

**Produkt leczniczy Repatha
(ewolokumab)**

w leczeniu dorosłych pacjentów
z bardzo wysokim ryzykiem chorób
układu sercowo-naczyniowego
po przebytym zawale serca –
**analiza wpływu na system
ochrony zdrowia**

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

Kraków, wrzesień 2024 r.

SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	8
1.1. CEL ANALIZY	8
1.2. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ	8
1.3. METODYKA I ZAŁOŻENIA	9
1.3.1. Populacja.....	10
1.3.2. Perspektywa.....	10
1.3.3. Horyzont czasowy.....	10
1.3.4. Źródła danych.....	11
1.3.5. Porównywane scenariusze	11
1.3.6. Forma przedstawienia wyników	12
1.3.7. Dyskontowanie.....	12
1.4. OSZACOWANIE POPULACJI.....	12
1.4.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	12
1.4.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o finansowanie ze środków publicznych.....	14
1.4.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	17
1.4.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku objęcia finansowaniem ze środków publicznych	18
1.5. UDZIAŁY W RYNKU I ROZKŁAD POPULACJI	19
1.6. KOSZTY I ZUŻYTE ZASOBY.....	22
1.6.1. Koszty leczenia opartego na hamowaniu PCSK9 (inhibitorów PCSK9 i inkisiranu)	23
1.6.1.1. Koszty produktu leczniczego Repatha	23
1.6.1.2. Koszty alirokumabu i inkisiranu	23
1.6.2. Koszty terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu	24
1.6.3. Koszty podania leków w programie lekowym.....	26
1.6.4. Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym.....	26
1.6.5. Koszty monitorowania leczenia pacjenta poza programem lekowym.....	27
1.6.6. Koszty związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.....	27
1.7. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET.....	28
1.7.1. Stan aktualny.....	28
1.7.2. Analiza podstawowa	28
1.7.3. Analiza wrażliwości	31
1.7.3.1. Założenia analizy wrażliwości	31
1.7.3.2. Wyniki analizy wrażliwości	31
1.8. OGRANICZENIA I DYSKUSJA	32
1.9. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE I WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	33
1.10. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE	36
2. ZAŁĄCZNIKI	38
2.1. DANE Z RAPORTU IQVIA	38

2.2. SCENARIUSZ DODATKOWY I: DOROŚLI PACJENCI Z LDL-C > 55 MG/DL I BARDZO WYSOKIM RYZYKIEM SERCOWO-NACZYNIOWYM W REFUNDACJI APTECZNEJ / AOS	38
2.2.1. Opis scenariusza	38
2.2.2. Liczebność populacji docelowej	39
2.2.3. Koszty leków	40
2.2.3.1. Koszty leków	40
2.2.3.2. Koszty monitorowania leczenia pacjenta poza programem lekowym	41
2.2.4. Udziały w rynku	41
2.2.5. Wyniki analizy wpływu na budżet w scenariuszu dodatkowym I	41
2.3. SCENARIUSZ DODATKOWY II: DOROŚLI PACJENCI Z LDL-C > 70 MG/DL I BARDZO WYSOKIM RYZYKIEM SERCOWO-NACZYNIOWYM W REFUNDACJI APTECZNEJ / AOS	44
2.3.1. Opis scenariusza	44
2.3.2. Liczebność populacji docelowej	44
2.3.3. Parametry kosztowe	45
2.3.4. Udziały w rynku i zużycie zasobów	45
2.3.5. Wyniki analizy wpływu na budżet w scenariuszu dodatkowym II	46
3. PIŚMIENNICTWO	49
4. SPIS TABEL	52
5. SPIS RYSUNKÓW	54

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

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

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Oszacowanie populacji docelowej • Wyszukiwanie i analiza danych • Przeprowadzenie obliczeń i opracowanie dokumentu • Kontrola poprawności danych i kalkulacji • Nadzór merytoryczny
	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Oszacowanie populacji docelowej • Wyszukiwanie i analiza danych • Przeprowadzenie obliczeń i opracowanie dokumentu • Kontrola poprawności danych i kalkulacji
	• Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Nadzór merytoryczny

KONFLIKT INTERESÓW

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

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

Skrót	Wyjaśnienie
AOS	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCVD	Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>)
CV	Sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i>)
FH	Rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
GBD	Międzynarodowe badanie obciążenia chorobami <i>Global Burden of Disease</i>
HDL	Lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein</i>)
KLRWP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
KOS	Kompleksowa opieka specjalistyczna
KOS-zawał	Programu kompleksowej opieki nad pacjentem po zawałe serca
LDL-C	Cholesterol lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OZW	Ostry zespół wieńcowy
PCSK9	Proproteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny 9 (ang. <i>proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>)
PL	Program lekowy
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTDL	Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTL	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SoC	Standardowa terapia (ang. <i>standard of care</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebyłym zawałe serca, u których poziom LDL-C > 55 mg/dl pomimo intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem lub z całkowitą nietolerancją statyn, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (rozszerzenie obowiązujących kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.101).

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

Metodyka i założenia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenci) dla trzyletniego horyzontu czasowego. Oszacowano w niej koszty wygenerowane przez dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym obecne kryteria kwalifikacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym do programu lekowego B.101 nie ulegną zmianie (brak refundacji produktu leczniczego Repatha w rozszerzonym wskazaniu);
- scenariusz nowy, zakładający rozszerzenie obowiązujących kryteriów kwalifikacji do leczenia ewolokumabem w ramach programu lekowego B.101 – wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Repatha w leczeniu dorosłych pacjentów po przebyłym zawałe serca, u których poziom LDL-C > 55 mg/dl pomimo intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem.

W analizie uwzględniono koszty leczenia opartego na hamowaniu PCSK9, terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu (terapia standardowa – SoC), a także koszty podania/wydania leków w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów z populacji docelowej oraz koszty związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.

Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.

Wyniki analizy

Podsumowanie wyników analizy podstawowej z perspektywy NFZ przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są zbliżone (zmiana < 0,01%), dlatego przedstawiono je jedynie w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego opracowania.

Tabela 1. Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet płatnika

Wariant analizy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne NFZ		
		I rok	II rok	III rok
Wariant: równomierne rozdzielanie udziałów				
Z RSS	Ogółem			
	W tym produkt leczniczy Repatha			
Bez RSS	Ogółem			
	W tym produkt leczniczy Repatha			

Wnioski końcowe

W analizie wykazano wzrost wydatków na leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego za pomocą produktu leczniczego Repatha wynikający z poszerzenia dotychczasowych kryteriów kwalifikacji do leczenia ewolokumabem w ramach programu lekowego B.101. Należy mieć jednak na uwadze, że liberalizacja kryteriów włączenia do programu B.101 w zakresie docelowego poziomu stężenia LDL-C oraz okresu po przebyłym zawałe serca jest

jednym z priorytetów wskazywanych przez polskich kardiologów. Terapia ewolokumabem charakteryzuje się wysoką skutecznością w obniżaniu poziomu cholesterolu LDL, co jest kluczowe w zapobieganiu nawrotom zawałów serca i innych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Przeprowadzona analiza kliniczna potwierdza, że stosowanie leku znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zdarzeń, co prowadzi do poprawy ogólnego stanu zdrowia pacjentów i zwiększenia ich przeżywalności [20]. W związku z tym, mimo wzrostu nakładów finansowych, korzyści zdrowotne i ekonomiczne wynikające z objęcia opieką większej liczby pacjentów są bardzo znaczące. Poprawa zdrowia pacjentów przekłada się na lepszą jakość życia oraz zmniejszenie ryzyka hospitalizacji i powikłań związanych z chorobami sercowo-wieńcowymi.

Należy zwrócić również uwagę na potencjalne dodatkowe korzyści dla systemu opieki zdrowotnej wynikające z rozszerzenia opieki nad pacjentami po zawale serca w Polsce. Może to obejmować zmniejszenie obciążenia szpitali oraz personelu medycznego na oddziałach kardiologicznych i oddziałach intensywnej terapii, co przyczyni się do optymalizacji wykorzystania zasobów, takich jak sprzęt diagnostyczny czy sale operacyjne. Dodatkowo, zmniejszenie ryzyka powikłań sercowych przekłada się na mniejsze zapotrzebowanie na opiekę długoterminową i rehabilitacyjną. Korzyści pośrednie obejmują również rynek pracy – więcej osób będzie mogło pozostać aktywnych zawodowo, co przyczyni się do zwiększenia produktywności, zmniejszenia absencji chorobowej oraz obniżenia kosztów związanych z zastępowaniem pracowników i wypłatami zasiłków chorobowych.

Podsumowując, inwestycja w rozszerzoną opiekę nad pacjentami po zawale serca nie tylko poprawia ich zdrowie i jakość życia, ale również przynosi wymierne korzyści dla systemu opieki zdrowotnej, przyczyniając się do efektywniejszego zarządzania zasobami oraz obniżenia kosztów długoterminowych.

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Niniejszą analizę wykonano w celu oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym po przebytym zawałe serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, u których poziom LDL-C > 55 mg/dl pomimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem lub z całkowitą nietolerancją statyn, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Ocenie poddano także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz przeanalizowano aspekty społeczne i etyczne związane z refundacją produktu leczniczego Repatha.

Ponadto przeprowadzono dodatkową analizę dla scenariuszy, w których produkt leczniczy Repatha zostałby przeniesiony z programu lekowego i udostępniony pacjentom w ramach refundacji aptecznej lub wprowadzony w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS). Wyniki analizy dla dodatkowych wariantów zamieszczono w załączniku (rozdziały 2.1 i 1.1).

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

1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Obecnie terapia ewolokumabem jest finansowana ze środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.101 *Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)* u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną oraz u dorosłych chorych wysokiego ryzyka rozwoju miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego. W drugim ramieniu programu leczenie obejmuje pacjentów wyłącznie w ramach prewencji wtórnej, z przebytym zawałem serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym, u których poziom LDL-C > 70 mg/dl [35].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi po przebyciu zawału serca należy dążyć do osiągnięcia stężenia LDL-C poniżej 55 mg/dl (1,4 mmol/l) [14, 25]. Ponadto liberalizacja kryteriów włączenia do programu B.101 w zakresie „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego” została uznana przez ekspertów za priorytet w ramach dekalogu niezaspokojonych potrzeb polskiej kardiologii [1], gdyż sam fakt przebycia jednego zawału (bez ograniczenia czasowego co do wystąpienia zawału i bez dodatkowych innych incydentów naczyniowych) jest wystarczający, żeby zakwalifikować chorego do grupy bardzo wysokiego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem obecnego wskazania refundacyjnego w zakresie:

- okresu po przebytym zawałe serca i występowania dodatkowych zdarzeń – bez ograniczeń (obecnie: zawał do 24 miesięcy oraz dodatkowe zdarzenie sercowo-naczyniowe),
- poziomu docelowego stężenia LDL-C – 55 mg/dl (obecnie: 70 mg/dl).

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Repatha (ewolokumab).

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Repatha

Składowa wnioskowanych warunków	Opis składowej
Nazwa handlowa	Repatha

Składowa wnioskowanych warunków	Opis składowej
Nazwa międzynarodowa	Ewolokumab
Postać, dawka i zawartość opakowania jednostkowego	Roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, po przebytym zawałe serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miazdżycą tętnic wieńcowych, u których poziom LDL-C > 55 mg/dl pomimo stosowania diety i pomimo intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem lub z całkowitą nietolerancją statyn, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego [41]
Wnioskowana kategoria dostępności	Lek dostępny w ramach programu lekowego B.101. <i>Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)</i>
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatnie*
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa (1198.0, Ewolokumab)
Cena zbytu netto	Cena zbytu netto na aktualnie obowiązującym poziomie: 1 574,20 PLN
Instrument dzielenia ryzyka (RSS)	

* Zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy refundacyjnej [42], lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

Założenia dotyczące grupy limitowej

Produkt leczniczy Repatha jest aktualnie finansowany przez płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.101 (grupa limitowa 1198.0, Ewolokumab). W związku z tym, w przypadku poszerzenia obowiązujących kryteriów kwalifikacji dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo naczyniowego, preparat Repatha pozostanie w istniejącej grupie limitowej, co jest zgodne z dotychczasowym schematem konstrukcji grup limitowych dla leków stosowanych w programach lekowych (zachowanie jednorodności w odniesieniu do poszczególnych substancji czynnych) oraz z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [42].

1.3. Metodyka i założenia

Niniejsza analiza została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi HTA [13] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [40].

W analizie oszacowano wpływ na budżet objęcia refundacją produktu leczniczego Repatha w leczeniu pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [41]. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym *Microsoft 365 Excel*. W niniejszym dokumencie zaprezentowano wyniki obliczeń w postaci zaokrąglonych wartości, natomiast w arkuszu kalkulacyjnym nie stosowano zaokrągleń. W dalszych podrozdziałach przedstawiono szczegółowy opis metodyki przeprowadzenia analizy wpływu na budżet.

1.3.1. Populacja

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (tj. po przebytym zawałe serca), spełniający przedstawione w poniższej tabeli kryteria kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym.

Tabela 3. Projekt programu lekowego B.101 w zakresie „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego ewolokumabem”

Nazwa programu	Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego ewolokumabem
B.101 Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)	1) LDL-C >55 mg/dl (1,4 mmol/l) pomimo stosowania diety i: a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem przez co najmniej 2 miesiące lub b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 2 miesiące). 2) przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycy tętnic wieńcowych

Szczegółowy opis ww. programu lekowego znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [41].

Populacja docelowa wskazana we wniosku jest zgodna ze wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Repatha zamieszczonym w jego charakterystyce [19]. Sposób oszacowania liczebności populacji docelowej opisano w rozdziale 1.4.

1.3.2. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenci).

Substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie. Pacjent nie ponosi kosztów zakupu leków, ich podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, a także poza nim. Oznacza to, że najbardziej kosztochłonne kategorie uwzględnionych w analizie kosztów są w całości ponoszone przez płatnika. Kosztem uwzględnionym w analizie, który jest współdzielony przez płatnika publicznego i pacjentów, jest koszt standardowej terapii hipolipemizującej (SoC), czyli koszt stosowania optymalnych dawek statyn i/lub ezetymibu. Wydatki te są ponoszone przez wszystkich pacjentów (tych w programie, gdyż inhibitory PCSK9/inklisiran stanowią terapię dodaną do SoC, jak i tych poza programem lekowym) i są relatywnie niewielkie (szczegóły w rozdziale 1.6.2). W ramach kosztów związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi również uwzględniono niewielkie współpłacenie pacjentów.

W związku z powyższym w niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy NFZ, a wyniki z perspektywy wspólnej są dostępne w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego opracowania.

1.3.3. Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia

równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii ze środków publicznych [13].

Niniejszą analizę przeprowadzono dla trzyletniego horyzontu czasowego, przyjmując datę 1 lipca 2025 r. za prawdopodobny termin wprowadzenia refundacji produktu Repatha. Biorąc pod uwagę niską kwalifikowalność pacjentów oraz słabą dostępność do programu lekowego B.101 wynikającą m.in. z liczby ośrodków realizujących program, można wnioskować, że wysycenie pacjentów w krótszym horyzoncie nie jest możliwe.

