

Inklisiran (Leqvio[®]) w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi

Analiza wpływu na budżet wraz analizą racjonalizacyjną - aktualizacja w związku z uwagami minimalnymi

Warszawa, luty 2022

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

Informacje dodatkowe

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Metodyka	8
2.1 Populacja	9
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	9
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	9
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	18
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	18
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	21
2.2 Opis modelu	23
2.3 Perspektywa analizy	24
2.4 Horyzont czasowy analizy	24
2.5 Analizowane koszty	24
2.5.1 Koszt wnioskowanego leku	24
2.5.2 Zestawienie pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie.....	26
2.6 Scenariusze analizy	27
2.6.1 Scenariusz istniejący	27
2.6.2 Scenariusze nowe.....	28
3 Wyniki.....	31
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ.....	31
3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny	31
3.2.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna	31
3.2.2 ASCVD.....	33
3.2.3 HeFH i ASCVD.....	35
3.3 Wariant minimalny	37
3.3.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna	37
3.3.2 ASCVD.....	39
3.3.3 HeFH i ASCVD.....	41
3.4 Wariant maksymalny.....	43
3.4.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna	43
3.4.2 ASCVD.....	45
3.4.3 HeFH i ASCVD.....	47
3.5 Analiza wrażliwości	49

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCVD	choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ASCVD, ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>)
BIA	analiza wpływu na budżet
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
HeFH	heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>)
MI	zawał serca (ang. <i>myocardial infarction</i>)
MZ	Minister Zdrowia
n. d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PCSK9	proteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. <i>proprotein convertase subtilisin kexin type 9</i>)
PL	program lekowy
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
WHO	<i>World Health Organisation</i>

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet NFZ, wydania pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Leqvio® (inklisiran) w leczeniu zaburzeń lipidowych u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH, ang. heterozygous familial hypercholesterolemia) lub z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym (ASCVD, ang. arterosclerotic cardiovascular disease).

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat. Analizę kosztów terapii lekiem Leqvio® (inklisiran) przeprowadzono na tle kosztów terapii ewolokumabem i alirokumabem. Ze względu na różne podejście analityczne i inny zakres zmian w PL B.101, osobno analizowano populację z HeFH i ASCVD. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych z piśmiennictwa oraz raportów NFZ o liczbie pacjentów leczonych w ramach PL B.101. W analizie uwzględniono koszty leków i koszty podania leczenia. Ze względu na brak istotnego współpłacenia, analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym przedstawiono koszty leczenia w ramach obecnego programu lekowego, oraz scenariusz nowy, w którym przedstawiono koszty leczenia w przypadku poszerzenia zakresu programu lekowego. Analizę przygotowano w trzech wariantach – najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym, które różnią się między sobą liczebnością populacji docelowej (HeFH) i prawdopodobieństwem przerwania leczenia (HeFH i ASCVD). [REDACTED] W analizie przedstawiono wariant, w którym inkisiran jest refundowany w ramach nowej grupy limitowej, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.

[REDACTED]

Wyniki

HeFH

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ASCVD

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

HeFH i ASCVD

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet NFZ, wydania pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Leqvio® (inklisiran) w leczeniu zaburzeń lipidowych u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH, ang. heterozygous familial hypercholesterolemia) lub z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym (ASCVD, ang. artherosclerotic cardiovascular disease).

2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;
- ilościowej prognozy 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, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej
- ilościowej prognozy 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, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej.

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusz nowy: najbardziej prawdopodobny (patrz rozdział 2.6.1 i 2.6.2).

2.1 Populacja

2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Leqvio jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową) lub dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów, u których nie można osiągnąć stężenia LDL-C będącego celem terapii w wyniku stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub
- samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Zaburzenia gospodarki cholesterolowej są najczęściej występującym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. W badaniu WOBASZ II hipercholesterolemia występowała u 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet pochodzących z reprezentatywnej grupy dorosłych Polaków.[WOBASZ II] Badanie to wykazało, że wśród pacjentów z hipercholesterolemią 60,6% osób nie było świadomych swojego schorzenia, 17% było świadomych schorzenia, ale nie stosowało leczenia, 15% było poddanych terapii, ale była ona nieskuteczna, a jedynie 6% pacjentów było świadomych swojej choroby i stosowało skuteczne leczenie. Z kolei w badaniu NATPOL rozpowszechnienie hipercholesterolemii oszacowano na 61,1%.[NATPOL] W badaniu tym 58,7% pacjentów było nieświadomych hipercholesterolemii, 22,4% było świadomych ale nie stosowało leczenia, 10,9% stosowało skutecznie leczenie a u 8,1% leczenie nie było skuteczne. Biorąc pod uwagę te dane, można szacować, że liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi od około 1 530 tys. (szacunki oparte na danych z badania NATPOL) do około 3 110 tys. (szacunki oparte na danych z badania WOBASZ II).

Tab. 1. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Zgodne z ChPL	1 530 tys. do 3 110 tys.	GUS 2020, WOBASZ II, NATPOL

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dotyczy dwóch populacji:

- dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH, ang. heterozygous familial hypercholesterolemia), oraz
- dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD, ang. arteriosclerotic cardiovascular disease).

Ponieważ wniosek dotyczy refundacji w ramach programu lekowego, obie te populacje zostały szczegółowo doprecyzowane w zakresie kryteriów włączenia w propozycji programu lekowego (patrz APD). W podrozdziałach poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji docelowej dla poszczególnych wnioskowanych wskazań.

2.1.2.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Szacuje się ok. 30 milionów chorych z hipercholesterolemią rodzinną na świecie, przy czym odsetek chorych świadomych choroby jest znikomy. Postać heterozygotyczna występuje od 1 na 200 urodzeń, natomiast postać homozygotyczna występuje 1 na 300 000 urodzeń. [KCHR]

Zgodnie z danymi z Analizy Weryfikacyjnej AOTMiT do Zlecenia 148/2017 w Tab. 2 przedstawiono liczebności dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: E78.0 (Czysta cholesterolemia) w latach 2012-2017 oszacowane na podstawie danych NFZ otrzymanych przez AOTMiT.

Tab. 2. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: E78.0.

Rok	2012	2013	2014	2015	2016	2017*
Liczba pacjentów	86 845	101 707	121 921	128 507	144 621	126 498*

* dane za rok 2017 obejmują miesiące od stycznia do września.

Zgodnie z danymi literaturowymi [Singh 2015; Khemanganee 2011], heterozygotyczna hipercholesterolemia występuje z rozpowszechnieniem od 1/200 przypadków do 1/500 przypadków, podczas gdy homozygotyczna postać - od 1/160 000 przypadków do 1/1 000 000 przypadków.

W Polsce rozpowszechnienie HeFH szacuje się na około 127 tys. (od około 77 tys. do 169 tys.) - patrz Tab. 3.

