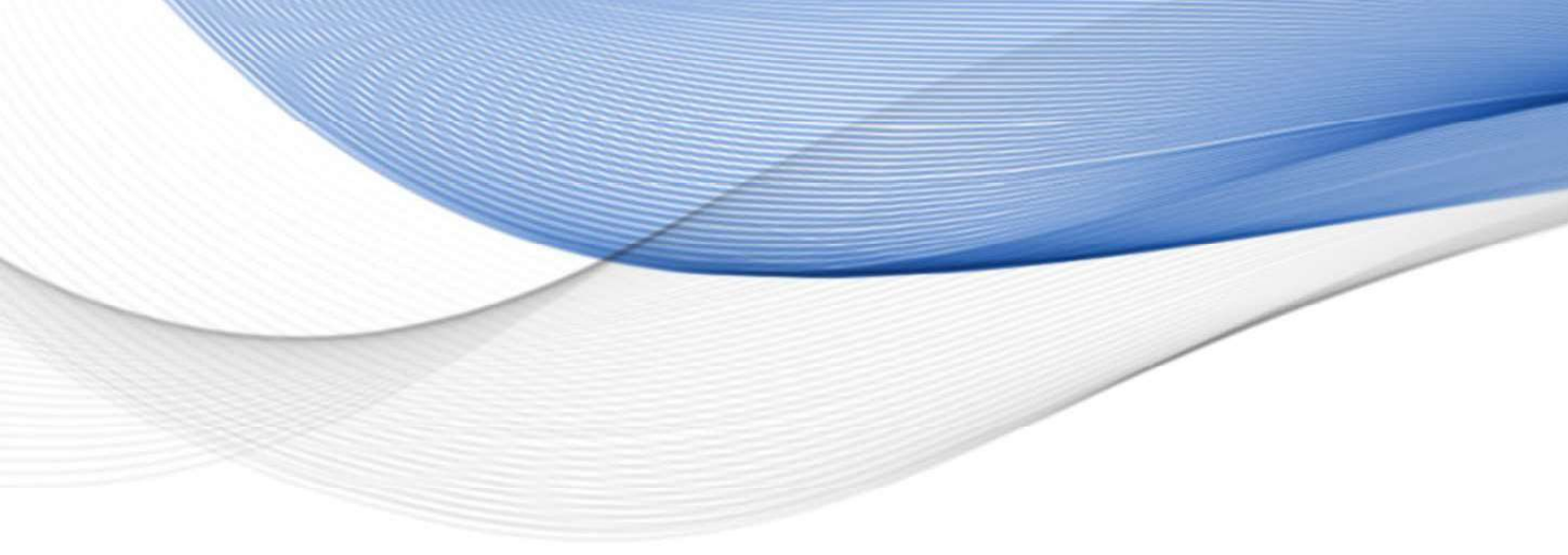




Inklisiran (Leqvio[®]) w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, grudzień 2024

Autorzy

[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

Informacje dodatkowe

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	3
Streszczenie	4
1 Cel analizy	5
2 Metodyka.....	6
2.1 Populacja	6
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	9
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	10
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ..	20
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	21
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	23
2.2 Opis modelu.....	23
2.3 Perspektywa analizy	24
2.4 Horyzont czasowy analizy	24
2.5 Analizowane koszty	24
2.5.1 Koszt substancji czynnych	25
2.5.2 Koszt podania leczenia	26
2.5.3 Koszt monitorowania leczenia.....	27
2.6 Scenariusze analizy	28
2.6.1 Scenariusz istniejący.....	28
2.6.2 Scenariusze nowe	29
3 Wyniki	30
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	30
3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny.....	30
3.3 Wariant minimalny.....	31
3.4 Wariant maksymalny.....	32
4 Ograniczenia i dyskusja	34
5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	36
6 Wnioski	39
Aneks 1.	40
Spis rycin	42
Spis tabel	43
Bibliografia	45

Wykaz skrótów i akronimów

ABI	wskaźnik kostkowo-ramienny (ang. <i>ankle brachial index</i>)
ACS	ostry zespół wieńcowy (ang. <i>acute coronary syndrome</i>)
ASCVD	miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CAD	choroba wieńcowa (ang. <i>coronary artery disease</i>)
ChNS	choroba niedokrwienna serca
CKD	przewlekła choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i>)
CV	sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i>)
CVD	choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
CvAD	choroba tętnic mózgowych (ang. <i>cerebrovascular arterial disease</i>),
DM	cukrzyca (ang. <i>diabetes mellitus</i>)
eGFR	oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego
FH	rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
HeFH	heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i>)
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>)
Lp(a)	lipoproteina(a)
MI	zawał serca (ang. <i>miocardial infarction</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
OZW	ostry zespół wieńcowy
PAD	choroba tętnic obwodowych (ang. <i>peripheral artery disease</i>)
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>percutaneous coronary intervention</i>)
PCSK9	proteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. <i>proprotein convertase subtilisin kexin type 9</i>)
SCORE	systematyczna ocena ryzyka wieńcowego
SVD	choroba mikronaczyniowa (ang. <i>small vessel disease</i>)
TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)
TG	trójglicerydy (ang. <i>triglycerides</i>)
TIA	przemijający atak niedokrwienny (ang. <i>transient ischemic attack</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet NFZ, wydania pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Leqvio® (inklisiran) w leczeniu zaburzeń lipidowych u dorosłych pacjentów:

- heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną;
- bardzo wysokim lub ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat. Analizę kosztów terapii lekiem Leqvio® (inklisiran) w ramach rozszerzonej populacji PL B.101 przeprowadzono na tle kosztów terapii inkalisiranem w ramach obecnie obowiązującego PL B.101. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych z piśmiennictwa oraz raportów NFZ. W analizie uwzględniono koszty leków i koszty podania i monitorowania leczenia. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym przedstawiono koszty leczenia w ramach obecnego programu lekowego, oraz scenariusz nowy, w którym przedstawiono koszty leczenia w przypadku poszerzenia zakresu programu lekowego. Analizę przygotowano w trzech wariantach – najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym, które różnią się między sobą liczebnością populacji docelowej. Analizę przeprowadzono dla dwóch wariantów ceny inkalisiranu tj. z i bez RSS. Poniżej przedstawiono wyniki dla wariantu uwzględniającego zaproponowany RSS ze względu na fakt, że są to wyniki najbardziej informatywne dla płatnika publicznego.

Wyniki

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Wnioski

[Redacted content]

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet NFZ, wydania pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Leqvio® (inklisiran) w leczeniu zaburzeń lipidowych u dorosłych pacjentów:

- heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną;
- bardzo wysokim lub ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

2 Metodyka

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

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

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

2.1 Populacja

Na użytek analizy zdefiniowano populacje wnioskowane w sposób opisany w tabelach poniżej.

Tab. 1. Pacjenci z ekstremalnie dużym ryzykiem.