1.3.4. Źródła danych

W opracowaniu korzystano z danych, których zastosowanie wiązać będzie się z najmniejszym błędem oszacowań. Źródłami danych były:

- Opublikowane dane Narodowego Funduszu Zdrowia [26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33], Głównego Urzędu Statystycznego [22] oraz Ministerstwa Zdrowia [35];
- Opublikowane wyniki badań dostępne w domenie publicznej – w szczególności praca *Nowowiejska-Wiewióra 2023* [34], raport *HealthQuest 2024* [23], opracowanie *AOTMiT 2024* [9] i *Banach 2015* [15], a także dane *Global Burden of Disease* [21] (których wykorzystanie jest zalecane w *Wytycznych HTA* [13]);
- Aktualne wytyczne kliniczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce [14];
- Opinie oraz dane udostępniane przez polskich ekspertów klinicznych z dziedziny lipidologii oraz kardiologii w prasie branżowej [1, 3, 5, 6, 2, 7, 4, 8];
- Uzyskane od Wnioskodawcy dane niepublikowane pochodzące z raportu *IQVIA 2024* [24] (rozdział 2.1), a także z protokołu z posiedzenia Rady Doradczej dla leku Repatha [39] i zaprezentowanej podczas tego posiedzenia prezentacji [38].

Należy nadmienić, że wykorzystane źródła możliwie najpełniej odzwierciedlają polskie warunki i praktykę kliniczną. Odwoływano się także do wniosków i danych przedstawionych w pozostałych analizach zawartych w raporcie HTA, czyli do analizy problemu decyzyjnego [41], analizy efektywności klinicznej [20] oraz analizy ekonomicznej [36], aby zapewnić spójność wnioskowania.

Informacje zawarte w analizach są aktualne na dzień złożenia wniosku. Koszty uwzględnionych w analizie refundowanych produktów leczniczych określono na podstawie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia [35].

1.3.5. Porównywane scenariusze

W niniejszej analizie wpływu na budżet oszacowano koszty wygenerowane przez dwa scenariusze sytuacyjne:

- scenariusz istniejący, w którym obecne kryteria kwalifikacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym do programu lekowego B.101 nie ulegną zmianie (leki interferujące z białkiem PCSK9 dostępne tylko dla pacjentów z zawałem, który wystąpił do 24 miesięcy oraz z dodatkowym zdarzeniem sercowo-naczyniowym, u których LDL > 70 mg/dl pomimo leczenia). Pacjenci z populacji docelowej nieobjęci programem kontynuują leczenie maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub ezetymibem w przypadku całkowitej nietolerancji statyn, pomimo braku osiągnięcia celu terapeutycznego. Oznacza to, że pacjenci pozostają leczeni w sposób

nieoptymalny i są w bardzo wysokim lub ekstremalnie wysokim ryzyku wystąpienia kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

- scenariusz nowy, zakładający rozszerzenie obowiązujących kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.101 i wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Repatha w leczeniu dorosłych pacjentów po przebytym zawałe serca, u których poziom LDL-C > 55 mg/dl pomimo intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem.

1.3.6. Forma przedstawienia wyników

W analizie oszacowano wpływ wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Repatha na roczne wydatki płatnika publicznego dla każdego roku w określonym horyzoncie czasowym, w odniesieniu do wnioskowanego wskazania i docelowej populacji. Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Przedstawiono zużycie zasobów, wyrażone w liczbie pacjentów, a także inkrementalne koszty związane z realizacją scenariusza nowego przedstawionego w niniejszej analizie.

W analizie uwzględniono proponowane przez Wnioskodawcę zasady umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*). W wariantcie z RSS uwzględniono rzeczywiste koszty ponoszone przez płatnika publicznego na refundację uwzględnionych leków, natomiast w wariantcie bez uwzględnienia RSS zastosowano oficjalne ceny tych leków.

1.3.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten rodzaj analizy ilustruje przepływ środków finansowych w czasie, co sprawia, że dyskontowanie jest nieuzasadnione [13].

1.4. Oszacowanie populacji

1.4.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

W poniższym rozdziale oszacowano roczną liczebność populacji zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi produktu leczniczego Repatha [19].

Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana

Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinna heterozygotyczna i nierodzinna) 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.

Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii

Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej.

Liczebność populacji pacjentów z hipercholesterolemią w Polsce określono zgodnie ze stanowiskiem ekspertów PTK [6, 14, 25] i danymi zamieszczonymi w analizach weryfikacyjnych dla ewolokumabu [11], inkisiranu [10] i lomitapidu [12]:

- czysta hipercholesterolemia – średnia liczba pacjentów pediatrycznych, u których rozpoznano E78.0 w latach 2014-2022 wyniosła 753, a średnia liczba dorosłych – 1 003 838 (dane NFZ z bazy sprawozdawczej SWIAD);
- hipercholesterolemia rodzinna – 140-150 tys. osób, przy czym z uwagi na niską świadomość występowania tej jednostki chorobowej rozpoznawanych jest ok. 5-10% przypadków (od 7,5 tys. do 15 tys. chorych), większość wciąż nie ma postawionej diagnozy i nie jest leczona (ok. 1 000 osób jest obecnie leczonych w ramach programu lekowego B.101);
- postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii – niezwykle rzadka jednostka chorobowa, występuje w Polsce z częstością ok. 1/160 000 osób; wg opinii ekspertów dotyczy 30-250 osób w Polsce, z czego dotychczas rozpoznano tylko 2 przypadki.

Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego

Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:

- w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny lub bez innych terapii 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.

Aby określić liczebność ww. grupy pacjentów wykorzystano dane o częstości występowania zawałów serca, udarów mózgu i choroby tętnic obwodowych w Polsce. Sumę wartości dla poszczególnych jednostek chorobowych skorygowano o liczby osób z współistniejącymi schorzeniami i odsetek pacjentów stosujących maksymalne dawki statyn oraz odsetek pacjentów z nietolerancją statyn. Proces obliczeniowy zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego w Polsce

Parametr	Wartość	Liczba pacjentów	Źródła
Rozpowszechnienie zawałów serca w Polsce	-	503 574	NFZ 2024 [31]
Rozpowszechnienie udarów niedokrwiennych mózgu w Polsce	-	295 233	Global Burden of Disease 2019 [21]
Rozpowszechnienie choroby tętnic obwodowych w Polsce	-	493 052	Global Burden of Disease 2019 [21]
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zarówno zawał serca oraz udar mózgu	3,8%	19 136	Nowowiejska-Wiewióra 2023 [34]
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zarówno zawał serca oraz choroba tętnic obwodowych	7,5%	37 768	Nowowiejska-Wiewióra 2023 [34]
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zarówno udar mózgu oraz choroba tętnic obwodowych	0,0%	0	Brak danych

Parametr	Wartość	Liczba pacjentów	Źródła
Łączna liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych)	-	1 234 955	Obliczenia własne
W tym pacjenci stosujący maksymalne dawki statyn	■	■	IQVIA 2024 [24]
W tym pacjenci z nietolerancją statyn	2%	24 699	Mitkowski 2023 [25]

W tabeli poniżej podsumowano wyniki oszacowań maksymalnej liczebności populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Tabela 5. Liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Wskazanie	Liczba pacjentów
Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana	7 500 – 15 000 rozpoznanych przypadków
Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii	30-250
Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego	■

1.4.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o finansowanie ze środków publicznych

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci po przebytym zawałe serca, u których poziom LDL-C > 55 mg/dl pomimo terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem maksymalnych tolerowanych dawek statyn i/lub ezetymibu lub z całkowitą nietolerancją statyn, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego (Tabela 3).

Rozpowszechnienie zawałów serca w Polsce

Zgodnie z opublikowanymi danymi NFZ jako wartość wyjściową dla oszacowania populacji docelowej przyjęto liczbę 503 574 pacjentów, które w latach 2011-2023 miały co najmniej jeden przypadek zawału serca i żyły w dniu 3.04.2024 r. [31]. Jest to najbardziej wiarygodna, dostępna informacja o liczbie żyjących osób po zawałe serca w Polsce.

(1) Pacjenci stosujący ezetymib ze statynami – optymalna standardowa terapia

W codziennej praktyce efektywne obniżanie stężenia LDL-C i osiąganie zakładanych celów terapii stanowi ogromne wyzwanie [25]. W przestrzeni medialnej pojawia się wiele doniesień o tym, że polscy lekarze rzadko rozpoczynają u pacjentów po zawałe serca terapię wysokimi dawkami statyn, a także rzadko łączą je z ezetymibem – i to mimo tego, że leki te są refundowane i tanie [1, 37].

Eksperti PTK i PTL podkreślają, że przyczyną niezadowolających wyników terapii jest zbyt rzadkie stosowanie wysokich dawek statyn oraz leczenia skojarzonego z ezetymibem wynikające z inercji diagnostycznej i terapeutycznej lekarzy (niewystarczająco intensywne leczenie, deeskalacja terapii po uzyskaniu celu terapeutycznego) oraz niechęci pacjentów do stosowania dużych dawek statyn oraz terapii skojarzonej wynikającej z obawy przed wystąpieniem działań niepożądanych związanych ze statynami („ruch antystatynowy”) [25, 45].

W analizie przyjęto, że odsetek pacjentów po zawałe serca, którzy otrzymują leczenie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem wynosi ■. Jest to wartość średnia z następujących odsetków:

- ■ - wartość pochodząca z raportu IQVIA 2022 [24] opracowanego na podstawie danych preskrypcyjnych / receptowych dla pacjentów prawdopodobnie po incydencie zawału (dane niepublikowane uzyskane od Wnioskodawcy, Tabela 36),

- 18,2% - wartość pochodząca z pracy *Nowowiejska-Wiewióra 2023* [34] odnosząca się do pacjentów po zawałe mięśnia sercowego po rocznym udziale w programie KOS-zawał.

Przyjęcie średniego odsetka stanowi podejście konserwatywne, ponieważ wartość 18,2% została osiągnięta przy ostatniej wizycie w programie (po włączeniu do programu i wypisie ze szpitala tylko 2,1% pacjentów stosowało leczenie skojarzone [34]), a program KOS-Zawał zapewniający uczestnikom specjalistyczną opiekę kardiologiczną i monitorowanie leczenia nie obejmuje wszystkich pacjentów w Polsce (w 2022 roku programem była objęta ponad jedna czwarta zawałów serca [26]). Ponadto we wcześniejszych latach eksperci wskazywali, że ezetymib jest stosowany jedynie w 5-6% przypadków wymagających jego dołączenia do statyny [1].

Pacjenci, u których pomimo zastosowania terapii skojarzonej poziom LDL-C > 55 mg/dl

Zgodnie z wynikami uzyskanymi w programie KOS-zawał [34] przyjęto, że odsetek pacjentów po zawałe serca, u których pomimo intensywnego leczenia statynami w połączeniu z ezetymibem nie osiągnięto celu terapeutycznego (tzn. osób z LDL-C > 55 mg/dl) wynosi 71,6% (= 100% - 28,4%).

Wartości oszacowane na podstawie raportów *HealthQuest 2024* (73,8% dla pacjentów z zawałem bez wyszczególnienia rodzaju terapii) [23] i *IQVIA 2022* [24] (Tabela 37) są zbliżone do wybranego odsetka.

Warto zauważyć, że zwiększenie dawki statyny i dodanie ezetymibu zgodnie z zaleceniami mogłoby znacząco poprawić osiąganie celów terapeutycznych w zakresie stężenia cholesterolu LDL [6]. W rezultacie zapotrzebowanie na program B.101 w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem choroby miażdżycowej byłoby mniejsze, nawet przy obniżonym w stosunku do dotychczasowego progu wejścia. Większa liczba pacjentów korzystających ze standardowych, refundowanych leków dzięki ich skuteczności ograniczyłaby wzrost liczby kandydatów do programu B.101 [6].

(2) Pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn

Nietolerancję statyn dzieli się na całkowitą, gdy pacjent nie toleruje statyn w żadnej dawce, oraz częściową, gdy nietolerancja dotyczy tylko niektórych statyn lub dawek. Częstość szeroko pojętej nietolerancji statyn szacuje się na 5,9-7% [25] w zależności od przyjętej definicji, choć tylko mniej niż 1% pacjentów doświadcza poważnych działań niepożądanych, takich jak miopatia, zapalenie mięśni czy rhabdomyoliza [15]. Ze względu na różnice w funkcjonujących definicjach, stosowne jest posłużenie się precyzyjnymi danymi z polskiej praktyki klinicznej.

Przyjęto, zgodnie z wytycznymi [14], że leczenie hipolipemizujące u pacjenta z zawałem z potwierdzoną całkowitą nietolerancją statyn polega na zastosowaniu ezetymibu w monoterapii. Informację o odsetku pacjentów otrzymujących ezetymib zaczerpnięto z pracy *Nowowiejska-Wiewióra 2023* (program KOS-zawał), gdzie wyniósł on 0,9% [34].

Pacjenci, u których pomimo zastosowania monoterapii ezetymibem poziom LDL-C > 55 mg/dl

Odsetek pacjentów w programie KOS-zawał, u których stosowano monoterapię ezetymibem i poziom LDL-C < 55 mg/dl wyniósł 11,1% [34]. W raporcie *IQVIA 2022* [24] (Tabela 37) odnaleziono [REDACTED]. W związku z powyższym w obliczeniach uwzględniono średnią z obu odsetków równą [REDACTED] a zatem odsetek pacjentów z LDL-C > 55 mg/dl pomimo monoterapii ezetymibem oszacowano na [REDACTED].

Pacjenci z realną możliwością zakwalifikowania do programu lekowego – współczynnik dostępności

Polscy eksperci kliniczni zwracają uwagę na ograniczoną dostępność pacjentów do aktualnego programu lekowego B.101 [25, 1, 45, 39]. Wynika ona z wielu czynników, m.in. zaniechań edukacyjnych, inercji terapeutycznej lekarzy, dostępności terytorialnej, zbyt małej liczby ośrodków realizujących program lekowy oraz ograniczonej komunikacji pomiędzy lekarzami leczącymi pacjentów po zawałe serca w programie lekowym i programie KOS-zawał.

W opracowaniu AOTMiT z 2024 r. dotyczącym zmian w opisie programu lekowego B.101 analitycy, bazując na przeglądzie baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ, wskazali na bardzo niską kwalifikowalność pacjentów do leczenia w programie i małe zainteresowanie kliniczne dostępnymi w nim technologiami, które może mieć wiele przyczyn [9]. W analizie weryfikacyjnej dla inkisiranu [10] cytowani przez Agencję eksperci kliniczni podkreślają, że świadomość lekarzy, zainteresowanie ośrodków oraz liczba pacjentów kwalifikowanych obecnie do programu lekowego są niezadowalające [9].

Zatem w realnej praktyce klinicznej do programu lekowego kwalifikować będzie się jedynie część rozważanej populacji. Oszacowanie wielkości tej grupy przeprowadzono na dwa sposoby.

Powiązanie z programem KOS-zawał (wariant maksymalny)

Polscy eksperci w dziedzinie kardiologii postulują powiązanie programu lekowego z programem KOS-zawał, który odnosi wielkie sukcesy terapeutyczne [1, 5, 3, 46] – ośrodki, które uczestniczą w programie KOS-zawał powinny mieć możliwość połączenia z programem B.101. Zgodnie z danymi NFZ za 2022 rok, udział przypadków zawału serca w KOS-zawał z wyłączeniem zgonów wewnątrzszpitalnych wyniósł 26,9% [26]. Również ekspert kliniczny, prof. Robert Gil wskazuje, że włączalność do KOS-zawał wynosi ok. 30% [46].

