariusz maksymalny) |

2.7 Parametry kosztowe

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyłącznie kosztów nabycia ewolokumabu, kosztów podania i monitorowania leczenia ewolokumabem oraz kosztów i częstości wykonywania LDL-aferezy.

Założono, że pozostałe koszty, w tym związane ze stosowaniem statyn i ezetymibu nie różnicują scenariusza istniejącego i nowego, a tym samym nie będą wpływać na budżet płatnika.

2.7.1 Scenariusz istniejący – koszty jednostkowe

2.7.1.1 Koszt jednostkowy LDL-aferezy

Koszt średni zabiegu aferezy oszacowano w oparciu o koszty jednostkowe hospitalizacji związanej z LDL-aferezą (wg katalogu produktów odrębnych) i LDL-aferezy (wg katalogu produktów do sumowania) określone na podstawie załączników 2 i 3 do Zarządzenia Nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 sierpnia 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne, ważne udziałem hospitalizacji związanej z LDL-aferezą i LDL-aferezy na podstawie danych NFZ (Statystyka JGP – dane za lata 2016 i 2017*) - patrz poniższa tabela.^{29,5}

Tab. 12. Koszt jednostkowy LDL-aferezy.

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

2.7.1.2 Częstość wykonywania LDL-aferezy

Częstość zabiegów LDL-aferezy u 1 chorego oszacowano na 10,65 na rok na podstawie liczby zabiegów i liczby chorych poddanych zabiegom w latach 2009-2017 na podstawie danych NFZ (Statystyka JGP katalog świadczeń odrębnych [katalog 1b]: hospitalizacja związana z LDL-aferezą oraz od 2016 r. również produkty do sumowania [katalog 1c]: LDL-afereza).⁵ Częstość zabiegów LDL-aferezy u 1 chorego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 13. Częstość zabiegów LDL-aferezy u 1 chorego w kolejnych latach.⁵

| Rok | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|---------------------------------------|------|------|------|-------|------|-------|-------|------|-------|
| Liczba zabiegów LDL-aferezy/1 chorego | 6,50 | - | - | 36,00 | 8,67 | 13,14 | 17,81 | 8,69 | 10,65 |

* Brak danych w podziale na obydwie rozpatrywane kategorie we wcześniejszych latach.

W analizie podstawowej częstość zabiegów LDL-aferezy u 1 chorego przyjęto na poziomie częstości obserwowanej w 2017 roku – 10,65. W analizie wrażliwości częstość zabiegów LDL-aferezy u 1 chorego przyjęto na poziomie średniej częstości w latach 2009-2017, a więc 14,49.

Tab. 14. Częstość roczna z abiegów LDL-aferezy.⁵

| Rok | Analiza podstawowa | Analiza wrażliwości |
|---------------------------------------|--|---|
| Liczba zabiegów LDL-aferezy/1 chorego | 10,65 (wg najnowszych danych za 2017) ⁵ | 14,49 (średnia z dostępnych lat) ⁵ |

2.7.1.3 Koszty roczne na 1 chorego w scenariuszu istniejącym

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

Tab. 15. Koszt roczny LDL-aferezy na 1 chorego w scenariuszu istniejącym.

| Koszt 1 zabiegu LDL-aferezy | Częstość zabiegów w roku | Koszt roczny |
|--|--|-------------------|
| 5 783,22* (Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ i Statystyka JGP) ^{29,5} | Analiza podstawowa: 10,65 (na podstawie liczby zabiegów i liczby chorych stosujących LDL-aferezę w 2017 r. wg danych NFZ ⁵) | 61 574,27* |
| | Analiza wrażliwości: 14,49 (na podstawie liczby zabiegów i liczby chorych stosujących LDL-aferezę w 2017 r. wg danych NFZ ⁵) | 83 824,77* |

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

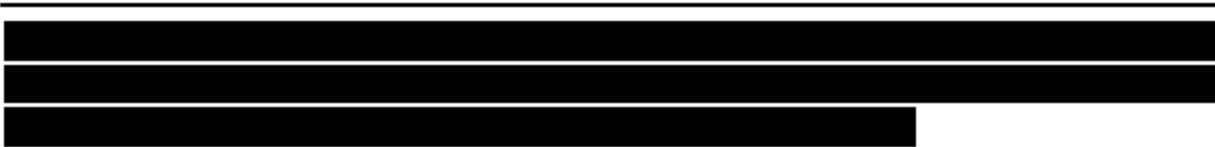
2.7.2 Scenariusz nowy

2.7.2.1 Koszty ewolokumabu

2.7.2.1.1 Koszty nabycia ewolokumabu

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

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



| Opakowanie | Urzędowa cena zbytu netto, PLN | Urzędowa cena zbytu, PLN | Cena hurtowa brutto, PLN | Wysokość limitu finansowania, PLN | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty NFZ, PLN | Wysokość dopłaty świadczono biorcy, PLN | Liczba opakow ań/rok | Roczny koszt z perspekty wy NFZ, PLN | Roczny koszt z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego), PLN |
|------------|--------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--|-----------------------|---------------------------------|--|----------------------------|--|--|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Podsumowanie kosztów rocznych nabycia ewolokumabu przedstawiono w tabeli poniżej.

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

w strz. - wstrzykiwacz; * dawkowanie 140 mg/2 tyg.; ** dane Wnioskodawcy.

2.7.2.1.2 Koszt podania ewolokumabu

Zgodnie z ChPL ewolokumab we wstrzyknięciach podskórnych przeznaczony jest do samodzielnego wstrzykiwania przez pacjenta po odpowiednim przeszkoleniu,¹ w związku z czym w analizie założono przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. Koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu oszacowano na podstawie załącznika 1 do Zarządzenia Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.³⁰

Koszt wizyty związanej z wydaniem ewolokumabu będzie wynosił **108,16 PLN**.

Zgodnie z informacją Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczącą zasad realizacji recept refundowane leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyroby medyczne wydaje się w ilości przewidzianej do maksymalnie 120-dniowego stosowania wyliczonego na podstawie podanego na receptę sposobu dawkowania.³¹

W analizie przyjęto, że na jednej wizycie lekarz wydaje receptę na 8 opakowań 140 mg 1 wstrzykiwacz lub 4 opakowania 140 mg 2 wstrzykiwacze (112 dni stosowania). Liczbę wizyt w roku przyjęto zatem na 3,26.

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

Tab. 18. Koszt jedno stko wy podania ewolokumabu.

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Wartość punktowa | Liczba wizyt w roku | Koszt z perspektywy NFZ, PLN | Koszt z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego), PLN |
|-----------------|---|------------------|---------------------|------------------------------|---|
| 5.08.07.0000004 | Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu | 108,16 | 3,26 | 108,16 | 108,16 |

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

Tabela 2. Roczny koszt podania ewolokumabu.

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

2.7.2.1.3 Koszt monitorowania leczenia

Zgodnie ze Stanowiskiem ekspertów wspartym przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w świetle obecnej wiedzy u niemal wszystkich pacjentów leczenie statyną powinno być bezterminowe i wymaga regularnego monitorowania lipidogramu oraz czynności wątroby, zwykle co 6 miesięcy i/lub po każdej zmianie dawki.³²

Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi hipercholesterolemii rodzinnej wg Międzynarodowej Fundacji FH z 2014 roku w wszyscy pacjenci stosujący statyny powinni mieć monitorowany poziom aminotransferaz wątrobowych. Poziom kinazy kreatynowej powinien być zmierzony, gdy występują objawy mięśniowo-szkieletowe. Należy monitorować stężenie glukozy u chorych na cukrzycę.³³

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

Koszt monitorowania leczenia przyjęto konserwatywnie na poziomie najniższego kosztu związanego z monitorowaniem chorych w ramach programów lekowych. Koszt diagnostyki w programach lekowych przyjęto zgodnie z załącznikiem 2 do Zarządzenia Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.³⁰

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

Tab. 19. Koszt monitorowania leczenia ewolokumabem.

| Nazwa świadczenia | Wartość punktowa | Koszt z perspektywy NFZ, PLN | Koszt z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego), PLN |
|---|------------------|------------------------------|---|
| Najtańsza diagnostyka w programach lekowych | 195,00 | 195,00 | 195,00 |

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

2.7.2.1.4 Łączne koszty roczne terapii ewolokumabem na 1 chorego w scenariuszu nowym

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

Tab. 20. Koszt roczny terapii ewolokumabem, PLN/rok.*

| | Koszt podania/wydania leku | Koszt monitorowania |
|------------|----------------------------|---------------------|
| [REDACTED] | 352,73 | 195,00 |

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

2.7.2.2 Koszty zabiegów LDL-aferezy

2.7.2.2.1 Częstość wykonywania LDL-aferezy

Po uwzględnieniu wyników opublikowanej metaanalizy sieciowej Toth 2017, w analizie przyjęto konserwatywne założenie o co najmniej porównywalnej skuteczności ewolokumabu i alirokumabu.³⁴

W badaniu ODDYSEY ESCAPE wykazano, że stosowanie alirokumabu związane jest z 75% redukcją częstości wykonywania zabiegów aferezy w porównaniu do stosowania placebo w populacji chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (w tygodniach 7-18; 50% redukcja częstości wykonywania zabiegów aferezy w tygodniach 15-18).³⁵

Z uwagi na zbliżoną lub większą skuteczność ewolokumabu w porównaniu z alirokumabem i tzw. efekt klasy, w analizie podstawowej przyjęto 75% redukcję częstości wykonywania LDL-aferezy u chorych leczonych ewolokumabem. W analizie wrażliwości przyjęto 50% redukcję częstości.

Przyjęte w analizie wartości potwierdzają wyniki randomizowanego badania klinicznego dla ewolokumabu dostępne w postaci abstraktu konferencyjnego. W badaniu 39 chorych z hipercholesterolemią randomizowano do grup ewolokumabu (N=19) i aferezy (N=20). Faza randomizowana badania trwała 4 tygodnie. W badaniu wykazano, że stosowanie ewolokumabu związane jest z 74% redukcją częstości aferezy.³⁶

2.7.2.2.2 Koszty roczne z abiegów LDL-aferezy na 1 chorego w scenariuszu nowym

W poniższej tabeli przedstawiono koszty roczne zabiegów LDL-aferezy na 1 chorego.