Wskazanie	Akronim	Definicja
stan po ostrym zespole wieńcowym i innym incydencie sercowo-naczyniowym w ciągu ostatnich 2 lat	ACS+VE_2	stan po ostrym zespole wieńcowym i innym incydencie naczyniowym (przebyta rewaskularyzacja wieńcowa, udar mózgu lub TIA na podłożu miażdżycy, objawowa choroba naczyń definiowana jako przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu miażdżycy) w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do programu lekowego
stan po ostrym zespole wieńcowym i występowanie objawowej choroby naczyń obwodowych lub występowanie choroby wielołożyskowej	ACS+PAD/PVD	stan po ostrym zespole wieńcowym i występowanie objawowej choroby naczyń obwodowych lub występowanie choroby wielołożyskowej (miażdżycy wielopoziomowej) rozumiane jako występowanie istotnych zmian miażdżycowych w co najmniej 2 z następujących łożysk naczyniowych - naczynia wieńcowe, tętnice dogłowe, tętnice mózgowe i/lub inne naczynia obwodowe
stan po ostrym zespole wieńcowym i współistniejąca wielonaczyniowa choroba wieńcowa	ACS+MvCAD	stan po ostrym zespole wieńcowym i wielonaczyniowa choroba wieńcowa, zdefiniowana jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach
stan po ostrym zespole wieńcowym oraz diagnoza rodzinnej hipercholesterolemii	ACS+HeFH	stan po ostrym zespole wieńcowym oraz pewna lub prawdopodobna diagnoza rodzinnej hipercholesterolemii (tj. ≥ 6 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network)
stan po ostrym zespole wieńcowym ze współistniejącą cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka	ACS+DM(+)	stan po ostrym zespole wieńcowym ze współistniejącą cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka: podwyższone Lp(a) >50 mg/dl (125 nmol/l) lub hsCRP > 3 mg/l lub eGFR <60 ml/min/1,73m ² .

Tab. 2. Pacjenci z bardzo dużym ryzykiem.

Wskazanie	Akronim	Definicja
stan po ostrym zespole wieńcowym	ACS	stan po ostrym zespole wieńcowym
choroba miażdżycowa tętnic wieńcowych	CAD	choroba miażdżycowa tętnic wieńcowych rozumiana jako: przebyta angioplastyka wieńcowa, przewlekły zespół wieńcowy z udokumentowaną w badaniach obrazowych obecnością blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych
choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe	PAD/CeVD	choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe, rozumiana jako: choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.: chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) < 0.85 lub przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej lub choroba tętnic mózgowych, tj.: przebyty udar mózgu niedokrwienny oraz stan funkcjonalny pacjenta

Wskazanie	Akronim	Definicja
		0-3 w zmodyfikowanej skali Rankina lub przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowych lub objawowa miażdżycza tętnic śródczaszkowych lub ich >70% zwężenie
cukrzyca typu 2 oraz poważne uszkodzenie narządowe	DM(++)	cukrzyca typu 2 oraz poważne uszkodzenie narządowe definiowane jako: przewlekła choroba nerek definiowana jako: eGFR <45 ml/min/1.73 m ² niezależnie od albuminurii lub eGFR 45- 59 ml/min/1.73 m ² oraz albuminuria (UACR 30-300 mg/g; stadium A2) lub albuminuria (UACR >300 mg/g; stadium A3) niezależnie od eGFR lub obecność choroby mikronaczyniowej w przynajmniej trzech różnych miejscach, np. albuminuria (stadium A2) plus retinopatia, plus neuropatia lub 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe > 20% według kalkulatora SCORE2-Diabetes
przewlekła choroba nerek z ASCVD	ASCVD+CKD	przewlekła choroba nerek definiowana jako: eGFR <45 ml/min/1.73 m ² niezależnie od albuminurii lub eGFR 45- 59 ml/min/1.73 m ² oraz albuminuria (UACR 30-300 mg/g; stadium A2) lub albuminuria (UACR >300 mg/g; stadium A3) niezależnie od eGFR oraz współistniejąca rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa pochodzenia miażdżycowego (zawał serca, przebyta rewaskularyzacja wieńcowa, udar mózgu lub TIA na podłożu miażdżycy, objawowa choroba naczyń obwodowych definiowana jako przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu miażdżycy, lub obecność blaszek miażdżycowych udokumentowana w badaniach obrazowych, lub chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) < 0.85)
cukrzyca typu 2 oraz współistniejąca rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa pochodzenia miażdżycowego	ASCVD+DM	cukrzyca typu 2 oraz współistniejąca rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa pochodzenia miażdżycowego (przebyty zawał serca, przebyta rewaskularyzacja wieńcowa, udokumentowana w badaniach obrazowych obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, przebyty udar mózgu lub TIA na podłożu miażdżycy, objawowa choroba naczyń obwodowych definiowana jako: przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu miażdżycy, lub obecność blaszek miażdżycowych udokumentowana w badaniach obrazowych, lub chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) < 0.85)

Tab. 3. Pacjenci z rodzinną hipercholesterolonią (HeFH).

Wskazanie	Akronim	Definicja
pewna lub prawdopodobna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii	HeFH	pewna lub prawdopodobna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. ≥ 6 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network i stężenie cholesterolu LDL > 100 mg/dl pomimo stosowania diety

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

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

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

Zaburzenia gospodarki cholesterolowej są najczęściej występującym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. W badaniu WOBASZ II hipercholesterolemia występowała u 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet pochodzących z reprezentatywnej grupy dorosłych Polaków.[WOBASZ II] Badanie to wykazało, że wśród pacjentów z hipercholesteronią 60,6% osób nie było świadomych swojego schorzenia, 17% było świadomych schorzenia, ale nie stosowało leczenia, 15% było poddanych terapii, ale była ona nieskuteczna, a jedynie 6% pacjentów było świadomych swojej choroby i stosowało skuteczne leczenie. Z kolei w badaniu NATPOL rozpowszechnienie hipercholesterolemii oszacowano na 61,1%.[NATPOL] W badaniu tym 58,7% pacjentów było nieświadomych hipercholesterolemii, 22,4% było świadomych ale nie stosowało leczenia, 10,9% stosowało skutecznie leczenie a u 8,1% leczenie nie było skuteczne. Biorąc pod uwagę te dane, można szacować, że liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi od około 1530 tys. (szacunki oparte na danych z badania NATPOL) do około 3110 tys. (szacunki oparte na danych z badania WOBASZ II).