Dotychczasowa włączalność/kwalifikowalność do programu B.101 (wariant minimalny)

Zgodnie z oszacowaniami AOTMiT, w latach 2022-2023 aż 13 783 osób spełniało kryterium włączenia do programu lekowego B.101 zdefiniowane jako: zawał serca, który wystąpił do 24 miesięcy + wiek powyżej 18 lat + leczenie skojarzone statynami i ezetymibem (bez nałożenia kryterium poziomu LDL-C) [9]. Populacja pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym została dodana do programu B.101 w dniu 1 listopada 2020 r., a pacjenci zaczęli być leczeni od 2021 roku, dlatego liczbę 13 783 przemnożono przez 150% (aby uwzględnić pacjentów kwalifikujących się przez dodatkowy rok). Po nałożeniu kryterium LDL-C > 100 mg/dl (odsetek 27,4% z raportu *HealthQuest 2024* [23]) otrzymano maksymalną liczbę pacjentów (5 665 osób), którzy przez okres trzech lat funkcjonowania programu B.101 mogli się do niego zakwalifikować. Z danych NFZ wynika, że w styczniu 2024 roku z programu korzystało jedynie 305 pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Zatem współczynnik dostępności po trzech latach działania programu lekowego wyniósł zaledwie 5,4% (= 305 / 5 665).

Wartość w analizie podstawowej

W analizie przyjęto średnią z odsetków z przedstawionych wariantów wynoszącą 16,1% (= (26,9% + 5,4%) / 2). Jest to podejście konserwatywne, zakładające znaczny wzrost włączalności do programu względem stanu dotychczasowego (tj. 5,4% po 3 latach trwania programu pomimo jego rozszerzania).

Podsumowanie procesu obliczeniowego oszacowania liczebności populacji docelowej zamieszczono w poniższej tabeli i przedstawiono graficznie na diagramie.

Tabela 6. Liczebność populacji docelowej – kalkulacje

Parametr	Wartość	Liczba pacjentów	Źródła
Rozpowszechnienie zawałów serca w Polsce	-	503 574	NFZ 2024 [31]
<i>(1) Brak celu terapeutycznego pomimo terapii skojarzonej ezetymibem i statynami</i>			
Pacjenci stosujący ezetymib ze statynami w wysokich dawkach			<i>IQVIA 2024</i> [24], <i>Nowowiejska-Wiewióra 2023</i> [34]
Pacjenci, u których pomimo zastosowania terapii ezetymibem ze statynami w wysokich dawkach poziom LDL-C > 55 mg/dl	71,6%		<i>Nowowiejska-Wiewióra 2023</i> [34]
Pacjenci z realną możliwością zakwalifikowania do programu lekowego	16,1%		Obliczenia własne na podstawie danych NFZ i dostępnych raportów [26, 9, 23]

Parametr	Wartość	Liczba pacjentów	Źródła
<i>(2) Całkowita nietolerancja statyn</i>			
Pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, stosujący monoterapię ezetymibem	0,9%	4 532	Nowowiejska-Wiewióra 2023 [34]
Pacjenci, u których pomimo zastosowania monoterapii ezetymibem poziom LDL-C > 55 mg/dl	■	■	IQVIA 2024 [24], Nowowiejska-Wiewióra 2023 [34]
Pacjenci z realną możliwością zakwalifikowania do programu lekowego	16,1%	■	Obliczenia własne na podstawie danych NFZ i dostępnych raportów [26, 9, 23]
<i>Liczebność populacji docelowej</i>			
Łączna liczebność populacji docelowej	-	■	(1) + (2)

Rysunek 1. Analiza podstawowa – diagram ilustrujący oszacowanie populacji docelowej



Liczebność populacji dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, po przebytym zawałe serca, u których poziom LDL-C > 55 mg/dl pomimo intensywnej terapii wysokimi dawkami statyn z ezetymibem lub z całkowitą nietolerancją statyn, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego oszacowano na ■ osób. Wartość ta jest zgodna z konsensusem ekspertów klinicznych wypracowanym podczas spotkania Rady Doradczej [39].

1.4.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Produkt leczniczy Repatha jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.101 dla:

- dorosłych pacjentów z homozygotyczną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną,
- dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego,
- pediatrycznych pacjentów z homozygotyczną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Na przestrzeni ostatnich lat kryteria kwalifikacji oraz wskazania objęte refundacją w programie B.101 ulegały licznym zmianom, w szczególności w listopadzie 2022 roku nastąpiło rozszerzenie definicji pacjenta z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, a najnowsze zmiany w kwietniu 2024 roku dotyczyły poszerzenia refundowanego wskazania dla produktu leczniczego Repatha o populację pediatryczną z hipercholesterolemią rodzinną, a także zmiany kryteriów kwalifikacji pacjentów z ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (zmiana LDL-C > 100 mg/dl na LDL-C > 70 mg/dl) [35].

W poniższej tabeli zestawiono dane na temat liczby pacjentów leczonych z wykorzystaniem alirokumabu, ewolokumabu i inklisiranu w programie lekowym B.101 (lomitapid nie został uwzględniony, gdyż jest wskazany dla pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną).

Tabela 7. Liczba pacjentów leczonych z wykorzystaniem alirokumabu, ewolokumabu i inkisiranu w programie lekowym B.101

Rok / okres	Pacjenci ogółem	Ewolokumab	Alirokumab	Inklisiran	Źródło
2019	85	6	81	0	AOTMiT 2024 [9]
2020	118	29	90	0	AOTMiT 2024 [9]
2021	260	99	164	0	AOTMiT 2024 [9]
2022	528	199	317	17	AOTMiT 2024 [9]
I półrocze 2023	849	258	430	174	AOTMiT 2024 [9]
2023	1 211	340	558	365	Mapy potrzeb zdrowotnych - dane NFZ [28]
04.2024	■	■	■	■	■ [38] – niepublikowane dane NFZ

Najnowsze ogólnodostępne dane NFZ pokazują, że na koniec 2023 roku ewolokumab był stosowany przez 340 pacjentów w tym programie [32]. Z kolei w kwietniu 2024 roku szacunkowa liczba chorych leczonych ewolokumabem wynosiła ■ [38].

Należy podkreślić, że pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego stanowią część spośród wszystkich pacjentów leczonych aktualnie ewolokumabem w programie. Zgodnie z prezentacją ■ opartą na danych NFZ, w kwietniu 2024 r. z leczenia produktem leczniczym Repatha korzystało ■ pacjentów po przebyłym zawałe serca (■ chorych w rozważanym ramieniu programu) [38].

Tabela 8. Liczba pacjentów leczonych z wykorzystaniem alirokumabu, ewolokumabu i inkisiranu w programie lekowym B.101 w podziale na wskazanie (stan na kwiecień 2024 r.)

Wskazanie	Pacjenci ogółem	Ewolokumab	Alirokumab	Inklisiran	Źródło
Bardzo wysokie ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego	■	■	■	■	■ [38] – niepublikowane dane NFZ
Hipercholesterolemia rodzinna	■	■	■	■	

Na podstawie prognozowanego przyrostu populacji nowo włączanej (uwzględniającego poszerzenie kryteriów kwalifikacji do programu od kwietnia 2024 r.) przyjęto, że w 2024 roku ewolokumab otrzyma ■ dorosłych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (szczegóły kalkulacji w rozdziale 1.5, Tabela 10).

1.4.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku objęcia finansowaniem ze środków publicznych

W przypadku objęcia produktu leczniczego Repatha refundacją we wnioskowanym, rozszerzonym wskazaniu, zgodnie z prognozami uzyskanymi od Wnioskodawcy i opinią ekspertów klinicznych [39], zakłada się stopniowe włączanie pacjentów do programu lekowego. Przyjęto, że łączna liczba pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego wyniesie ■ w I roku, ■ w II roku i ■ w III roku. Warto podkreślić, że szacując liczebność populacji docelowej, uwzględniono parametr realnej dostępności (kwalifikowalności) do leczenia, oparty na optymistycznych założeniach dla programu lekowego. W związku z tym przyjęte założenia dotyczące wysycenia i liczby pacjentów leczonych w scenariuszu nowym należy traktować jako maksymalne uwzględniające wycofania z leczenia (np. z powodu zgonu, wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych, utraty skuteczności, lub innych przyczyn wskazanych w zapisach programu).

W analizie podstawowej przyjęto, że ewolokumab będzie stosowany u ■ pacjentów w I roku, ■ w II roku i ■ pacjentów w III roku obowiązywania decyzji (szczegóły w rozdziale 1.5).

Tabela 9. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji o rozszerzeniu kryteriów kwalifikacyjnych do programu lekowego – scenariusz nowy

Parametr	I rok	II rok	III rok
Wielkość populacji docelowej			
Liczba pacjentów z populacji docelowej, leczonych w programie lekowym B.101			
Wysycenie w programie lekowym			
Odsetek pacjentów stosujących produkt leczniczy Repatha (ewolokumab)	33,3%	33,3%	33,3%
Liczba pacjentów stosujących produkt leczniczy Repatha (ewolokumab)			

1.5. Udziały w rynku i rozkład populacji

Stan aktualny, scenariusz istniejący

W celu oszacowania liczebności pacjentów z rozważanego ramienia programu B.101 w scenariuszu istniejącym posłużono się dostępnymi danymi sprawozdawczymi NFZ z okresu 2019-2024 (patrz Tabela 7, Tabela 8).

Zakładając brak zmian w programie (utrzymanie warunków obowiązujących w I kwartale 2024 r., tj. kryterium LDL-C > 100 mg/dl oraz brak ewolokumabu w leczeniu rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci) i przyjmując taką samą liczbę nowych pacjentów jak w 2023 roku, można przypuszczać, że w 2024 roku w programie leczonych byłoby [REDACTED] osób.

W dalszej części skoncentrowano się wyłącznie na grupie dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Zgodnie danymi przedstawionymi w Tabeli 8, w kwietniu 2024 roku takich pacjentów było [REDACTED] [38], co oznacza, że w pierwszym kwartale 2024 roku pacjenci po przebytym zawałe serca stanowili ok. [REDACTED] wszystkich pacjentów leczonych w programie lekowym. Po przyłożeniu powyższego odsetka do wyznaczonej wcześniej szacunkowej liczby [REDACTED] pacjentów w programie, uzyskano prognozę [REDACTED] pacjentów z ASCVD, którzy potencjalnie byłiby leczeni w programie B.101 w całym 2024 roku, co oznacza [REDACTED] nowo włączonych pacjentów w okresie od kwietnia do grudnia.

Przyjęto, że modyfikacja programu (zmiana wartości LDL-C na > 70 mg/dl) spowoduje wzrost nowo włączanej populacji zgodnie z proporcją odsetka pacjentów ze stężeniem LDL-C w zakresie 70-100 mg/dl w stosunku do odsetka grupy z LDL-C > 100 mg/dl. Z uwagi na brak danych dla poziomu LDL-C 100 mg/dl w pracy *Nowowiejska-Wiewióra 2023* [34], powyższą wartość oszacowano na podstawie raportu *IQVIA 2024* [22] (Tabela 37). Przyjęty wariant (przyrost [REDACTED]) zakłada maksymalne potencjalne korzyści dla pacjentów wynikające z rozszerzenia kryteriów kwalifikacyjnych.

Prognozę liczebności populacji pacjentów po zawałe serca leczonych w programie lekowym B.101 w 2024 r. przedstawiono w poniższej tabeli. Przyjęto, że rozkład według poszczególnych terapii pozostanie na takim samym poziomie jak w I kwartale 2024 r. (Tabela 8).

Tabela 10. Prognozowana liczba pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w programie lekowym B.101 – 2024 r.

Rok	Populacja z ASCVD	Ewolokumab	Alirokumab	Inklisiran	Źródło
2024	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	AOTMiT 2024 [9]

Przyrost liczby pacjentów z rozważanego ramienia w programie B.101 w kolejnych latach oszacowano na podstawie tempa wzrostu liczby chorych w programie z danych historycznych. Szczegóły kalkulacji poniżej.

Tabela 11. Prognoza przyrostu liczby pacjentów dorosłych w programie B.101 w kolejnych latach

Rok	Liczba pacjentów ogółem	Zmiana względem roku poprzedzającego	Prognozowana liczba pacjentów z ASCVD	Komentarz
2019	85	-	-	Patrz Tabela 7
2020	118	139%	-	Patrz Tabela 7
2021	260	220%	-	Patrz Tabela 7
2022	528	203%	-	Patrz Tabela 7
2023	1 211	229%	-	Patrz Tabela 7
2024 (prognoza)	■	■	■	Zgodnie z wcześniejszym opisem
2025 (prognoza)	-	■	■	Średnie tempo wzrostu liczby pacjentów ogółem w programie z lat 2019-24, następujące wysycenie populacji po poszerzeniu kryteriów kwalifikacyjnych
2026 (prognoza)	-	■	■	Spadek tempa wzrostu – stabilizacja
2027 (prognoza)	-	■	■	Utrzymanie stałego wzrostu liczby pacjentów
2028 (prognoza)	-	■	■	

W tabeli nie uwzględniono danych dla populacji pediatrycznej włączonej do programu, aby nie zaburzyć trendu.

Przeprowadzenie prognozy odsetka pacjentów po zawałe serca, którzy będą stosować produkt leczniczy Repatha w kolejnych latach funkcjonowania programu B.101 jest utrudnione ze względu na częste zmiany w zapisach programu, jak również wprowadzenie od 2022 roku inkilisiranu, którego udziały w tym czasie uległy dynamicznemu wzrostowi. Dysponując danymi o udziałach ewolokumabu, alirokumabu i inkilisiranu w leczeniu wszystkich pacjentów w programie w latach 2019-2023, jak również udziałami w podziale na poszczególne wskazania z I kwartału 2024 r., podjęto decyzję o odstąpieniu od przeprowadzania estymacji opartych o dane ograniczonej wiarygodności oraz liczne założenia, a w kolejnych latach przyjęto stałe udziały na poziomie najaktualniejszych wartości (Tabela 8).

Tabela 12. Udziały poszczególnych leków w leczeniu pacjentów w programie B.101

Rok / okres	Populacja	Ewolokumab	Alirokumab	Inkilisiran	Źródło
2019	Cały program B.101	7,1%	95,3%	0,0%	AOTMiT 2024 [9]
2020	Cały program B.101	24,6%	76,3%	0,0%	AOTMiT 2024 [9]
2021	Cały program B.101	38,1%	63,1%	0,0%	AOTMiT 2024 [9]
2022	Cały program B.101	37,7%	60,0%	3,2%	AOTMiT 2024 [9]
I półrocze 2023	Cały program B.101	30,4%	50,6%	20,5%	AOTMiT 2024 [9]
2023	Cały program B.101	28,1%	46,1%	30,1%	NFZ 2024 [32]
04.2024	Cały program B.101	■	■	■	■ [38] – niepublikowane dane NFZ
04.2024	Pacjenci z ASCVD	■	■	■	■ [38] – niepublikowane dane NFZ

Biorąc pod uwagę powyższe kalkulacje (Tabela 11, Tabela 10) oszacowano liczebność populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego leczonych w programie B. 101 w scenariuszu istniejącym oraz przedstawiono rozkład populacji docelowej względem stosowanych terapii (Tabela 14, Tabela 15).