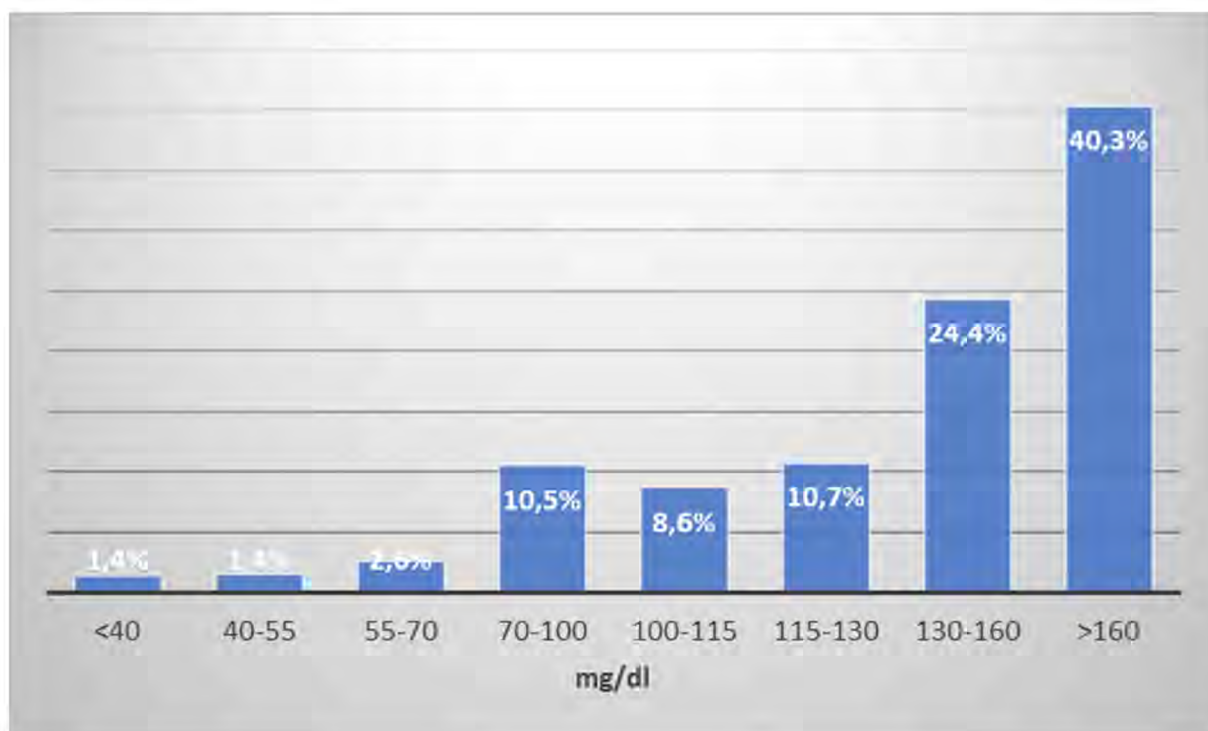
Tab. 3. Szacowanie liczebności populacji z potencjalną FH.

Badanie	Potencjalna FH	
	Rozpowszechnienie	Liczba osób
POL-MONICA Kraków	0,45%	140 381
POL-MONICA Warszawa	0,50%	157 692
WOBASZ	0,25%	77 430
Pilot HAPIEE	0,54%	169 338
HAPIEE	0,23%	72 708
NATPOL 2011	0,23%	72 708
Łącznie (Pająk 2016)	0,40%	127 161

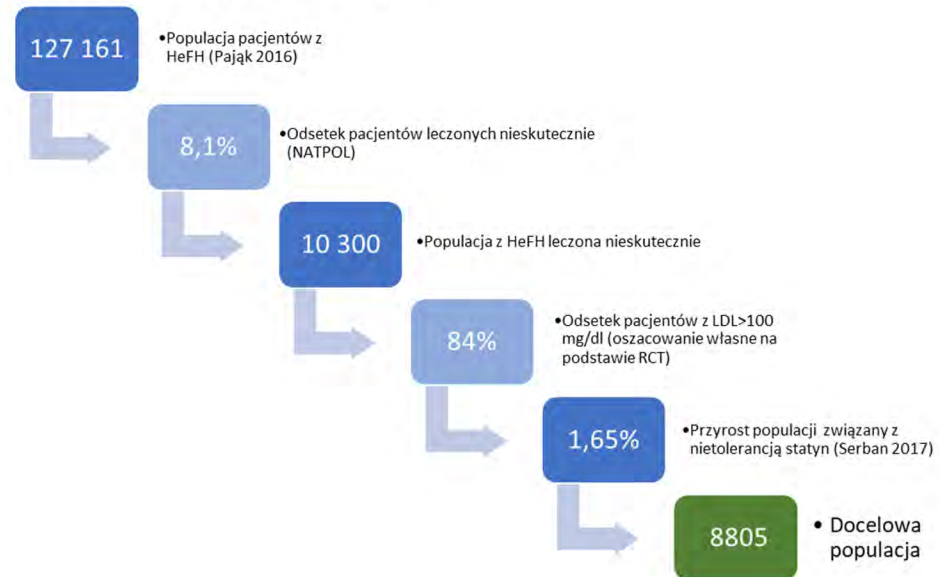
Na użytek szacunków liczebności populacji docelowej przyjęto dane z cytowanej wyżej publikacji Pająk 2016. Biorąc pod uwagę dane z badania NATPOL dotyczące odsetka pacjentów

świadomych swojej choroby, którzy stosowali leczenia ale było one nieskuteczne (8,1%), można szacować, że około 10 300 pacjentów z HeFH jest leczonych w Polsce nieskutecznie. Wnioskowane jest objęcie refundacją pacjentów, u których poziom LDL>100 mg/dl. W oparciu o dane z badań klinicznych dla inkalisiranu oraz inhibitorów PCSK-9 stosowanych w HeFH (badania ORION9, ODYSSEY FHI, ODYSSEY FHII, RUTHEFORD-1 i RUTHEFORD-2) można szacować, że populacja pacjentów z LDL>100 mg/dl stanowi około 84% całej populacji (szacunki opierają się na danych demograficznych pacjentów włączonych do tych badań, przy czym dysponując średnią wartością LDL-C oraz odchyleniem standardowym, w szacunkach przyjęto założenie o rozkładzie normalnym tej cechy w populacji badanej) - patrz Rys. 1. Tym samym, można szacować, że liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku dotyczącym pacjentów z HeFH wynosi 8662 pacjentów. Populację tę należy powiększyć o 1,65% pacjentów, którzy nie tolerują statyn (dane na podstawie badania Serban i wsp.) co w konsekwencji daje populację docelową równą **8805 pacjentów**. [Serban 2017] Na Rys. 2 przedstawiono podsumowanie szacunków liczebności populacji docelowej.

Rys. 1. Rozkład populacji z HeFH wg poziomu LDL-C.



Rys. 2. Szacowanie populacji docelowej - HeFH.



2.1.2.2 ASCVD

W obrębie ASCVD wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów, u których wystąpił zawał mięśnia sercowego diagnozowany inwazyjnie, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego. Liczebność tej populacji oszacowano w oparciu o dane NFZ (statystyki świadczeń JGP) dotyczące liczby OZW diagnozowanych lub leczonych przy użyciu procedur inwazyjnych - patrz Tab. 4. Ze względu na epidemię COVID w analizie wykorzystano dane z 2019 roku.

Tab. 4. Procedury inwazyjne w OZW - liczba pacjentów leczonych w 2019 roku.