Tab. 4. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Zgodne z ChPL	1530 tys. do 3110 tys.	GUS 2020, WOBASZ II, NATPOL

[REDACTED]

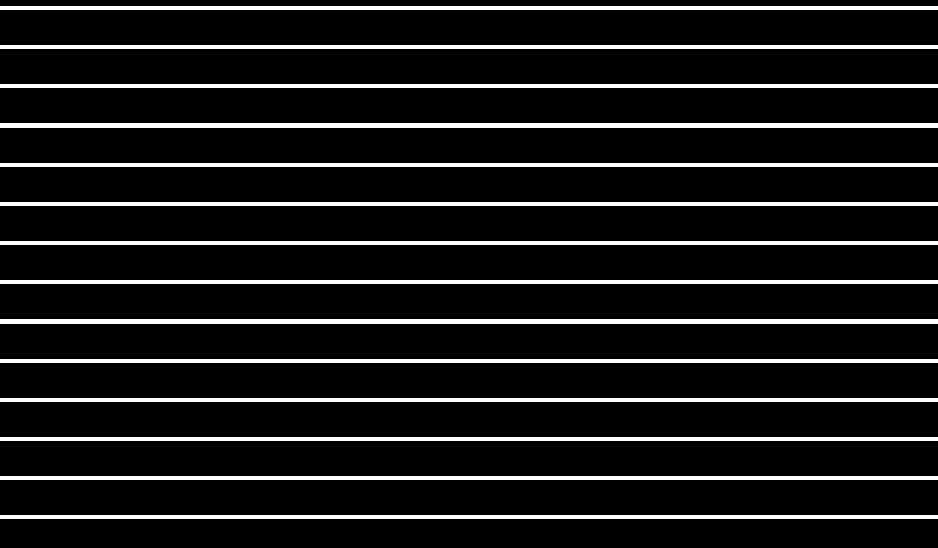
I.p.	Populacja	Odsetek	Liczba	Źródło (uwagi)
1				Tab. 5
2				
3				
4				
5				

[REDACTED]

Tab. 7. Liczebność populacji z ACS+DM(+) spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.

l.p.	Populacja	Odsetek	Liczba	Źródło (uwagi)
1				Tab. 5Tab. 6
2				
3				
4				
5				
6				
7				

2.1.2.1.3 ACS+PAD/PVD/MvCAD



Tab. 8. Liczebność populacji z ACS+PAD/PVD/MvCAD spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.

l.p.	Populacja	Odsetek	Liczba	Źródło (uwagi)
1				Tab. 5Tab. 6Tab. 7
2				
3				
4				
5				

l.p.	Populacja	Odsetek	Liczba	Źródło (uwagi)
6				
7				

2.1.2.1.4 ACS+HeFH

Tab. 9. Liczebność populacji z ACS+HeFH spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.

l.p.	Populacja	Odsetek	Liczba	Źródło (uwagi)
1				Tab. 5Tab. 6Tab. 7Tab. 8
2				

2.1.2.1.5 Podsumowanie

Tab. 10. Populacja z ekstremalnym ryzykiem CVD - podsumowanie.

Populacja	Liczba pacjentów
ACS+VE_2	
ACS+DM(+)	
ACS+PAD/PVD/MvCAD	
ACS+HeFH	
RAZEM	

2.1.2.2 Bardzo duże ryzyko

Populacja pacjentów z bardzo dużym ryzykiem kwalifikowanych do leczenia modulatorami białka PCSK9 obejmuje pacjentów:

- stan po ostrym zespole wieńcowym (ACS)
- choroba miażdżycowa tętnic wieńcowych (CAD)
- choroba miażdżycowa tętnic innych niż wieńcowe (PAD/CeVD)
- cukrzyca typu 2 oraz poważne uszkodzenie narządowe (DM(++))

- [REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

Tab. 12. Liczebność populacji z CAD spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.

I.p.	Populacja	Odsetek	Liczba	Źródło (uwagi)
1				Tab. 5
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				

2.1.2.2.3 PAD

Tab. 13. Liczebność populacji z PAD spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.

I.p.	Populacja	Odsetek	Liczba	Źródło (uwagi)
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				

2.1.2.2.4 CeVD

Tab. 14. Liczebność populacji z CeVD spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.

l.p.	Populacja	Odsetek	Liczba	Źródło (uwagi)
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				

2.1.2.2.5 DM(++)

Tab. 15. Liczebność populacji z DM(++) spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.

l.p.	Populacja	Odsetek	Liczba	Źródło (uwagi)
1				
2				
3				Tab. 7
4				

l.p.	Populacja	Odsetek	Liczba	Źródło (uwagi)
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				

2.1.2.2.7 ASCVD+CKD

Tab. 17. Liczebność populacji z ACSVD+CKD spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.

l.p.	Populacja	Odsetek	Liczba	Źródło (uwagi)
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				

Tab. 19. Liczebność populacji z HeFH spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.

I.p.	Populacja	Odsetek	Liczba	Źródło (uwagi)
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				

2.1.2.4 Podsumowanie

Tab. 20. Populacja docelowa - podsumowanie.

Populacja	Liczba pacjentów
Ekstremalne ryzyko CVD	
Bardzo duże ryzyko CVD	
HeFH	
RAZEM	

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

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie sprawdzania NFZ za II kwartał 2024. Wg tych danych w Polsce inkłisiranem jest leczonych 512 pacjentów.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Populacja	Liczba pacjentów
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 22. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Liczebność populacji	
	1. rok	2. rok

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

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

Tab. 23. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału
	1. rok	2. rok	
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	1530 tys. do 3110 tys.		Rozdział 2.1.1
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			Rozdział 2.1.2.
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	512		Rozdział 2.1.3
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant podstawowy			Rozdział 2.1.4.
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię - analiza wrażliwości wariant minimalny			Rozdział 2.1.4.
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię - analiza wrażliwości wariant maksymalny			Rozdział 2.1.4.

2.2 Opis modelu

Model szacuje koszty terapii inkisiranem. Pominięto koszty SoC oraz koszty terapii innymi modulatorami PCSK9, ponieważ koszty te nie różnicują scenariusza obecnego i nowego.

Arkusze zawarte w modelu podzielono na cztery główne grupy:

- arkusze wprowadzające (oznaczone kolorem białym):
 - „Start” – arkusz startowy;
 - „Wprowadzenie” – arkusz zawierający skrócony opis modelu, informacje na temat kodowania kolorów komórek, tj. informacje, które komórki są modyfikowalne oraz informacje odnośnie do sposobu nawigacji po całym modelu;
- arkusze wynikowe oznaczone kolorem granatowym:
 - „Wyniki” – wyniki analizy;

- arkusze z wartościami parametrów wejściowych uwzględnionych w modelu:
 - „Ustawienia” – arkusz, w którym definiuje się podstawowe ustawienia analizy;
 - „Populacja” – oszacowanie populacji pacjentów z HeFH;
 - „Dane kosztowe” – oszacowanie kosztów związanych z kosztem analizowanych substancji czynnych, kosztem podania i monitorowania leczenia;
 - „Rynek PCSK 9 ” – dane dotyczące rynku iPCSK9 2 Polsce,
 - „ACS+VE_2 etc. ” – dane dotyczące epidemiologii (czerwone arkusze ukryte),
- arkusze obliczeniowe modelu oznaczone kolorem szarym:
 - "obecny", "nowy" – arkusze stanowiące główną część modelowania (tzw. „engine”) dla inkisiranu.

