



***Analiza wpływu na system ochrony  
zdrowia dla produktu leczniczego  
Repatha® (ewolokumab) w leczeniu  
hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci  
i młodzieży od 10 do 18 roku życia***

**Luty 2023**

Wersja 1.0

**Analizę przeprowadzono na zlecenie:**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

ul. Puławska 145,

02-715 Warszawa

**Wykonawca opracowania:**

EconMed Europe Sp. z o.o.

ul. Królewska 21

32-087 Wola Zachariaszowska

[www.econmed.eu](http://www.econmed.eu)

**Autorzy:**

██████████

██████████████████

██████████████

**Data zakończenia opracowania:**

Styczeń 2023

**Konflikt interesów:**

Autorzy raportu deklarują brak konfliktu interesów.

## SPIS TREŚCI

1.	STRESZCZENIE .....	5
2.	CEL OPRACOWANIA .....	7
3.	PRODUKT LECZNICZY REPATHA® – WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA FINASOWANIEM ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH .....	8
4.	METODYKA .....	10
5.	EPIDEMIOLOGIA.....	11
5.1.	PRZEGLĄD DOSTĘPNYCH DANYCH .....	11
5.2.	POPULACJA DOCELOWA .....	14
5.3.	POPULACJA, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA JEST OBECNIE STOSOWANA .....	18
5.4.	POPULACJA PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z FH – ZESTAWIENIE .....	18
6.	UDZIAŁY W RYNKU.....	20
7.	KOSZTY .....	22
8.	WYNIKI ANALIZY WPLÝWU NA BUDŻET .....	23
8.1.	WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	23
8.2.	WYNIKI ANALIZY SCENARIUSZY SKRAJNYCH.....	24
9.	WPLÝW NA UDZIELANIE ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH .....	27
10.	ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE .....	28
11.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	30
12.	ZAŁĄCZNIK: PROJEKT NOWEGO PROGRAMU LEKOWEGO .....	32
13.	BIBLIOGRAFIA .....	34
14.	SPIS TABEL.....	36
15.	SPIS WYKRESÓW.....	37

## INDEKS SKRÓTÓW

ACS	Ostry zespół wieńcowy (ang. <i>acute coronary syndrome</i> )
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCVD	Arteriosklerotyczna choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i> )
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical code</i> )
B.101	Program lekowy: Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EVO	Ewolokumab
EZE	Ezetymib
FH	Hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HeFH	Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i> )
HoFH	Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>homozygous familial hypercholesterolemia</i> )
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KLRwP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
LDL-C	Cholesterol o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i> )
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OLE	Niezaślepienie badanie długoterminowe (ang. <i>Open Label Extension</i> )
PCSK9 / PCSK-9	Inhibitor konwertazy proproteinu subtilizyny/keksyny typu 9
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTDL	Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTL	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
r.ż.	Rok życia
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )

## 1. Streszczenie

### Cel analizy

Celem opracowania było przygotowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji produktu Repatha® (ewolokumab) w ramach nowego programu lekowego skierowanego do dzieci i młodzieży w wieku od 10 lat do ukończenia 18 r.ż. z rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej (FH), u których

pomimo zastosowania zoptymalizowanego leczenia standardowego poziom cholesterolu LDL utrzymuje się na poziomie wyższym niż 100 mg/dl.

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

### Metodyka analizy

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia obejmowała analizę wpływu na budżet, analizę scenariuszy skrajnych, analizę wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz ocenę aspektów etycznych i społecznych.

Analizę wpływu na budżet, w trzyletnim horyzoncie czasowym, przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). Horyzont czasowy obejmuje okres trzech pierwszych lat od daty rozpoczęcia finansowania ewolokumabu we wnioskowanej populacji ze środków publicznych.

Rozważano dwa scenariusze sytuacyjne:

- Istniejący, w którym ewolokumab nie będzie refundowany ze środków publicznych w populacji pediatrycznej, odpowiada to obecnej sytuacji, w której finansowanie ze środków publicznych leczenia hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 r.ż. obejmuje jedynie leczenie standardowe (tj. statyny i ezetyminy),
- Nowy, zakładający wprowadzenie refundacji ewolokumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do ukończenia 18 r.ż. z rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej spełniającej kryteria kwalifikacji zawarte w nowym, proponowanym programie lekowym. Produkt Repatha® (zgodnie z ChPL oraz nowym programem lekowym) stosowany będzie razem z leczeniem standardowym (SoC).

W analizie podstawowej przyjęto chorobowość FH z publikacji Pająk 2016 (dane dla Polski, metaanaliza 6 badań, 37,9 tys. osób). W ramach analizy scenariuszy skrajnych w scenariuszu minimalnym analizowano chorobowość FH u dzieci zaczerpniętą z publikacji Hu 2020 (dane światowe, metaanaliza 42 badań, 7,3 mln osób). Natomiast w scenariuszu

maksymalnym wykorzystano informacje udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia o liczbie pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem ICD-10: E78.0 Czysta hipercholesterolemia leczonych w latach 2018-2020.

Pozostałe parametry kliniczne, charakterystyczne dla populacji pediatrycznej, uwzględniające m.in. dane o poziomie wykrywalności FH, stosowane leczenie oraz uzyskiwane efekty leczenia standardowego (poziom LDL-C) uzyskano w ramach konsultacji z panelem ekspertów klinicznych (różnej specjalizacji) doświadczonych w diagnostyce i opiece nad pacjentami z hipercholesterolemią rodzinną.

Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym przyjęto 0% dla ewolokumab+SoC oraz 100% dla zoptymalizowanego leczenia standardowego (SoC). W scenariuszu nowym udziały w rynku obrazujące stopniowe włączanie pacjentów do nowego programu lekowego przyjęto w oparciu o liczbę osób kwalifikowanych do programu lekowego B.101 (dorośli pacjenci z FH) w latach 2019-2020 [redacted]

Koszty jednostkowe przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej, uwzględniając następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- Produkt Repatha® bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS,
- Zoptymalizowane leczenie standardowe,
- Realizacja programu lekowego w podziale na 1 rok oraz kolejne lata obejmujący przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu oraz diagnostykę w programie lekowym,
- Monitorowania leczenia standardowego.