Tabela 13. Prognozowana liczba pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w programie lekowym B.101 – stan aktualny, scenariusz istniejący

Rok	Ogółem
Stan aktualny	
I rok*	
II rok*	
III rok*	

*przyjmując za początek horyzontu lipiec 2025 r. uwzględniono korektę (½ roku) danych z Tabela 11

Tabela 14. Rozkład liczby pacjentów stosujących poszczególne terapie – scenariusz istniejący

Terapia	Stan aktualny	Scenariusz istniejący		
		Rok I	Rok II	Rok III
Leki interferujące z białkiem PCSK9 + SoC				
<i>Ewolokumab + SoC</i>				
<i>Alirokumab + SoC</i>				
<i>Inklisiran + SoC</i>				
SoC (poza programem)				
łącznie				

Tabela 15. Udziały w rynku – scenariusz istniejący

Terapia	Stan aktualny	Scenariusz istniejący		
		Rok I	Rok II	Rok III
Leki interferujące z białkiem PCSK9 + SoC				
<i>Ewolokumab + SoC</i>				
<i>Alirokumab + SoC</i>				
<i>Inklisiran + SoC</i>				
SoC (poza programem)				
łącznie	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Scenariusz nowy

Przyjęto, że zmiana zapisów programu obejmie również pozostałe leki oparte na hamowaniu PCSK9, gdyż o to będzie wnioskować środowisko ekspertów, podobnie jak w przeszłości, w zakresie modyfikacji zapisów dotyczących poziomu celu terapeutycznego. Założono zatem równomierne rozdzielenie udziałów poszczególnych terapii w rozszerzonym programie lekowym (po 1/3).

Przeprowadzono również mało prawdopodobny wariant, w którym zmiana w programie będzie dotyczyć wyłącznie ewolokumabu, a pozostałe leki (alirokumab i inklisiran) będą finansowane przy obecnych warunkach.

Wysycenie populacji docelowej w poszczególnych latach przyjęto na poziomie:

wprowadzonych zmian (szczegóły w rozdziale 1.4.4).

Tabela 16. Rozkład liczby pacjentów stosujących poszczególne terapie – scenariusz nowy

Terapia	Scenariusz nowy – równomierne rozdzielanie udziałów			Scenariusz nowy – rozszerzenie zapisów tylko dla ewolokumabu		
	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III
Leki interferujące z białkiem PCSK9 + SoC	■	■	■	■	■	■
Ewolokumab + SoC	■	■	■	■	■	■
Alirokumab + SoC	■	■	■	■	■	■
Inklisiran + SoC	■	■	■	■	■	■
SoC (poza programem)	■	■	■	■	■	■
łącznie	■	■	■	■	■	■

Tabela 17. Udziały w rynku – scenariusz nowy

Terapia	Scenariusz nowy – równomierne rozdzielanie udziałów			Scenariusz nowy – rozszerzenie zapisów tylko dla ewolokumabu		
	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III
Leki interferujące z białkiem PCSK9 + SoC	■	■	■	■	■	■
Ewolokumab + SoC	33,3%	33,3%	33,3%	■	■	■
Alirokumab + SoC	33,3%	33,3%	33,3%	■	■	■
Inklisiran + SoC	33,3%	33,3%	33,3%	■	■	■
SoC (poza programem)	■	■	■	■	■	■
łącznie	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

1.6. Koszty i zużyte zasoby

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leczenia opartego na hamowaniu PCSK9 (inhibitorów PCSK9 i inklisiranu refundowanych w ramach programu lekowego B.101 dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym), w tym koszty produktu leczniczego Repatha;
- koszty podania/wydania leków w ramach programu lekowego;
- koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym;
- koszty monitorowania pacjenta poza programem,

a także koszty standardowej terapii, czyli koszty terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu (SoC). Uwzględniono również koszty związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.

Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z zapisami aktualnego i proponowanego programu lekowego. Założono, że pacjenci ściśle przestrzegają zalecanego dawkowania leków w programie i nie pomijają żadnych dawek, aby spełniać warunki kontynuacji leczenia (podejście konserwatywne, maksymalizujące wydatki płatnika publicznego).

Szczegóły przeprowadzonych obliczeń znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy.

1.6.1. Koszty leczenia opartego na hamowaniu PCSK9 (inhibitorów PCSK9 i inkilisiranu)

1.6.1.1. Koszty produktu leczniczego Repatha

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Repatha oraz aktualnym schematem dawkowania w programie lekowym B.101, ewolokumab podawany jest co 2 tygodnie w dawce 140 mg [35, 19].

W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe produktu leczniczego Repatha ustalone na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia [35].

Tabela 18. Koszty jednostkowe ewolokumabu – produktu leczniczego Repatha

Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Wysokość limitu finansowania – kwota refundacji [PLN]	Poziom odpłatności
Repatha, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze	1 574,20	1 700,14	1 802,14	1 802,14	Bezpłatnie*

* Jako lek dostępny w programie lekowym, będzie on wydawany pacjentom bezpłatnie [42]. Zatem roczne koszty terapii produktem leczniczym Repatha z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z kosztami w perspektywie wspólnej.

W poniższej tabeli zestawiono koszty leczenia pacjenta z udziałem ewolokumabu uwzględniające dane na temat dawkowania i częstotści podania leku.

Tabela 19. Roczne koszty terapii produktem leczniczym Repatha

Produkt leczniczy	Liczba dawek leku/ opakowanie	Koszt dawki leku [PLN]	Liczba dawek/ rok*	Liczba opakowań /rok	Roczny koszt terapii [PLN]
					23 427,87 wariant bez RSS
Repatha (ewolokumab)	2	901,07	26	13	

* Przyjęto, że 1 rok = 52 tygodnie.

1.6.1.2. Koszty alirokumabu i inkilisiranu

Schematy dawkowania leków określono na podstawie aktualnego programu lekowego B.101 [35]:

- alirokumab – 150 mg podawane co 2 tygodnie lub 300 mg podawane co 4 tygodnie (miesięcznie),
- inkilisiran – 284 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym, podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.

Roczne koszty terapii alirokumabem i inkilisiranem obliczono analogicznie jak dla produktu leczniczego Repatha (metodykę i źródła opisano w poprzednim rozdziale).

Tabela 20. Koszty jednostkowe alirokumabu i inkilisiranu

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Wysokość limitu finansowania – kwota refundacji [PLN]	Poziom odpłatności
Alirokumab	Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	1 646,40	1 778,11	1 884,80	1 884,80	Bezpłatnie
	Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg	1 646,40	1 778,11	1 884,80	1 884,80	Bezpłatnie

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku i opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Wysokość limitu finansowania – kwota refundacji [PLN]	Poziom odpłatności
Inklisiran	Leqvio, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 284 mg	9 999,00	10 798,92	11 446,86	11 446,86	Bezpłatnie

W poniższej tabeli zestawiono koszty leczenia pacjenta z udziałem alirokumabu i inklisiranu uwzględniające dane na temat dawkowania i częstotści podania tych leków.

Tabela 21. Roczne koszty terapii alirokumabem i inklisiranem – wariant bez RSS

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Liczba dawek leku / opakowanie	Koszt dawki leku [PLN]	Liczba dawek/rok*	Liczba opakowań /rok	Roczny koszt terapii [PLN] – wariant bez RSS
Alirokumab	Praluent, 150 mg	2	942,40	26	13	24 502,38
	Praluent, 300 mg	1	1 884,80	13	13	
Inklisiran	Leqvio, 284 mg	1	11 446,86	2,05**	2,05	23 474,11

*przyjęto, że 1 rok=52 tygodnie

**średnia liczba dawek oszacowana na podstawie wartości DDD wg WHO (1 DDD=1,6 mg) [43], uwzględniająca 3 dawki w pierwszym roku stosowania i 2 dawki w kolejnych latach

Roczne koszty leków w wariantcie z RSS przyjęto na poziomie rocznego kosztu leczenia ewolokumabem. Alternatywnie zastosowano najnowsze dostępne dane z przetargów z ośrodków posiadających umowy na realizację programu lekowego B.101 (szczegóły w arkuszu kalkulacyjnym). W scenariuszu nowym – jeżeli zmiany obejmą wszystkie leki w programie – założono, że RSS zostanie pogłębiony o analogiczną wartość jak w przypadku produktu Repatha, w przeciwnym razie leki będą finansowane na obecnych warunkach.

Tabela 22. Roczne koszty terapii alirokumabem i inklisiranem – wariant z RSS

Substancja czynna	Roczny koszt terapii [PLN] – wariant z RSS			
	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy*	
	Wariant I: równe koszty terapii	Wariant II: dane z przetargów	Wariant I: równe koszty terapii	Wariant II: dane z przetargów
Alirokumab		14 512,80		14 004,86
Inklisiran		13 329,55		12 863,01

*dla wariantu z rozszerzeniem zapisów programu dla wszystkich leków, w wariantcie alternatywnym koszty takie same jak w scenariuszu istniejącym

1.6.2. Koszty terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu

W analizie terapię standardową (SoC) stosowaną u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (zarówno w ramach programu lekowego, jak i poza programem) stanowi terapia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach (atowarstatyna 40-80 mg, rozawustatyna 20-40 mg, simawustatyna 40-80 mg) w skojarzeniu z ezetymibem (ezetymib 10 mg) [41] lub monoterapia ezetymibem w przypadku nietolerancji statyn.

Leki te znajdują się w wykazie leków refundowanych na liście D2, czyli są wydawane bezpłatnie pacjentom od 65 roku życia, zaś pozostałym pacjentom – za odpłatnością 30% [35]. W związku z powyższym, aby określić rzeczywiste wydatki płatnika publicznego na te leki posłużono się danymi o łącznej kwocie refundacji i liczbie opakowań z raportu refundacyjnego NFZ za okres styczeń-maj 2024 roku [30]. Natomiast w perspektywie

wspólnej uwzględniono ceny detaliczne z wykazu leków refundowanych [35]. Statyny i ezetymib są lekami podawanymi doustnie, dlatego nie doliczono dodatkowych kosztów ich podania.

W tabeli poniżej przedstawiono dane kosztowe dla różnych substancji i formuł leków, przeliczone na jedną tabletkę. Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych, wszystkie statyny i/lub ezetymib są podawane raz dziennie. W przypadku statyn w obliczeniach uwzględniono wybrane opakowania leków, zakładając, że pacjenci stosujący ich wysokie dawki przyjmują codziennie minimalną liczbę tabletek (np. jedną tabletkę 40 mg atorwastatyny zamiast dwóch tabletek po 20 mg).

Tabela 23. Koszty jednostkowe leków stosowanych w ramach terapii standardowej

Substancja, dawki	Koszt / tabletkę [PLN]		Koszt roku terapii [PLN]	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Atorwastatyna, 40-80 mg	0,8380	0,9645	305,88	352,05
Rozuwastatyna, 20-40 mg	0,9818	1,1084	358,34	404,57
Simawastatyna, 40-80 mg	0,7096	0,7916	259,02	288,92
Ezetymib, 10 mg	0,5472	0,6633	199,72	242,10
Ezetymib, 10 mg + Atorwastatyna, 40-80 mg	0,6532	0,8130	238,42	296,75
Ezetymib, 10 mg + Rozuwastatyna, 20-40 mg	0,6242	0,8319	227,84	303,65

Ze względu na niższe koszty zakupu z perspektywy pacjenta oraz większą wygodę stosowania jednej tabletki zamiast dwóch, założono, że pacjenci korzystają wyłącznie z preparatów złożonych (*fixed dose combination*) zawierających statynę w połączeniu z ezetymibem. Wytyczne rekomendują stosowanie u pacjentów po zawałe właśnie takich produktów dla nie tylko szybkiego osiągnięcia celu terapeutycznego, ale także dla poprawy adherencji do leczenia [14, 25].

Koszty terapii standardowej dodanej do leków w programie lekowym, a także koszty SoC przeznaczonej dla pacjenta poza programem wyznaczono w tabeli poniżej. Rozkłady pacjentów stosujących poszczególne terapie ustalono na podstawie danych z programu KOS-Zawał [34] oraz danych sprawozdawczych przedstawionych przez prof. M. Banacha [38].

Tabela 24. Koszty terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu (SoC)

Parametr	Program lekowy	Źródło	Poza programem	Źródło
Odsetek pacjentów leczonych kombinacją wysokich dawek statyn i ezetymibu wśród osób stosujących SoC		[38]	95,3%	
Udział ezetymibu + atorwastatyny	56,9%	Nowowiejska-Wiewióra 2023 [34]	56,9%	Nowowiejska-Wiewióra 2023 [34]
Udział ezetymibu + rozuwastatyny	43,1%		43,1%	
Odsetek pacjentów leczonych wyłącznie ezetymibem wśród osób stosujących SoC		[38]	4,7%	
Roczny koszt dodanej SoC – perspektywa płatnika publicznego		-	232,25	-
Roczny koszt dodanej SoC – perspektywa wspólna		-	297,01	-

1.6.3. Koszty podania leków w programie lekowym

Alirokumab, ewolokumab i inkisiran są lekami podawanymi we wstrzyknięciu podskórnym [17, 18, 19]. Mogą być podawane przez lekarza w warunkach szpitalnych (w ramach jednodniowej hospitalizacji) lub wydawane ambulatoryjnie i aplikowane samodzielnie przez pacjentów.

Wartości punktowe świadczeń zaczerpnięto z zarządzenia NFZ [47], a koszt punktu rozliczeniowego – z *Informatora o umowach* (wycena punktu rozliczeniowego od lipca 2024 r.; zestawienie dostępne w arkuszu kalkulacyjnym) [27]. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wycena świadczeń związanych z podawaniem leków w programie lekowym B.101

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu rozliczeniowego [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,77	861,49
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16		191,44

Z *Map potrzeb zdrowotnych NFZ* [28] uzyskano dane na temat odsetków pacjentów w programie B.101 korzystających z wymienionych świadczeń w 2023 r. oraz ich średniej rocznej liczby, co umożliwiło obliczenie rocznych kosztów podania leków w programie lekowym.

Tabela 26. Koszty podania leków w programie lekowym

Parametr	Hospitalizacje w trybie jednodniowym	Porady ambulatoryjne
Koszt świadczenia [PLN]	861,49	191,44
Odsetek pacjentów w programie B.101 korzystających ze świadczenia	14,68%	85,32%
Roczna liczba świadczeń / pacjent	2,6	3,1
Średni roczny koszt podania leków / pacjent [PLN]	839,71	

1.6.4. Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym

Przy kwalifikacji do leczenia w programie lekowym należy wykonać następujące badania: badanie lipidogramu, oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym), oznaczenie stężenia kreatyniny oraz badanie eGFR oraz oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej (CK).

Monitorowanie skuteczności leczenia obejmuje wykonanie badania lipidogramu. W przypadku leczenia ewolokumabem lub alirokumabem – badanie lipidogramu wykonuje się po 3 miesiącach leczenia, a następnie co 12 miesięcy, zaś w przypadku leczenia inkisiranem – po 6 miesiącach leczenia, a następnie co 12 miesięcy [35]. Zgodnie z danymi z aktualnego programu B.101 (dane z *Map potrzeb zdrowotnych NFZ* z 2023 r. [28]) średnia liczba świadczeń diagnostycznych wynosi 2,3/rok. Rozszerzenie programu lekowego nie powinno wpłynąć na częstość i rodzaj wykonywanych badań.

Monitorowanie w programie lekowym B.101 jest rozliczane w ramach świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia dorosłych pacjentów z zaburzeniami lipidowymi alirokumabem, ewolokumabem lub inkisiranem* z Katalogu ryczaftów za diagnostykę w programach lekowych [47].