Tab. 21. Koszt roczny LDL-aferezy na 1 chorego w scenariuszu nowym.

| Koszt 1 zabiegu LDL aferezy | Częstość zabiegów w roku | Redukcja częstości zabiegów, % | Koszt roczny |
|---|--|--|--|
| Chorzy leczeni z abiegami LDL-aferezy i ewolokumabem | | | |
| 5 783,22* (Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ i Statystyka JGP) ^{29,5} | Analiza podstawowa: 10,65 (na podstawie liczby zabiegów i liczby chorych stosujących LDL-aferezę w 2017 r. wg danych NFZ ⁵) | 75% BC/ 50% SA (ODDYSEY ESCAPE - tyg. 7-18/15-18) ³⁵ | 15 393,57 BC/ 30 787,13 SA* |
| | Analiza wrażliwości: 14,49 (na podstawie liczby zabiegów i liczby chorych stosujących LDL-aferezę w 2017 r. wg danych NFZ ⁵) | 75% (ODDYSEY ESCAPE - tyg. 7-18) ³⁵ | 20 956,19 |
| Chorzy leczeni z abiegami LDL-aferezy bez ewolokumabu | | | |
| 5 783,22* (Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ i Statystyka JGP) ^{29,5} | Analiza podstawowa: 10,65 (na podstawie liczby zabiegów i liczby chorych stosujących LDL-aferezę w 2017 r. wg danych NFZ ⁵) | Nie dotyczy | 61 574,27* |
| | Analiza wrażliwości: 14,49 (na podstawie liczby zabiegów i liczby chorych stosujących LDL-aferezę w 2017 r. wg danych NFZ ⁵) | Nie dotyczy | 83 824,77* |

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

2.8 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie.

2.9 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia i parametry, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji liczebności populacji dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u

których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowego programu lekowego):

[REDACTED]

- W analizie założono, że poziom zdiagnozowania hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce był zbliżony do słowackiego, ze względu na podobną sytuację demograficzną i zdrowotną w obu krajach, i wynosił 4%. Przyjęto jednak, że z uwagi na większą świadomość oraz pojawienie się nowych rekomendacji dotyczących interwencji stosowanych w hipercholesterolemii rodzinnej^{7,8,15,16,17,18,19} wykrywalność choroby wzrasta. Co więcej, przy wysokich stężeniach LDL-C spodziewana jest naturalna tendencja do wyższej wykrywalności choroby. W analizie podstawowej przyjęto stopniowy wzrost wykrywalności hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce na poziomie **43% w I roku i 71% w II roku** (odpowiednio jak dla Norwegii i Holandii, zgodnie z badaniem Nordestgaard 2013).¹³ Niepewne parametry dotyczące odsetka chorych ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią rodzinną w Polsce testowano w ramach scenariusza maksymalnego (w I roku przyjęto wartość jak dla Norwegii, zgodnie z badaniem Nordestgaard 2013¹³, tj. 71% a w drugim założono 100% wykrywalność w związku z przeprowadzaniem badań w ramach kwalifikacji do programu lekowego).
- Zgodnie z polskim rejestrem chorych z hipercholesterolemią rodzinną (publikacja z 2018 r.) pomimo intensywnej terapii znacząco podwyższony poziom LDL-C (tj. >160 mg/dl, czyli > 4,1 mmol / l) pozostaje po leczeniu u **14%** pacjentów (31 z 222 analizowanych w badaniu).²⁰ U **22,6%** chorych poddawanych terapii maksymalnymi dawkami statyn i EZE pomimo stosowanego leczenia poziom LDL-C utrzymywał się na poziomie powyżej 160 mg/dl (7 z 31 chorych).²⁰

[REDACTED]

- Po uwzględnieniu powyższych założeń liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem oszacowano na [REDACTED] **odpowiednio w I i II roku.**
- [REDACTED]
- Liczbę chorych poddawanych LDL-aferezie w kolejnych latach analizy przyjęto na stałym poziomie odpowiadającym liczbie chorych w 2017 roku (34 chorych).

Założono proporcjonalne przejmowanie chorych leczonych LDL-aferezą przez ewolokumabu (patrz rozdz. 2.6).

- Niepewne parametry dotyczące liczby chorych poddawanych LDL-aferezie w kolejnych latach, częstości wykonywania LDL-aferezy u 1 chorego, redukcji częstości wykonywania LDL-aferezy podczas stosowania ewolokumabu oraz odsetka chorych leczonych ewolokumabem i LDL-aferezą w scenariuszu nowym testowano w ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości. Odsetek chorych ze zdiagnozowaną chorobą oraz rozpowszechnienia ewolokumabu wśród chorych kwalifikujących się do leczenia testowano odpowiednio w ramach scenariusza maksymalnego i minimalnego.

Założenia i parametry, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji kosztów i zużycia ewolokumabu, kosztów podania i monitorowania leczenia ewolokumabem oraz kosztów i częstości wykonywania LDL-aferezy:

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyłącznie kosztów nabycia ewolokumabu, kosztów podania i monitorowania leczenia ewolokumabem oraz kosztów i częstości wykonywania LDL-aferezy.
- Założono, że pozostałe koszty, w tym związane ze stosowaniem statyn i ezetymibu nie różnicują scenariusza istniejącego i nowego, a tym samym nie będą wpływać na budżet płatnika.
- Koszt średni zabiegu aferezy oszacowano w oparciu o koszty jednostkowe hospitalizacji związanej z LDL-aferezą (wg katalogu produktów odrębnych) i LDL-aferezy (wg katalogu produktów do sumowania) określone na podstawie załączników 2 i 3 do Zarządzenia Nr 87/2018/DSOZ Prezesa NFZ, ważone udziałem hospitalizacji związanej z LDL-aferezą i LDL-aferezy na podstawie danych NFZ (Statystyka JGP Koszt jednostkowy LDL-aferezy przyjęto na 5 783,22 PLN).
- Częstość zabiegów LDL-aferezy na rok u 1 chorego oszacowano na podstawie liczby zabiegów i liczby chorych poddanych zabiegom LDL-aferezy w latach 2009-2017 na podstawie danych NFZ (Statystyka JGP). W analizie podstawowej częstość zabiegów LDL-aferezy u 1 chorego przyjęto na poziomie częstości obserwowanej w 2017 roku - 10,65.

[Redacted content]

- Liczbę stosowanych w ciągu roku opakowań ewolokumabu określono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W analizie przyjęto podawanie 140 mg ewolokumabu raz na 2 tygodnie.
- W analizie założono przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. Koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu oszacowano na podstawie załącznika 1 do Zarządzenia Nr 98/2018/DGL Prezesa NFZ. Koszt wizyty związanej z wydaniem ewolokumabu będzie wynosił 108,16 PLN. Przyjęto, że na jednej wizycie lekarz wydaje receptę na 8 opakowań 140 mg 1 wstrzykiwacz lub 4 opakowania 140 mg 2 wstrzykiwacze (112 dni stosowania). Liczbę wizyt w roku przyjęto zatem na 3,26. Roczny koszt wizyt związanych z wydaniem ewolokumabu u 1 chorego będzie wynosił 352,73 PLN.
- Założono, że stosowanie ewolokumabu nie będzie wymagało dodatkowego monitorowania, z uwagi na szczegółowe monitorowanie chorych leczonych statynami. Koszt monitorowania leczenia przyjęto konserwatywnie na poziomie najniższego kosztu związanego z monitorowaniem chorych w ramach programów lekowych. Koszt diagnostyki w programach lekowych przyjęto zgodnie z załącznikiem 2 do Zarządzenia Nr 98/2018/DGL Prezesa NFZ. Roczny koszt monitorowania leczenia ewolokumabem będzie wynosił 195,00 PLN.
- Z uwagi na zbliżoną lub większą skuteczność ewolokumabu w porównaniu z alirokumabem i tzw. efekt klasy, w analizie podstawowej przyjęto 75% redukcję częstości wykonywania LDL-aferezy u chorych leczonych ewolokumabem.

Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 22. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.

| Parametr | Wartość | Źródło danych |
|--|--|--|
| Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku* | | |
| Chorzy kwalifikujący się do leczenia ewolokumabem | ██████ w I i II roku* | Patrz rozdz. 2.2.1 |
| Liczba chorych poddawanych LDL-aferezie | | |
| Liczba chorych poddawanych LDL-aferezie | 34 i 34 w I i II roku (36 i 41 w analizie wrażliwości) | Dane NFZ z lat 2009-2017 (Statystyka JGP) |
| Koszt LDL-aferezy | | |
| Hospitalizacja związana z LDL-aferezą i LDL-afereza – średnia ważona | 5 783,22 PLN | Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ Prezesa NFZ i Statystyka JGP |
| Częstość wykonywania LDL-aferezy | | |
| Liczba zabiegów LDL-aferezy/1 chorego | 10,65 (14,49 w analizie wrażliwości) | Dane NFZ z lat 2009-2017 (Statystyka JGP) |

| Parametr | Wartość | Źródło danych |
|---|----------------------------------|--|
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | [Redacted] | Dane Wnioskodawcy |
| [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | [Redacted] | Dane Wnioskodawcy |
| [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | [Redacted] | |
| [Redacted] | [Redacted] | |
| Liczba opakowań ewolokumabu/rok | | |
| Repatha, 140 mg 1 wstrzykiwacz, cena detaliczna | 26,09 | ChPL |
| Repatha, 140 mg 2 wstrzykiwacze, cena detaliczna | 13,04 | |
| Roczny koszt podania ewolokumabu | | |
| Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu | 352,73 PLN | Zarządzenie Nr 3/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 17 stycznia 2018 r. |
| Koszt monitorowania leczenia ewolokumabem | | |
| Najtańsza diagnostyka w programach lekowych | 195,00 PLN | Zarządzenie nr 3/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 17 stycznia 2018 r. |
| Redukcja częstości wykonywania LDL-aferezy związana ze stosowaniem ewolokumabu | | |
| Redukcja częstości wykonywania LDL-aferezy | 75% (50% w analizie wrażliwości) | Toth 2017, ³⁴ ODDYSEY ESCAPE ³⁵ |

* 252 i 769 chorych odpowiednio w I i II roku w scenariuszu minimalnym oraz 905 i 1529 chorych odpowiednio w I i II roku w scenariuszu maksymalnym (patrz rozdz. 2.2 i 2.6).