Procedura JGP	Liczba pacjentów
E10 OZW - DIAGNOSTYKA INWAZYJNA *	12 250
E11 OZW - LECZENIE INWAZYJNE DWUETAPOWE > 3 DNI *	11 029
E12G OZW - LECZENIE INWAZYJNE *	44 451
E15 OZW - LECZENIE INWAZYJNE > 7 DNI Z PW *	3 608
E16 OZW > 69 R.Ż. LUB Z PW	11 160
Razem	82 498

W oparciu o dane dotyczące śmiertelności szpitalnej wynoszącej 6,2%, oraz dane dotyczące śmiertelności w 1 roku po OZW wynoszącej 6,5% (dane z rejestru AMI-PL - analiza z lat 2009-2012), liczba pacjentów u których potencjalnie można włączyć leczenie hipolipemizujące wynosi około **77 400 i 72 350** odpowiednio dla pacjentów, u których zawał wystąpił do 12 miesięcy i do 24 miesięcy przed włączeniem leczenia hipolipemizującego.[AMI-PL]

Odsetek pacjentów, u których włączono wysokie dawki statyn po OZW przyjęto za badaniem EUROSPIRE IV, w którym oszacowano, że odsetek ten w wynosi 47,9% i 35,0% odpowiednio w 1-szym i 2-gim roku po OZW.[EUROSPIRE IV] Odsetek pacjentów leczonych nieskutecznie przyjęto za badaniem NATPOL, tj. 42,6% (w badaniu tym, w ogólnej populacji leczonych skutecznie i nieskutecznie było odpowiednio 10,9% i 8,1%).[NATPOL]

Kryteria włączenia do PL B.101 dziedziczone we wniosku refundacyjnym zakładają trzy subpopulacje pacjentów:

- wcześniejszy zawał mięśnia sercowego i choroba wielonaczyniowa;
- choroba naczyń obwodowych w postaci (PAD);
- choroba tętnic mózgowych (udar lub TIA w wywiadzie).

Częstość występowania tych obciążeń w populacji pacjentów po zawale serca przyjęto za badaniem TERCET. W przypadku współwystępowania zawału mięśnia sercowego w wywiadzie i choroby wielonaczyniowej przyjęto iloczyn tych zdarzeń (odpowiednio 31,7% i 41,7%) równy 13,2%. Częstość występowania PAD i choroby tętnic mózgowych wynosiła w badaniu TERCET odpowiednio 12,9% i 4,3%. [TERCET]

Wnioskowane jest objęcie refundacją pacjentów, u których poziom LDL>100 mg/dl. W oparciu o dane z badań klinicznych dla inkisiranu w populacji ASCVD (badanie ORION10 i 11), można szacować, że populacja pacjentów z LDL>100 mg/dl stanowi 55% całej populacji z ASCVD (szacunki opierają się na danych demograficznych pacjentów włączonych do tych badań, przy czym dysponując średnią wartością LDL-C oraz odchyleniem standardowym, w

szacunkach przyjęto założenie o rozkładzie normalnym tej cechy w populacji badanej) - patrz Rys. 3. Tym samym, można szacować, że liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku dotyczącym pacjentów z ASCVD wynosi 4453 pacjentów - patrz Rys. 4 i Rys. 5. Populację tę należy powiększyć o 1,65% pacjentów, którzy nie tolerują statyn (dane na podstawie badania Serban i wsp.) co w konsekwencji daje populację docelową równą **4526 pacjentów**. [Serban 2017]

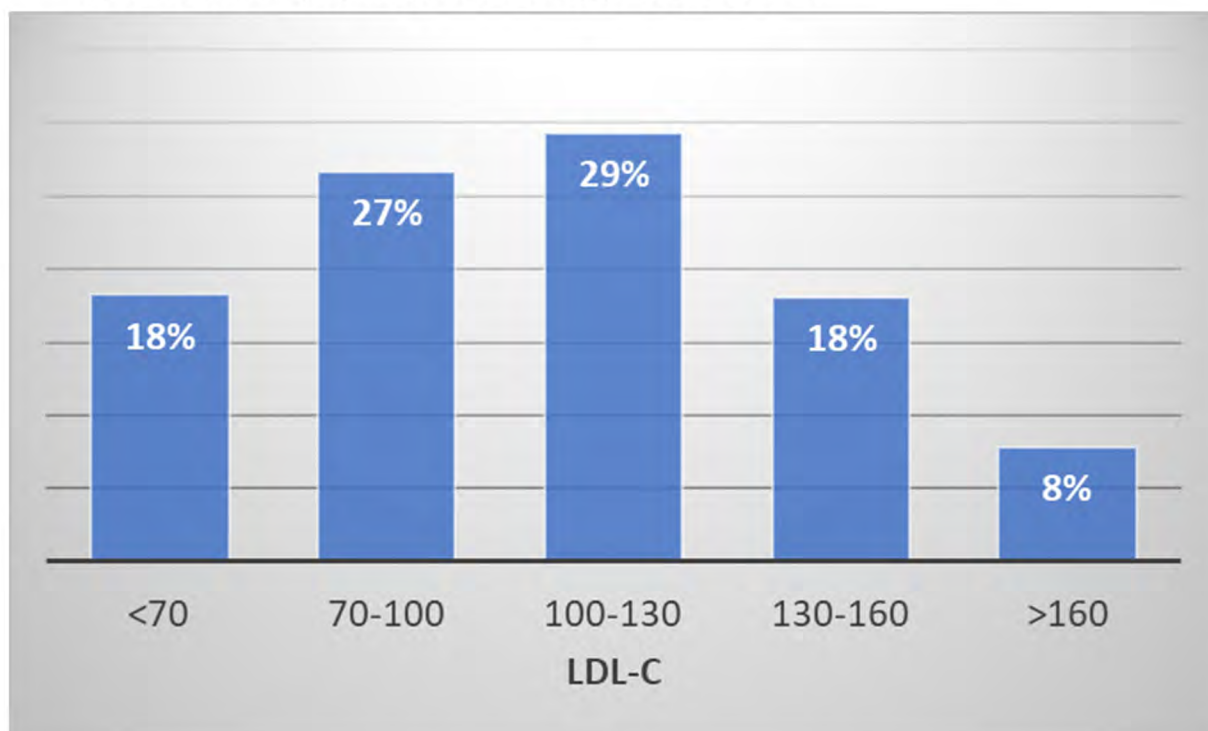
Tab. 5. Szacowanie populacji z ASCVD otrzymującej duże dawki statyn.

Kod	Opis	Liczba	Źródło
A	OZW	82498	JGP 2019
B	śmiertelność szpitalna OZW	6,2%	AMI_PL
C	Liczba pacjentów z OZW w pomniejszona o śmiertelność szpitalną	77 383	A*(1-B)
D	Śmiertelność w 1.roku po OZW	6,5%	AMI_PL
E	Liczba pacjentów z OZW w pomniejszona o śmiertelność szpitalną i śmiertelność pozaszpitalna w 1. roku	72 021	A*(1-B-D)
F	Duże dawki statyn w 1. roku po OZW	47,9%	EUROSPIRE IV
G	Duże dawki statyn w 2. roku po OZW	35,0%	EUROSPIRE IV
H	Liczba pacjentów w 1. roku po OZW otrzymująca duże dawki statyn	37 067	C*F
I	Liczba pacjentów w 2. roku po OZW otrzymująca duże dawki statyn	25 207	E*G
J	RAZEM	62 274	H+I