Tabela 27. Wycena świadczeń związanych z monitorowaniem w programie lekowym B.101

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu rozliczeniowego [PLN]	Roczny koszt świadczenia [PLN]
5.08.08.0000124	Diagnostyka w programie leczenia dorosłych pacjentów z zaburzeniami lipidowymi alirokumabem, ewolokumabem lub inklisiranem	100,00	1,77	177,00

Roczny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia pacjenta po zawale serca określono na poziomie **177 PLN**.

1.6.5. Koszty monitorowania leczenia pacjenta poza programem lekowym

W analizie uwzględniono koszt monitorowania terapii podstawowej u pacjentów nieobjętych leczeniem w programie, które będzie odbywać się w ramach wizyt specjalistycznych w poradni kardiologicznej.

W ciągu pierwszego roku po zawale pacjenci odbywają rocznie średnio 3,35 wizyt w poradni kardiologicznej (z czego 2,78 poza KOS-zawał, a 5,07 w KOS-zawał) [26]. W kolejnych latach część pacjentów wymaga częstszych u kardiologa [44]. W związku z tym, opierając się na opinii prof. M. Banacha, przyjęto, że monitorowanie przebiegu leczenia odbywa się 4 razy w roku [37]. Monitorowanie obejmuje m.in. wykonanie badania lipidogramu, na które składają się: oznaczenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i triglicerydów, a w razie potrzeby także lipoproteiny A lub apolipoproteiny B, zgodnie z wytycznymi klinicznymi [14]. Wszystkie wymienione procedury znajdują się na liście W1, zatem ich koszt można sprowadzić do kosztu świadczenia specjalistycznego 2-go typu (W12; konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1) [33]. Liczbę badań specjalistycznych przyjęto na takim samym poziomie jak w programie lekowym [28] (średnio 2,3/rok) i założono, że pozostałe wizyty w poradni kardiologicznej są rozliczane jako świadczenia specjalistyczne 1-go typu (W11).

Tabela 28. Wycena świadczeń związanych z monitorowaniem poza programem lekowym [33]

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu rozliczeniowego [PLN]*	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba świadczeń/rok	Średni roczny koszt [PLN]
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	1,73	76,02	1,7 (= 4 – 2,3)	426,76
5.08.08.0000124	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00		129,75	2,3	

* Średni koszt wyznaczony na podstawie umów zawartych przez 3 największe względem sumarycznej kwoty zobowiązań na 2024 rok ośrodki z każdego ośrodka wojewódzkiego NFZ, na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [27] dla produktu kontraktowanego „02.1100.001.02 – Świadczenia w zakresie kardiologii”. Uwzględniono koszty punktu rozliczeniowego od lipca 2024 r. Szczegółowe obliczenia zamieszczono w arkuszu kalkulacyjnym.

Wyznaczony na tej podstawie roczny koszt wizyt i monitorowania pacjenta poza programem lekowym wyniósł **426,76 PLN**.

1.6.6. Koszty związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Obniżenie stężenia cholesterolu LDL zmniejsza ryzyko zdarzeń CV. Koszty związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi występującymi u pacjenta z populacji docelowej stosującego leki interferujące z białkiem PCSK9 + SoC lub kontynuującego wyłącznie terapię standardową pozyskano z analizy ekonomicznej [36]. W modelu uwzględniono zawał serca, udar mózgu oraz zgon w wyniku zdarzenia CV.

Podsumowanie kosztów wykorzystanych w niniejszej analizie wpływu na budżet (uśrednione roczne koszty) przedstawiono poniżej.

Tabela 29. Średnie roczne koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych

Rodzaj leczenia	Średni roczny koszt związany ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (zawał serca, udar mózgu, zgon w wyniku zdarzenia ASCVD) / pacjent*	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Leki interferujące z białkiem PCSK9 + SoC	1 637,41	1 647,81
SoC	2 253,57	2 268,30

* Uwzględniono niezdyktowane koszty zdarzeń CV związane z fazą ostrą.

1.7. Wyniki analizy wpływu na budżet

1.7.1. Stan aktualny

Wydatki płatnika na leczenie pacjentów z populacji docelowej w stanie aktualnym wynoszą 40,0 mln PLN (wariant z RSS). Pacjenci nieobjęci programem B.101 kontynuują leczenie SoC, pomimo braku osiągnięcia celu terapeutycznego, co z kolei prowadzi do wystąpienia u nich kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, które generują ponad 50% oszacowanych wydatków. Koszty związane z refundacją leków obniżających stężenie LDL-C wynoszą 12,5 mln PLN, w tym 2,6 mln PLN na produkt Repatha. Szczegóły w Tabeli 30 i Tabeli 31.

1.7.2. Analiza podstawowa

Wyniki analizy z obu rozważanych perspektyw są spójne. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.101. dla dorosłych z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego będzie się wiązało ze zwiększeniem wydatków płatnika o [REDACTED]. Wydatki związane z zastosowaniem produktu leczniczego Repatha we wnioskowanej populacji docelowej wyniosą: [REDACTED] odpowiednio w kolejnych latach refundacji.

Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ z wyszczególnieniem poszczególnych składowych kosztów przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki dla perspektywy wspólnej są dostępne w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego opracowania.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa płatnika publicznego, wariant z RSS (równomierne rozdzielanie udziałów)

Kategoria kosztów	Stan aktualny	Scenariusz istniejący*				Scenariusz nowy				Wynik inkrementalny		
		Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II
Koszty leków												
Leki interferujące z białkiem PCSK9 + SoC												
Ewolokumab + SoC												
Alirokumab + SoC												
Inklisiran + SoC												
SoC poza PL												
Koszty podania leków w programie lekowym												
Koszty monitorowania												
Koszty zdarzeń CV												
Łączne koszty												
W tym koszty produktu leczniczego Repatha												

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa płatnika publicznego, wariant bez RSS (równomierne rozdzielanie udziałów)

Kategoria kosztów	Stan aktualny	Scenariusz istniejący				Scenariusz nowy				Wynik inkrementalny		
		Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II
Koszty leków												
Leki interferujące z białkiem PCSK9 + SoC												
Ewolokumab + SoC												
Alirokumab + SoC												
Inklisiran + SoC												

Kategoria kosztów	Stan aktualny	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wynik inkrementalny		
		Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III
SoC poza PL										
Koszty podania leków w programie lekowym										
Koszty monitorowania										
Koszty zdarzeń CV										
Łączne koszty										
W tym koszty produktu leczniczego Repatha										

1.7.3. Analiza wrażliwości

1.7.3.1. Założenia analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wpływ na wynik inkrementalny z perspektywy budżetu płatnika publicznego alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych do przeprowadzenia kalkulacji. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Założenia analizy wrażliwości – testowane warianty

Numer wariantu	Parametr/parametry	Opis wariantu	Wartość podstawowa	Wartość testowana
1 2	Odsetek pacjentów z zawałem, u których stosowane są wysokie dawki statyn w połączeniu z ezetymibem	Testowano wartość minimalną i maksymalną wg danych IQVIA 2024 [24] i Nowowiejska-Wiewióra 2023 [34].	14,3%	18,2%
3	Odsetek kwalifikowalności/realnej dostępności do leczenia w programie lekowym	Testowano wartość maksymalną. Należy zaznaczyć, że wartość ta jest mało realna z uwagi na ograniczenia systemowe związane z realizacją programu lekowego.	16,1%	26,9%
4	Prognoza liczebności pacjentów w PL przy założeniu braku zmian w programie (utrzymanie kryterium LDL-C >100 mg/dl, brak ewolokumabu w leczeniu rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci)	W analizie podstawowej założono, że przy braku zmian w PL, w 2024 r. włączono by taką samą liczbę pacjentów jak w roku wcześniejszym. Testowano prognozę liniową opartą na danych częściowych. Prognoza wpływa na szacowaną liczbę pacjentów ASCVD w PL w scenariuszu istniejącym.		
5	Prognozowany przyrost liczby pacjentów w PL w scenariuszu istniejącym (zmiana poziomu z LDL-C>100 na LDL-C>70)	W analizie wrażliwości w celu modelowania wzrostu liczby pacjentów w programie wykorzystano dane z raportu <i>HealthQuest 2024</i> [23].	164%	86%
6	Roczny koszt ewolokumabu/alirokumabu/inklisiranu – wariant z RSS	Przyjęto dane z przetargów	Tabela 22	Tabela 22
7	Wariant analizy (udziały leków w scenariuszu nowym)	W wariantie podstawowym przyjęto, że zmiana zapisów programu obejmie również pozostałe leki oparte na hamowaniu PCSK9. Testowano wariant, w którym zmiana w programie będzie dotyczyć wyłącznie ewolokumabu.	Równomierne rozdzielenie udziałów	Rozszerzenie zapisów tylko dla ewolokumabu

1.7.3.2. Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabelach poniżej. Realizacja wszystkich wariantów nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego, co wynika z rozszerzenia obecnych kryteriów kwalifikacji do programu B.101.

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika, wariant z RSS

Wariant	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Koszty inkrementalne			W tym koszty produktu leczniczego Repatha		
	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III
Analiza podstawowa												
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika, wariant bez RSS

Wariant	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Koszty inkrementalne			W tym koszty produktu leczniczego Repatha		
	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III
Analiza podstawowa												
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												

Zarówno przy uwzględnieniu, jak i bez uwzględnienia RSS maksymalne wyniki analizy uzyskano przy założeniu maksymalnego odsetka kwalifikowalności do programu lekowego (wariant 3), a minimalne wyniki – przyjmując minimalny odsetek pacjentów z zawałem, u których stosowane są wysokie dawki statyn w połączeniu z ezetymibem z publikacji z raportu IQVIA.

1.8.Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie oparto się na najbardziej wiarygodnych danych odzwierciedlających polskie warunki, których zastosowanie wiązać będzie się z najmniejszym błędem oszacowań.

Poniżej przedstawiono pewne ograniczenia analizy związane z wyborem parametrów do oszacowania populacji. Warto jednak zaznaczyć, że kluczowe założenia wykorzystane w opracowaniu zostały przedyskutowane podczas

spotkania Rady Doradczej [39], a ostateczne oszacowanie liczebności populacji docelowej zostało zaakceptowane przez ekspertów klinicznych.

- Niepewność związana z liczbą pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD) w programie lekowym po rozszerzeniu kryteriów kwalifikacji (od kwietnia 2024 r.)

Zmiana warunku LDL-C > 100 mg/dl na LDL-C > 70 mg/dl oraz dopuszczenie pacjentów z całkowitą nietolerancją statyn wprowadziły niepewność co do liczby dodatkowych pacjentów, którzy zakwalifikują się do programu. Przeprowadzono prognozę liczby kwalifikujących się pacjentów, jednak prognoza ta jest obciążona ryzykiem niedokładności z powodu braku pełnych danych dotyczących wpływu nowych kryteriów na liczebność pacjentów objętych obecnym programem lekowym (sprawozdanie z działalności NFZ za I półrocze 2024 r. nie zostało opublikowane do daty zakończenia analizy).

- Kwalifikowalność do programu lekowego

Polscy eksperci wskazują na ograniczoną dostępność pacjentów do aktualnego programu lekowego B.101 z powodu zbyt małej liczby ośrodków realizujących program oraz słabej komunikacji między lekarzami prowadzącymi w programie lekowym i programie KOS-zawał. AOTMiT wymienia przyczyny niskiej kwalifikowalności, takie jak niskie zainteresowanie klinicystów, słabe rozpowszechnienie informacji, restrykcyjne kryteria lub brak zainteresowania ze strony pacjentów. W efekcie, w praktyce klinicznej do programu lekowego kwalifikować będzie się jedynie część rozważanej populacji. Przyjęto konserwatywne podejście do oceny dostępności i kwalifikowalności pacjentów do programu lekowego.

- Całkowita nietolerancja statyn

Dostępne dane na temat całkowitej nietolerancji statyn w Polsce są ograniczone. W obliczeniach założono, że pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy nie tolerują statyn, są leczeni ezetymibem. Po uwzględnieniu pacjentów z nietolerancją statyn liczba osób w populacji docelowej wzrosła do [REDACTED], w porównaniu do [REDACTED] pacjentów leczonych wyłącznie wysokimi dawkami statyn i ezetymibem, co oznacza wzrost o około [REDACTED]. Wynik ten jest zbliżony do danych z opracowania *HealthQuest 2024*, które wykazało wzrost populacji o 9-12% po uwzględnieniu grupy nietolerującej statyn [23]. Autorzy tego raportu oparli swoje oszacowania na odsetku 13% nietolerancji statyn po OZW, uzyskanego z metaanalizy danych światowych *Bytyci 2022* [16], pochodzących głównie z badań klinicznych. Należy jednak zauważyć, że te dane mogą nie odzwierciedlać specyfiki lokalnej populacji polskiej, a odsetek ten mógł obejmować zarówno całkowitą, jak i częściową nietolerancję, co stanowi istotne ograniczenie ich estymacji. W związku z tym uwzględnienie polskich danych z programu KOS-zawał uznano za bardziej reprezentatywne dla rzeczywistych warunków w kraju.

- Wysycenie w programie lekowym

Oszacowania oparto na rozpowszechnieniu zawałów serca, co stanowi maksymalne ograniczenie liczby pacjentów kwalifikujących się do objęcia leczeniem. W praktyce klinicznej nie jest możliwe osiągnięcie tej liczby od razu, dlatego założono stopniowe wysycenie populacji docelowej w horyzoncie analizy. W III roku założono wysycenie na poziomie [REDACTED] co stanowi wartość bardzo optymistyczną – prognoza ta jest zbieżna z opinią ekspertów klinicznych [39].

1.9. Aspekty etyczne, społeczne, prawne i wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

W Polsce umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych pozostaje główną przyczyną zgonów w populacji poniżej 65. roku życia, co odróżnia nas od krajów zachodnich. Redukcja czynników ryzyka, szczególnie wysokiego poziomu LDL, jest kluczowa, zwłaszcza dla pacjentów po zawałe serca. Prof. Przemysław Mitkowski, prezes

Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego kadencji 2021-2023, podkreśla, że niski poziom LDL jest szczególnie ważny dla tej grupy pacjentów. W populacji polskiej ryzyko miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego jest znacznie wyższe niż w krajach o niskim ryzyku, takich jak Francja, Hiszpania, Wielka Brytania, Szwecja i kraje Beneluksu. W tych krajach systemy opieki zdrowotnej umożliwiają wczesne wykrywanie i leczenie czynników ryzyka, co przekłada się na niższe wskaźniki chorobowości. W Polsce konieczne jest radykalne zmniejszanie nasilenia czynników ryzyka, w czym mogą pomóc dostępne leki [7].

Podstawą leczenia u pacjentów po zawałe serca są statyny i ezetymib, które hamują syntezę lub zwrotne wchłanianie cholesterolu z jelita. Dieta, choć ważna, nie jest wystarczająca, ponieważ 90% cholesterolu krążącego we krwi jest syntetyzowane w organizmie, a jedynie 10% pochodzi z pożywienia. Normalizacja masy ciała jest także istotna, gdyż zapobiega cukrzycy, która dodatkowo sprzyja rozwojowi miażdżycy.

W przypadku pacjentów z zdiagnozowaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego konieczne jest znaczne obniżenie poziomu cholesterolu, aby zapobiec powiększaniu się blaszek miażdżycowych. **Poziom cholesterolu LDL poniżej 55 mg/dl jest granicą, przy której nie dochodzi do progresji miażdżycy lub proces ten jest bardzo powolny.** Obniżenie cholesterolu do tych wartości sprawia, że blaszka miażdżycowa staje się bardziej stabilna, a nawet może zmniejszać swoją objętość [7].