2.9.1 Analiza wrażliwości

W ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmian kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej. Zestawienie zmodyfikowanych parametrów użytych w analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ perspektywy analizy, liczby chorych poddawanych LDL-aferezie w kolejnych latach, częstości wykonywania LDL-aferezy u chorego, redukcji częstości wykonywania LDL-aferezy podczas stosowania

ewolokumabu, odsetka chorych ze zdiagnozowaną chorobą oraz odsetka chorych leczonych ewolokumabem i LDL-aferezą w scenariuszu nowym na wyniki końcowe analizy. Odsetek chorych ze zdiagnozowaną chorobą oraz rozpowszechnienia ewolokumabu wśród chorych kwalifikujących się do leczenia testowano odpowiednio w ramach scenariusza maksymalnego i minimalnego.

Analiza wrażliwości pokrywa zakres niepewności dotyczący uwzględnionych parametrów.

Tab. 23. Warianty analizy podstawowej, perspektywa NFZ (analiza podstawowa [REDACTED]).

| Wariant | Opis zmodyfikowanych parametrów | Wartość w analizie podstawowej |
|---------|--|--|
| A | Perspektywa w spólna | Perspektywa NFZ |
| B | Liczba chorych poddawanych LDL-aferezie - ekstrapolacja liniowa (36 w I roku, 41 w II roku) | Na poziomie liczby chorych w 2017 roku (34 chorych w I i 34 w II roku) |
| C | Częstość wykonywania LDL-aferezy u 1 chorego - średnia (14,49) | Na poziomie częstości w 2017 roku (10,65) |
| D | Redukcja częstości wykonywania LDL-aferezy podczas stosowania ewolokumabu - 50% | 75% |
| E | Stosowanie ewolokumabu u chorych poddawanych LDL-aferezie - u wszystkich chorych (34 chorych rocznie) | Proporcjonalnie ([REDACTED]) |
| MIN* | Rozpowszechnienie ewolokumabu wśród chorych kwalifikujących się do leczenia - 23,0% w I roku i 42,5% w II roku | [REDACTED] |
| MAX* | Odsetek chorych ze zdiagnozowaną chorobą - 71% w I roku i 100% w II roku | 43% w I roku i 71% w II roku |

Opis scenariuszy w rozdz. 2.2, 2.5, 2.6, 2.7; * minimalny i maksymalny wariant oszacowania analizowane osobno w ramach analizy scenariuszy (patrz rozdz. 2.11.1.2 i 2.11.2.2).

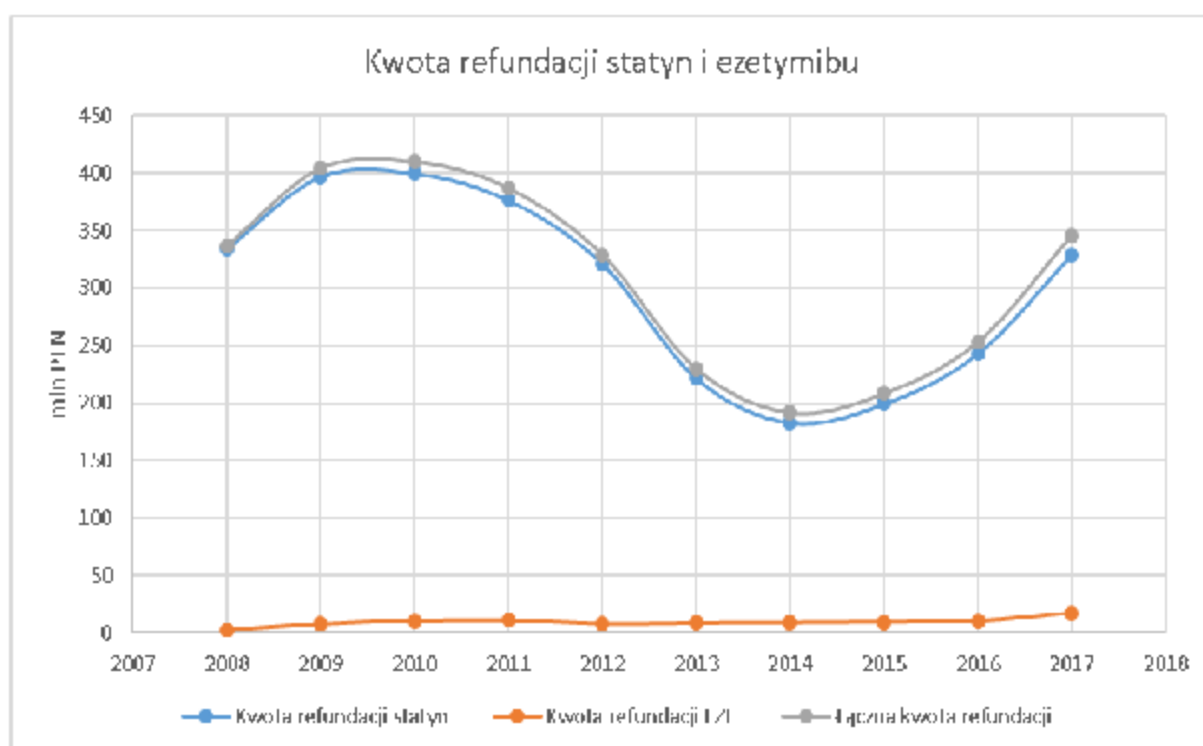
2.10 Oszacowania aktualnych rocznych wydatków płatnika

Poniżej przedstawiono aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Wydatki NFZ związane z leczeniem chorych z hipercholesterolemią oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ z lat 2008-2017 dotyczących kwoty refundacji statyn i ezetymibu (patrz poniższy wykres).²¹

Zgodnie z danymi NFZ kwota refundacji statyn i ezetymibu w 2017 roku wynosiła **346,15 mln PLN**.²¹

Ryc. 4. Kwoty refundacji statyn i ezetymibu w latach 2008-2017 na podstawie danych NFZ.²⁴



Wydatki związane z LDL-aferezą oszacowano na podstawie statystyk JGP za rok 2017 oraz Zarządzenia Nr 87/2018/DSOZ Prezesa NFZ^{5,29}. Liczby zabiegów LDL-aferezy w kolejnych latach przedstawiono w poniższej tabeli. Średni koszt zabiegu LDL-aferezy w 2017 roku wyniósł 5 783,22 PLN (patrz rozdz. 2.7.1.1), natomiast całkowite wydatki związane z LDL-aferezą (362 zabiegi) – **2,09 mln PLN**.⁵

Tab. 24. Koszty zabiegów LDL-aferezy.

| Parametr | Wartość |
|--|---------------------|
| Liczba zabiegów LDL-aferezy w 2018 r. – przyjęto jak dla 2017 r. wg Statystyk NFZ ⁵ | 362 |
| Średni koszt zabiegu wg Zarządzenia Nr 87/2018/DSOZ Prezesa NFZ ²⁹ | 5 783,22 PLN |
| Całkowite wydatki związane z LDL-aferezą w 2018 r. | 2,09 mln PLN |

Całkowite obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z leczeniem chorych z hipercholesterolemią statynami i ezetymibem oraz stosowaniem LDL-aferezy w 2018 roku oszacowano na poziomie wydatków z 2017 roku na **348,25 mln PLN**.

Ewolokumab (Repatha®, Amgen) nie jest aktualnie refundowany w Polsce, a zatem składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii będzie wynosiła **0 PLN**.

Tab. 25. Aktualne roczne wydatki płatnika w 2018 r.

| Parametr | Wartość |
|---|-----------------------|
| Całkowite wydatki związane z ezetymibem i statynami ²¹ | 346,15 mln PLN |
| Całkowite wydatki związane z LDL-aferezą ^{5,29} | 2,09 mln PLN |
| Całkowite wydatki związane z EVO (brak refundacji EVO) | 0 PLN |
| Aktualne roczne wydatki płatnika | 348,25 mln PLN |

2.11 Wyniki

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ewolokumabu (Repatha®) w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.11.1.1 Wyniki dla analizy podstawowej

Liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem w kolejnych latach oszacowano na [Redacted]

[Redacted text block]

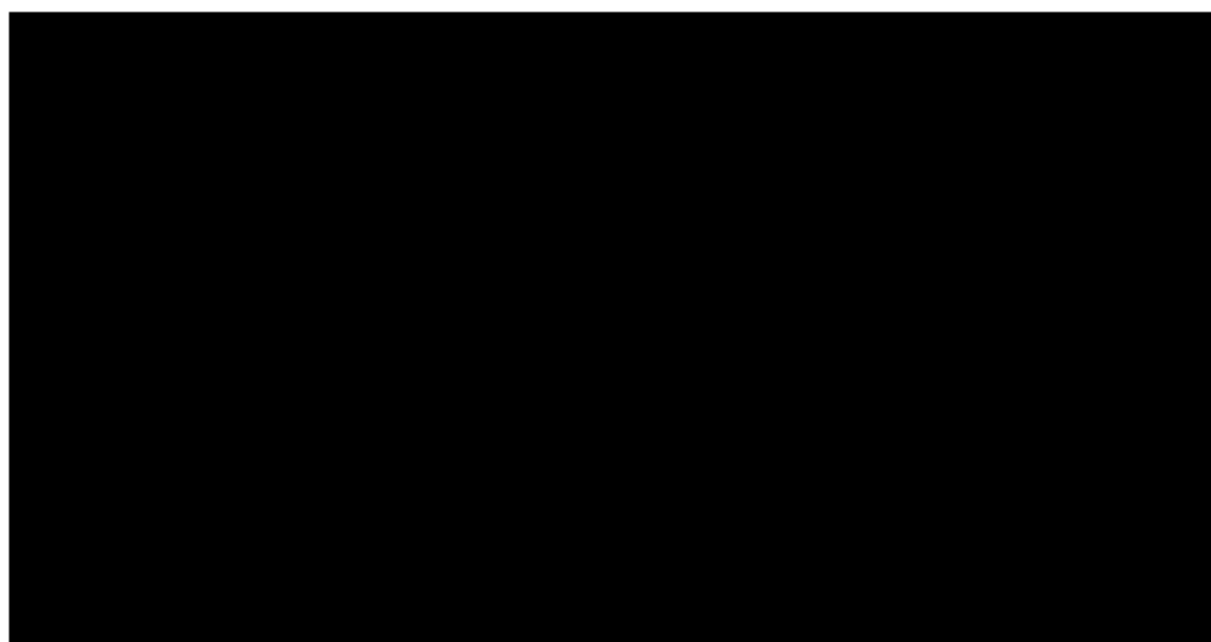
[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki dla analizy podstawowej przedstawiono poniżej.