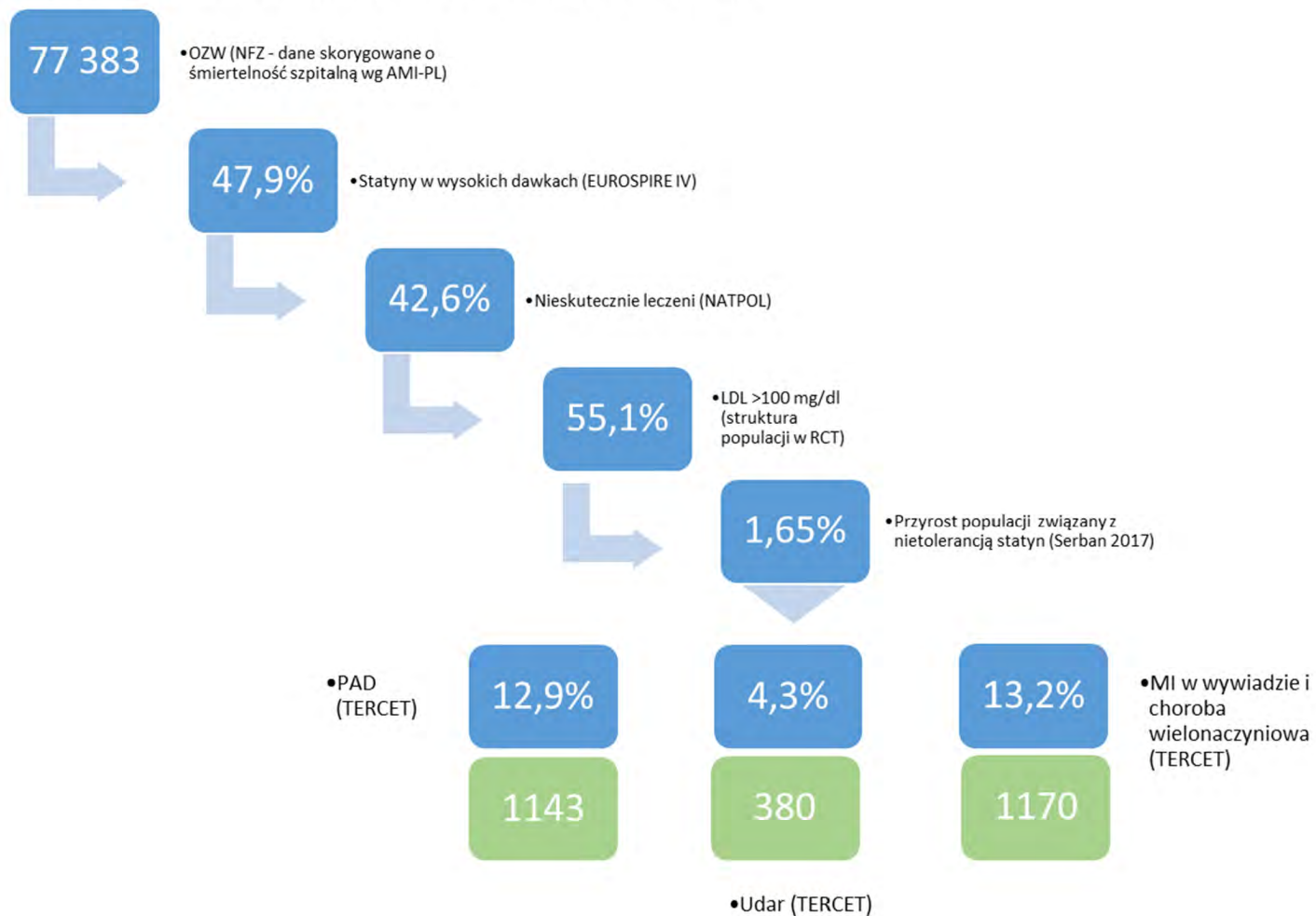
Tab. 6. Szacowanie liczebności populacji docelowej - ASCVD

Kod	Opis	Liczba	1. rok od OZW	2. rok od OZW	Razem	Źródło
A	Liczba pacjentów po OZW otrzymująca duże dawki statyn		37 067	25 207	62 274	Tab. 5
B	Zawał w wywiadzie i choroba wielonaczyniowa	13,2%	4 898	3 331	8 228	TERCET [A*B]
C	Udar	4,3%	1 592	1 082	2 674	TERCET [A*C]
D	PAD	12,9%	4 784	3 253	8 037	TERCET [A*D]
E	RAZEM		11 273	7 666	18 940	B+C+D
F	nieskutecznie leczeni	42,6%	4 806	3 268	8 074	NATPOL [E*F]
G	LDL>100	55,1%	2 650	1 802	4 453	ORION 10 i 11 [F*G]
H	Nietolerancja statyn	1,65%	2 694	1 832	4 526	Serban 2017 [G*(1+H)]

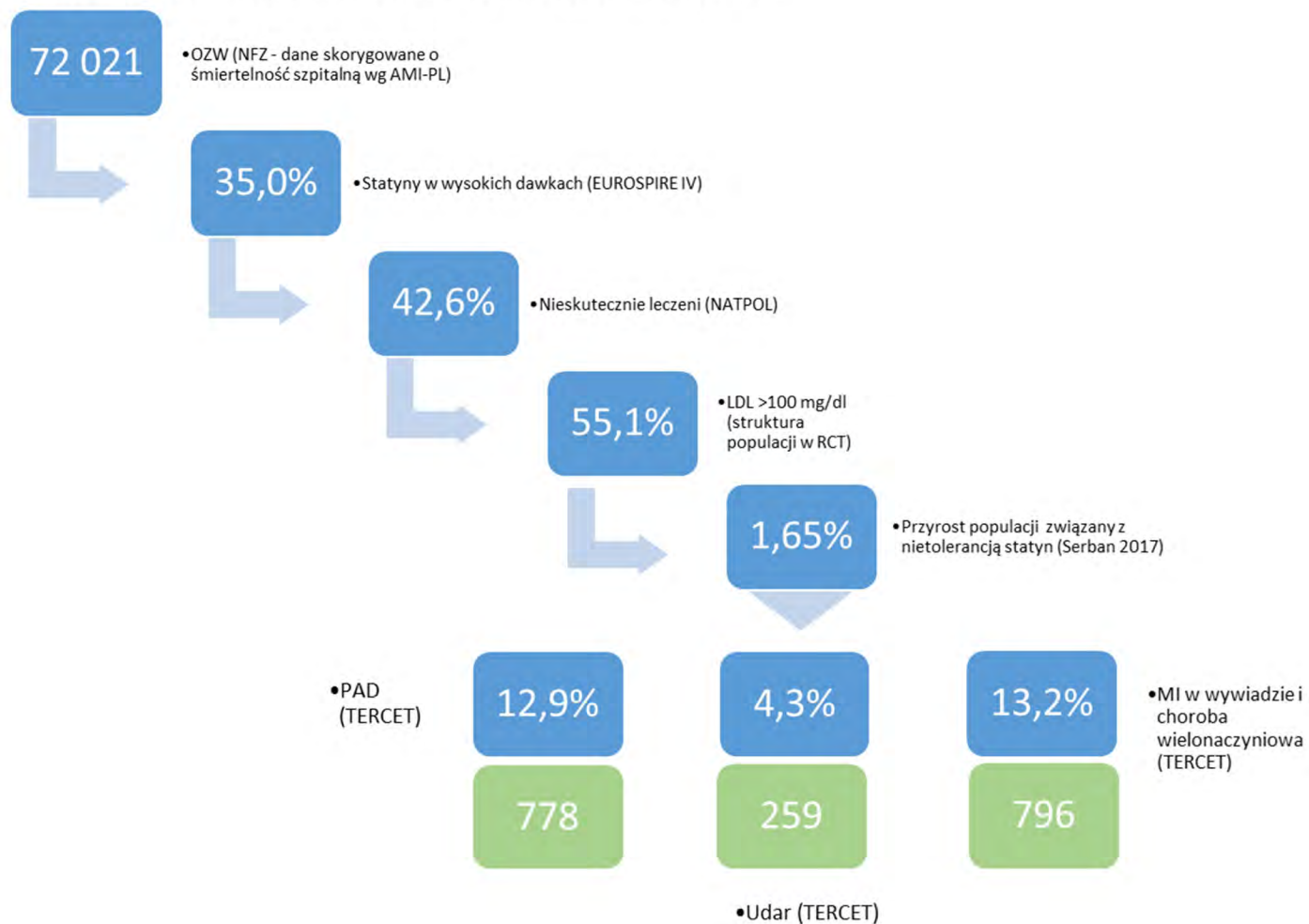
Rys. 3. Rozkład populacji z ASCVD wg poziomu LDL-C.