Standardowe terapie obniżające poziom cholesterolu LDL wykazują wysoką skuteczność – leki te mogą zmniejszyć stężenie LDL o około 50%, a w przypadku stosowania dużych dawek statyn razem z ezetymibem, obniżenie poziomu LDL może wynosić od 50% do 65% [6]. Terapia ta zazwyczaj umożliwia większości pacjentów osiągnięcie celów terapeutycznych, jednak nie u wszystkich. **U pacjentów, którzy nie osiągają docelowych wartości leczenia dyslipidemii pomimo optymalnego leczenia statyną z ezetymibem, konieczne jest wprowadzenie inhibitorów PCSK9.** Leki te skutecznie redukują poziom LDL-C, znacznie obniżając ryzyko kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [4, 8]. Dołączenie nowoczesnych leków może umożliwić redukcję poziomu cholesterolu LDL o ponad 85% w porównaniu do poziomu wyjściowego. Prof. Przemysław Mitkowski wskazuje, że **stosowanie tych cząsteczek pozwala niemal wszystkim pacjentom osiągnąć cel terapeutyczny** [6]. Profil bezpieczeństwa tych leków jest korzystny. Najczęstsze działania niepożądane to reakcje w miejscu wkłucia, które występują częściej niż w przypadku placebo, lecz zazwyczaj ustępują szybko. Inne działania niepożądane są rzadkie i pojawiają się z częstością porównywalną do placebo [6].

Dostępność inhibitorów PCSK9 jest ograniczona. Leki te są całkowicie refundowane jedynie w ramach programu lekowego B.101. Kryteria kwalifikacji w tym programie są ściśle określone, co oznacza, że jedynie pacjenci spełniający te kryteria mogą korzystać z terapii bezpłatnie [6].

Prof. Adam Witkowski, kierownik Kliniki Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie i były prezes Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, **ocenia obowiązujące kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.101 jako zbyt rygorystyczne.** Zaznacza, że inhibitory PCSK9 są skuteczne także u pacjentów, którzy przeżyli zawał serca w przeszłości, lecz obecne kryteria wymagają, aby kandydaci do programu mieli zawał przeżyty niedawno. **Prof. Witkowski uważa, że taki warunek jest nieuzasadniony i nieetyczny, gdyż zmusza pacjentów do oczekiwania na kolejny zawał, mimo że jeden przeżyty zawał już kwalifikuje pacjenta do grupy wysokiego ryzyka** zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Dodatkowe wymagania, takie jak wcześniejszy udar mózgu czy miażdżycy w tętnicach kończyn dolnych, jeszcze bardziej zawężają grupę pacjentów kwalifikujących się do programu [1].

Profesor wskazuje także na **problem niedostatecznego stosowania maksymalnych dawek statyn i ezetymibu przez polskich lekarzy,** mimo że te leki są refundowane i dostępne. Liczba pacjentów po zawałe serca kontynuujących leczenie statynami jest niewystarczająca, a jeszcze mniejsza jest liczba tych, którzy osiągają wartości docelowe. Według danych z trzech dużych ośrodków, ezetymib jest stosowany tylko w 5-6% przypadków, gdzie powinien być dodany do terapii statynami. Najważniejszym problemem jest niedostosowanie się do wytycznych i niewłaściwe przepisywanie leków przez lekarzy, co utrudnia pacjentom spełnienie wymogów kwalifikacyjnych do programu B.101 [1].

Warto zauważyć, że docelowe wartości LDL-C często są osiągnięte już przy leczeniu dużymi dawkami statyn w połączeniu z ezetymibem [6]. Gdyby pacjentom stosującym niskie dawki statyn zwiększono dawkę i dodano ezetymib, zgodnie z wytycznymi, wówczas wielu z nich mogłoby zrealizować cele terapeutyczne w zakresie cholesterolu LDL. W konsekwencji, zmniejszyłoby się zapotrzebowanie na program B.101 w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem miażdżycy, nawet przy obniżeniu progu kwalifikacji do programu [1].

Dla pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz poziomem LDL-C od 55 do 70 mg/dl, zastosowanie inhibitorów PCSK9 może być kluczowe dla skutecznej kontroli cholesterolu LDL i zapobiegania negatywnym skutkom nieosiągnięcia celu terapeutycznego. Zalecenia towarzystw naukowych, w tym Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, wskazują, że w prewencji wtórnej, u pacjentów po epizodach miażdżycy tętnic wieńcowych, domózgowych lub kończyn dolnych, stężenie cholesterolu LDL powinno wynosić < 55 mg/dl. W przypadku dwóch epizodów w ciągu dwóch lat lub krótszym okresie, poziom LDL-C powinien być nawet < 40 mg/dl [6]. **Udostępnienie skutecznej i bezpiecznej terapii dla tej rozszerzonej grupy pacjentów jest uzasadnione zarówno z punktu widzenia medycznego, jak również etycznego.**

Polscy eksperci zwracają także uwagę na **problem ograniczonej dostępności terytorialnej pacjentów do ośrodków realizujących program lekowy** [1, 5, 4].

Analiza umów NFZ ujawnia istotne dysproporcje w dostępności programów leczenia [27]. W całym 2023 roku liczba ośrodków realizujących program B.101 była znacznie mniejsza niż liczba tych obsługujących program KOS-zawał. Podczas gdy 59 ośrodków prowadziło program lekowy, 106 ośrodków realizowało program KOS-zawał. Chociaż liczba ośrodków realizujących oba programy rośnie, różnice między programem lekowym a KOS-zawał są znaczące, co ogranicza szeroką dostępność leczenia dla pacjentów. Dodatkowo, w niektórych województwach jedynie 2-3 ośrodki realizują program B.101, a ich rozmieszczenie geograficzne jest nierównomierne, co prowadzi do wykluczenia części pacjentów z dostępu do terapii [27].

Informacje zawarte w raporcie NFZ 2023 [26] o KOS-zawał potwierdzają istniejące nierówności w dostępności terytorialnej do leczenia. W 2022 roku program objął 29 tys. pacjentów, co stanowiło ponad 27% przypadków zawału serca, które zakończyły się przeżyciem. Jednakże występują znaczne różnice regionalne: w województwie śląskim 61% przypadków zawału było objętych programem, podczas gdy w województwie świętokrzyskim tylko 1% [26].

Pomimo ciągłych modyfikacji programu KOS-zawał, dotychczas nie udało się go w pełni zintegrować z innymi programami, takimi jak program lekowy B.101. Prof. Adam Witkowski podkreśla, że **kluczowe jest zwiększenie realnego zainteresowania ośrodków kardiologicznych tym programem**. Wskazuje na potrzebę opracowania strategii, które umożliwią integrację ośrodków kardiologii interwencyjnej – źródeł pacjentów dla programu KOS-zawał – z programem B.101. Konieczne jest znalezienie sposobów, które przekonają te ośrodki do aktywnego uczestnictwa w obu programach, co wymaga przemyślenia i opracowania efektywnych rozwiązań współpracy [5].

Kolejnym wyzwaniem jest **niska kwalifikowalność do programu lekowego**. W 2022 roku do programu B101 zakwalifikowano jedynie nieco ponad 200 pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po zawałe serca, podczas gdy przewidywana liczba takich pacjentów wynosiła około 2-3 tys. [6]. Temat ograniczonej realnej dostępności pacjentów do programu B.101 omówiono szerzej w rozdziale 1.4.2.

Tabela 35. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu decyzji o finansowaniu rozważanej technologii ze środków publicznych	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	Brak wpływu
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Finansowanie zapewni równy dostęp do świadczeń

Ocena wpływu decyzji o finansowaniu rozważanej technologii ze środków publicznych	
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób/korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla szerokiej grupy osób
Technologia jako odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie dotyczy
Technologia jako odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Tak – dla części pacjentów, u których optymalna terapia statynami i ezetymibem nie pozwala na osiągnięcie celu terapeutycznego właściwego dla grupy wysokiego ryzyka
Powodowanie problemów społecznych	Nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Pozytywny wpływ z uwagi na poprawę jakości życia i stanu zdrowia poprzez zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych
Groźba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	Brak
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	Nie powoduje ani nie zmienia stygmatyzacji
Wywoływanie lęku	Nie wywołuje lęku
Powodowanie dylematów moralnych	Proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych
Stwarzanie problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	Finansowanie ze środków publicznych nie stwarza potrzeby dokonania zmian w prawie/przepisach
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Finansowanie ze środków publicznych nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka
Konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody na stosowanie technologii	Stosowanie technologii nie wymaga szczególnego informowania pacjenta bądź odmiennego od standardowego uzyskania jego zgody
Potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania przy stosowaniu technologii	Potrzeba zapewnienia standardowej poufności, tak jak dla innych technologii medycznych
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Tak jak w przypadku stosowania innych leków w programach lekowych

1.10. Wyniki i wnioski końcowe

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, ang. *European Society of Cardiology*) dotyczącymi prewencji chorób sercowo-naczyniowych, Polacy należą do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, a hipercholesterolemia, występująca u prawie 60% społeczeństwa, jest najważniejszym modyfikowalnym i jednocześnie najgorzej kontrolowanym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia [25].

Leczenie hipolipemizujące stanowi niezwykle istotny element kompleksowego postępowania zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej, a jego głównym celem jest zapobieganie lub wydłużenie czasu do pojawienia się choroby serca i naczyń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [25]. Pacjenci, u których wystąpił ostry zespół wieńcowy są obciążeni wyższym ryzykiem ponownych zdarzeń sercowo-naczyniowych [25].

U pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, do których należą chorzy po zawałe, dla osiągnięcia celów terapeutycznych wskazana jest terapia skojarzona, którą należy włączyć możliwie jak najszybciej, a jeśli i to nie

wystarczy do osiągnięcia celów terapeutycznych, zaleca się dołączenie inhibitora białka PCSK9 (alirokumabu, ewolokumabu)/inklisiranu. U większości pacjentów bardzo wysokiego ryzyka jest to bowiem jedyna szansa, by osiągnąć cel terapeutyczny. Skuteczne leczenie zaburzeń lipidowych to przede wszystkim uzyskanie docelowych wartości stężenia LDL-C. Sukces leczenia wyraża się przez liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych, których uniknięto [14, 25].

W niniejszej analizie wykazano [REDACTED] wydatków płatnika na leczenie pacjentów po zawałe serca w przypadku rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.101 – w wariantcie z uwzględnieniem RSS o [REDACTED] [REDACTED] wydatków na finansowanie produktu leczniczego Repatha w trzech kolejnych latach wyniesie [REDACTED]

Terapia ewolokumabem charakteryzuje się wysoką skutecznością w obniżaniu poziomu cholesterolu LDL, co jest kluczowe w zapobieganiu nawrotom zawałów serca i innych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Przeprowadzona analiza kliniczna potwierdza, że stosowanie ewolokumabu znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zdarzeń, co prowadzi do poprawy ogólnego stanu zdrowia pacjentów i zwiększenia ich przeżywalności [20]. W związku z tym, mimo wzrostu nakładów finansowych, korzyści zdrowotne i ekonomiczne wynikające z jej objęcia opieką większej liczby pacjentów (w związku z wnioskowanym poszerzeniem dotychczasowych kryteriów kwalifikacyjnych) są bardzo znaczące. Poprawa zdrowia pacjentów przekłada się na lepszą jakość życia oraz zmniejszenie ryzyka hospitalizacji i powikłań związanych z chorobami sercowo-wieńcowymi.

Należy zwrócić uwagę na potencjalne dodatkowe korzyści dla systemu opieki zdrowotnej wynikające z rozszerzenia opieki nad pacjentami po zawałe serca w Polsce. Może to obejmować zmniejszenie obciążenia szpitali oraz personelu medycznego na oddziałach kardiologicznych i oddziałach intensywnej terapii, co przyczyni się do optymalizacji wykorzystania zasobów, takich jak sprzęt diagnostyczny czy sale operacyjne. Dodatkowo, zmniejszenie ryzyka powikłań sercowych przekłada się na mniejsze zapotrzebowanie na opiekę długoterminową i rehabilitacyjną. Korzyści pośrednie obejmują również rynek pracy – więcej osób będzie mogło pozostać aktywnych zawodowo, co przyczyni się do zwiększenia produktywności, zmniejszenia absencji chorobowej oraz obniżenia kosztów związanych z zastępowaniem pracowników i wypłatami zasiłków chorobowych.

Podsumowując, inwestycja w rozszerzoną opiekę nad pacjentami po zawałe serca nie tylko poprawia ich zdrowie i jakość życia, ale również przynosi wymierne korzyści dla systemu opieki zdrowotnej, przyczyniając się do efektywniejszego zarządzania zasobami oraz obniżenia kosztów długoterminowych.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Dane z raportu IQVIA

Tabela 36. Dane IQVIA: stosowanie ezetymibu i wysokich dawek statyn

Grupa	Podgrupa	Odsetek pacjentów w danej podgrupie
ogółem	statyny (wysokie dawki)	■
pacjenci prawdopodobnie po incydencie zawału serca	ezetymib + statyna (wysokie dawki)	■

Tabela 37. Dane IQVIA: rozkład pacjentów wg segmentu LDL-C

Grupa	Podgrupa	LDL-C segment				
		<55 mg/dl	55-70 mg/dl	70-100 mg/dl	100-130 mg/dl	> 130 mg/dl
pacjenci prawdopodobnie po incydencie zawału serca	ezetymib + statyny w wysokich dawkach	■	■	■	■	■
pacjenci prawdopodobnie po incydencie zawału serca	ezetymib (monoterapia)	■	■	■	■	■

2.2. Scenariusz dodatkowy I: dorośli pacjenci z LDL-C > 55 mg/dl i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w refundacji aptecznej / AOS

2.2.1. Opis scenariusza

W ramach dodatkowego scenariusza przeanalizowano konsekwencje potencjalnego przeniesienia na listę apteczną / „listę AOS” refundacji produktu leczniczego Repatha wraz z pozostałymi lekami stosowanymi w dotychczasowym programie lekowym B.101 (alirokumab, inkisiran) w terapii pacjentów z LDL-C > 55 mg/dl i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Szersza dostępność leków obniżających poziom cholesterolu LDL jest postulowana przez środowisko lekarskie [5, 4].

Jednym z rozwiązań proponowanych przez MZ dla leków biologicznych dostępnych w programach lekowych jest stopniowe przenoszenie ich do stosowania w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej. Będzie się z tym wiązało wprowadzenie nowej kategorii refundacyjnej (obok refundacji aptecznej, w programach lekowych oraz w chemioterapii), tj. stworzenie „listy AOS” na wzór listy leków stosowanych w chemioterapii. Leki te wciąż będą wydawane pacjentom bezpłatnie [2].

Przeprowadzono oszacowanie liczebności populacji pacjentów, którzy będą mogli skorzystać z takiego rozwiązania, a także przedstawiono założenia dot. szacunkowych kosztów w rozważanym wariantcie. Oszacowano koszty wygenerowane przez dwa scenariusze sytuacyjne:

- scenariusz istniejący, w którym obecne kryteria kwalifikacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym do programu lekowego B.101 nie ulegną zmianie (leki interferujące z białkiem PCSK9 dostępne tylko dla pacjentów z zawałem, który wystąpił do 24 miesięcy oraz z dodatkowym zdarzeniem sercowo-naczyniowym, u których LDL > 70 mg/dl pomimo leczenia). Pacjenci z populacji docelowej nieobjęci programem kontynuują leczenie SoC;
- scenariusz nowy, zakładający zmianę kategorii dostępności dla leków interferujących z białkiem PCSK9, z leków stosowanych w programie lekowym B.101 na leki dostępne w refundacji aptecznej / na „liście AOS” przy jednoczesnym rozszerzeniu wskazania w stosunku do obecnego w programie (wprowadzenie refundacji w leczeniu dorosłych pacjentów po przebytym zawałe serca, u których poziom LDL-C > 55

mg/dl pomimo intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem lub z całkowitą nietolerancją statyn).