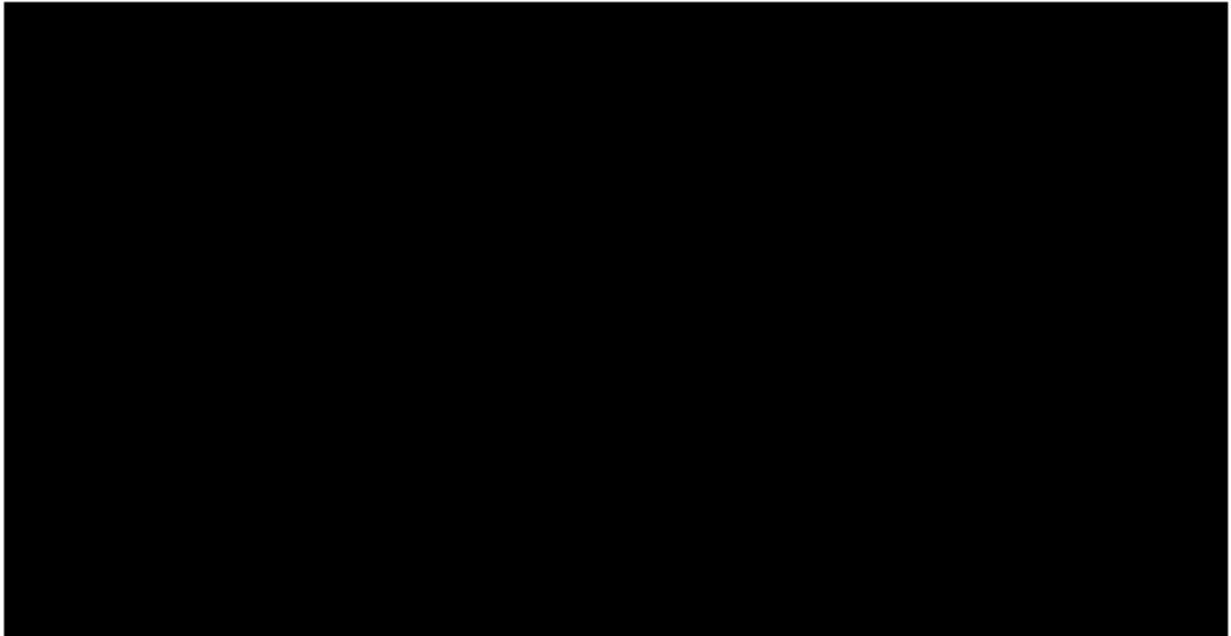
Tab. 26. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa NFZ (analiza podstawowa [REDACTED]).

| | I rok | II rok |
|---|------------|------------|
| Liczba chorych uwzględnionych w analizie | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Scenariusz istniejący - bez EVO, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - liczba chorych leczonych EVO/ LDL-aferezą | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - koszt LDL-aferezy, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - ŁĄCZNIE, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Scenariusz nowy - z EVO, PLN | | |
| - liczba chorych leczonych EVO/ LDL-aferezą | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - koszt stosowania EVO, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - w tym koszt EVO, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - koszt LDL-aferezy, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - ŁĄCZNIE, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Obciążenia budżetowe, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - koszt EVO, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - koszt LDL-aferezy (oszczędności), PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |

Ryc. 5. Zestawienie wyników analizy podstawowej, perspektywa NFZ (analiza podstawowa [REDACTED]).



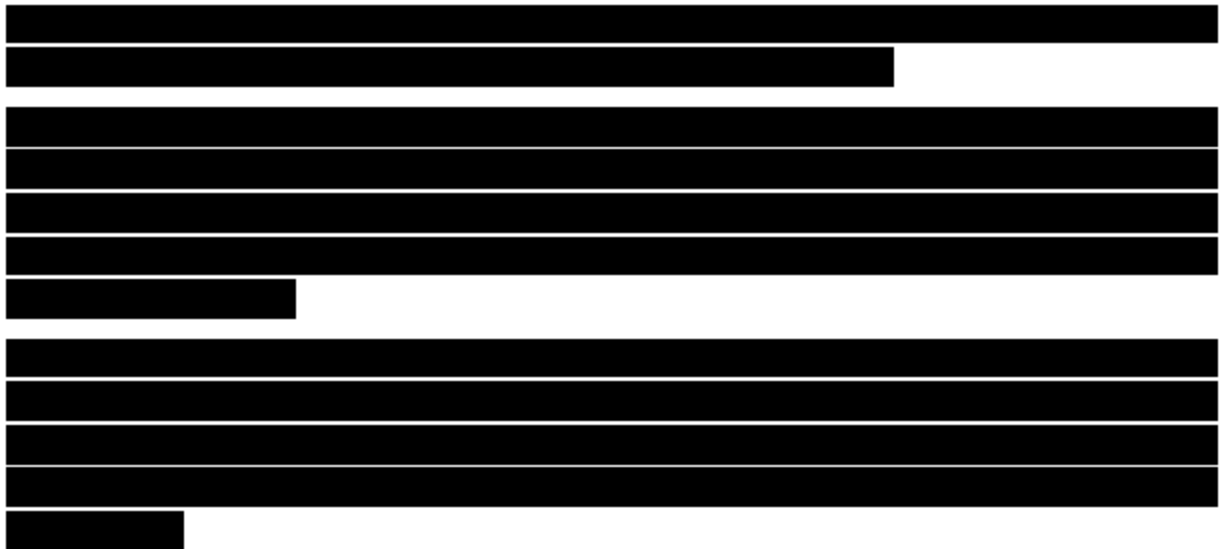
Ryc. 6. Obciążenia budżetowe dla analizy podstawowej, perspektywa NFZ (analiza podstawowa [redacted]).



2.11.1.2 Analiza scenariuszy

Scenariusz minimalny

Liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem w scenariuszu minimalnym w kolejnych latach oszacowano na [redacted].



Szczegółowe wyniki dla scenariusza minimalnego przedstawiono poniżej.

Tab. 27. Wyniki dla scenariusza minimalnego, perspektywa NFZ (analiza [REDAKTED]).

| | I rok | II rok |
|---|------------|------------|
| Liczba chorych uwzględnionych w analizie | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| Scenariusz istniejący – bez EVO, PLN | | |
| - liczba chorych leczonych EVO/LDL-aferezą | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| - koszt LDL-aferezy, PLN | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| - ŁĄCZNIE, PLN | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| Scenariusz nowy – z EVO, PLN | | |
| - liczba chorych leczonych EVO/LDL-aferezą | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| - koszt stosowania EVO, PLN | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| - w tym koszt EVO, PLN | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| - koszt LDL-aferezy, PLN | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| - ŁĄCZNIE, PLN | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| Obciążenia budżetowe, PLN | | |
| - koszt EVO, PLN | [REDAKTED] | [REDAKTED] |
| - koszt LDL-aferezy (oszczędności), PLN | [REDAKTED] | [REDAKTED] |

Scenariusz maksymalny

Liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem w scenariuszu maksymalnym w kolejnych latach oszacowano na [REDAKTED]

| |
|------------|
| [REDAKTED] |
| [REDAKTED] |
| [REDAKTED] |
| [REDAKTED] |
| [REDAKTED] |
| [REDAKTED] |
| [REDAKTED] |
| [REDAKTED] |
| [REDAKTED] |
| [REDAKTED] |
| [REDAKTED] |

Szczegółowe wyniki dla scenariusza maksymalnego przedstawiono poniżej.

Tab. 28. Wyniki dla scenariusza maksymalnego, perspektywa NFZ (analiza [REDACTED]).

| | I rok | II rok |
|---|------------|------------|
| Liczba chorych uwzględnionych w analizie | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Scenariusz istniejący – bez EVO, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - liczba chorych leczonych EVO/ LDL-aferezą | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - koszt LDL-aferezy, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - ŁĄCZNIE, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Scenariusz nowy – z EVO, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - liczba chorych leczonych EVO/ LDL-aferezą | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - koszt stosowania EVO, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - w tym koszt EVO, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - koszt LDL-aferezy, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - ŁĄCZNIE, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Obciążenia budżetowe, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - koszt EVO, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - koszt LDL-aferezy (oszczędności), PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |

2.11.1.3 Analiza wrażliwości

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

Poniżej przedstawiono obciążenia budżetowe w scenariuszu podstawowym i odpowiednim wariantcie analizy wrażliwości, a także różnice pomiędzy tymi wartościami. Wartości ujemne różnic oznaczają, że dany wariant analizy wrażliwości jest bardziej korzystny niż scenariusz podstawowy.