Rys. 4. Szacowanie populacji docelowej - ASCVD (OZW 0-12 m-cy).



Rys. 5. Szacowanie populacji docelowej - ASCVD (OZW 12-24 m-cy).



2.1.2.3 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna i ASCVD

Szacowana sumaryczna liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku wyniesie 13331 (4526 + 8805) – patrz rozdział 2.1.2.1 i 2.1.2.2.

2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie informacji od producenta. Według otrzymanych informacji w chwili przygotowywania raportu wnioskowana technologia nie była stosowana w Polsce.

2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

2.1.4.2 ASCVD

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

2.1.4.3 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna i ASCVD

W tabeli poniżej podsumowano roczną liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją dla obu wnioskowanych wskazań.

[REDACTED]

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

2.1.5.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.1 – 2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 13. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji - HeFH.

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału
	1. rok	2. rok	
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	1530 tys. do 3110 tys.		Rozdział 2.1.1
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	8800		Rozdział 2.1.2.1
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0		Rozdział 2.1.3
[REDAKTOWANE]	■	■	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	■	■	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	■	■	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	■	■	[REDAKTOWANE]

2.1.5.2 ASCVD

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.1 – 2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 14. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji - ASCVD.

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału
	1. rok	2. rok	
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	1530 tys. do 3110 tys.		Rozdział 2.1.1
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	4535		Rozdział 2.1.2.2
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0		Rozdział 2.1.3
[REDAKTOWANE]	■	■	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]			[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]			[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	■	■	[REDAKTOWANE]

2.1.5.3 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna i ASCVD

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.1 – 2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 15. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji - ASCVD i HeFH.

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału
	1. rok	2. rok	
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	1530 tys. do 3110 tys.		Rozdział 2.1.1
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	13 331		Rozdział 2.1.2.3
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0		Rozdział 2.1.3
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]

2.2 Opis modelu

Ze względu na odmienne założenia, pierwotnie przygotowano dwa oddzielne modele - dla HeFH i ASCVD. (na wniosek AOTMiT modele zostały połączone w jeden arkusz). Modele analizy oparto na danych z modelu analizy minimalizacji kosztów (patrz załączona dokumentacja – analiza ekonomiczna). Ze względu na heterogeniczność wnioskowanej populacji oraz posługiwanie się zestawem danych obejmujących równoległe 3 subpopulacje (ASCVD, HeFH w profilaktyce pierwotnej i HeFH w profilaktyce wtórnej), dla 3 wariantów analizy w dwóch wariantach kosztowych (z i bez RSS), dane kosztowe z CMA są przeklejone jako wyniki z odpowiednich arkuszy obliczeniowych (komórki z kolumn AA i AB od wiersza 5 do 56 arkuszy „inklisirna”, „ewolokumam”, „alirokumab”).

Model uwzględnia koszty leków i koszty podania leczenia. W modelach uwzględniono analizę wrażliwości z dwoma wariantami: minimalnym i maksymalnym opartymi na niepewności szacunków dotyczących populacji docelowej (dla HeFH) i niepewności przebiegu terapii tj. odsetka pacjentów przerywających leczenie (dla HeFH i ASCVD). [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania inklisiranu ze środków publicznych w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej w ramach programu lekowego.

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 Leqvio 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.
2. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do Leqvio 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

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. 2 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

2.5.2 Zestawienie pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- wnioskowanego leku (patrz opis powyżej);
- technologii opcjonalnych;
- podania leczenia.

Powyższe kategorie kosztów zostały opracowane na podstawie wyników przedstawionych w modelu analizy ekonomicznej, tj. w modelu BIA wykorzystywane są dane kosztowe zestawione w arkuszach „Inklisiran”, „Ewolokumab” i „Alirokumab” w modelu minimalizacji kosztów. Ze względu na fakt, że wszystkie koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet szacowane były również na potrzeby analizy ekonomicznej, w niniejszym dokumencie nie powielano opisu sposobu ich szacowania, a jedynie przedstawiono zestawienie ostatecznych wartości. Dokładny sposób oszacowania danych kosztowych przedstawionych w Tab. 18 omówiono w dokumencie analizy ekonomicznej.

Tab. 18. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Zużycie zasobów i koszty			
Dawkowanie inklisiranu	284 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy. Uwzględniono inklisiran stosowany w skojarzeniu z leczeniem standardowym, przy czym w BIA nie uwzględniono kosztów leczenia standardowego, ponieważ jest to parametr, który nie różnicuje porównywanych technologii.	Nie	Opracowane na podstawie dawkowania podanego w ChPL Leqvio,
Koszt terapii inklisiranem/koszt jednego podania	██████████	Nie	Ceny przekazane przez wnioskodawcę
Dawkowanie alirokumabu	150 mg podawane co 2 tygodnie	Nie	Zapisy obowiązującego PL B.101.,
Koszt terapii alirokumabem/koszt jednego podania	██████████	Nie	Dane z przetargów, co umożliwiło uwzględnienie rzeczywistych kosztów ponoszonych na zakup alirokumabu (dane dostarczone przez zamawiającego)

Dawkowanie ewolokumabu	140 mg podawane co 2 tygodnie	Nie	Zapisy obowiązującego PL B. 101.
Koszt terapii ewolokumabem/koszt jednego podania	██████████	Nie	Dane z przetargów, co umożliwiło uwzględnienie rzeczywistych kosztów ponoszonych na zakup ewolokumabu (dane dostarczone przez zamawiającego)
Koszt podania leczenia	Inklisiran: 108,16 PLN wszystkie podania Inhibitory PCSK-9: 108,16 PLN koszt pierwszego podania, 0 PLN koszt kolejnych podań	Nie	Inklisiran musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, natomiast inhibitory PCSK-9 mogą być podawane samodzielnie przez pacjenta – dane z ChPL. Koszt z zarządzenia Prezesa NFZ Nr 102/2021/DGL

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; BIA – analiza wpływu na budżet (ang. *Budget impact analysis*); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PCSK-9 – *proprotein convertase subtilisin/kexin 9*; PL – program lekowy.