Tabela 38. Scenariusz dodatkowy I – analizowane warunki refundacji produktu leczniczego Repatha

Składowa wnioskowanych warunków	Opis składowej
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, po przebytym zawałe serca, u których poziom LDL-C > 55 mg/dl pomimo intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem lub z całkowitą nietolerancją statyn
Wnioskowana kategoria dostępności	Refundacja apteczna lub ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	- Refundacja apteczna: ryczałt - Ambulatoryjna opieka specjalistyczna: bezpłatnie
Grupa limitowa	Grupa limitowa dla ewolokumabu

2.2.2. Liczebność populacji docelowej

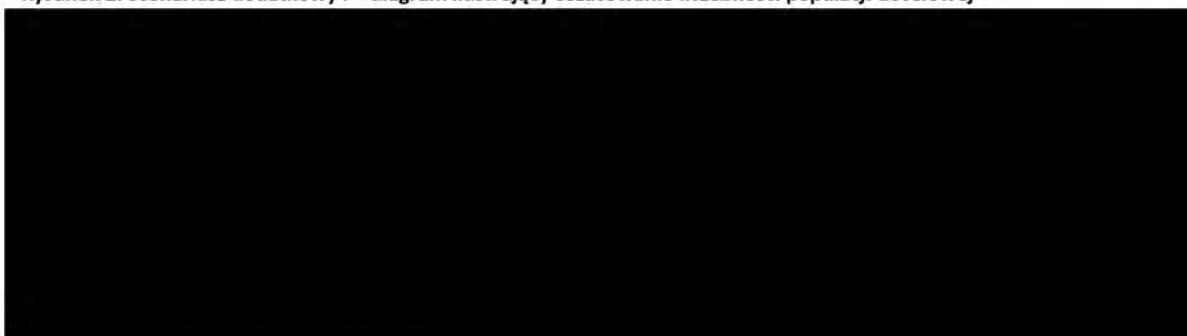
Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono analogicznie do analizy podstawowej, przy czym wybrano maksymalny odsetek kwalifikowalności do leczenia, powiązany z kwalifikowalnością do programu KOS-zawał, który wynosi 26,9% [26]. Wynika to z konieczności uwzględnienia postulowanej szerszej niż dotychczas dostępności leków w refundacji aptecznej / ambulatoryjnej opiece specjalistycznej.

Wyniki oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli oraz na diagramie.

Tabela 39. Scenariusz dodatkowy I – liczebność populacji docelowej, kalkulacje

Parametr	Wartość	Liczba pacjentów	Źródła
Rozpowszechnienie zawałów serca w Polsce	-	503 574	NFZ 2024 [31]
<i>(1) Brak celu terapeutycznego pomimo terapii skojarzonej ezetymibem i statynami</i>			
Pacjenci stosujący ezetymib ze statynami w wysokich dawkach			IQVIA 2024 [24], Nowowiejska-Wiewióra 2023 [34]
Pacjenci, u których pomimo zastosowania terapii ezetymibem ze statynami w wysokich dawkach poziom LDL-C > 55 mg/dl	71,6%		Nowowiejska-Wiewióra 2023 [34]
Pacjenci z realną możliwością zakwalifikowania do leczenia (refundacja apteczna/AOS)	26,9%		NFZ 2024 [26]
<i>(2) Całkowita nietolerancja statyn</i>			
Pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, stosujący monoterapię ezetymibem	0,9%	4 532	Nowowiejska-Wiewióra 2023 [34]
Pacjenci, u których pomimo zastosowania monoterapii ezetymibem poziom LDL-C > 55 mg/dl			IQVIA 2024 [24], Nowowiejska-Wiewióra 2023 [34]
Pacjenci z realną możliwością zakwalifikowania do leczenia (refundacja apteczna/AOS)	26,9%		NFZ 2024 [26]
<i>Liczebność populacji docelowej</i>			
Łączna liczebność populacji docelowej	-		(1) + (2)

Rysunek 2. Scenariusz dodatkowy I – diagram ilustrujący oszacowanie liczebności populacji docelowej



2.2.3. Koszty leków

2.2.3.1. Koszty leków

Refundacja apteczna

W przypadku przeniesienia ewolokumabu, alirokumabu i inklisiranu do refundacji aptecznej konieczne będzie ustalenie cen detalicznych. Ze względu na wysokie ceny tych leków, umieszczenie ich w jednej grupie limitowej mogłoby prowadzić do znacznego, nieakceptowalnego wzrostu wydatków pacjentów, dlatego przyjęto, że zostaną umieszczone w oddzielnych grupach limitowych i będą wydawane za opłatą ryczałtową (3,20 PLN za każde opakowanie), co pozwoli na ograniczenie ryzyka wzrostu dopłat dla świadczeniobiorców.

Tabela 40. Scenariusz dodatkowy I – założenia dotyczące kosztów leków na liście aptecznej

Substancja czynna	Ewolokumab	Alirokumab	Inklisiran
Produkt	Repatha, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg	Praluent, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	Leqvio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 284 mg
Zawartość opakowania	2 wstrzykiwacze	2 wstrzykiwacze	1 wstrzykiwacz
EAN	05909991224370	05909991236618	05909991441166
Grupa limitowa	<i>Ewolokumab</i>	<i>Alirokumab</i>	<i>Alirokumab</i>
Cena zbytu netto [PLN]	1 574,20	1 646,40	1 646,40
Urzędowa cena zbytu [PLN]	1 700,14	1 778,11	1 778,11
Cena hurtowa brutto [PLN]	1 802,14	1 884,80	1 884,80
Cena detaliczna [PLN]	1 856,04	1 940,34	1 940,34
Wysokość limitu finansowania [PLN]	1 856,04	1 940,34	1 940,34
Poziom odpłatności	ryczałt	ryczałt	ryczałt
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	3,20	3,20	3,20

Roczne koszty stosowania terapii zostały wyznaczone w wariantach bez RSS oraz z RSS w sposób analogiczny do metod opisanych w rozdziale 1.6.1, uwzględniając współpłacenie pacjentów za leki. Przyjęto, że produkty te będą znajdować się liście D2, podobnie jak statyny i ezetymib. Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym.

Ambulatoryjna opieka specjalistyczna

W przypadku leków refundowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej zakłada się, że będą one wydawane pacjentom bezpłatnie. W związku z tym przyjęto te same roczne koszty zakupu leków, jak w analizie podstawowej, tj. jak przy ich refundacji w programie lekowym.

2.2.3.2. Koszty monitorowania leczenia pacjenta poza programem lekowym

Przyjęto, że średni koszt monitorowania będzie wynosił 426,76 PLN (podobnie jak koszt pacjenta poza programem lekowym, rozdział 1.6.5). Udostępnienie leków pacjentom z obecnego programu lekowego w ramach refundacji aptecznej lub AOS będzie oznaczało oszczędności dla płatnika – średnio 589,95 PLN za pacjenta.

2.2.4. Udziały w rynku

W scenariuszu nowym założono wysycanie populacji w kolejnych latach horyzontu analizy proporcjonalnie jak w analizie podstawowej (). Podsumowanie udziałów i liczebności pacjentów stosujących poszczególne terapie przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 41. Scenariusz dodatkowy I – udziały w rynku

Terapia	Stan aktualny	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
		Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III
Inhibitory PCSK9 / inklisiran + SoC							
Ewolokumab + SoC							
Alirokumab + SoC							
Inklisiran + SoC							
SoC							
łącznie	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabela 42. Scenariusz dodatkowy I – liczba pacjentów stosujących poszczególne terapie

Terapia	Stan aktualny	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
		Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III
Inhibitory PCSK9 / inklisiran + SoC							
Ewolokumab + SoC							
Alirokumab + SoC							
Inklisiran + SoC							
SoC							
łącznie							

2.2.5. Wyniki analizy wpływu na budżet w scenariuszu dodatkowym I

Przeniesienie refundacji z programu lekowego na listę apteczną / listę AOS będzie się wiązało z większymi wydatkami płatnika niż te wykazane w analizie podstawowej, co wynika z szerszej dostępności pacjentów do leczenia (wzrost liczby pacjentów z realną możliwością otrzymania leczenia).

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz dodatkowy I, perspektywa płatnika publicznego, wariant z RSS – refundacja apteczna

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wynik inkrementalny		
	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III
Koszty leków									
Leki interferujące z białkiem PCSK9 + SoC									
Ewolokumab + SoC									
Alirokumab + SoC									
Inklisiran + SoC									
SoC									
Koszty podania leków									
Koszty monitorowania									
Koszty zdarzeń CV									
Łączne koszty									
W tym koszty produktu leczniczego Repatha									

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz dodatkowy I, perspektywa płatnika publicznego, wariant z RSS – ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wynik inkrementalny		
	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III
Koszty leków									
Leki interferujące z białkiem PCSK9 + SoC									
Ewolokumab									
Alirokumab									
Inklisiran									
SoC									
Koszty podania leków									

Kategoria kosztów	Scenariusz Istniejący			Scenariusz nowy			Wynik inkrementalny		
	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III
Koszty monitorowania									
Koszty zdarzeń CV									
Łączne koszty									
W tym koszty produktu leczniczego Repatha									

2.3.Scenariusz dodatkowy II: dorośli pacjenci z LDL-C > 70 mg/dl i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w refundacji aptecznej / AOS

2.3.1. Opis scenariusza

W ramach drugiego scenariusza dodatkowego przeanalizowano konsekwencje związane z przeniesieniem na listę apteczną / „listę AOS” refundacji produktu leczniczego Repatha wraz z pozostałymi lekami stosowanymi w dotychczasowym programie lekowym B.101 (alirokumab, inkisiran) w terapii pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym z zachowaniem dotychczasowego kryterium LDL-C > 70 mg/dl.

Przeprowadzono oszacowanie liczebności populacji pacjentów, którzy będą mogli skorzystać z takiego rozwiązania, a także przedstawiono założenia dot. szacunkowych kosztów w rozważanym wariancie. Oszacowano koszty wygenerowane przez dwa scenariusze sytuacyjne:

- scenariusz istniejący, w którym obecne kryteria kwalifikacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym do programu lekowego B.101 nie ulegną zmianie (leki interferujące z białkiem PCSK9 dostępne tylko dla pacjentów z zawałem, który wystąpił do 24 miesięcy oraz z dodatkowym zdarzeniem sercowo-naczyniowym, u których LDL > 70 mg/dl pomimo leczenia). Pacjenci z populacji docelowej nieobjęci programem kontynuują leczenie SoC.
- scenariusz nowy, zakładający zmianę kategorii dostępności dla leków interferujących z białkiem PCSK9, z leków stosowanych w programie lekowym B.101 na leki dostępne w refundacji aptecznej / na „liście AOS” przy jednoczesnym rozszerzeniu wskazania w zakresie okresu wystąpienia zawału i zachowania poziomu celu terapeutycznego w stosunku do obecnego w programie (wprowadzenie refundacji w leczeniu dorosłych pacjentów po przebytym zawałe serca, u których poziom LDL-C > 70 mg/dl pomimo intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem lub z całkowitą nietolerancją statyn).

Tabela 45. Scenariusz dodatkowy II – analizowane warunki refundacji produktu leczniczego Repatha

Składowa wnioskowanych warunków	Opis składowej
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, po przebytym zawałe serca, u których poziom LDL-C > 70 mg/dl pomimo intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem lub z całkowitą nietolerancją statyn
Wnioskowana kategoria dostępności	Refundacja apteczna lub ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	▪ Refundacja apteczna: ryczałt ▪ Ambulatoryjna opieka specjalistyczna: bezpłatnie
Grupa limitowa	Grupa limitowa dla ewolokumabu

2.3.2. Liczebność populacji docelowej

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono analogicznie do analizy podstawowej oraz scenariusza dodatkowego I, uwzględniając odsetki pacjentów, u których pomimo zastosowania terapii poziom LDL-C przekracza 70 mg/dl. Odsetki te zaczerpnięto z tych samych źródeł, co w analizie podstawowej.

- Pacjenci, u których pomimo zastosowania optymalnej terapii ezetymibem i wysokimi dawkami statyn poziom LDL-C > 70 mg/dl – zgodnie z wynikami uzyskanymi w programie KOS-zawał [34] przyjęto, że odsetek ten wynosi 49,2% (= 100% - 50,8%).

- Pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, leczeni ezetymibem, u których poziom LDL-C > 70 mg/dl – w obliczeniach uwzględniono średnią z programu KOS-zawał [34] oraz raportu IQVIA 2024 [24] wynoszącą [REDACTED]

Wyniki oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli oraz na diagramie.

Tabela 46. Scenariusz dodatkowy II – liczebność populacji docelowej, kalkulacje

Parametr	Wartość	Liczba pacjentów	Źródła
Rozpowszechnienie zawałów serca w Polsce	-	503 574	NFZ 2024 [31]
<i>(1) Brak celu terapeutycznego pomimo terapii skojarzonej ezetymibem i statynami</i>			
Pacjenci stosujący ezetymib ze statynami w wysokich dawkach	[REDACTED]	[REDACTED]	IQVIA 2024 [24], Nowowiejska-Wiewióra 2023 [34]
Pacjenci, u których pomimo zastosowania terapii ezetymibem ze statynami w wysokich dawkach poziom LDL-C > 70 mg/dl	49,2%	[REDACTED]	Nowowiejska-Wiewióra 2023 [34]
Pacjenci z realną możliwością zakwalifikowania do leczenia (refundacja apteczna/AOS)	26,9%	[REDACTED]	NFZ 2024 [26]
<i>(2) Całkowita nietolerancja statyn</i>			
Pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, stosujący monoterapię ezetymibem	0,9%	4 532	Nowowiejska-Wiewióra 2023 [34]
Pacjenci, u których pomimo zastosowania monoterapii ezetymibem poziom LDL-C > 70 mg/dl	[REDACTED]	[REDACTED]	IQVIA 2024 [24], Nowowiejska-Wiewióra 2023 [34]
Pacjenci z realną możliwością zakwalifikowania do leczenia (refundacja apteczna/AOS)	26,9%	[REDACTED]	NFZ 2024 [26]
<i>Liczebność populacji docelowej</i>			
Łączna liczebność populacji docelowej	-	[REDACTED]	(1) + (2)

Rysunek 3. Scenariusz dodatkowy II – diagram ilustrujący oszacowanie liczebności populacji docelowej



2.3.3. Parametry kosztowe

Koszty przyjęto analogicznie jak w scenariuszu dodatkowym I (rozdział 2.2.3).