## Wyniki analizy wpływu na budżet

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- 3,33 mln zł, 6,05 mln zł i 6,51 mln zł odpowiednio w pierwszym, drugim i trzecim roku po wprowadzeniu refundacji ewolokumabu, bez uwzględnienia RSS.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] W wariancie bez uwzględnienia RSS koszty inkrementalne wynoszą 2,3-4,5 mln zł.

[Redacted]

[Redacted] Natomiast bez uwzględnienia RSS koszty inkrementalne wzrastają do 7,3 mln zł w trzecim roku refundacji.

## Wnioski końcowe

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych ewolokumabu zapewni dostęp do skutecznej technologii lekowej, dla grupy pacjentów pediatrycznych od 10 r.ż., u której brak jest obecnie leczenia FH zapewniającego poziom cholesterolu LDL < 100 mg/dl.

[Redacted]

Poziom LDL-C u dzieci z hipercholesterolemią rodzinną jest często 2-3 razy wyższy niż u dzieci

zdrowych co, przy braku efektywnego leczenia, prowadzi do rozwoju przedwczesnej choroby wieńcowej średnio u progu trzeciej dekady życia, czyli około dwie dekady wcześniej niż u ich odpowiedników nieobarczonych FH. Wyniki polskich badań nad pacjentami do 18 r.ż. z FH wskazują, że zastosowanie leczenia standardowego nie pozwala na osiągnięcie wyznaczonych celów terapeutycznych. Dlatego finansowanie ewolokumabu w ramach nowego programu lekowego LECZENIE PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ RODZINNĄ (ICD-10: E78.01) będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone do tej pory potrzeby pacjentów pediatrycznych z hipercholesterolemią rodzinną.

## **2. Cel opracowania**

Celem opracowania było przygotowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha® (substancja czynna: ewolokumab) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia. Wnioskowane warunki refundacji produktu Repatha® obejmują wprowadzenie refundacji w ramach nowego dedykowanego programu lekowego.

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

### 3. Produkt leczniczy Repatha® – wnioskowane warunki objęcia finansowaniem ze środków publicznych

Produkt leczniczy Repatha® do podania podskórnego jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.101 „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”, u dorosłych pacjentów z (1) heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oraz z (2) bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów po zawale serca. Produkt Repatha® finansowany jest w ramach listy B. *Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego*, dostępny bezpłatnie dla świadczeniobiorcy w ramach grupy limitowej: 1198.0, *Ewolokumab*, a jego cena zbytu netto wynosi obecnie 1 574,20 zł. [1]

Wnioskowane jest objęcie finansowaniem ewolokumabem w populacji pediatrycznej (wiek: 10-18 r.ż.) z hipercholesterolemią rodzinną w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów pediatrycznych z hipercholesterolemią rodzinną (ICD-10: E78.01)”. Projekt proponowanego programu lekowego zamieszczono w załączniku (rozdz. 12).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Repatha® u pacjentów pediatrycznych z FH wraz z kalkulacją cen urzędowych (ceny, grupa limitowa, poziom odpłatności) oraz propozycją instrumentu dzielenia ryzyka zestawia Tabela 1.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Repatha®

Parametr	Opakowanie jednostkowe
Substancja czynna	ewolokumab
Dawka	140 mg
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań
Zawartość opakowania jednostkowego	Jeden mililitr roztworu we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, przeznaczonym do jednorazowego użycia, wykonanym ze szkła typu I, z igłą ze stali nierdzewnej o rozmiarze 27 G1 system do transferu 20/20 z filtrem Osłonka na igłę we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym wykonana jest z suchej, naturalnej gumy (pochodnej lateksu) Wielkość opakowania: 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione
Kod EAN	05909991224370
Cena zbytu netto	1 574,20 zł
Urzędowa cena zbytu (uwzględnia 8% podatek VAT)	1 700,14 zł
Cena hurtowa (uwzględnia 5% marżę hurtową)	1 785,15 zł



Parametr	Opakowanie jednostkowe
Grupa limitowa	1198,0, Ewolokumab
DDD <sup>1</sup>	10 mg
Wysokość limitu finansowania	1 785,15 zł
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Dopłata pacjenta	0,00 zł
Kwota refundacji NFZ	1 785,15 zł
Kwota refundacji NFZ / mg	6,3755 zł

<sup>1</sup> [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=C10AX13](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C10AX13) (dostęp 28.11.2022)

## 4. Metodyka

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono zgodnie z wytycznymi HTA [2] oraz minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [19]. Oszacowania przedstawiono w ramach grupy wiekowej 10-<18 r.ż. pacjentów z FH, po uzyskaniu pełnoletniości pacjent nie jest dalej obserwowany – założono, że spełnia on kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach istniejącego programu lekowego B.101 więc koszty ponoszone na leczenie FH u pacjentów dorosłych będą porównywalne. Jest to założenie konserwatywne, ponieważ w grupie pacjentów leczonych inhibitorami PCSK-9 i inkisiranem po ukończeniu 18 r.ż. ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych może być wyższe niż odpowiednie ryzyko u pacjentów leczonych skutecznie w okresie pediatrycznym.

**Perspektywa:** Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z uwagi na fakt, iż budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w całości pokrywa koszty związane z finansowaniem leczenia w ramach programów lekowych. Nie przedstawiono wyników z perspektywy wspólnej, tzn. płatnika publicznego i świadczeniobiorców, gdyż najbardziej kosztochłonne kategorie uwzględnionych kosztów w niniejszej analizie, tj. koszty programu lekowego ponoszone są w całości przez płatnika publicznego. Natomiast koszty optymalnego leczenia standardowego nie stanowią kosztów różniących.

**Horyzont czasowy:** Horyzont czasowy obejmuje okres trzech pierwszych lat od daty rozpoczęcia finansowania ewolokumabu ze środków publicznych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przyjęto, że refundacja nowego programu lekowego rozpocznie się 1 stycznia 2024 r.