Model operuje 1 miesięcznymi cyklami.

2.3 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W związku z brakiem istotnego współpłacenia (leczenie realizowane w ramach programu lekowego) nie przeprowadzono dodatkowej analizy kosztów ponoszonych przez pacjenta.

2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej.

2.5 Analizowane koszty

W przypadku analizy wpływu na budżet w modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt substancji czynnych (inkisiran);
- koszt podania leczenia;
- koszt monitorowania leczenia.

W modelu BIA pominięto koszty leczenia standardowego, ponieważ terapia inkisiranem nie zmienia tych kosztów (jest terapią dodana do leczenia standardowego) - koszty te w scenariuszu obecnym i nowym są jednakowe.

W modelu BIA pominięto również koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych, co wynika z krótkiego horyzontu analizy.

Pominięto również koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, ponieważ koszty te również nie różnicują terapii (w badaniach ORION zdarzenia niepożądane były zrównoważone między ocenianymi ramionami leczenia).

Jako podstawę konstrukcji zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (art. dane przedstawione w ChPL, zapisy wnioskowanego PL). Koszt inklisiranu przyjęto zgodnie z danymi przekazanymi przez wnioskodawcę.

2.5.1 Koszt substancji czynnych

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Leqvio®:

284 mg x 1 ampułko-strzykawka.

Cenę zbytu netto preparatu Leqvio® wyznaczono w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę.

Zgodnie z ChPL oraz zapisem wnioskowanego programu lekowego, zalecana dawka inklisiranu to 284 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy [ChPL Leqvio]. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku 1-go roku uwzględniono 3 podania inklisiranu, natomiast w przypadku kolejnych lat po 2 podania rocznie.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono inklisiran stosowany w skojarzeniu z leczeniem standardowym. W przypadku pacjentów tolerujących statyny uwzględniono koszt inklisiranu stosowanego w skojarzeniu ze statynami + ezetymibem, natomiast w przypadku pacjentów nietolerujących statyn uwzględniono koszt inklisiranu stosowanego w połączeniu z samym ezetymibem.

Oszacowanie cen i odpłatności inklisiranu przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Koszt preparatu Leqvio® (bez RSS).

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu brutto (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Cena NFZ za 1 dawkę (PLN)
Leqvio, 284 mg x 1 ampułko-strzykawka					

Instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS)

Tab. 25. Koszt preparatu Leqvio® (z RSS).

Nazwa, postać i dawka leku	Efektywna cena hurtowa brutto do szpitala (PLN)	Cena NFZ za 1 dawkę (PLN)
Leqvio, 284 mg x 1 ampułko-strzykawka		

Tab. 26. Aktualny koszt preparatu Leqvio® - dane NFZ.

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba mg (dane NFZ)	Koszt [PLN] (dane NFZ)	Koszt/mg	Koszt NFZ za 1 dawkę [PLN]
Leqvio, 284 mg x 1 ampułko-strzykawka				

2.5.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Preparat Leqvio 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce ma być dostępny i refundowany w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.101 w grupie limitowej 1261.0, Inkisiran, w której lek jest ten obecnie refundowany.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych w ramach grupy limitowej 1261.0, Inkisiran w katalogu B Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.

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

2.5.2 Koszt podania leczenia

Inkisiran jest lekiem podawanym podskórnie. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, inkisiran jest przeznaczony do podawania przez osobę z fachowego personelu medycznego. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku inkisiranu uwzględniono koszt podania leczenia, który przyjęto zgodnie z danymi raportowanym w Zarządzeniu Prezesa NFZ Nr 29/2025/DGL. Przyjęto, że ze względu na podanie podskórne, inkisiran będzie podawany w warunkach ambulatoryjnych. Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2025 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze

wszystkich województw. Wycenę punktową przyjęto dla świadczeń z kategorii „Program lekowy - leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi”.

W Tab. 27, podsumowano koszty ponoszone na podanie analizowanych substancji.

Tab. 27. Koszt podania.

Interwencja	Nazwa i kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Inklisiran (wszystkie podania)	5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,77	191,44

2.5.3 Koszt monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi – procedura nr 5.08.08.0000124 (Diagnostyka w programie leczenia inhibitorami PCSK9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi). Zgodnie z załącznikiem nr 1l (Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia 29/2025/DG Prezesa NFZ – tekst ujednolicony, procedurę diagnostyczną nr 5.08.08.0000124 wyceniono jako ryczałt roczny wynoszący 100 punktów – patrz Tab. 28.

Tab. 28. Koszty monitorowania leczenia.

Opis procedury	Numer procedury	Koszt procedury, roczny ryczałt [punkty]	Wycena punktu [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia inhibitorami PCSK9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi	5.08.08.0000124	100,00	1,77	177,00

Tab. 29. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Zużycie zasobów i koszty			
Dawkowanie inklisiranu	284 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy. Uwzględniono inklisiran stosowany w skojarzeniu z leczeniem standardowym, przy czym w BIA nie uwzględniono kosztów leczenia standardowego, ponieważ jest to parametr, który nie różnicuje porównywanych technologii.	Nie	Opracowane na podstawie dawkowania podanego w ChPL Leqvio,
Koszt terapii inklisiranem/koszt jednego podania	Bez RSS: ██████████ Z RSS: ██████████	Nie	Ceny przekazane przez wnioskodawcę
Koszt podania leczenia	191,44 PLN	Nie	Inklisiran musi być podawany przez osobę z fachowego personelu

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
			medycznego, natomiast inhibitory PCSK-9 mogą być podawane samodzielnie przez pacjenta – dane z ChPL. Koszt z Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 29/2025/DGL
Monitorowanie leczenia	177,00 PLN (rozliczane rocznie, proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia w danym roku)	Nie	zarządzenia 29/2025/DGL Prezesa NFZ

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

2.6 Scenariusze analizy

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym inkisiran nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu oraz scenariusz nowy, w którym przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z refundacją inkisiranu. Scenariusz nowy analizy przedstawiono w 3 wariantach: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym, które różnią się między sobą liczebnością populacji docelowej (+/- 10%).

2.6.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W tabeli poniżej przedstawiono parametry wykorzystane w analizie scenariusza istniejącego.

Tab. 30. Zestawienie założeń scenariusza obecnego analizy.

Zmienna		Wartość		Źródło
		1. rok	2. rok	
Liczebność populacji leczonej inkisiranem	Wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	Patrz rozdział 2.1.4.
	Wariant minimalny			
	Wariant maksymalny			

2.6.2 Scenariusze nowe

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W tabeli poniżej przedstawiono parametry wykorzystane w analizie scenariusza nowego.

Tab. 31. Zestawienie założeń scenariusza nowego analizy.