2.3.4. Udziały w rynku i zużycie zasobów

Analogicznie jak w scenariuszu dodatkowym I (rozdział 2.2.4), dokonano proporcjonalnego przeliczenia odsetków pacjentów stosujących poszczególne terapie w związku z inną liczebnością populacji docelowej. Wyniki zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 47. Scenariusz dodatkowy II – udziały w rynku

Terapia	Stan aktualny	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
		Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III
Inhibitory PCSK9 / inklisiran + SoC	■	■	■	■	■	■	■
Ewolokumab + SoC	■	■	■	■	■	■	■
Alirokumab + SoC	■	■	■	■	■	■	■
Inklisiran + SoC	■	■	■	■	■	■	■
SoC	■	■	■	■	■	■	■
Łącznie	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabela 48. Scenariusz dodatkowy II – liczba pacjentów stosujących poszczególne terapie

Terapia	Stan aktualny	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
		Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III
Inhibitory PCSK9 / inklisiran + SoC	■	■	■	■	■	■	■
Ewolokumab + SoC	■	■	■	■	■	■	■
Alirokumab + SoC	■	■	■	■	■	■	■
Inklisiran + SoC	■	■	■	■	■	■	■
SoC	■	■	■	■	■	■	■
Łącznie	■	■	■	■	■	■	■

2.3.5. Wyniki analizy wpływu na budżet w scenariuszu dodatkowym II

Przeniesienie refundacji z programu lekowego na listę apteczną / listę AOS z zachowaniem dotychczasowego kryterium LDL-C > 70 mg/dl będzie wiązało się w wydatkami z perspektywy płatnika, które przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz dodatkowy II, perspektywa płatnika publicznego, wariant z RSS – refundacja apteczna

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wynik inkrementalny		
	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III
Koszty leków									
Leki interferujące z białkiem PCSK9 + SoC									
Ewolokumab									
Alirokumab									
Inklisiran									
SoC									
Koszty podania leków									
Koszty monitorowania									
Koszty zdarzeń CV									
Łączne koszty									
W tym koszty produktu leczniczego Repatha									

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz dodatkowy II, perspektywa płatnika publicznego, wariant z RSS – ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wynik inkrementalny		
	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III
Koszty leków									
Leki interferujące z białkiem PCSK9 + SoC									
Ewolokumab									
Alirokumab									
Inklisiran									
SoC									
Koszty podania leków									

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wynik inkrementalny		
	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III	Rok I	Rok II	Rok III
Koszty monitorowania									
Koszty zdarzeń CV									
Łączne koszty									
W tym koszty produktu leczniczego Repatha									

3. PIŚMIENNICTWO

1. „Czego potrzeba polskiej kardiologii?” Termedia. Dostęp 31 lipca 2024 r. <https://www.termedia.pl/mz/Czego-potrzeba-polskiej-kardiologii-47628.html>
2. „Część leków biologicznych zostanie uwolnionych z programów lekowych. Pacjenci otrzymają je w AOS”. Polityka Zdrowotna. Dostęp 31 lipca 2024 r. <https://politykazdrowotna.com/arttykul/czesc-lekow-biologicznych-n1261409>
3. „Eksperti o programie KOS-zawał: to się po prostu opłaca. Jak zwiększyć nim realne zainteresowanie ośrodków?” Puls Medycyny. Dostęp 31 lipca 2024 r. <https://pulsmedycyny.pl/eksperti-o-programie-kos-zawal-to-sie-po-prostu-oplaca-jak-zwiekszyc-nim-realne-zainteresowanie-osrodkow-1202901>
4. „Jakie są najważniejsze wnioski płynące z sesji Amgen Lipid Academy?” Prof. Maciej Banach. MedExpress.pl. Dostęp 31 lipca 2024 r. <https://www.medexpress.pl/leki-technologie-medyczne/jakie-sa-najwazniejsze-wnioski-plynace-z-sesji-amgen-lipid-academy/>
5. „KOS-zawał zdaje egzamin, choć jest pewne ale”. Polska Agencja Prasowa – Zdrowie. Dostęp 31 lipca 2024 r. <https://zdrowie.pap.pl/zdrowie-w-ue/kos-zawal-zdaje-egzamin-choć-jest-pewne-ale>
6. „Standardowe terapie odciążają program lekowy”. Lekarz Rodzinny 2024/1. Medycyna Praktyczna. Dostęp 31 lipca 2024 r. <https://www.mp.pl/pacient/cholesterol/hipercholesterolemia/345937,standardowe-terapije-odciazaja-program-lekowy>
7. „Trzeba obniżyć LDL, zwłaszcza po zawałe serca. Pomocne mogą być nowe leki”. Zdrowie Wprost. Dostęp 31 lipca 2024 r. <https://zdrowie.wprost.pl/choroby/sercowo-naczyniowe/11153617/trzeba-obnizyc-ldl-zwlaszcza-po-zawale-serca-pomocne-moga-byc-nowe-leki.html>
8. „W jaki sposób inhibitory PCSK9 mogą pomóc pacjentom?” Prof. Piotr Dobrowolski. MedExpress.pl. Dostęp 31 lipca 2024 r. <https://www.medexpress.pl/leki-technologie-medyczne/w-jaki-sposob-inhibitory-pcsk9-moga-pomoc-pacjentom/>
9. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opracowanie nr OT.422.0.3.2024: Zmiany w opisie programu lekowego B.101. Luty 2024 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/055/RPT/2024%2002%2022%20OT%20opracowanie%20zmiany%20B.101%20627.pdf
10. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Leqvio (inklisiran) w ramach programu lekowego B.101. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.64.2021. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/182/AWA/182_OT.4231.64.2021_Leqvio_2022.03.04_BIP_RE_OPTR.pdf
11. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: nr OT.423.1.39.2023. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/114/AWA/2023%2012%2006%20OT%20AWA%20Repatha%20BIP_RE_OPTR.pdf
12. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Lojuxta (lomitapid) w ramach programu lekowego: Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych (ICD-10 E78.01) Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.35.2022. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/074/AWA/74_OT.4231.35.2022_Lojuxta_2022.11.03_BIP.pdf
13. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
14. Banach M, Burchardt P, Chlebus K i wsp. 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 Strony: 113–222.
15. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2015;11(1):1-23. doi:10.5114/aoms.2015.49807
16. Bytycki I, Penson PE, Mikhailidis DP, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(34):3213-3223. doi:10.1093/eurheartj/ehac015
17. Charakterystyka produktu leczniczego Leqvio (inklisiran).
18. Charakterystyka produktu leczniczego Praluent (alirokumab).
19. Charakterystyka produktu leczniczego Repatha (ewolokumab).

20. [redacted] i wsp. Produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytym zawałe serca – analiza kliniczna. Instytut Arcana, Kraków 2024. Praca niepublikowana.
21. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Erratum in: Lancet. 2020 Nov 14;396(10262):1562. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32226-1.
22. Główny Urząd Statystyczny. Bank Danych Lokalnych. Ludność. <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start>
23. HealthQuest 2024. Analiza wpływu na budżet zmian w opisie programu lekowego B.101 - leczenie inhibitorami PCSK9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi. https://healthquest.pl/files/raport_optymalizacji_PL_B101.pdf
24. IQVIA. Wykorzystanie ezetymibu i statyn wśród pacjentów w Polsce w kontekście wyników badania cholesterolu LDL. 2024 (dane niepublikowane uzyskane od Wnioskodawcy).
25. Mitkowski P, Witkowski A, Stępińska J et al. Position of the Polish Cardiac Society on therapeutic targets for LDL cholesterol concentrations in secondary prevention of myocardial infarctions. Kardiologia Pol. 2023; 81(7-8): 818-823, doi: 10.33963/KP.a2023.0162
26. Narodowy Fundusz Zdrowia. Funkcjonowanie programu KOS-zawał. 2023. <https://ezdrowie.gov.pl/porta/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/kos-zawal>
27. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search>
28. Narodowy Fundusz Zdrowia. Mapy potrzeb zdrowotnych. Mapa potrzeb na lata 2022-2026. <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/programy-lekowe/>
29. Narodowy Fundusz Zdrowia. Raport refundacyjny – informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za 2023 rok. Czerwiec 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8623.html>
30. Narodowy Fundusz Zdrowia. Raport refundacyjny – informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–maj 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8658.html>
31. Narodowy Fundusz Zdrowia. Śmiertelność zawału serca i ostrych zespołów wieńcowych. 2024. <https://ezdrowie.gov.pl/porta/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/zawal-smiertelnosc>
32. Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwała Rady NFZ nr 5/2024/IV w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>
33. Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenie Nr 2/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z załącznikami.
34. Nowowiejska-Wiewióra A. Dyslipidemia treatment and attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients participating in the Managed Care for Acute Myocardial Infarction Survivors program. Kardiologia Pol. 2023;81(4):359-365. doi: 10.33963/KP.a2023.0045. Epub 2023 Mar 5. PMID: 36871294.
35. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.
36. [redacted] i wsp. Produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytym zawałe serca – analiza ekonomiczna. Instytut Arcana, Kraków 2024. Praca niepublikowana.
37. Polskie Towarzystwo Lipidologiczne. Prezentacja „Edukujemy regiony – pod patronatem Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego”. Dostęp 31 lipca 2024 r. <https://ptlipid.pl/edukujemy-regiony-pod-patronatem-polskiego-towarzystwa-lipidologicznego/>
38. Prezentacja [redacted] (dane niepublikowane uzyskane od Wnioskodawcy).
39. Protokół z posiedzenia Rady Doradczej dla leku Repatha (ewolokumab) u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w dniu 20 czerwca 2024 r. (dane niepublikowane uzyskane od Wnioskodawcy).

40. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 30 października 2023 r.
41. [REDAKTED] i wsp. Produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytym zawałe serca – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana, Kraków 2024. Praca niepublikowana.
42. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 1938).
43. WHO ATC/DDD Index, https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=C10AX16&showdescription=yes
44. „Jak często powinno się po zawałe chodzić do kardiologa na kontrolę?” copozawale.pl. Dostęp 31 lipca 2024 r. [https://copozawale.pl/pytanie/1490-jak_ciezko_powinno_sie_po_zawale_chodzic_do_kardiologa_na_kontrolę](https://copozawale.pl/pytanie/1490-jak-ciezko-powinno-sie-po-zawale-chodzic-do-kardiologa-na-kontrolę)
45. „Antystatynowcy przeszkodą w leczeniu chorób układu krążenia” mZdrowie.pl, Dostęp 31 lipca 2024 r. <https://www.mzdrowie.pl/medycyna/antystatynowcy-przeszkoda-w-leczeniu-chorob-ukladu-krazenia/>
46. Jak wygląda realizacja programu lekowego leczenia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi B.101 w Polsce? Medexpress.pl, Dostęp 31 lipca 2024 r. <https://www.medexpress.pl/leki-technologie-medyczne/jak-wyglada-realizacja-programu-lekowego-leczenia-pacjentow-z-zaburzeniami-lipidowymi-b101-w-polsce/>
47. Zarządzenie nr 76/2024/DGL Prezesa NFZ z dnia 2 sierpnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet płatnika.....	6
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Repatha	8
Tabela 3. Projekt programu lekowego B.101 w zakresie „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego”	10
Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego w Polsce	13
Tabela 5. Liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	14
Tabela 6. Liczebność populacji docelowej – kalkulacje	16
Tabela 7. Liczba pacjentów leczonych z wykorzystaniem alirokumabu, ewolokumabu i inkisiranu w programie lekowym B.101	18
Tabela 8. Liczba pacjentów leczonych z wykorzystaniem alirokumabu, ewolokumabu i inkisiranu w programie lekowym B.101 w podziale na wskazanie (stan na kwiecień 2024 r.)	18
Tabela 9. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji o rozszerzeniu kryteriów kwalifikacyjnych do programu lekowego – scenariusz nowy	19
Tabela 10. Prognozowana liczba pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w programie lekowym B.101 – 2024 r.	19
Tabela 11. Prognoza przyrostu liczby pacjentów dorosłych w programie B.101 w kolejnych latach	20
Tabela 12. Udziały poszczególnych leków w leczeniu pacjentów w programie B.101	20
Tabela 13. Prognozowana liczba pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w programie lekowym B.101 – stan aktualny, scenariusz istniejący	21
Tabela 14. Rozkład liczby pacjentów stosujących poszczególne terapie – scenariusz istniejący.....	21
Tabela 15. Udziały w rynku – scenariusz istniejący.....	21
Tabela 16. Rozkład liczby pacjentów stosujących poszczególne terapie – scenariusz nowy.....	22
Tabela 17. Udziały w rynku – scenariusz nowy.....	22
Tabela 18. Koszty jednostkowe ewolokumabu – produktu leczniczego Repatha	23
Tabela 19. Roczne koszty terapii produktem leczniczym Repatha	23
Tabela 20. Koszty jednostkowe alirokumabu i inkisiranu	23
Tabela 21. Roczne koszty terapii alirokumabem i inkisiranem – wariant bez RSS.....	24
Tabela 22. Roczne koszty terapii alirokumabem i inkisiranem – wariant z RSS.....	24
Tabela 23. Koszty jednostkowe leków stosowanych w ramach terapii standardowej	25
Tabela 24. Koszty terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu (SoC).....	25
Tabela 25. Wycena świadczeń związanych z podawaniem leków w programie lekowym B.101	26
Tabela 26. Koszty podania leków w programie lekowym.....	26
Tabela 27. Wycena świadczeń związanych z monitorowaniem w programie lekowym B.101.....	27
Tabela 28. Wycena świadczeń związanych z monitorowaniem poza programem lekowym [33]	27
Tabela 29. Średnie roczne koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych.....	28
Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa płatnika publicznego, wariant z RSS (równomierne rozdzielanie udziałów)	29
Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa płatnika publicznego, wariant bez RSS (równomierne rozdzielanie udziałów)	29
Tabela 32. Założenia analizy wrażliwości – testowane warianty	31
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika, wariant z RSS	32
Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika, wariant bez RSS	32

Tabela 35. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych	35
Tabela 36. Dane IQVIA: stosowanie ezetymibu i wysokich dawek statyn	38
Tabela 37. Dane IQVIA: rozkład pacjentów wg segmentu LDL-C	38
Tabela 38. Scenariusz dodatkowy I – analizowane warunki refundacji produktu leczniczego Repatha	39
Tabela 39. Scenariusz dodatkowy I – liczebność populacji docelowej, kalkulacje.....	39
Tabela 40. Scenariusz dodatkowy I – założenia dotyczące kosztów leków na liście aptecznej	40
Tabela 41. Scenariusz dodatkowy I – udziały w rynku.....	41
Tabela 42. Scenariusz dodatkowy I – liczba pacjentów stosujących poszczególne terapie	41
Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz dodatkowy I, perspektywa płatnika publicznego, wariant z RSS – refundacja apteczna	42
Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz dodatkowy I, perspektywa płatnika publicznego, wariant z RSS – ambulatoryjna opieka specjalistyczna	42
Tabela 45. Scenariusz dodatkowy II – analizowane warunki refundacji produktu leczniczego Repatha	44
Tabela 46. Scenariusz dodatkowy II – liczebność populacji docelowej, kalkulacje.....	45
Tabela 47. Scenariusz dodatkowy II – udziały w rynku.....	46
Tabela 48. Scenariusz dodatkowy II – liczba pacjentów stosujących poszczególne terapie.....	46
Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz dodatkowy II, perspektywa płatnika publicznego, wariant z RSS – refundacja apteczna	47
Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz dodatkowy II, perspektywa płatnika publicznego, wariant z RSS – ambulatoryjna opieka specjalistyczna	47

5. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Analiza podstawowa – diagram ilustrujący oszacowanie populacji docelowej	17
Rysunek 2. Scenariusz dodatkowy I – diagram ilustrujący oszacowanie liczebności populacji docelowej.....	40
Rysunek 3. Scenariusz dodatkowy II – diagram ilustrujący oszacowanie liczebności populacji docelowej.....	45