**Scenariusze:** Rozważano dwa scenariusze sytuacyjne:

- Istniejący, w którym ewolokumab nie będzie refundowany ze środków publicznych w populacji pediatrycznej, odpowiada to obecnej sytuacji, w której finansowanie ze środków publicznych leczenia hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 r.ż. obejmuje statyny i ezetymib,
- Nowy, zakładający wprowadzenie refundacji ewolokumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do ukończenia 18 r.ż. z rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej spełniających kryteria kwalifikacji zawarte w nowym, proponowanym programie lekowym.

## 5. Epidemiologia

### 5.1. Przegląd dostępnych danych

Źródło danych dotyczących liczby pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem w ramach nowego programu lekowego w Polsce stanowią:

- Wyszukiwania danych epidemiologicznych określających chorobowość hipercholesterolemii, w szczególności danych dla Polski oraz w grupie pediatrycznej. Ostatecznie wybrano dwa przeglądy: Pająk 2016 [4] (dane dla Polski, metaanaliza 6 badań, 37,9 tys. osób) oraz Hu 2020 [5] (dane światowe, metaanaliza 42 badań, 7,3 mln osób);
- Dane dostarczone przez Narodowy Fundusz Zdrowia w trybie dostępu do informacji publicznej, zapytanie dotyczyło pacjentów pediatrycznych o rozpoznaniu E78.01 Hipercholesterolemia rodzinna, ale ze względu na sposób gromadzenia danych dostępne były jedynie dane dla kodu ICD-10: E78.0 Czysta hipercholesterolemia;

Ze względu na brak danych literaturowych dla Polski, możliwości pozyskania potrzebnych danych z NFZ, przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi zajmującymi się leczeniem pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej w Polsce [7].

Poniżej zamieszczono dane epidemiologiczne hipercholesterolemii rodzinnej. Metaanaliza Hu 2020 [5] wskazała, że częstość występowania FH u pacjentów pediatrycznych wynosi 1 przypadek na 364 osoby. Stwierdzono przy tym, że łączna częstość występowania FH była zwykle niższa u dzieci niż u dorosłych (odpowiednio 1:364 vs. 1:303) różnica ta nie była jednak istotna statystycznie ( $p=0,60$ ). Natomiast metaanaliza 6 badań (Pająk 2016) wykazała, że częstość występowania FH w Polsce wynosi ok. 1:250.

Tabela 2. Dane epidemiologiczne – hipercholesterolemia rodzinna

Publikacja	Częstość występowania	Populacja
Pająk 2016 [4]	1:250 (95% CI: 1:188 – 1:361)	Polska, dorośli
Hu 2020 [5]	1:364 (95% CI: 1:198 – 1:885)	Świat, dzieci



Analizując zgromadzone dane przyjęto następujące założenia przy szacowaniu wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia ewolokumabem:

1. Dla analizy podstawowej przyjęto chorobowość 1:250 z publikacji Pająk 2016 [4], uznając, że będą to wartości najbardziej wiarygodne, określone dla polskiej populacji a z uwagi na fakt, iż FH jest chorobą uwarunkowaną genetycznie chorobowość

powinna być taka sama u dzieci, jak i u dorosłych. [REDACTED]

2. Scenariusz minimalny oszacowania populacji określono na podstawie chorobowości dla populacji dzieci z metaanalizy Hu 2020 [5],
3. Scenariusz maksymalny oparto o dane udostępnione przez NFZ. [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 4. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem - analiza podstawowa

Parametr Nazwa	Wartość	Rok			Opis
		2024	2025	2026	
Liczba osób w wieku od 10 do <18 lat w Polsce	-	3 183 482	3 135 974	3 056 155	GUS, prognoza ludności [6]
Rozpowszechnienie FH u osób w wieku od 10 do <18 lat	0,40%*	12 734	12 544	12 225	Pajak 2016 [4]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\*1:250

[REDACTED]

Tabela 5. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem - scenariusz minimalny

Parametr	Nazwa	Wartość	Rok			Opis
			2024	2025	2026	
Liczba osób w wieku od 10 do <18 lat w Polsce	-	3 183 482	3 135 974	3 056 155	GUS, prognoza ludności [6]	
Rozpowszechnienie FH u osób w wieku od 10 do <18 lat	0,27%*	8 746	8 615	8 396	Hu 2020 [5]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

\*1:364

Tabela 6. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem - scenariusz maksymalny

Parametr	Nazwa	Wartość	Rok			Opis
			2024	2025	2026	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

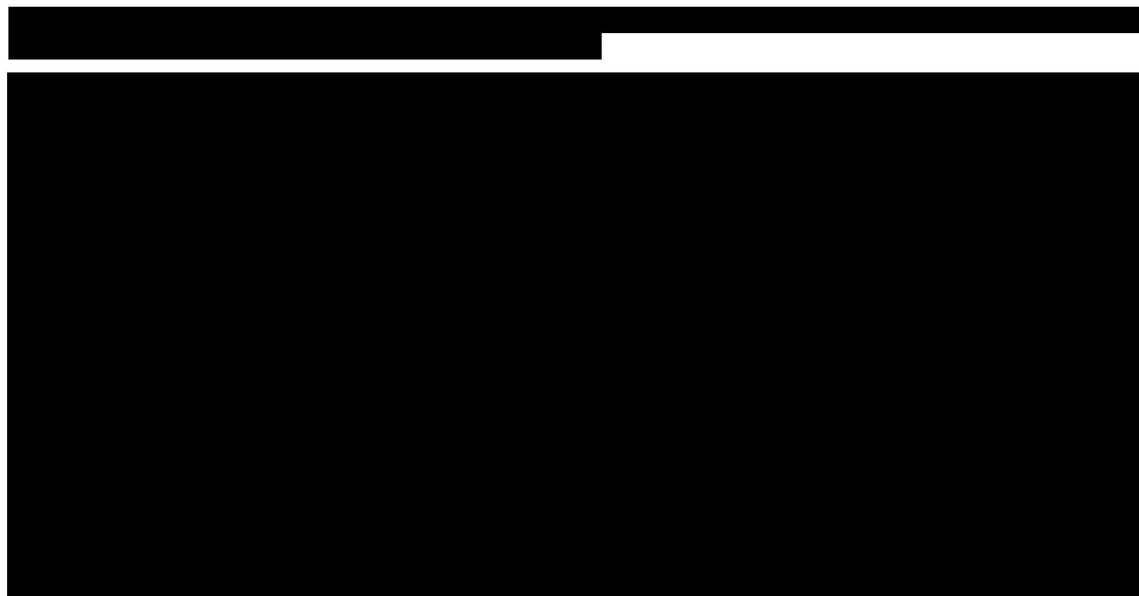
## 5.2. Populacja docelowa

Zestawienie wielkości populacji docelowej dla 3 kolejnych lat horyzontu czasowego przedstawiono poniżej.