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

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

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

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

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

2.11.2.1 Wyniki dla analizy podstawowej

Liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem w kolejnych latach oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

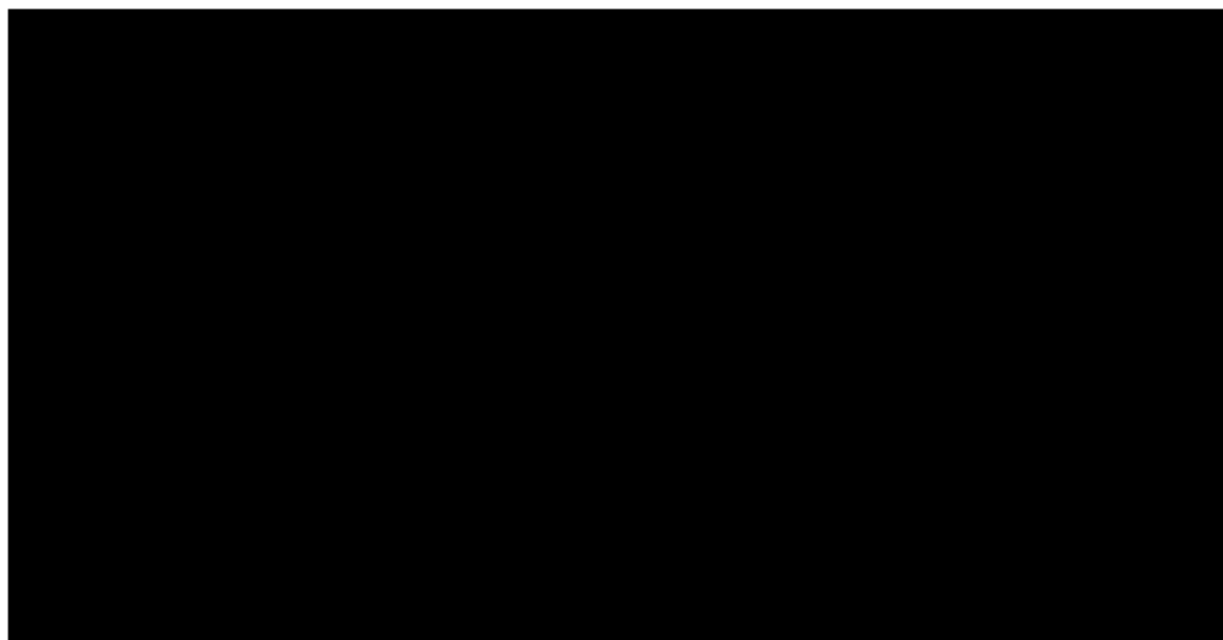
[REDACTED]

Szczegółowe wyniki dla analizy podstawowej przedstawiono poniżej.

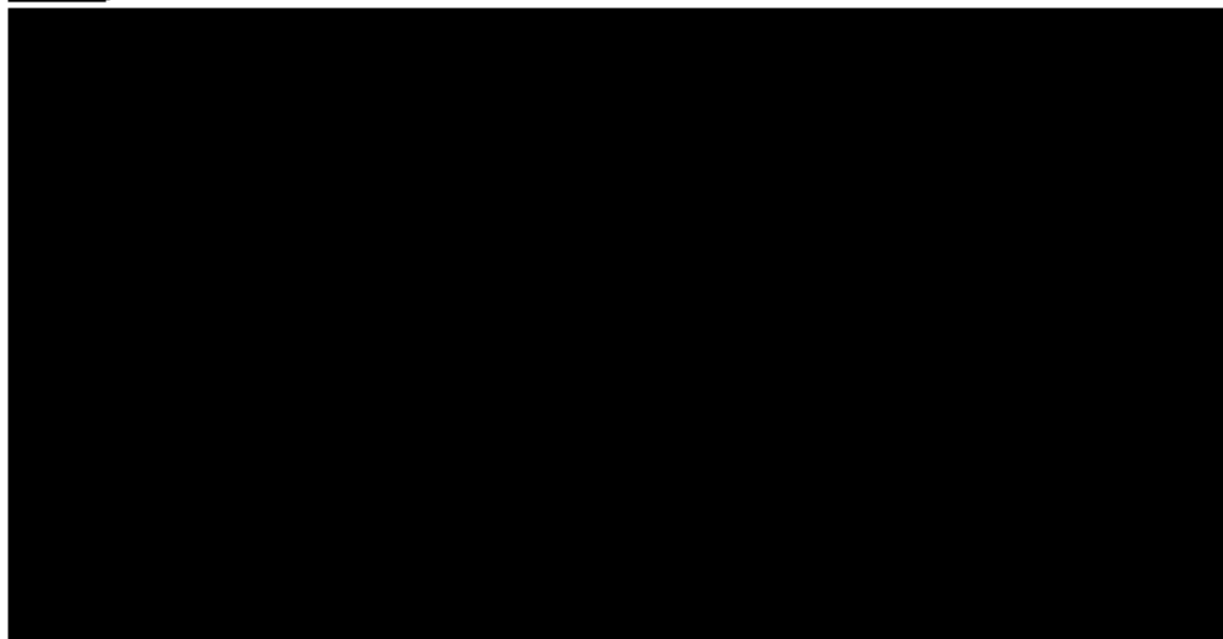
Tab. 34. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa NFZ (analiza podstawowa [REDACTED]).

| | I rok | II rok |
|---|------------|------------|
| Liczba chorych uwzględnionych w analizie | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Scenariusz istniejący – bez EVO, PLN | | |
| - liczba chorych leczonych EVO/ LDL-aferezą | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - koszt LDL-aferezy, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - ŁĄCZNIE, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Scenariusz nowy – z EVO, PLN | | |
| - liczba chorych leczonych EVO/ LDL-aferezą | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - koszt stosowania EVO, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - w tym koszt EVO, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - koszt LDL-aferezy, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - ŁĄCZNIE, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Obciążenia budżetowe, PLN | | |
| - koszt EVO, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - koszt LDL-aferezy (oszczędności), PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |

Ryc. 7. Zestawienie wyników w analizie podstawowej, perspektywa NFZ (analiza podstawowa [REDACTED]).



Ryc. 8. Obciążenia budżetowe dla analizy podstawowej, perspektywa NFZ (analiza podstawowa [REDACTED]).



2.11.2.2 Analiza scenariuszy

Scenariusz minimalny

Liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem w scenariuszu minimalnym w kolejnych latach oszacowano na [REDACTED].



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

Szczegółowe wyniki dla scenariusza minimalnego przedstawiono poniżej.

Tab. 35. Wyniki dla scenariusza minimalnego, perspektywa NFZ (analiza podstawowa [REDACTED]).

| | I rok | II rok |
|---|------------|------------|
| Liczba chorych uwzględnionych w analizie | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Scenariusz istniejący – bez EVO, PLN | | |
| - liczba chorych leczonych EVO/LDL-aferezą | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - koszt LDL-aferezy, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - ŁĄCZNIE, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Scenariusz nowy – z EVO, PLN | | |
| - liczba chorych leczonych EVO/LDL-aferezą | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - koszt stosowania EVO, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - w tym koszt EVO, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - koszt LDL-aferezy, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - ŁĄCZNIE, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Obciążenia budżetowe, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - koszt EVO, PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| - koszt LDL-aferezy (oszczędności), PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |

Scenariusz maksymalny

Liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem w scenariuszu maksymalnym w kolejnych latach oszacowano na [REDACTED]

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

[Redacted content]

Szczegółowe wyniki dla scenariusza maksymalnego przedstawiono poniżej.

Tab. 36. Wyniki dla scenariusza maksymalnego, perspektywa NFZ (analiza podstawowa [redacted]).

| | I rok | II rok |
|---|------------|------------|
| Liczba chorych uwzględnionych w analizie | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz istniejący – bez EVO, PLN | | |
| - liczba chorych leczonych EVO/ LDL-aferezą | [redacted] | [redacted] |
| - koszt LDL-aferezy, PLN | [redacted] | [redacted] |
| - ŁĄCZNIE, PLN | [redacted] | [redacted] |
| Scenariusz nowy – z EVO, PLN | | |
| - liczba chorych leczonych EVO/ LDL-aferezą | [redacted] | [redacted] |
| - koszt stosowania EVO, PLN | [redacted] | [redacted] |
| - w tym koszt EVO, PLN | [redacted] | [redacted] |
| - koszt LDL-aferezy, PLN | [redacted] | [redacted] |
| - ŁĄCZNIE, PLN | [redacted] | [redacted] |
| Obciążenia budżetowe, PLN | [redacted] | [redacted] |
| - koszt EVO, PLN | [redacted] | [redacted] |
| - koszt LDL-aferezy (oszczędności), PLN | [redacted] | [redacted] |

2.11.2.3 Analiza wrażliwości

[Redacted content]

[REDACTED]

Poniżej przedstawiono obciążenia budżetowe w scenariuszu podstawowym i odpowiednim wariacie analize wrażliwości, a także różnice pomiędzy tymi wartościami. Wartości ujemne różnic oznaczają, że dany wariant analize wrażliwości jest bardziej korzystny niż scenariusz podstawowy.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]



| | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [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 Analiza racjonalizacyjna

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122 poz. 696) analiza racjonalizacyjna powinna być przedkładana w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.²⁶ Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania ewolokumabu związane jest z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazała wzrost kosztów refundacji, w związku z czym przedstawiono analizę racjonalizacyjną (patrz osobny dokument: 
 *Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, 2018*).

4 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Ewolokumab jest lekiem dopuszczonym do obrotu 17.07.2015 r. Wskazany jest do stosowania:

- u dorosłych z **pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią** jako uzupełnienie diety:
 - w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.
- w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z **homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej**;
- u osób dorosłych z **rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego** (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:
 - w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny lub bez innych terapii obniżających poziom lipidów lub,
 - samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.¹

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych ewolokumabu w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowego programu lekowego) nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie utworzenie nowego programu lekowego. Podobnie, jak w przypadku innych programów, związane to będzie z nałożeniem na podmioty świadczące ten rodzaj terapii wymogu raportowania danych i będzie dawać możliwość szczegółowego monitorowania chorych oraz zużycia zasobów.

Stosowanie ewolokumabu nie jest związane z specjalnymi środkami ostrożności, w tym specyficznym monitorowaniem leczenia.¹

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem ew olokumabu, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

5 Aspekty etyczne i społeczne

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania leczenia ewolokumabem (Repatha®) w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego).