Zmienna		Wartość		Źródło
		3. rok	4. rok	
Liczebność populacji leczonej inkisiranem	Wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	Patrz rozdział 2.1.4.
	Wariant minimalny	■	■	
	Wariant maksymalny	■	■	
Udział inkisiranu w populacji docelowej	Wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	Patrz rozdział 2.1.4.
	Wariant minimalny			
	Wariant maksymalny			

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku są trudne do oszacowania. W związku z powyższym przedstawiono jedynie obecne koszty terapii modulatorami białka PCSK9. Wg dostępnych danych NFZ za 2024 rok (dane DGL), koszty refundacji modulatorów PCSK9 wynosił 21 186 332,19 zł, w tym koszt inklisiranu 7 443 552,05 zł.

3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny

Dla wariantu analizy nieuwzględniającego zaproponowanego RSS, koszty refundacji terapii inklisiranem w populacji docelowej wyniosą 160 175 113 PLN i 272 546 865 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, z czego koszty wnioskowanego leku wyniosą 156 489 898 PLN i 265 962 809 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o 144 278 328 PLN i 252 713 231 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, z czego wzrost wydatków dla wnioskowanego leku wyniesie 141 322 934 PLN i 247 046 133 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Wyniki - wariant najbardziej prawdopodobny, bez RSS.

	Koszt leku	Koszt monitorowania	Koszt podania	Razem
Obecny				
1. rok	15 166 965 PLN	212 179 PLN	517 642 PLN	15 896 786 PLN
2. rok	18 916 676 PLN	271 340 PLN	645 618 PLN	19 833 634 PLN
Nowy				
1. rok	156 489 898 PLN	804 016 PLN	2 881 200 PLN	160 175 113 PLN
2. rok	265 962 809 PLN	1 806 711 PLN	4 777 345 PLN	272 546 865 PLN
Różnica				
1. rok	141 322 934 PLN	591 836 PLN	2 363 558 PLN	144 278 328 PLN
2. rok	247 046 133 PLN	1 535 372 PLN	4 131 727 PLN	252 713 231 PLN

Tab. 33. Wyniki - wariant najbardziej prawdopodobny, z RSS.

	Koszt leku	Koszt monitorowania	Koszt podania	Razem
Obecny				
1. rok				
2. rok				
Nowy				
1. rok				
2. rok				
Różnica				
1. rok				
2. rok				

3.3 Wariant minimalny

Dla wariantu analizy nieuwzględniającego zaproponowanego RSS, koszty refundacji terapii inkusiraniem w populacji docelowej wyniosą 145 747 281 PLN i 247 275 542 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, z czego koszty wnioskowanego leku wyniosą 142 357 605 PLN i 241 258 196 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o 129 850 495 PLN i 227 441 908 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, z czego wzrost wydatków dla wnioskowanego leku wyniesie 127 190 640 PLN i 222 341 519 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 34.

Tab. 34. Wyniki - wariant minimalny, bez RSS.

	Koszt leku	Koszt monitorowania	Koszt podania	Razem
Obecny				
1. rok	15 166 965 PLN	212 179 PLN	517 642 PLN	15 896 786 PLN
2. rok	18 916 676 PLN	271 340 PLN	645 618 PLN	19 833 634 PLN
Nowy				
1. rok	142 357 605 PLN	744 832 PLN	2 644 844 PLN	145 747 281 PLN
2. rok	241 258 196 PLN	1 653 174 PLN	4 364 172 PLN	247 275 542 PLN

	Koszt leku	Koszt monitorowania	Koszt podania	Razem
Różnica				
1. rok	127 190 640 PLN	532 653 PLN	2 127 202 PLN	129 850 495 PLN
2. rok	222 341 519 PLN	1 381 835 PLN	3 718 554 PLN	227 441 908 PLN

Tab. 35. Wyniki - wariant minimalny, z RSS.

	Koszt leku	Koszt monitorowania	Koszt podania	Razem
Obecny				
1. rok				
2. rok				
Nowy				
1. rok				
2. rok				
Różnica				
1. rok				
2. rok				

3.4 Wariant maksymalny

Dla wariantu analizy nieuwzględniającego zaproponowanego RSS, koszty refundacji terapii inkusiraniem w populacji docelowej wyniosą 174 602 946 PLN i 297 818 189 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, z czego koszty wnioskowanego leku wyniosą 170 622 192 PLN i 290 667 422 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o 158 706 160 PLN i 277 984 555 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, z czego wzrost wydatków dla wnioskowanego leku wyniesie 155 455 227 PLN i 271 750 746 PLN odpowiednio w 1. i 2. roku analizy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 36.

Tab. 36. Wyniki - wariant maksymalny, bez RSS.

	Koszt leku	Koszt monitorowania	Koszt podania	Razem
Obecny				
1. rok	15 166 965 PLN	212 179 PLN	517 642 PLN	15 896 786 PLN
2. rok	18 916 676 PLN	271 340 PLN	645 618 PLN	19 833 634 PLN
Nowy				
1. rok	170 622 192 PLN	863 199 PLN	3 117 555 PLN	174 602 946 PLN
2. rok	290 667 422 PLN	1 960 249 PLN	5 190 518 PLN	297 818 189 PLN
Różnica				
1. rok	155 455 227 PLN	651 020 PLN	2 599 914 PLN	158 706 160 PLN
2. rok	271 750 746 PLN	1 688 909 PLN	4 544 900 PLN	277 984 555 PLN

Tab. 37. Wyniki - wariant maksymalny, z RSS.

	Koszt leku	Koszt monitorowania	Koszt podania	Razem
Obecny				
1. rok	██████████	██████████	██████████	██████████
2. rok	██████████	██████████	██████████	██████████
Nowy				
1. rok	██████████	██████████	██████████	██████████
2. rok	██████████	██████████	██████████	██████████
Różnica				
1. rok	██████████	██████████	██████████	██████████
2. rok	██████████	██████████	██████████	██████████

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ, wydania pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Leqvio® (inklisiran) w leczeniu zaburzeń lipidowych u dorosłych pacjentów:

- heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną;
- bardzo wysokim lub ekstremalnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Wnioskowane jest poszerzenie dostępu do leczenia inklisiranem w stosunku do obecnie obowiązujących zapisów PL B.101.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat. Analizę kosztów terapii lekiem Leqvio® (inklisiran) w ramach rozszerzonej populacji PL B.101 przeprowadzono na tle kosztów terapii inklisiranem w ramach obecnie obowiązującego PL B.101. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych z piśmiennictwa oraz raportów NFZ. W analizie uwzględniono koszty leków i koszty podania i monitorowania leczenia. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym przedstawiono koszty leczenia w ramach obecnego programu lekowego, oraz scenariusz nowy, w którym przedstawiono koszty leczenia w przypadku poszerzenia zakresu programu lekowego. Analizę przygotowano w trzech wariantach – najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym, które różnią się między sobą liczebnością populacji docelowej. Analizę przeprowadzono dla dwóch wariantów ceny inklisiranu tj. z i bez RSS. Poniżej przedstawiono wyniki dla wariantu uwzględniającego zaproponowany RSS ze względu na fakt, że są to wyniki najbardziej informatywne dla płatnika publicznego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W zakresie ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Niepewności dotyczące liczebności populacji docelowej. W celu oszacowania wielkości populacji docelowej wykorzystano dane literaturowe, w tym dane NFZ i dane z rejestrów krajowych i zagranicznych. Nie mniej ze względu na brak dokładnych danych epidemiologicznych dla tak precyzyjnie opisanych populacji, możliwy jest błąd oszacowania liczebności populacji docelowej. Jednocześnie w szacunkach posłużono się analizą liczebności pacjentów w obecnym PL B.101 i końcowe szacunki populacji docelowej odniesiono do rozwoju liczebności populacji leczonej w tym programie lekowym. Takie podejście ma na celu uwiarygodnienie szacunków epidemiologicznych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią obecnie najczęstszą przyczynę zgonów i hospitalizacji zarówno w Polsce, jak i całej Europie. Najszerzej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka tych chorób jest hipercholesterolemia. Skuteczna kontrola zaburzeń stężenia cholesterolu we krwi łączy się z obniżeniem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, a także ryzyka zgonu z ich powodu oraz śmiertelności całkowitej. [Szymański 2014b]. Choroby układu sercowo-naczyniowego są nie tylko główną przyczyną zgonów, ale również jedną z ważniejszych przyczyn inwalidztwa. Stanowią przyczynę około 30% orzekanych przypadków niezdolności do pracy w Polsce [Szymański 2016]. Choroby sercowo-naczyniowe są przyczyną olbrzymich strat społecznych i ekonomicznych w całej Unii Europejskiej. Według danych opublikowanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne i Europejską Sieć ds. Serca, koszty opieki medycznej i inne koszty związane z chorobami sercowo-naczyniowymi sięgają poziomu 192 mld EUR rocznie. Niepokojące jest to, że co roku z powodu tych chorób umiera w UE dwa miliony osób. Zdaniem ekspertów z ESC liczbę zgonów można by znacznie ograniczyć dzięki odpowiedniej polityce prewencji [KE 2023].

Statyny nie zapewniają odpowiedniego obniżenia poziomu LDL-C u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Interwencje mające na celu uzyskanie kontroli LDL-C u pacjentów z podwyższonym stężeniem LDL-C oraz u osób z wysokim ryzykiem CV są zalecane w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wykazano, że obniżenie poziomu LDL-C znacznie zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, niezależnie od rodzaju interwencji. Po zmianie stylu życia, statyny są uważane za podstawę terapii obniżającej stężenie LDL-C nawet o 50%. Jednak nie wszyscy pacjenci leczeni statynami są w stanie osiągnąć cele LDL-C [Danese 2018; Menzin 2017; Chen 2018; Cosin-Sales 2020; Morise 2018].

Istnieją trzy kluczowe powody, dla których pacjenci nie osiągają celów LDL-C za pomocą statyn, a mianowicie:

- obecna terapia z zastosowaniem maksymalnie tolerowanej dawki ma niewystarczającą skuteczność u pacjentów z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka;
- niektórzy pacjenci nie tolerują jednej lub więcej statyn i dlatego otrzymują suboptymalne dawki lub nie mogą otrzymywać statyn;
- niektórzy pacjenci nie stosują się odpowiednio do zaleceń terapeutycznych [Anderson 2018; Huang 2016; Okerson 2017].

Czynniki te ograniczają zdolność statyn do obniżania poziomu LDL-C i zapobiegania poważnym zdarzeniom CV, co powoduje, iż istotne jest zwiększenie dostępności innych terapii w tej grupie pacjentów [Anderson 2018; Huang 2016; Okerson 2017].

W przypadku pacjentów z podwyższonym stężeniem LDL-C pomimo leczenia statynami wymagane są dodatkowe leki. Zgodnie z wytycznymi, dodatkowo można przepisać ezetymib i inne leki obniżające poziom lipidów, ale ich działanie jest ograniczone, z redukcją LDL-C rzędu 10-20%. Choć istniejące opcje leczenia zmniejszają stężenie LDL-C u większości pacjentów, u osób z bardzo dużym ryzykiem jest mało prawdopodobne, aby połączenie statyny i ezetymibu przyniosło wystarczające obniżenie LDL-C. Tacy pacjenci mają zasadniczą, niezaspokojoną potrzebę medyczną dotyczącą alternatywy dla ezetymibu lub dalszej terapii, którą można dodać do statyny i ezetymibu [Anderson 2018; Huang 2016; Okerson 2017].

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, takimi jak ogólnoeuropejskie wytyczne ESC/EAS, następną opcją jest dodanie modulatorów PCSK9. Leki te powodują redukcję LDL-C o 75% po dodaniu do statyny o wysokiej intensywności i o około 85% po dodaniu do statyny o wysokiej intensywności w skojarzeniu z ezetymibem [Mach 2020].

Podsumowując, istnieje potrzeba alternatywnej terapii, którą można by dodać do statyny w wysokiej dawce, aby zapewnić silne działanie obniżające stężenie lipidów u pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem, którzy nie są w stanie osiągnąć odpowiedniego zmniejszenia stężenia LDL-C po zastosowaniu statyny lub statyny w skojarzeniu z ezetymibem [Bansilal 2016; May 2019; Guglielmi 2017; Poluzzi 2011; Khalaf 2020; Khunti 2018; Zhao 2020; Shau 2019].

Wiele osób nie osiąga celów LDL-C wskutek stosowania statyn, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi obecnie dostępnymi lekami obniżającymi poziom lipidów, z powodu słabego przestrzegania zaleceń lekarskich. Kwestia słabego przestrzegania zaleceń terapeutycznych jest istotną niezaspokojoną potrzebą pacjentów z FH z grupy wysokiego ryzyka, ponieważ prowadzi do nieoptymalnego obniżenia poziomu LDL-C, a w konsekwencji zwiększa ryzyko zachorowalności i śmiertelności z powodu CVD. W badaniach odnotowano wskaźniki przestrzegania zaleceń po 1 roku, wahające się od 0,8% w Chinach do 69% w Szwecji i 75% w Wielkiej Brytanii [Bansilal 2016; May 2019; Guglielmi 2017; Poluzzi 2011; Khalaf 2020; Khunti 2018; Zhao 2020; Shau 2019], które dodatkowo maleją z biegiem czasu. [May 2019; Khunti 2018] Dalsze opublikowane dowody wykazały znaczny wzrost śmiertelności i częstości występowania CVD u pacjentów mniej sumiennie stosujących się do zaleceń lekarskich [De Vera 2014]. Dane te wyraźnie wskazują, że istnieje potrzeba poprawy przestrzegania zaleceń dotyczących stosowania terapii obniżającej poziom lipidów, w tym statyn i ezetymibu, szczególnie u pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem ASCVD [Bansilal 2016; May 2019; Guglielmi 2017; Poluzzi 2011; Khalaf 2020; Khunti 2018; Zhao 2020; Shau 2019].