Tabela 7. Oszacowanie wielkości populacji docelowej – wariant podstawowy, scenariusz minimalny i maksymalny

Wariant	2024	2025	2026	Źródło
Analiza podstawowa	■	■	■	Tabela 4
Scenariusz minimalny	■	■	■	Tabela 5
Scenariusz maksymalny	■	■	■	Tabela 6

Tabela przedstawia wartości zaokrąglone do wartości całkowitych (liczba pacjentów), natomiast w kalkulacjach wykorzystano wartości niezaokrąglone



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

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Repatha® [8] stosuje się:

- u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią oraz u dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii, 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,

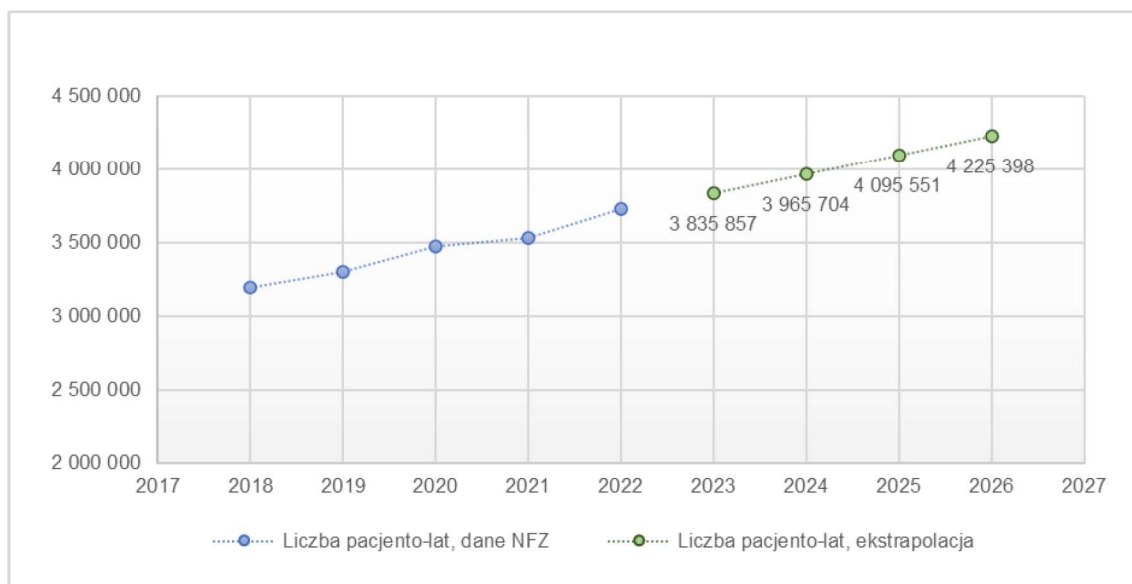
- w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej,
- u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba 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 zmniejszających stężenie lipidów lub,
  - samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, oszacowano na podstawie liczebności populacji chorych nieskutecznie leczonych MTD statyn, liczebności populacji chorych z nietolerancją statyn i nieleczonych statynami. Należy podkreślić, iż jest to populacja, która zawiera zarówno pacjentów pediatrycznych, jak i dorosłych, a także nie uwzględnia kryteriów włączenia pacjentów do programu lekowego B.101, w ramach którego refundowany jest obecnie ewolokumab.

Liczbę pacjentów (pacjento-lat) leczonych statynami (niezależnie od dawkowania) oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących sprzedaży wszystkich preparatów statyn w Polsce w latach 2018-2022 [9-13], przy założeniu stosowania jednej tabletki dziennie (ang. *prescribed daily dose*, PDD). Dla 2022 roku dostępne dane z okresu styczeń-listopad przeliczono proporcjonalnie na cały rok. Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano na podstawie ekstrapolacji liniowej (Wykres 2).



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



Według Wytycznych diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021 [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.] docelowe stężenie LDL-C zależy od wyjściowego ryzyka sercowo-naczyniowego. U chorych z grupy:

- ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się zmniejszenie stężenie LDL-C do wartości <40 mg/dl (1 mmol/l),
- bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego - <55 mg/dl (<1,4 mmol/l) i o  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowej,
- dużego ryzyka - <70 mg/dl (<1,8 mmol/l) i o 50% w stosunku do wartości wyjściowej,
- umiarkowanego ryzyka - < 100 mg/dl (<2,6 mmol/l),
- i małego ryzyka - <115 mg/dl (<3,0 mmol/l).

Wyniki obserwacyjnego badania *DA VINCI* [15] dla krajów z rejonu Europy Środkowo-Wschodniej wskazują, że zaledwie 32% polskich pacjentów osiąga cele terapeutyczne po zastosowaniu leczenia hipolipemizującego. Dlatego założono, że pozostałe 68% chorych pomimo stosowanego leczenia nie osiąga docelowego stężenia LDL-C. Liczbą chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem z uwagi na brak osiągnięcia celów terapeutycznych oszacowano na 2 696 679, 2 784 975 oraz 2 873 271 odpowiednio w latach 2024, 2025 i 2026.

Odsetek chorych z nietolerancją statyn oszacowano na podstawie międzynarodowego badania *Statin intolerance survey* przeprowadzonego przez pRMA Consulting Ltd. wśród 810 lekarzy w 13 krajach (w tym w Polsce; dane nieopublikowane) [16] na 6% (dane łączne dla wszystkich krajów). Zgodnie z wynikami badania *Statin intolerance survey* 52% chorych jest leczonych statynami pomimo nietolerancji. Tym samym przyjęto, że u 2,9% chorych nie jest

możliwe stosowanie nawet niskich dawek statyn, co odpowiada definicji nietolerancji statyn. Liczba chorych z nietolerancją statyn nieleczonych statynami oszacowano na 110 473, 114 212 i 117 952 odpowiednio w latach 2024, 2025 i 2026.