2.6 Scenariusze analizy

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym inklisiran nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu oraz scenariusz nowy, w którym przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z refundacją inklisiranu. Każdy ze scenariuszy analizy przedstawiono w 3 wariantach: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym, które różnią się między sobą liczebnością populacji docelowej (HeFH) i odsetkiem pacjentów przerywających leczenie (dla HeFH i ASCVD). ██████████

2.6.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie 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, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

2.6.1.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

W tabeli poniżej przedstawiono parametry wykorzystane w analizie scenariusza istniejącego.

Tab. 19. Zestawienie założeń scenariusza obecnego analizy - HeFH.

Zmienna		Wartość		Źródło
		1. rok	2. rok	
Liczebność populacji docelowej	Wariant najbardziej prawdopodobny	149	114	Patrz rozdział 2.1.4.1.
	Wariant minimalny	135	84	
	Wariant maksymalny	161	138	
Udział inkłisiranu w rynku		0% (1. i 2. rok)		Założenie o braku refundacji inkłisiranu
Odsetek pacjentów przerywających leczenia	Wariant najbardziej prawdopodobny	27,0%		Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej
	Wariant minimalny	40,4%		
	Wariant maksymalny	10,7%		

2.6.1.2 ASCVD

W tabeli poniżej przedstawiono parametry wykorzystane w analizie scenariusza istniejącego.

Tab. 20. Zestawienie założeń scenariusza obecnego analizy - ASCVD.

Zmienna		Wartość		Źródło
		1. rok	2. rok	
Liczebność populacji docelowej	Wariant najbardziej prawdopodobny	55	75	Patrz rozdział 2.1.4.2.
	Wariant minimalny			
	Wariant maksymalny			
Udział inkłisiranu w rynku		0% (1. i 2. rok)		Założenie o braku refundacji inkłisiranu
Odsetek pacjentów przerywających leczenia	Wariant najbardziej prawdopodobny	27,0%		Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej
	Wariant minimalny	40,4%		
	Wariant maksymalny	10,7%		

2.6.2 Scenariusze nowe

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie 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, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

2.6.2.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

W tabeli poniżej przedstawiono parametry wykorzystane w analizie scenariusza istniejącego.

Tab. 21. Zestawienie założeń scenariusza nowego analizy - HeFH.

Zmienna		Wartość		Źródło
		1. rok	2. rok	
Liczebność populacji docelowej	Wariant najbardziej prawdopodobny	151	115	Patrz rozdział 2.1.4.1.
	Wariant minimalny	137	85	
	Wariant maksymalny	163	140	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
	[REDACTED]	■	■	
	[REDACTED]	■	■	
	[REDACTED]	■	■	
Odsetek pacjentów przerywających leczenia	Wariant najbardziej prawdopodobny	27,0%		Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej
	Wariant minimalny	40,4%		
	Wariant maksymalny	10,7%		

2.6.2.2 ASCVD

W tabeli poniżej przedstawiono parametry wykorzystane w analizie scenariusza istniejącego.

Tab. 22. Zestawienie założeń scenariusza nowego analizy - ASCVD.

Zmienna		Wartość		Źródło
		1. rok	2. rok	
Liczebność populacji docelowej	Wariant najbardziej prawdopodobny	95	97	Patrz rozdział 2.1.4.2.
	Wariant minimalny			
	Wariant maksymalny			
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
	[REDACTED]			
	[REDACTED]			
	[REDACTED]	■	■	
	Wariant najbardziej prawdopodobny	27,0%		Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej
	Wariant minimalny	40,4%		

Zmienna		Wartość		Źródło
		1. rok	2. rok	
Odsetek pacjentów przerywających leczenia	Wariant maksymalny		10,7%	

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku są tożsame z kosztami obliczonymi dla wariantu podstawowego istniejącego (patrz rozdział 3.2).

Koszt refundacji terapii inkisiranem we wnioskowanym wskazaniu wynosi 0 zł.

3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny

3.2.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

[Redacted content]

3.4 Wariant maksymalny

3.4.1 Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5 Analiza wrażliwości

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

3.5.2 ASCVD

[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

4 Analiza racjonalizacyjna

4.1 Założenia analizy

Analiza racjonalizacyjna przedkładana jest w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji. Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

W zakresie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych, można zidentyfikować następujące rozwiązania.

1. Likwidacja jednej lub więcej grup limitowych:
 - a. wycofanie z listy leków refundowanych ze środków publicznych leków stanowiących grupę limitową;
 - b. wycofanie z listy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego refundowanych ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stanowiących grupę limitową;
 - c. wycofanie z listy wyrobów medycznych refundowanych ze środków publicznych wyrobów medycznych stanowiących grupę limitową.
2. Zmiana definicji jednej lub więcej grup limitowych w zakresie:
 - a. redukcji liczby preparatów objętych grupą limitową (wycofanie co najmniej jednego preparatu) skutkującej zmianą leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który stanowi podstawę limitu w danej grupie limitowej na lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny o niższej cenie (w konsekwencji - redukcja limitu detalicznego);
 - b. redukcji liczby preparatów objętych grupą limitową (wycofanie co najmniej jednego preparatu) nieskutkującej zmianą leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej (brak redukcji limitu detalicznego);
 - c. utworzenia nowej grupy limitowej, w skład której weszłyby leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne przyporządkowane w chwili obecnej do co najmniej dwóch odrębnych grup limitowych, skutkujące obniżeniem limitu detalicznego dla co najmniej jednej dotychczasowej grupy limitowej.
3. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).
4. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych niestanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych w sposób, który spowodowałby, że leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne, których dotyczyłaby

redukcja ceny detalicznej, stałyby się podstawą limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).

5. Zmiana poziomu odpłatności dla pacjenta dla grupy limitowej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych na wyższy w stosunku do obecnie obowiązującego.

Analizując wymienione wyżej warianty można wyszczególnić rozwiązania, w których uwolnienie środków publicznych wiąże się ze wzrostem kosztów po stronie:

- pacjentów,
- podmiotów odpowiedzialnych,
- obu wymienionych wyżej grup.

Do rozwiązań wiążących się ze wzrostem kosztów po stronie pacjentów należą rozwiązania opisane w punktach 1 i 5. Również rozwiązanie opisane w punkcie 2c niesie ze sobą znaczne ryzyko zwiększenia kosztów po stronie pacjenta. Należy podkreślić, że Art. 11, Ust. 11 pkt. 1a, 1b Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych stanowi, że:

Minister właściwy do spraw zdrowia odmawia wydania decyzji, o której mowa w ust. 10 (tj. skrócenie okresu obowiązywania decyzji dot. refundacji - przyp. autorów), jeżeli:

1) jej wydanie spowodowałoby:

- a) istotne ograniczenie dostępności świadczeniobiorców do leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych,
- b) znaczny wzrost odpłatności lub dopłat świadczeniobiorców (...)

W związku z powyższym, należy przyjąć, że rozwiązania opisane w punktach 1, 5 oraz 2c, przenoszące bezpośrednio obciążenia na pacjentów są mało prawdopodobne.