Jak każde leczenie, również terapia ewolokumabem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla chorego o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty.

Poprzez wprowadzenie finansowania leczenia ewolokumabem w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną heterozygotyczną spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający z dostępu do nowoczesnej opcji terapeutycznej i możliwości wyboru terapii.

Choroby sercowo-naczyniowe, stanowią poważny problem zdrowotny i społeczny, a także pozostają najczęstszą przyczyną zgonów na całym świecie. Obniżenie podwyższonego stężenia LDL-C prowadzi do zmniejszenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz związanych z nimi kosztów i umieralności.³⁷

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

Z perspektywy społecznej, oprócz redukcji bezpośrednich kosztów zdarzeń, będzie to skutkowało redukcją kosztów utraconej produktywności związanej z kontynuacją pracy zawodowej (redukcja kosztów pośrednich związanych z występowaniem przewlekłych powikłań i zgonów).

Stąd należy zauważyć, że korzyści kliniczne związane z leczeniem ewolokumabem wykraczają poza zakres przyjętej w niniejszej analizie perspektywy, tj. płatnika publicznego lub perspektywy wspólnej. Z tego powodu można przypuszczać, że

oszacowane obciążenia społeczne byłyby znacznie niższe z perspektywy społecznej niż te oszacowane z perspektyw klasycznych płatników.

W aneksie przedstawiono komentarze do obszarów etycznych i społecznych wskazanych w *Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii medycznych*.^{2B}

6 Dyskusja i ograniczenia

W niniejszej analizie przeprowadzono ocenę obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z wprowadzeniem finansowania ewolokumabu (Repatha®, Amgen) w leczeniu dorosłych chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego).

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.¹ Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania ewolokumabu, co może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Wśród zidentyfikowanych ograniczeń analizy znajduje się brak jednoznacznych opublikowanych danych dotyczących przewidywanej liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem w ramach analizowanego wskazania refundacyjnego. Przy czym jest to naturalne dla bardzo precyzyjnie zdefiniowanych populacji chorych.

Wyjściową liczbę chorych z hipercholesterolemią rodzinną heterozygotyczną (>8 punktów w skali DLCN) oszacowano na podstawie danych z badania ECONOMEDICA DYSLIPIDEMIA 2015. Należy pamiętać, że niewielka część chorych z hipercholesterolemią rodzinną jest zdiagnozowana. Nie jest znany obecny stopień rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce (z uwagi na brak centralnego rejestru pacjentów z tą chorobą) ani przewidywany zakres jego zmian w kolejnych latach.⁶ Założono, że w kolejnych latach analizy liczba pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną będzie taka sama, zmianie ulegać będzie natomiast stopień wykrywalności. Założono, że poziom zdiagnozowania hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce był zbliżony do słowackiego, ze względu na podobną sytuację demograficzną i zdrowotną w obu krajach, i wynosił 4%.¹³ Przyjęto jednak, że z uwagi na większą świadomość oraz pojawienie się nowych rekomendacji dotyczących interwencji stosowanych w hipercholesterolemii rodzinnej^{15,16,17,7,8,18,19} wykrywalność choroby wzrasta. Co więcej, przy wysokich stężeniach LDL-C spodziewana jest naturalna tendencja do wyższej wykrywalności choroby. W analizie przyjęto stopniowy wzrost wykrywalności hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce na poziomie 43% w I roku i 71% w II roku (odpowiednio jak dla Norwegii i Holandii, zgodnie z badaniem Nordestgaard 2013).¹³ Zgodnie z polskim rejestrem chorych z hipercholesterolemią rodzinną (publikacja z 2018 r.) pomimo intensywnej terapii znacząco podwyższony poziom LDL-C (tj. >160 mg/dl, czyli > 4,1 mmol / l) pozostaje po leczeniu u 14% pacjentów (31 z 222 analizowanych w badaniu).²⁰ 22,6% z chorych z LDL-C > 160 mg/dl pomimo leczenia leczonych było statynami (w wysokich dawkach) w skojarzeniu z ezetymibem (7 z 31 chorych).²⁰

Rozpowszechnienie ewolokumabu wśród chorych kwalifikujących się do leczenia przyjęto [REDACTED]

Podsumowując, szacowanie docelowej populacji wykonano w oparciu o badania obserwacyjne przeprowadzone w Polsce - ECONOMEDICA DYSLIPIDEMIA 2015 (dane Wnioskodawcy) i rejestr Kłosiewicz-Latoszek 2018²⁰. Wyjątek stanowią odsetek chorych ze zdiagnozowaną chorobą przyjęty na podstawie badania Nordestgaard 2013¹³ i rozpowszechnienie ewolokumabu przyjęte zgodnie z danymi Wnioskodawcy na podstawie doświadczeń rynkowych. W związku z niepewnością tych parametrów testowano je odpowiednio w ramach scenariusza maksymalnego i minimalnego analizy. Założono, że przyjęty scenariusz minimalny i maksymalny pokrywa zakres niepewności związany z populacją docelową dla ewolokumabu.

Scenariusz istniejący zdefiniowano jako brak stosowania ewolokumabu w populacji chorych z hipercholesterolemią rodzinną heterozygotyczną. Przyjęto, że wszyscy chorzy są leczeni statynami i ezetymibem, a dodatkowo niewielka część chorych niezdolnych do kontrolowania poziomu LDL-C pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w połączeniu z ezetymibem (zgodnie z danymi NFZ) poddawana jest zabiegowi LDL-aferezy. LDL-afereza stanowi dodatkowy krok terapeutyczny, który można zaoferować chorym niezdolnym do kontrolowania poziomu LDL-C pomimo terapii farmakologicznej. W scenariuszu nowym przyjęto wprowadzenie finansowania ewolokumabu w analizowanej populacji chorych. Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyłącznie kosztów nabycia ewolokumabu (ceny opakowań wg Wnioskodawcy), kosztów podania i monitorowania leczenia ewolokumabem oraz kosztów i częstości wykonywania LDL-aferezy (koszty w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ). Założono, że pozostałe koszty, w tym związane ze stosowaniem statyn i ezetymibu nie różnicują scenariusza istniejącego i nowego, a tym samym nie będą wpływać na budżet płatnika. [REDACTED]

Liczbę chorych poddawanych LDL-aferezie w kolejnych latach analizy przyjęto na stałym poziomie odpowiadającym liczbie chorych w 2017 roku wg danych NFZ.⁵ Założono proporcjonalne przejmowanie chorych leczonych LDL-aferezą przez ewolokumab.

Niepewne parametry dotyczące liczby chorych poddawanych LDL-aferezie w kolejnych latach, częstości wykonywania LDL-aferezy u 1 chorego, redukcji częstości wykonywania LDL-aferezy podczas stosowania ewolokumabu oraz odsetka chorych leczonych ewolokumabem i LDL-aferezą w scenariuszu nowym testowano w ramach

jednoczynnikowej analizy wrażliwości. Analiza wrażliwości pokrywa zakres niepewności dotyczący uwzględnionych parametrów.

W analizie założono przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. Zgodnie z informacją Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczącą zasad realizacji recept refundowane leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyroby medyczne wydaje się w ilości przeznaczonej do maksymalnie 120-dniowego stosowania wyliczonego na podstawie podanego na recepcie sposobu dawkowania.³¹ Przyjęto, że na jednej wizycie lekarz wydaje receptę na 8 opakowań 140 mg 1 wstrzykiwacz lub 4 opakowania 140 mg 2 wstrzykiwacze (112 dni stosowania).

Założono, że stosowanie ewolokumabu nie będzie wymagało dodatkowego monitorowania, z uwagi na szczegółowe monitorowanie chorych leczonych statynami. Zgodnie ze Stanowiskiem ekspertów wspartym przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w świetle obecnej wiedzy u niemal wszystkich pacjentów leczenie statyną powinno być bezterminowe i wymaga regularnego monitorowania lipidogramu oraz czynności wątroby, zwykle co 6 miesięcy i/lub po każdej zmianie dawki.³² Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi hipercholesterolemii rodzinnej wg Międzynarodowej Fundacji FH z 2014 roku wszyscy pacjenci stosujący statyny powinni mieć monitorowany poziom aminotransferaz wątrobowych. Poziom kinazy kreatynowej powinien być zmierzony, gdy występują objawy mięśniowo-szkieletowe. Należy monitorować stężenie glukozy u chorych na cukrzycę.³³ Koszt monitorowania leczenia ewolokumabem przyjęto konserwatywnie na poziomie najniższego kosztu związanego z monitorowaniem chorych w ramach programów lekowych.

Po uwzględnieniu wyników opublikowanej metaanalizy sieciowej Toth 2017, w analizie przyjęto konserwatywne założenie o co najmniej porównywalnej skuteczności ewolokumabu i alirokumabu.³⁴ W badaniu ODDYSEY ESCAPE wykazano, że stosowanie alirokumabu związane jest z 75% redukcją częstości wykonywania zabiegów aferezy w porównaniu do stosowania placebo w populacji chorych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (w tygodniach 7-18; 50% redukcja częstości wykonywania zabiegów aferezy w tygodniach 15-18).³⁵ Z uwagi na zbliżoną lub większą skuteczność ewolokumabu w porównaniu z alirokumabem i tzw. efekt klasy, w analizie podstawowej przyjęto 75% redukcję częstości wykonywania LDL-aferezy u chorych leczonych ewolokumabem. W analizie wrażliwości przyjęto 50% redukcję częstości. Przyjęte w analizie wartości potwierdzają wyniki randomizowanego badania klinicznego dla ewolokumabu dostępne w postaci abstraktu konferencyjnego. W badaniu 39 chorych z hipercholesterolemią randomizowano do grup ewolokumabu (N=19) i aferezy (N=20). Faza randomizowana badania trwała 4 tygodnie. W badaniu wykazano, że stosowanie ewolokumabu związane jest z 74% redukcją częstości aferezy.³⁶

Wprowadzenie finansowania ewolokumabu w populacji chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego) związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi niezależnie od prezentowanego wariantu analizy. Stosowanie ewolokumabu związane jest jednak z oszczędnościami budżetowymi w odniesieniu do kosztów wykonywania zabiegów LDL-aferezy w związku z redukcją częstości zabiegów LDL-aferezy.