Hipotetyczna maksymalna liczebność populacji obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wyniesie w latach 2024, 2025 i 2026 odpowiednio 2 807 151, 2 899 187 oraz 2 991 222. Oszacowane roczne liczby pacjentów obejmują również pacjentów z homozygotyczną postacią FH, która wg opinii ekspertów wynosi w Polsce między 100 a 250 osób [17].

**Tabela 8. Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana**

Wskazanie	2024	2025	2026	Źródło
Liczba chorych nieskutecznie leczonych statynami	2 696 679	2 784 975	2 873 271	Dane NFZ [9-13] DA VINCI [13]
Liczba chorych z nietolerancją statyn i nieleczonych statynami	110 473	114 212	117 952	Statin intolerance survey [16]
Łącznie	2 807 151	2 899 187	2 991 222	-

#### 5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie ewolokumab nie jest stosowany u polskich pacjentów pediatrycznych, jest natomiast refundowany w ramach programu B.101 u pacjentów dorosłych z hipercholesterolemią rodzinną oraz u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych [1]. W 2021 roku 99 pacjentów było leczonych w ramach programu lekowego B.101 [18], natomiast w pierwszym półroczu 2022 roku liczba chorych objętych programem wyniosła 134 osoby [20].

#### 5.5. Populacja pacjentów pediatrycznych z FH – zestawienie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami [19] w analizie wpływu na system ochrony zdrowia należy wskazać 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.

W poniższej tabeli przedstawiono właściwe wartości względem wnioskowanej populacji docelowej.

**Tabela 9. Populacja pacjentów z FH w wieku 10-<18 r.ż. - zestawienie**

Populacja	Rok	Referencje
-----------	-----	------------

		1-6.2022	2024	2025	2026	
Obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana		-	2 807 151	2 899 187	2 991 222	Tabela 8
Docelowej, wskazanej we wniosku		-	■	■	■	Tabela 4
W której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Dzieci i młodzież <18 r.ż.	0	-	-	-	Rozdz. 5.4
	Dorośli	134*	-	-	-	

\*zaczepnięto z Uchwały Rady NFZ [20], uwzględniającej pacjentów z rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej oraz bardzo wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych

## 6. Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym założono, że wszyscy pacjenci leczeni są wyłącznie zoptymalizowaną terapią standardową (obejmującą statyny ± ezetymib). Brak refundacji ewolokumabu w populacji dzieci i młodzieży, spowoduje brak dostępu do tej formy leczenia w tej populacji.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

## 7. Koszty

Koszty jednostkowe przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej [22], uwzględniając następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- Ewolokumab bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS,
- Zoptymalizowane leczenie standardowe,
- Realizacja programu lekowego w podziale na 1-szy rok oraz kolejne lata obejmujący przyjęcie w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu oraz diagnostykę w programie lekowym,
- Monitorowania leczenia standardowego.

Pominięto koszty leczenia zdarzeń CV, ponieważ jak założono w analizie ekonomicznej [22] najwcześniej zdarzenia sercowo-naczyniowe mogą pojawić się od 20 r.ż. (w ramieniu komparatora), dlatego koszty te nie pojawią się w analizowanej grupie wiekowej.

Zestawienie kosztów wykorzystanych w BIA zamieszcza poniższa Tabela 12.

**Tabela 12. Zestawienie kosztów w analizie wpływu na budżet**

Parametr	Koszt roczny (zł)	Szczegóły oszacowania zamieszczono w AE [22]:
Ewolokumab bez uwzględnienia RSS	■	w rozdz. 6.1
Ewolokumab z uwzględnieniem RSS	■	w rozdz. 6.1
Zoptymalizowane leczenie standardowe (SoC)	196,79	w rozdz. 6.2.1
Realizacja programu lekowego – 1 rok	■	w rozdz. 6.3
Realizacja programu lekowego – kolejne lata	■	w rozdz. 6.3
Monitorowanie leczenia standardowego	■	w rozdz. 6.4

## 8. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w postaci kosztów ponoszonych na całą kohortę pacjentów pediatrycznych w wieku 10-<18 r.ż. z hipercholesterolemią rodzinną, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego, nowego programu lekowego (rozd. 12).

### 8.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy podstawowej obejmujące liczebność populacji objętej danym schematem leczenia w ciągu roku w zależności od przyjęcia realizacji danego scenariusza sytuacyjnego. W wyniku uwzględnienia udziałów w rynku (████████) oraz wielkości populacji docelowej (Tabela 4) otrzymano:

- W scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci będą objęci wyłącznie zoptymalizowanym leczeniem standardowym, natomiast ewolokumab, z uwagi na brak refundacji, nie będzie stosowany we wnioskowanej populacji.
- W scenariuszu nowym leczenie z udziałem ewolokumabu stosowane będzie ██████████  
██████████ odpowiednio w kolejnych 3 latach horyzontu czasowego. ██████████  
██  
██

Wyłącznie leczenie SoC będzie stosowane przez ██████████ odpowiednio w 2024, 2025 oraz w 2026 roku.

Tabela 13. Liczebność populacji docelowej – wyniki analizy podstawowej

Scenariusz		2024	2025	2026
Scenariusz istniejący	Ewolokumab + SoC	█	█	█
	SoC	██	██	██
	Łącznie	██	██	██
Scenariusz nowy	Ewolokumab + SoC	██	██	██
	SoC	██	█	█
	Łącznie	██	██	██

Wyniki przedstawione uwzględniają roczne pacjento-terapie

██

██

██

██

██

- 3,33 mln zł, 6,05 mln zł, 6,51 mln zł odpowiednio w 3 pierwszych latach po wprowadzeniu refundacji ewolokumabu, bez uwzględnienia RSS.