Do rozwiązań wiążących się ze wzrostem kosztów po stronie podmiotów odpowiedzialnych należy jedynie rozwiązanie opisane w punkcie 2b, przy czym należy podkreślić, że w tym przypadku również istnieje ryzyko zwiększenia kosztów po stronie pacjenta (np. w przypadku, w którym pacjenci są przywiązani do leku, który został skreślony z listy refundacyjnej).

Pozostałe zaproponowane rozwiązania (pkt. 2a, 3 i 4) prowadzą w konsekwencji do obniżenia limitu w grupie limitowej, przy czym konsekwencje (wzrost kosztów, tj. w tym wypadku redukcja zysków) w założeniu powinny dotyczyć głównie firm farmaceutycznych zakładając, że pacjenci z definicji będą wybierali leki o niższych cenach. W przypadku istnienia innego niż cena mechanizmu wpływającego na preferencje pacjentów, przywiązanie do poszczególnych preparatów, których ceny są wyższe od cen preparatów stanowiących limit w grupie, przy obniżonym limicie będzie skutkowało zwiększeniem kosztów również po stronie pacjenta (dotyczy to szczególnie rozwiązań opisanych w pkt. 2a i 3).

Konkludując, należy stwierdzić, że opracowanie mechanizmu, który spowoduje uwolnienie środków publicznych bez negatywnych konsekwencji dla pacjentów jest stosunkowo trudne. Jedynym mechanizmem, który nie powinien wpływać na wzrost kosztów po stronie pacjentów, jest obniżenie cen wszystkich preparatów refundowanych w obrębie danej grupy limitowej. Należy przy tym podkreślić, że obniżenie cen wszystkich preparatów może nieproporcjonalnie w stosunku do cen detalicznych niektórych preparatów zmniejszyć limit w stopniu skutkującym wzrostem kosztów po stronie pacjenta.

Mając na uwadze opisane wyżej mechanizmy dot. uwolnienia środków publicznych, należy podkreślić, że z praktycznego punktu widzenia obniżenie ceny preparatu znajdującego się obecnie na liście refundacyjnej bądź usunięcie go z tej listy jest utrudnione ze względu na obowiązujące przepisy ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W myśl ustawy (art. 33):

1. Minister właściwy do spraw zdrowia uchyla decyzję administracyjną o objęciu refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, w przypadku:

- 1) stwierdzenia braku deklarowanej skuteczności terapeutycznej;*
- 2) stwierdzenia ryzyka stosowania niewspółmiernego do efektu terapeutycznego;*
- 3) podważenia wiarygodności i precyzji oszacowań kryteriów, o których mowa w art. 12 pkt 3-10;*
- 4) gdy zobowiązanie, o którym mowa w art. 25 pkt 4, nie zostanie dotrzymane w zakresie dotyczącym zapewnienia ciągłości dostaw lub rocznej wielkości dostaw, i nastąpi niezaspokojenie potrzeb świadczeniobiorców.*

Minister Zdrowia podejmuje również decyzję o skróceniu czasu obowiązywania decyzji o refundacji lub zmianie ceny urzędowej w oparciu o wniosek, do którego złożenia uprawniony jest Wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego, podmiot uprawniony do importu równoległego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne, wytwórca wyrobów medycznych, jego autoryzowany przedstawiciel, dystrybutor albo importer, w rozumieniu ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. Nr 107, poz. 679), a także podmiot działający na rynku spożywczym) - Art. 24 Ustawy:

1. Wnioskodawca może złożyć do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosek o:

- 1) objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;*
- 2) podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją;*
- 3) obniżenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją;*
- 4) ustalenie albo zmianę urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o którym mowa w art. 6 ust. 1 pkt 4.;*
- 5) skrócenie okresu obowiązywania decyzji, o której mowa w art. 11 ust. 1 albo ust. 6.*

W związku z powyższym, wykonanie analizy racjonalizacyjnej pokazującej rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych ograniczają przepisy, które warunkują uwolnienie tych środków decyzją wielu podmiotów, na które Wnioskodawca nie ma wpływu.

Kolejnym problemem związanym z wykonaniem analizy racjonalizacyjnej jest ograniczona wielkość rynku, z którego można uwalniać środki publiczne, zarówno w aspekcie całkowitego rynku leków, jak i w aspekcie rynku poszczególnych grup terapeutycznych. W przypadku

braku identyfikacji możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku dla wskazania, w którym składany jest wniosek refundacyjny, należy zidentyfikować oszczędności w obrębie rynku innych grup terapeutycznych [Ustawa refundacyjna 2011].

4.2 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu Leqvio® (inklisiran) w leczeniu zaburzeń lipidowych u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH, ang. heterozygous familial hypercholesterolemia) lub z bardzo wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD, ang. artherosclerotic cardiovascular disease).

4.3 Metodyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ, wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji preparatu Leqvio® (inklisiran) w leczeniu zaburzeń lipidowych u dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH, ang. heterozygous familial hypercholesterolemia) lub z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym (ASCVD, ang. artherosclerotic cardiovascular disease).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat. Analizę kosztów terapii lekiem Leqvio® (inklisiran) przeprowadzono na tle kosztów terapii ewolokumabem i alirokumabem. Ze względu na różne podejście analityczne i inny zakres zmian w PL B.101, osobno analizowano populację z HeFH i ASCVD. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych z piśmiennictwa oraz raportów NFZ o liczbie pacjentów leczonych w ramach PL B.101. W analizie uwzględniono koszty leków i koszty podania leczenia. Ze względu na brak istotnego współpłacenia, analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym przedstawiono koszty leczenia w ramach obecnego programu lekowego, oraz scenariusz nowy, w którym przedstawiono koszty leczenia w przypadku poszerzenia zakresu programu lekowego. Analizę przygotowano w trzech wariantach – najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym, które różnią się między sobą liczebnością populacji docelowej (HeFH) i prawdopodobieństwem przerwania leczenia (HeFH i ASCVD).

W analizie przedstawiono wariant, w którym inkalisiran jest refundowany w ramach nowej grupy limitowej, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W zakresie ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Niepewności dotyczące liczebności populacji docelowej. W celu oszacowania wielkości populacji docelowej wykorzystano dane literaturowe i dane ze sprawozdań dotyczących działalności NFZ. W analizie uwzględniono tylko jeden sposób szacowania wielkości populacji docelowej, ze względu na brak adekwatnych danych oszacowanie wielkości populacji docelowej za pomocą alternatywnych źródeł danych było niemożliwe
- Niepewność dotycząca rzeczywistego przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię.
- Koszt komparatorów uwzględnionych w analizie opracowano na podstawie danych z przetargów, ze względu na brak dostępu do danych pozwalających na szacowanie rzeczywistych kosztów terapii w 2021 roku.
- Do innych ograniczeń analizy należy wykorzystanie danych pochodzących z modelu minimalizacji kosztów. Należy jednak podkreślić, że wobec braku danych o efektywności praktycznej wnioskowanej technologii, wykorzystanie danych z modelu ekonomicznego nie powinno stanowić znaczącego ograniczenia analizy.

6 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Nie zidentyfikowano żadnego negatywnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, społeczne, prawne a także organizację udzielania świadczeń.

Jednocześnie istnieje istotny pozytywny wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych w przypadku objęcia Leqvio® refundacją w ramach programu lekowego.