Istnieje zatem zapotrzebowanie na szerszy dostęp do modulatorów PCSK9 jako terapii uzupełniającej do statyn w skojarzeniu z ezetymibem, która byłaby dobrze tolerowana i skuteczna. Istotną zaletą terapii inkłisiranem jest jej rzadsze podawanie, które z pewnością pomoże pacjentom w przestrzeganiu zaleceń lekarskich, jednocześnie minimalizując obciążenie usług opieki zdrowotnej [Hines 2018].

Ograniczona refundacja modulatorów PCSK9 ogranicza dostęp pacjentów do tych terapii, stanowiąc niezaspokojoną potrzebę w przypadku pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim lub ekstremalnym ryzykiem ASCVD. Zgodnie z danymi zawartymi w okresowych sprawozdaniach z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia, w ramach programu lekowego

B.101, dotyczącego leczenia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi przy użyciu modulatorów PCSK-9, w 2023 roku leczonych było 1 252 pacjentów (ewolukumab jest również refundowany w populacji dorosłych z HoFH oraz u dzieci z FH). Są to niskie liczebności, w zestawieniu z danymi epidemiologicznymi wskazujące na niezaspokojoną potrzebę medyczną wśród pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej.

Istnieje potrzeba zwiększenia zakresu refundacji innowacyjnych terapii w przedmiotowej grupie pacjentów. Pomogłoby to w zapewnieniu pacjentom z wysokim lub bardzo wysokim lub ekstremalnym ryzykiem ASCVD dostępu do odpowiedniej terapii [Navar 2017].

Niewątpliwą zaletą niniejszego wniosku o refundację jest zidentyfikowanie wspólnie z ekspertami klinicznymi m.in. z zakresu kardiologii, neurologii, nefrologii i diabetologii, populacji pacjentów, którzy stanowią populację o największych niezaspokojonych potrzebach klinicznych w zakresie terapii zaburzeń lipidowych. Populacje te odpowiadają populacjom zdefiniowanym w wytycznych klinicznych jako populacja bardzo wysokiego lub ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Tym samym niniejszy wniosek wychodzi naprzeciw potrzebom klinicznym.

6 Wnioski



[REDACTED]

I.p.	Populacja	Odsetek	Liczba	Źródło (uwagi)
1		I		
2				
3				
4				
5				
6		I		
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				

l.p.	Populacja	Odsetek	Liczba	Źródło (uwagi)
16	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]

Spis rycin

Rys. 1. Liczba pacjentów leczonych inklisiraniem w ramach obecnego PL B.101..... 22

Spis tabel

Tab. 1. Pacjenci z ekstremalnie dużym ryzykiem.	7
Tab. 2. Pacjenci z bardzo dużym ryzykiem.....	7
Tab. 3. Pacjenci z rodzinną hipercholesterolomią (HeFH).	9
Tab. 4. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.	9
Tab. 5. Liczebność populacji z ACS spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.	10
Tab. 6. Liczebność populacji z ACS+VE_2 spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.	11
Tab. 7. Liczebność populacji z ACS+DM(+) spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.	12
Tab. 8. Liczebność populacji z ACS+PAD/PVD/MvCAD spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.....	12
Tab. 9. Liczebność populacji z ACS+HeFH spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.	13
Tab. 10. Populacja z ekstremalnym ryzykiem CVD - podsumowanie.....	13
Tab. 11. Liczebność populacji z ACS spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.	14
Tab. 12. Liczebność populacji z CAD spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.	15
Tab. 13. Liczebność populacji z PAD spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.	15
Tab. 14. Liczebność populacji z CeVD spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.	16
Tab. 15. Liczebność populacji z DM(++) spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.	16
Tab. 16. Liczebność populacji z ACSVD+DM spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.	17
Tab. 17. Liczebność populacji z ACSVD+CKD spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.	18
Tab. 18. Populacja z bardzo dużym ryzykiem CVD - podsumowanie.....	19
Tab. 19. Liczebność populacji z HeFH spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9.	20
Tab. 20. Populacja docelowa - podsumowanie.	20
Tab. 21. Docelowa populacja.....	21
Tab. 22. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.	23
Tab. 23. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.	23
Tab. 24. Koszt preparatu Leqvio® (bez RSS).....	25

Tab. 25. Koszt preparatu Leqvio [®] (z RSS).	26
Tab. 26. Aktualny koszt preparatu Leqvio [®] - dane NFZ.	26
Tab. 27. Koszt podania.	27
Tab. 28. Koszty monitorowania leczenia.	27
Tab. 29. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet.	27
Tab. 30. Zestawienie założeń scenariusza obecnego analizy.	28
Tab. 31. Zestawienie założeń scenariusza nowego analizy.	29
Tab. 32. Wyniki - wariant najbardziej prawdopodobny, bez RSS.....	30
Tab. 33. Wyniki - wariant najbardziej prawdopodobny, z RSS.....	31
Tab. 34. Wyniki - wariant minimalny, bez RSS.....	31
Tab. 35. Wyniki - wariant minimalny, z RSS.....	32
Tab. 36. Wyniki - wariant maksymalny, bez RSS.....	33
Tab. 37. Wyniki - wariant maksymalny, z RSS.....	33
Tab. 38. Liczebność populacji z MI spełniająca kryteria włączenia do leczenia modulatorami białka PCSK9 w obecnym PL B.101.	40