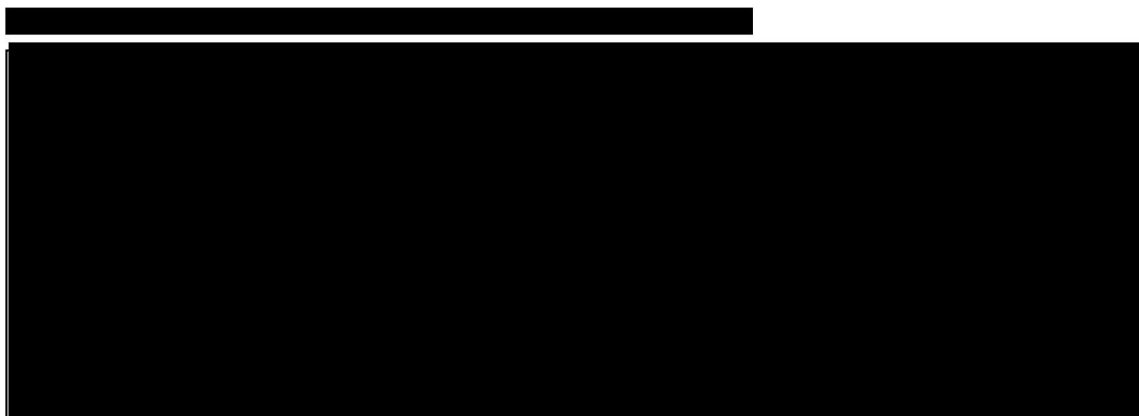
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza podstawowa

Parametr	2024	2025	2026
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bez uwzględnienia RSS			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne (zł)	3 332 512	6 050 411	6 514 522
[REDACTED]			

## 8.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Zakładając scenariusz minimalny, ewolokumab dodany do leczenia standardowego będzie stosowany u [REDACTED] pacjentów w kolejnych trzech latach od rozpoczęcia refundacji ([REDACTED]). Natomiast realizacja założeń scenariusza maksymalnego skutkować będzie objęciem leczeniem w ramach nowego programu lekowego od [REDACTED] ([REDACTED]).





W wariantcie bez uwzględnienia RSS koszty inkrementalne wynoszą 2,3-4,5 mln zł.



Natomiast bez uwzględnienia RSS koszty inkrementalne wzrastają do 7,3 mln zł w trzecim roku refundacji.

Tabela 15. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych w postaci kosztów inkrementalnych

Parametr	2024	2025	2026
<b>Bez uwzględnienia RSS</b>			
Analiza podstawowa	3 332 512	6 050 411	6 514 522
Scenariusz minimalny	2 288 813	4 155 502	4 474 260
Scenariusz maksymalny	3 602 784	6 640 202	7 336 281

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

## **9. Wpływ na udzielanie świadczeń zdrowotnych**

Biorąc pod uwagę udowodnioną w randomizowanych badaniach klinicznych skuteczność ewolokumabu [23, 24] objęcie go refundacją umożliwi istotną redukcję stężenia LDL-c do celów terapeutycznych obowiązujących dla populacji pediatrycznej. W konsekwencji obniży to ryzyko sercowo-naczyniowe u tych pacjentów, doprowadzając nawet do wyrównania poziomu ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych z populacją osób zdrowych (bez FH). Przełoży się więc to na ograniczenie świadczeń medycznych, w tym kosztocłonnych procedur i hospitalizacji wynikających z konieczności leczenia tych zdarzeń, tj. jak np. zawał mięśnia sercowego, udaru mózgu, czy amputacje kończyn dolnych spowodowanych nieprawidłowo leczonym PAD, które mogą się pojawić nawet u stosunkowo młodych pacjentów. Spowoduje to także zmniejszenie obciążenia szpitali, co w pozytywny sposób może wpłynąć na udzielanie innych świadczeń zdrowotnych w zakresie leczenia szpitalnego, zwłaszcza w zakresie kardiologii czy neurologii.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie również utworzenie nowego programu lekowego, realizowanego w dedykowanych ośrodkach pediatrycznych. 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.

Co istotne, zgodnie z ChPL Repatha stosowanie ewolokumabu nie jest związane z specjalnymi środkami ostrożności, w tym nie wymaga specyficznego monitorowania leczenia.

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

## **10. 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 pediatrycznych chorych z FH, u których pomimo diety i stosowania zoptymalizowanej wg wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT standardowej terapii hipolipemizującej stężenie LDL-C >100 mg/dl (2,5 mmol/l),

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty.

Poprzez wprowadzenie finansowania leczenia ewolokumabem w populacji pediatrycznych chorych z hipercholesterolemią rodzinną spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów i ich opiekunów, wynikający z dostępu do innowacyjnej opcji terapeutycznej, jedynej umożliwiającej osiągnięcie właściwych celów terapeutycznych, co będzie odbierane przez nich jako zabezpieczenie młodych pacjentów przed wczesnym wystąpieniem zagrażających życiu incydentów sercowo-naczyniowych.

Choroby sercowo-naczyniowe, stanowią poważny problem zdrowotny i społeczny, a także pozostają najczęstszą przyczyną zgonów na całym świecie i w Polsce. Obniżenie podwyższonego stężenia LDL-C prowadzi do zmniejszenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz związanych z nimi kosztów i umieralności [25].

Z perspektywy społecznej, oprócz redukcji bezpośrednich kosztów leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych, 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.

Wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, podsumowano w Tabeli 17.

**Tabela 17. Wyniki analizy aspektów etycznych i społecznych finansowania ze środków publicznych ewolokumabu w populacji pediatrycznej (wiek 10-<18 r.ż.) w ramach nowego programu lekowego**