Schemat dawkowania Leqvio® (*Zalecana dawka to 284 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.*) jest o wiele korzystniejszy niż aktualnie dostępnych w refundacji inhibitorów PCSK9 (co dwa tygodnie lub co 4 tygodnie). Rzadsze dawkowanie inklisiranu przy zachowaniu porównywalnej efektywności klinicznej ma zasadnicze znaczenie dla **obniżenie zaangażowania zasobów ochrony zdrowia** związanych ze świadczeniami dla pacjentów dzięki czemu można w ramach dostępnych zasobów zaopatrzyć w leczenie więcej pacjentów.

Z drugiej strony rzadsze dawkowanie może przekładać się na **wyższy poziom compliance** - pacjenci przyjmując inklisiran (w fazie kontynuacji co pół roku) mają kontrolowany, obniżony poziom LDL-C i są mniej narażeni na ryzyko ponownego wzrostu LDL-C a co za tym idzie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w przypadku pominięcia dawki z powodów np. zdrowotnych lub organizacyjnych. Ryzyko pominięcia dawki jest o wiele większe w przypadku częstszego dawkowania - jak ma to miejsce w przypadku inhibitorów PCSK9.

Trzecią korzyścią jest mniejsze obciążenie kosztami pośrednimi pacjentów i niewymiernymi kosztami psychologicznymi związanymi z obciążeniem chorobą, którzy na przyjęcie leczenia i wizyty kontrolne muszą poświęcić jedynie dwa dni w roku w przypadku leczenia inklisiranem. W przypadku inhibitorów PCSK-9 jest to 13 dni w przypadku dawkowania co 4 tygodnie i 26 dni w przypadku dawkowania co 2 tygodnie. To różnica 6-13 krotna.

Co więcej wszystkie wymienione korzyści stają się jeszcze bardziej istotne w sytuacji pandemicznej związanej z COVID-19, gdzie bezpośredni dostęp i świadczeniodawców jest ograniczony i im rzadziej jest on wymagany tym większa szansa na prawidłowe stosowanie leczenia.

7 Wnioski

[REDACTED]

Spis rycin

Rys. 1. Rozkład populacji z HeFH wg poziomu LDL-C.....	11
Rys. 2. Szacowanie populacji docelowej - HeFH.	12
Rys. 3. Rozkład populacji z ASCVD wg poziomu LDL-C.	15
Rys. 4. Szacowanie populacji docelowej - ASCVD (OZW 0-12 m-cy).	16
Rys. 5. Szacowanie populacji docelowej - ASCVD (OZW 12-24 m-cy).	17

Spis tabel

Tab. 1. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.	9
Tab. 2. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: E78.0.	10
Tab. 3. Szacowanie liczebności populacji z potencjalną FH.	10
Tab. 4. Procedury inwazyjne w OZW - liczba pacjentów leczonych w 2019 roku.	13
Tab. 5. Szacowanie populacji z ASCVD otrzymującej duże dawki statyn.	14
Tab. 6. Szacowanie liczebności populacji docelowej - ASCVD	14
[REDACTED]	19
[REDACTED]	19
[REDACTED]	20
[REDACTED]	20
[REDACTED]	21
[REDACTED]	21
Tab. 13. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji - HeFH.	21
Tab. 14. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji - ASCVD.	22
Tab. 15. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji - ASCVD i HeFH.	23
[REDACTED]	24
[REDACTED]	25
Tab. 18. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet.	26
Tab. 19. Zestawienie założeń scenariusza obecnego analizy - HeFH.	27
Tab. 20. Zestawienie założeń scenariusza obecnego analizy - ASCVD.	28
Tab. 21. Zestawienie założeń scenariusza nowego analizy - HeFH.	29
Tab. 22. Zestawienie założeń scenariusza nowego analizy - ASCVD.	29
[REDACTED]	32
[REDACTED]	32
[REDACTED]	34
[REDACTED]	34
[REDACTED]	36

[REDACTED] 36

[REDACTED] 38

[REDACTED] 38

[REDACTED] ... 40

[REDACTED] 40

[REDACTED] 42

[REDACTED] 42

[REDACTED] .. 44

[REDACTED] 44

[REDACTED] 46

[REDACTED] 46

[REDACTED] 48

[REDACTED] 48

[REDACTED] 50

[REDACTED] 50

[REDACTED] 52

[REDACTED] 52

[REDACTED] 54

[REDACTED] 54

[REDACTED] 59

[REDACTED] 59

[REDACTED] 59

Bibliografia

- AMI-PL** Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce. Ocena na podstawie Narodowej Bazy Danych Zawałów Serca AMI-PL 2009-2012. Dostęp online: <https://www-new.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2018/08/Raport-Wyst%C4%99powanie-leczenie-i-prewencja-wt%C3%B3rna-zawa%C5%82%C3%B3w-serca-w-Polsce.pdf>.
- AE Leqvio** Inkisiran (Leqvio®) w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2021.
- EUROASPIRE IV** Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgözoğlu L, Wood D, De Bacquer D; EUROASPIRE Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries--Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016 Mar;246:243-50. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26812002.
- Khemanganee 2011** Khemanganee E. Liyanage, John R. Burnett, Amanda J. Hooper & Frank M. van Bockxmeer (2011) Familial hypercholesterolemia: epidemiology, Neolithic origins and modern geographic distribution, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 48:1, 1-18, DOI: 10.3109/10408363.2011.565585.
- NATPOL** Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, Bandosz P, Rutkowski M, Stokwiszewski J, Gaciong Z, Banach M, Wojtyniak B, Pencina M, Wyrzykowski B. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiologia Polska*. 2016;74(3):213-23. doi: 10.5603/KP.2016.0029. PMID: 27004543.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.
- Pająk 216** Pająk A, Szafraniec K, Polak M, Drygas W, Piotrowski W, Zdrojewski T, Jankowski P. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci*. 2016 Aug 1;12(4):687-96. doi: 10.5114/aoms.2016.59700. Epub 2016 May 5. PMID: 27478447; PMCID: PMC4947614.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Serban 2017** Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M, Chen L, Huang L, Dent R, Kent ST, Muntner P, Rosenson RS. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 21;69(11):1386-1395. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.036. PMID: 28302290.
- Singh 2015** Singh, S., Bittner, V. Familial Hypercholesterolemia—Epidemiology, Diagnosis, and Screening. *Curr Atheroscler Rep* 17, 3 (2015). <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0482-5>.
- Sprawozdanie NFZ** Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.
- TERCET** Dyrbuś K, Osadnik T, Desperak P, Desperak A, Gąsior M, Banach M. Evaluation of dyslipidaemia and the impact of hypolipidemic therapy on prognosis in high and very high risk patients through the Hyperlipidaemia Therapy in tERTIary CardiologicaL cEnTer (TERCET) Registry. *Pharmacol Res*. 2018 Jun;132:204-210. doi: 10.1016/j.phrs.2017.12.015. Epub 2017 Dec 16. PMID: 29258913.

**Ustawa
refundacyjna
2011**

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).

WHO DDD

https://www.whooc.no/atc_ddd_index/, dostęp online: 2020.09.10.

WOBASZ II

Pająk A, Szafraniec K, Polak M, Polakowska M, Kozela M, Piotrowski W, Kwaśniewska M, Podolecka E, Kozakiewicz K, Tykarski A, Zdrojewski T, Drygas W; WOBASZ Investigators. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn.* 2016 Jul 19;126(9):642-652. doi: 10.20452/pamw.3464. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27452484.