Dodatkowo stosowanie ewolokumabu związane jest z redukcją częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. W randomizowanym badaniu klinicznym FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk*) przeprowadzonym w grupie 27 564 chorych z chorobą sercowo-naczyniową i stężeniem LDL-C \geq 70 mg/dl, którzy otrzymywali terapię statynami wykazano, że stosowanie ewolokumabu związane jest z 15% redukcją częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub rewaskularyzacja wieńcowa; HR=0,85 [95%CI: 0,79; 0,92], $p < 0,001$) oraz z 20% redukcją częstości występowania kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar; HR=0,80 [95%CI: 0,73; 0,88], $p < 0,001$) w porównaniu do placebo (mediana okresu obserwacji chorych: 2,2 roku).^{3B}

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

7 Podsumowanie i wnioski

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie oszacowanych liczebności populacji oraz obciążeń budżetowych związanych z finansowaniem ewolokumabu.

Tab. 42. Podsumowanie oszacowanych liczebności populacji oraz obciążeń budżetowych związanych z finansowaniem ewolokumabu.

| | I rok | II rok |
|--|-------|--------|
| Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana | | |
| Liczba chorych | | |
| Populacja docelowa, wskazana we wniosku | | |
| Liczba chorych | | |
| Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | | |
| Liczba chorych | | |
| Liczba chorych, u których ewolokumab będzie stosowany, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją: | | |
| Liczba chorych | | |
| Wyniki analizy podstawowej (): | | |
| Roczne wydatki NFZ, jakie będą ponoszone na leczenie chorych w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, PLN | | |
| Roczne wydatki NFZ, jakie będą ponoszone na leczenie chorych w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, PLN | | |
| - w tym koszt ewolokumabu, PLN | | |
| Dodatkowe wydatki NFZ, jakie będą ponoszone na leczenie chorych w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, PLN | | |

Wyniki analizy podstawowej ():

- Liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem w kolejnych latach oszacowano na

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

[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy podstawowej ([REDACTED]):

Liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem w scenariuszu minimalnym w kolejnych latach oszacowano na [REDACTED]. [REDACTED]

[REDACTED]

Liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem w scenariuszu maksymalnym w kolejnych latach oszacowano na [REDACTED]. [REDACTED]

[REDACTED]

- W ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości wykazano, że najniższe obciążenia budżetowe oszacowano dla wariantu zakładającego stosowanie ewolokumabu u wszystkich chorych poddawanych LDL-aferezie, zaś najwyższe - dla wariantu zakładającego, że redukcja częstości wykonywania LDL-aferezy podczas stosowania ewolokumabu wyniesie 50%.

- Dodatkowe obciążenia budżetowe w analizie [REDACTED] związane z wprowadzeniem finansowania ewolokumabu wahały się [REDACTED]

Tab. 43. Podsumowanie wyników w analizie [REDACTED] (perspektywa NFZ).

| Rok | I | II |
|--|------------|------------|
| Liczba chorych leczonych ewolokumabem | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Scenariusz min-max | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Przewidywane obciążenia budżetowe, mln PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Scenariusz min-max, mln PLN | [REDACTED] | [REDACTED] |

Wnioski

- Wprowadzenie finansowania ewolokumabu w populacji chorych z pewną diagnozą heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*), u których pomimo diety i stosowania maksymalnych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l), spełniających kryteria kwalifikacji do zabiegów LDL-aferezy (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego) związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi niezależnie od prezentowanego wariantu analizy. Stosowanie ewolokumabu związane jest jednak z oszczędnościami budżetowymi w odniesieniu do kosztów wykonywania zabiegów LDL-aferezy w związku z redukcją częstości zabiegów LDL-aferezy.
- Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby dorosłych chorych z hipercholesterolemią rodzinną heterozygotyczną. Dostęp do terapii ewolokumabem będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym alternatywę dla aktualnie dostępnego, mniej skutecznego leczenia statynami w połączeniu z ezetymibem. Brak zapewnienia chorym odpowiedniej profilaktyki przyczynia się do wciąż zwiększającej się liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, a tym samym do dalszego obciążania budżetu Państwa.

8 Aneks

8.1 Aspekty etyczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Dostęp do technologii lekowej obejmuje chorych z wysokim poziomem nieskuteczności dotychczasowego leczenia, czyli chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których korzyść ze stosowania ewolokumabu i obniżenia stężenia LDL-C powinna być największa.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Spodziewana jest korzyść dla chorych z wysokim poziomem nieskuteczności dotychczasowego leczenia, czyli chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Technologia jest skierowana do chorych z wysokim poziomem nieskuteczności dotychczasowego leczenia, czyli chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Aktualnie w Polsce nie ma skutecznych opcji intensyfikacji leczenia pacjentów z HeFH i otrzymujących statyny w wysokich dawkach w połączeniu z ezetymibem, u których stężenie LDL-C utrzymuje się na wysokim poziomie.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający z dostępu do nowoczesnej opcji terapeutycznej i możliwości wyboru terapii.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie dotyczy.

Czy może wywoływać lęk?

Nie.

Czy może powodować dylematy moralne?

Nie.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Technologia nie oddziałuje na prawa człowieka i pacjenta.

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Podobnie jak w przypadku w wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Podobnie jak w przypadku w wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Terapia wymaga czynnego udziału chorego w leczeniu, szczególnie w przypadku leku podawanego w określonych odstępach czasu.

8.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ⁹

| Nr | Analiza wpływu na budżet | Rozdział | Komentarz |
|----|--|-----------------------------|---|
| 1 | Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji: obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, docelowej, wskazanej we wniosku, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana? | 2.2.2 2.2.1 2.2.3 | |
| 2 | Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją? | 2.2.4, 2.6 | |
| 3 | Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym w skazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje? | 2.10 | Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii |
| 4 | Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, 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? | 2.11 | Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach |
| 5 | Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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? | 2.11 | Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach |
| 6 | Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym w skazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii? | 2.11 | Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym |
| 7 | Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6? | 2.11.1.2, 2.11.2.2 | |
| 8 | Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5? | 2.2, 2.6, 2.7, 2.8, 2.10 | |

| Nr | Analiza wpływu na budżet | Rozdział | Komentarz |
|----|---|--|----------------|
| 9 | Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu? | 2.2, 2.3, 2.6, 2.7, 2.8, 2.10 | |
| 10 | Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie w wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy? | - | Dołączony |
| 11 | Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)? | 2.4 | |
| 12 | Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji? | 2.2.1, 2.2.4, 2.6, 2.11 | |
| 13 | Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane? | 2.2.1, 2.2.4, 2.6, 2.11 | |
| 14 | Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach: <div style="background-color: black; width: 300px; height: 15px; margin: 5px 0;"></div> <div style="background-color: black; width: 300px; height: 15px; margin: 5px 0;"></div> <div style="background-color: black; width: 300px; height: 15px; margin: 5px 0;"></div> <div style="background-color: black; width: 300px; height: 15px; margin: 5px 0;"></div> | | |
| 15 | Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych? | 2.3 | |
| 16 | Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych? Ogólne adnotacje | - | Nie dotyczy |
| 17 | Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego je jednoznacznie i identyfikację każdej wykorzystanej publikacji, wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i | Piśmiennictwo Piśmiennictwo, w tekście | Tak Tak |

| Nr | Analiza wpływu na budżet | Rodział | Komentarz |
|----|--------------------------|---------|-----------|
| | opinii? | | |

Spis tabel

| | |
|--|----|
| Tab. 1. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia..... | 12 |
| Tab. 2. Populacja docelowa..... | 19 |
| Tab. 3. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których ewolokumab może być zastosowany..... | 22 |
| Tab. 4. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana..... | 23 |
| Tab. 5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji..... | 24 |
| Tab. 6. Populacja – podsumowanie oszacowań..... | 24 |
| | 27 |
| | 27 |
| Tab. 9. Roczne liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana..... | 29 |
| Tab. 10. Liczba chorych poddawanych LDL-aferezie w kolejnych latach analizy..... | 30 |
| Tab. 11. Liczebność populacji chorych uwzględnionych w analizie.*..... | 31 |
| Tab. 12. Koszt jednostkowy LDL-aferezy..... | 32 |
| Tab. 13. Częstość zabiegów LDL-aferezy u 1 chorego w kolejnych latach. ⁵ | 32 |
| Tab. 14. Częstość roczna zabiegów LDL-aferezy. ⁵ | 33 |
| Tab. 15. Koszt roczny LDL-aferezy na 1 chorego w scenariuszu istniejącym..... | 33 |
| | |
| | |
| Tab. 18. Koszt jednostkowy podania ewolokumabu..... | 39 |
| Tab. 19. Koszt monitorowania leczenia ewolokumabem..... | 40 |
| Tab. 20. Koszt roczny terapii ewolokumabem, PLN/rok.*..... | 40 |
| Tab. 21. Koszt roczny LDL-aferezy na 1 chorego w scenariuszu nowym..... | 41 |
| Tab. 22. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji..... | 44 |
| Tab. 23. Warianty analizy podstawowej, perspektywa NFZ (.....) | 46 |
| Tab. 24. Koszty zabiegów LDL-aferezy..... | 47 |
| Tab. 25. Aktualne roczne wydatki płatnika w 2018 r..... | 48 |
| Tab. 26. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa NFZ (.....) | 49 |
| Tab. 27. Wyniki dla scenariusza minimalnego, perspektywa NFZ (.....) | 51 |
| Tab. 28. Wyniki dla scenariusza maksymalnego, perspektywa NFZ (.....) | 52 |
| Tab. 29. Wyniki dla wariantu A..... | 53 |
| Tab. 30. Wyniki dla wariantu B..... | 53 |
| Tab. 31. Wyniki dla wariantu C..... | 53 |
| Tab. 32. Wyniki dla wariantu D..... | 53 |
| Tab. 33. Wyniki dla wariantu E..... | 53 |
| Tab. 34. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa NFZ (.....) | 54 |
| Tab. 35. Wyniki dla scenariusza minimalnego, perspektywa NFZ (.....) | 56 |

| | |
|---|----|
| Tab. 36. Wyniki dla scenariusza maksymalnego, perspektywa NFZ ([REDACTED]) | 57 |
| Tab. 37. Wyniki dla wariantu A, perspektywa NFZ ([REDACTED]) | 58 |
| Tab. 38. Wyniki dla wariantu B, perspektywa NFZ ([REDACTED]) | 58 |
| Tab. 39. Wyniki dla wariantu C, perspektywa NFZ ([REDACTED]) | 58 |
| Tab. 40. Wyniki dla wariantu D, perspektywa NFZ ([REDACTED]) | 58 |
| Tab. 41. Wyniki dla wariantu E, perspektywa NFZ ([REDACTED]) | 59 |
| Tab. 42. Podsumowanie oszacowanych liczebności populacji oraz obciążeń budżetowych związanych z finansowaniem ewolokumabu | 69 |
| Tab. 43. Podsumowanie wyników [REDACTED] (perspektywa NFZ) | 71 |