Kryterium	Ocena
Czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej?	Nie. Dostęp do technologii lekowej obejmuje pediatrycznych chorych z wysokim poziomem nieskuteczności dotychczasowego leczenia hipolipemizującego, 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 wysoka korzyść dla chorych z wysokim poziomem nieskuteczności dotychczasowego leczenia hipolipemizującego, czyli pacjentów pediatrycznych, którzy obecnie pozostają niewystarczająco skutecznie leczeni, pozbawiając ich szansy na istotne obniżenie ryzyka występowania incydentów sercowo-naczyniowych nawet do poziomów obserwowanych dla populacji ogólnej.
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	Nie, 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?	Tak, technologia jest skierowana do chorych z wysokim poziomem nieskuteczności dotychczasowego leczenia. Aktualnie w Polsce nie ma skutecznych opcji intensyfikacji leczenia pacjentów pediatrycznych z FH i otrzymujących standardowe leczenie hipolipemizujące, u których pomimo tego stężenie LDL-C utrzymuje się powyżej 100 mg/dl. Obecny brak możliwości rozpoczęcia skutecznego leczenia hipolipemizującego w wieku poniżej 18 lat, bezpowrotnie obciąża tych pacjentów wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym niż występuje u zdrowych osób. Ponadto u pacjentów tych zdarzenia te mogą wystąpić w dużo młodszym wieku (nawet od 20 r.ż.)
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne?	Nie
Czy pozytywna decyzja może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?	Tak, spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów (oraz ich rodziców), wynikający z dostępu do nowoczesnej i skutecznej opcji terapeutycznej.
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?	Tak, rutynowo w Zarządzeniach Prezesa NFZ w związku z wprowadzeniem nowego programu lekowego
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka?	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?	Tak, poprzez standardowe zgody pacjenta lub opiekuna/rodzica na udział w programie lekowym i gromadzenie danych specyficznych dla przedmiotowego programu lekowego
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?	Podobnie jak w przypadku innych technologii medycznych
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze postępowania?	Terapia wymaga czynnego udziału pacjenta i/lub opiekuna w leczeniu, jak w przypadku innego leczenia, szczególnie przy podawaniu leku w odstępach dwutygodniowych

## 11. Wnioski końcowe

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych ewolokumabu zapewni dostęp do skutecznej technologii lekowej, dla grupy pacjentów pediatrycznych od 10 r.ż., u której brak jest obecnie leczenia umożliwiającego obniżenie poziomu cholesterolu LDL < 100 mg/dl, pozostawiając ich w istotnie podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym i bezpowrotnie pozbawiając możliwości redukcji tego ryzyka do poziomu obserwowanego dla osób niechorujących na FH.

W wyniku realizacji scenariusza nowego, tj. refundacji ewolokumabu w ramach nowego dedykowanego programu lekowego u dzieci i młodzieży w wieku 10-18 r.ż. rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej, produkt Repatha® stosowany będzie u [REDAKTOWANO] odpowiednio w kolejnych 3 latach horyzontu czasowego. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Wyłącznie zoptymalizowane leczenie standardowe będzie stosowane [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] odpowiednio w 2024, 2025 oraz w 2026 roku.

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

Poziom LDL-C u dzieci z hipercholesterolemią rodzinną jest często 2-3 razy wyższy niż u dzieci zdrowych co, przy braku efektywnego leczenia, prowadzi do rozwoju przedwczesnej choroby wieńcowej średnio u progu trzeciej dekady życia, czyli około dwie dekady wcześniej niż u ich odpowiedników nieobarczonych FH. Wyniki polskich badań nad pacjentami do 18 r.ż. z FH wskazują, że zastosowanie leczenia standardowego nie pozwala na osiągnięcie wyznaczonych celów terapeutycznych. Dlatego finansowanie ewolokumabu w ramach nowego programu lekowego LECZENIE PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ RODZINNĄ (ICD-10: E78.01) będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone do tej pory potrzeby pacjentów pediatrycznych z hipercholesterolemią rodzinną. Brak zapewnienia tym pacjentom dostępu do wystarczająco skutecznej odpowiedniej profilaktyki pierwotnej – w postaci farmakoterapii ewolokumabem – przyczynia się do wciąż zwiększającej się liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, a tym samym do dalszego obciążania budżetu Państwa kosztami ich leczenia. Co istotne z perspektywy społecznej, oprócz redukcji bezpośrednich kosztów leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych,

refundacji ewolokumabu będzie skutkować redukcją kosztów utraconej produktywności pacjentów i ich opiekunów, 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.

## 12. Załącznik: Projekt nowego programu lekowego

Załącznik B.X.

### LECZENIE PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ RODZINNĄ (ICD-10: E78.01)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1.1. Łączne spełnienie następujących warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 10-18;</li> <li>2) pewne rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie wyniku: skali Dutch Lipid Clinic Network lub skali Simon-Broome;</li> <li>3) LDL-C &gt; 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) zoptymalizowanego leczenia hipolipemizującego zgodnie z obowiązującymi wytycznymi towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (FTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT) (stosowanego nie krócej niż 3 miesiące),</li> <li>lub</li> <li>b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (FTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).</li> </ol> </li> </ol> <p>1.2. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni ewolokumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod</p>	<p><b>1. Ewolokumab</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. <b>Heterozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej:</b> 140 mg ewolokumabu podawane co 2 tygodnie.</li> <li>b. <b>Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej:</b> Dawkowanie zgodne z charakterystyką produktu leczniczego.</li> </ol>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) lipidogram;</li> <li>2) aminotransferaza alaninowa (AIAT);</li> <li>3) kreatynina/eGFR;</li> <li>4) kinaza kreatynowa (CK).</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) lipidogram – po 3 miesiącach, a następnie co 12 miesięcy;</li> <li>2) monitorowanie bezpieczeństwa leczenia - na każdej wizycie.</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z</li> </ol>



<p>warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego oraz nie spełnili kryteriów opisanych w pkt.3.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 3.</p> <p>Pacjenci pozostający w leczeniu w ramach tego programu lekowego, po osiągnięciu pełnoletności mogą być leczeni w programie lekowym B.101 „LECZENIE PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI LIPIDOWYMI (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)” bez konieczności spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do ww. programu lekowego.</p> <p><b>3. Kryteria zakończenia udziału w programie</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych po podaniu leku;</li> <li>2) brak skuteczności po 3 miesiącach leczenia, rozumiany jako brak redukcji stężenia LDL-c w stosunku do wartości wyjściowej:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) w momencie włączenia do programu lekowego,</li> <li>b) w momencie rozpoczęcia terapii, w przypadku pacjentów włączonych do programu zgodnie z pkt. 1.2.</li> </ol> </li> </ol> <p><b>4. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) hiperlipidemia wtórna;</li> <li>2) ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);</li> <li>3) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh);</li> <li>4) ciąża;</li> <li>5) karmienie piersią;</li> <li>6) nadwrażliwość na ewolokumab albo którąkolwiek z substancji pomocniczych.</li> </ol>	<p>opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
--	---