Spis ilustracji

| | |
|---|----|
| Ryc. 1. Wykrywalność hipercholesterolemii na świecie (odsetek osób z rozpoznaniem wśród szacowanej liczby chorych). ¹³ | 18 |
| Ryc. 2. Liczba chorych leczonych statynami (niezależnie od dawkowania) w kolejnych latach..... | 21 |
| Ryc. 3. Liczba chorych leczonych LDL-aferezą w kolejnych latach – dane NFZ. ⁵ | 30 |
| Ryc. 4. Kwoty refundacji statyn i ezetimibu w latach 2008-2017 na podstawie danych NFZ. ²¹ | 47 |
| Ryc. 5. Zestawienie wyników analizy podstawowej, perspektywa NFZ (analiza podstawowa [redacted])..... | 49 |
| Ryc. 6. Obciążenia budżetowe dla analizy podstawowej, perspektywa NFZ (analiza podstawowa [redacted])..... | 50 |
| Ryc. 7. Zestawienie wyników analizy podstawowej, perspektywa NFZ (analiza podstawowa [redacted])..... | 55 |
| Ryc. 8. Obciążenia budżetowe dla analizy podstawowej, perspektywa NFZ (analiza podstawowa [redacted])..... | 55 |

Piśmiennictwo

- ¹ Repatha® Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf [dostęp 08.10.2018 r.]
- ² [REDACTED] Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2018.
- ³ AOTM. Rekomendacja nr 65/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r. Prezesa AOTM. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/098/REK/RP_65_2013_Vasosan.pdf [dostęp: 03.10.2018 r.].
- ⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [dostęp 16.10.2018 r.].
- ⁵ Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> [stan na 16.10.2018 r.]
- ⁶ AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.7.2017. Data ukończenia: 4 stycznia 2018 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/AWA/148_AWA_OT.4331.7.2017_PRALUENT_alirokumab_E78.01.pdf [dostęp 10.10.2018 r.]
- ⁷ AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Praluent (alirokumab), w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/SRP/U_3_18_180115_stanowisko_10_PRAULENT_alirokumab.pdf [dostęp 24.09.2018 r.]
- ⁸ AOTMiT. Rekomendacja nr 9/2018 z dnia 17 stycznia 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Praluent (alirokumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 2 wstrzykiwacze, każdy zawierający wkład po 1 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/REK/RP_Praluent_9_2018.pdf [dostęp 24.09.2018 r.]
- ⁹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika re-

fundowanego w danym wskazaniu.

<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> [dostęp 12.10.2018 r.]

¹⁰ Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach. Grupa Robocza do spraw postępowania w dyslipidemiach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS). Opracowane przy specjalnym udziale Europejskiego Towarzystwa Prewencji Sercowo-Naczyniowej i Rehabilitacji. *Kardiol. Pol.* 2011; 69, supl. IV: 143-200, tłumaczenie polskie.

¹¹ National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002 Dec 17;106(25):3143-421.

¹² Lau DCW, Gupta M, Pearson GJ. New Canadian Guidelines for the Diagnosis and Management of Dyslipidemia.

http://www.canadianhealthcarenetwork.ca/files/2010/02/Dyslipidemia_Guidelines_Feb2010.pdf [dostęp 25.09.2018 r.].

¹³ Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averno M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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. *Eur Heart J.* 2013 Dec;34(45):3478-90a.

¹⁴ Franke JG. Dutch national screening and disease management program for Familial Hypercholesterolemia (FH) – A model for Saudi Arabia? *J Saudi Heart Assoc.* 2009 Oct; 21(4):259–60.

¹⁵ AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 166/2015 z dnia 28 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab), kod EAN 5909991224363, w hipercholesterolemii. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/136/SRP/U_39_407_151228_stanowisko_166_Repatha_1_wstrz_w_ref.pdf [dostęp 24.09.2018 r.]

¹⁶ AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 167/2015 z dnia 28 grudnia 2015 roku w sprawie oceny leku Repatha (ewolokumab), kod EAN 5909991224370, w hipercholesterolemii. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/136/SRP/U_39_408_151228_stanowisko_167_Repatha_2_wstrz_w_ref.pdf [dostęp 24.09.2018 r.]

¹⁷ AOTMiT. Rekomendacja nr 105/2015 z dnia 30 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony; Repatha, ewolokumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione, we wskazaniach: hipercholesterolemia rodzinna z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL ≥ 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami (FH);

hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl pomimo intensywnej terapii statynami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SP); hipercholesterolemia z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL \geq 160 mg/dl w przypadku nietolerancji statyn po zdarzeniu sercowo-naczyniowym (SI + SP). http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/136/REK/RP_105_2015.pdf [dostęp 24.09.2018 r.]

¹⁸ AOTMiT. Opinia Rady Przejrzystości nr 114/2017 z dnia 8 maja 2017 roku w sprawie skuteczności LDL-aferezy, stosowanej w hipercholesterolemii homozygotycznej lub heterozygotycznej po 3 miesiącach nieskutecznego leczenia dietą i lekami obniżającymi stężenie cholesterolu oraz kryteriów włączenia pacjentów do terapii. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/188/ORP/U_18_153_170508_opinia_114_LDL_afereza_art_31n.pdf [dostęp 24.09.2018 r.]

¹⁹ Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w sprawie aferezy. <https://ptnefro.pl/index.php/content/download/4502/65198/file/Stnowisko%20PTN%20ds%20aferezy%20ptnefro.pdf> [dostęp 24.09.2018 r.]

²⁰ Kłosiewicz-Latoszek L, Cybulska B, Białobrzaska-Paluszkiwicz J, Jagielska A, Janowska J, Danowska D, Reguła A, Stroniawska-Woźniak M. Clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia in a Polish outpatient metabolic clinic: a retrospective observational study. *Arch Med Sci.* 2018 Aug;14(5):962-970. doi: 10.5114/aoms.2017.71855. Epub 2017 Nov 30.

²¹ Dane sprzedażowe NFZ. Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2008-2017 r. Łączna sprzedaż leków w aptekach wg kodów EAN. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/> [dostęp 10.10.2018 r.]

²² Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.

²³ Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. [2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias]. *Kardiol Pol.* 2016;74(11):1234-318.

²⁴ Projekt PONS (Polish-Norwegian Study) 2011 r. <http://www.projectpons.pl/pl> [dostęp 27.05.2015 r.]

²⁵ Hovingh KG, Gandra SR, McKendrick J, et al. Identification and management of statin-intolerance: A survey of clinicians from 13 countries. Poster presentation at the 17th International Symposium on Atherosclerosis; Amsterdam, The Netherlands; May 23-26, 2015.

²⁶ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [stan na: 12.09.2018 r.]

- ²⁷ [REDACTED] Evolokumab (Repatha®) w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Analiza kliniczna. Warszawa, 2018.
- ²⁸ Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [dostęp 25.09.2018 r.]
- ²⁹ Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192017dsoz,6695.html> [dostęp 10.10.2018 r.]
- ³⁰ Zarządzenie Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/> [stan na 16.10.2018 r.]
- ³¹ NFZ. Zasady realizacji recept. <http://www.nfz-warszawa.pl/dla-swiaadczeniodawcow/recepty-leki-apteki/informacje-ogolne/ogolne-zasady-wystawiania-recept/> [dostęp 25.09.2018 r.]
- ³² Filipiak KJ, Cybulska B, Dudek D, Grajek S, Gumprecht J, Imiela J, Jankowski P, Kasprzak JD, Mamcarz A, Narkiewicz K, Rynkiewicz A, Siebert J, Tykarski A, Wożakowska-Kapłon B, Zdrójewski T. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopotcka Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń* 2011; 8(1), 1–4.
- ³³ Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sijbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ; International FH Foundation. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation: executive summary. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(4):368-74.
- ³⁴ Toth PP, Worthy G, Gandra SR, Sattar N, Bray S, Cheng LI, Bridges I, Worth GM, Dent R, Forbes CA, Deshpande S, Ross J, Kleijnen J, Stroes ESG. Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia. *J Am Heart Assoc.* 2017 Oct 2;6(10). pii: e005367.
- ³⁵ Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier MA, Duell PB, Hohenstein B, Leebmann J, Ramlow W, Schettler V, Simha V, Steinhagen-Thiessen E, Thompson PD, Vogt A, von Stritzky B, Du Y, Manvelian G. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J.* 2016 Dec 21;37(48):3588-95.
- ³⁶ Baum SJ, Sampietro T, Datta D, Moriarty PM, Knusel B, Schneider J, Somaratne R, Kurtz Ch, Hohenstein B. Efficacy and Safety of Evolocumab Compared With Continued Lipoprotein Apheresis. ESC Congress; Barcelona, Spain; August 26–30, 2017.
- ³⁷ Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics —2014 Update. A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129:e28-e292.

³³ Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-22.