## 13. Bibliografia

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.
2. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r.
4. Pajak 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.
5. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sharabiani MTA, Jones RS, Watts GF, Genest J, Ray KK, Vallejo-Vaz AJ. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation. 2020 Jun 2;141(22):1742-1759.
6. GUS. Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.) <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-1.5.html> (dostęp 19.12.2022)
7. [Redacted]
8. Charakterystyka produktu leczniczego Repatha®.
9. Uchwała nr 3/2019/III Rady NFZ z dnia 19.03.2019 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii.6478.html> (dostęp 21.02.2023)
10. Uchwała nr 6/2020/III Rady NFZ z dnia 23.03.2020 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii.6527.html> (dostęp 21.02.2023)
11. Raport refundacyjny, styczeń-grudzień 2020 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dla-swiadczeniodawcow.8002.html> (dostęp 21.02.2023)
12. Raport refundacyjny, styczeń-grudzień 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny.8147.html> <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny.8341.html> (dostęp 21.02.2023)
13. Raport refundacyjny, styczeń-listopad 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny.8341.html> (dostęp 21.02.2023)
14. Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021. Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce, Rok 2021, tom 7, nr 3. <https://nadcisnienietetnicze.pl/sites/scm/files/2022-01/Wytyczne%20PTL%20KLRWP%20PTK%20PTDL%20PTD%20PTNT%20diagnostyki%20i%20leczenia%20zaburze%C5%84%20lipidowych%20w%20Polsce%202021.pdf> (dostęp 02.12.2022)
15. Vrablik M, Seifert B, Parkhomenko A, Banach M, Jóźwiak JJ, Kiss RG, Gaita D, Rašlová K, Zachlederova M, Bray S, Ray KK. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. Atherosclerosis. 2021 Oct;334:66-75. [https://www.atherosclerosis-journal.com/action/showPdf?pii=S0021-9150\(2021\)2901308-3](https://www.atherosclerosis-journal.com/action/showPdf?pii=S0021-9150(2021)2901308-3) (dostęp 22.02.2023)
16. Rosenson RS, Gandra SR, McKendrick J, Dent R, Wieffer H, Cheng LI, Catapano AL, Oh P, Kees Hovingh G, Stroes ES. Identification and Management of Statin-Associated Symptoms in Clinical Practice: Extension of a Clinician Survey to 12 Further Countries. Cardiovasc Drugs Ther. 2017 Apr;31(2):187-195. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5427112/pdf/10557\\_2017\\_Article\\_6727.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5427112/pdf/10557_2017_Article_6727.pdf) (dostęp 21.02.2023)
17. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.35.2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Lojuxta (lomitapid) w ramach programu lekowego: Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych (ICD-10 E78.01)

- [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/074/AWA/74\\_OT.4231.35.2022\\_Lojuxta\\_2022.1\\_1.03\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/074/AWA/74_OT.4231.35.2022_Lojuxta_2022.1_1.03_BIP.pdf) (dostęp 2.02.2023)
18. Portal Statystyki NZF. Statystyki leki – programy lekowe. <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (dostęp 13.12.2022)
  19. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
  20. Uchwała nr 19/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 września 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r.
  21. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.
  22. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Repatha® (ewolokumab) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia. Kraków 2023.
  23. Gaudet D, Ruzza A, Bridges I, Maruff P, Schembri A, Hamer A, Mach F, Bergeron J, Gaudet I, Pierre JS, Kastelein JJP, Hovingh GK, Wiegman A, Raal FJ, Santos RD. Cognitive function with evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2022 Sep-Oct;16(5):676-684.
  24. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, Stefanutti C, Mach F, Descamps OS, Bergeron J, Wang B, Bartuli A, Buonomo PS, Greber-Platzer S, Luirink I, Bhatia AK, Raal FJ, Kastelein JJP, Wiegman A, Gaudet D. Paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia treated with evolocumab for 80 weeks (HAUSER-OLE): a single-arm, multicentre, open-label extension of HAUSER-RCT. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Oct;10(10):732-740.
  25. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014 Jan 21;129(3):e28-e292.

## 14. Spis tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Repatha® .....	8
Tabela 2. Dane epidemiologiczne – hipercholesterolemia rodzinna .....	12
Tabela 3. Liczba pacjentów o rozpoznaniu ICD-10: E78.0 Czysta hipercholesterolemia .....	12
Tabela 4. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem - analiza podstawowa.....	13
Tabela 5. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem - scenariusz minimalny.....	14
Tabela 6. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem - scenariusz maksymalny .....	14
Tabela 7. Oszacowanie wielkości populacji docelowej – wariant podstawowy, scenariusz minimalny i maksymalny .....	15
Tabela 8. Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana .....	18
Tabela 9. Populacja pacjentów z FH w wieku 10-<18 r.ż. - zestawienie.....	18
Tabela 10. Liczba dorosłych pacjentów z FH leczona historycznie w programie lekowym B.101 .....	20
Tabela 11. Udziały w rynku w rozpatrywanych scenariuszach sytuacyjnych.....	21
Tabela 12. Zestawienie kosztów w analizie wpływu na budżet.....	22
Tabela 13. Liczebność populacji docelowej – wyniki analizy podstawowej .....	23
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza podstawowa .....	24
Tabela 15. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych w postaci kosztów inkrementalnych .....	25
Tabela 16. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych w postaci kosztów ewolokumabu .....	26
Tabela 17. Wyniki analizy aspektów etycznych i społecznych finansowania ze środków publicznych ewolokumabu w populacji pediatrycznej (wiek 10-<18 r.ż.) w ramach nowego programu lekowego.....	29

## **15. Spis wykresów**

Wykres 1. Liczebność populacji docelowej – osoby w wieku 10-<18 r.ż. kwalifikujące się do leczenia ewolokumabem w ramach nowego programu lekowego .....	15
Wykres 2. Liczba chorych leczonych statynami (niezależnie od dawkowania) w kolejnych latach .....	17
Wykres 3. Rozkład pacjentów w zależności od przyjętego scenariusza .....	25
Wykres 4. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych .....	26