Bibliografia

- Alves 2017** Alves LF, Abreu TT, Neves NCS, Morais FA, Rosiany IL, Oliveira WV Júnior, Pinto SWL, Otoni A. Prevalence of chronic kidney disease in a city of southeast Brazil. *J Bras Nefrol.* 2017 Apr-Jun;39(2):126-134.
- Anderson 2018** Anderson JL, Knowlton KU, May HT, Bair TL, Armstrong SO, Lappé DL, Muhlestein JB. Temporal changes in statin prescription and intensity at discharge and impact on outcomes in patients with newly diagnosed atherosclerotic cardiovascular disease-Real-world experience within a large integrated health care system: The IMPRES study. *J Clin Lipidol.* 2018 Jul-Aug;12(4):1008-1018.e1. doi: 10.1016/j.jacl.2018.03.084. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29703626.
- Averna 2017** Averna M, Cefalù AB, Casula M, Noto D, Arca M, Bertolini S, Calandra S, Catapano AL, Tarugi P; LIPIGEN Group. Familial hypercholesterolemia: The Italian Atherosclerosis Society Network (LIPIGEN). *Atheroscler Suppl.* 2017 Oct;29:11-16. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.001. PMID: 28965615.
- Bansilal 2016** Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HG, Freeman A, Spettell C, Garcia-Alonso F, Lizano I, Arnold RJ, Rajda J, Steinberg G, Fuster V. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Aug 23;68(8):789-801. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.005. PMID: 27539170.
- Bhatt 2006** Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Röther J, Wilson PW; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2006 Jan 11;295(2):180-9.
- Bramlage 2019** Bramlage P, Lanzinger S, van Mark G, Hess E, Fahrner S, Heyer CHJ, Friebe M, Seufert J, Danne T, Holl RW. Patient and disease characteristics of type-2 diabetes patients with or without chronic kidney disease: an analysis of the German DPV and DIVE databases. *Cardiovasc Diabetol.* 2019 Mar 16;18(1):33
- Chen 2018** Chen CC, Rane PB, Hines DM, Patel J, Harrison DJ, Wade RL. Low-density lipoprotein cholesterol outcomes post-non-PCSK9i lipid-lowering therapies in atherosclerotic cardiovascular disease and probable heterozygous familial hypercholesterolemia patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2018 Dec 13;14:2425-2435. doi: 10.2147/TCRM.S180783. PMID: 30587999; PMCID: PMC6296203.
- Chwojncki 2018** Chwojncki K, Ryglewicz D, Wojtyniak B, Zagożdżon P, Członkowska A, Jędrzejczyk T, Karaszewski B, Kozera G, Gierlotka M, Ezzati M, Zdrojewski T. Acute Ischemic Stroke Hospital Admissions, Treatment, and Outcomes in Poland in 2009-2013. *Front Neurol.* 2018 Mar 13;9:134. doi: 10.3389/fneur.2018.00134. PMID: 29593634; PMCID: PMC5858531.
- Cosin-Sales 2020** Cosin-Sales J, Freixa R, Bravo M, Ruvira J, Gràcia PB, Calvo Iglesias FE, Escobar C. Impact of different models of improvement of continuity of care on lipid control and the delay of visits to cardiology. *Future Cardiol.* 2020 Jan;16(1):33-41. doi: 10.2217/fca-2018-0083. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31820660.
- Danese 2018** Danese MD, Sidelnikov E, Kutikova L. The prevalence, low-density lipoprotein cholesterol levels, and treatment of patients at very high risk of cardiovascular events in the United Kingdom: a cross-sectional study. *Curr Med Res Opin.* 2018 Aug;34(8):1441-1447. doi: 10.1080/03007995.2018.1463211. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29627994.
- De Vera 2014** De Vera MA, Bhole V, Burns LC & Lacaille D 2014. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 78, 684-98.

- Fudala 2013** Fudala M., Broła W., Czernicki J. Stan funkcjonalny chorych trzy lata po udarze mózgu w zależności od powikłań neurologicznych i ogólnomedycznych. *Prz. Med. Uniw. Rzesz. Inst. Leków*, 2013, 1, 7-20
- Gant 2018** Gant CM, Binnenmars SH, Harmelink M, Soedamah-Muthu SS, Bakker SJL, Navis G, Laverman GD. Real-life achievement of lipid-lowering treatment targets in the DIAbetes and LiFestyle Cohort Twente: systemic assessment of pharmacological and nutritional factors. *Nutr Diabetes*. 2018 Apr 25;8(1):24.
- Guglielmi 2017** Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S, Della-Morte D, Parretti D, Cricelli I, Medea G, Sbraccia P, Lauro D, Cricelli C, Lapi F. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis*. 2017 Aug;263:36-41. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.018. Epub 2017 May 20. PMID: 28599257.
- Hines 2018** Hines DM, Rane P, Patel J, Harrison DJ & Wade RL. 2018. Treatment patterns and patient characteristics among early initiators of PCSK9 inhibitors. *Vasc Health Risk Manag*, 14, 409-418.
- Huang 2016** Huang Q, Grabner M, Sanchez RJ, Willey VJ, Cziraky MJ, Palli SR, Power TP. Clinical Characteristics and Unmet Need Among Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease Stratified by Statin Use. *Am Health Drug Benefits*. 2016 Nov;9(8):434-444. PMID: 28465771; PMCID: PMC5394554.
- IDF** IDF Diabetes Atlas. <https://diabetesatlas.org/>
- Jankowski 2021** Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021 Mar 16;143(11):1157-1172
- Jones 2023** Jones D, Spirito A, Sartori S, Smith KF, Pivato CA, Chiarito M, Cao D, Nicolas J, Beerkens F, Edens M, Pileggi B, Sen A, Zhang Z, Vogel B, Sweeny J, Baber U, Dangas G, Sharma SK, Kini A, Mehran R. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein among chronic kidney disease patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Cardiol*. 2023 Sep;82(3):179-185.
- Khemanganee 2011** Khemanganee E. Liyanage, John R. Burnett, Amanda J. Hooper & Frank M. Van Bockxmeer (2011) Familial hypercholesterolemia: epidemiology, Neolithic origins and modern geographic distribution, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 48:1, 1-18, DOI: 10.3109/10408363.2011.565585.
- KE 2023** Dostęp online: <https://cordis.europa.eu/article/id/29235-human-and-financial-burden-of-heart-disease-revealed/pl> [dostęp: 2024.09.23].
- Khalaf 2020** Khalaf K, Johnell K, Austin PC, Tyden P, Midlov P, Perez-Vicente R & Merlo J. 2020. Low Adherence to Statin Treatment during the First Year after an Acute Myocardial Infarction is associated with Increased Second Year Mortality Risk- An Inverse Probability of Treatment Weighted Study on 54,872 Patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*.
- Khunti 2018** Khunti K, Danese MD, Kutikova L, Catterick D, Sorio-Vilela F, Gleeson M, Kondapally Seshasai SR, Brownrigg J & Ray, KK. 2018. Association of a Combined Measure of Adherence and Treatment Intensity With Cardiovascular Outcomes in Patients With Atherosclerosis or Other Cardiovascular Risk Factors Treated With Statins and/or Ezetimibe. *JAMA Netw Open*, 1, e185554.
- Knight-Greenfield 2019** Knight-Greenfield A, Nario JJQ, Gupta A. Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach. *Radiol Clin North Am*. 2019 Nov;57(6):1093-1108.
- Komajda 2021** Komajda M, Cosentino F, Ferrari R, Kerneis M, Kosmachova E, Laroche C, Maggioni AP, Rittger H, Steg PG, Szwed H, Tavazzi L, Valgimigli M, Gale CP; CICD investigators group. Profile and treatment of chronic coronary syndromes in European Society of Cardiology member countries: The ESC EORP CICD-LT registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 May 8;28(4):432-445.

- May 2019** May HT, Knowlton K, Anderson J, Lappe ., Bair T. & Muhlestein J. 2019. In patients with atherosclerotic cardiovascular disease, high statin adherence over 5 years of follow-up is associated with improved cardiovascular outcomes: results from the IMPRES Study. *J Am Coll Cardiol*, 73, (9 Suppl 1):98.
- Menzin 2017** Menzin J, Aggarwal J, Boatman B, Yu J, Stern K, Harrison DJ, Patel JG. Ezetimibe Use and LDL-C Goal Achievement: A Retrospective Database Analysis of Patients with Clinical Atherosclerotic Cardiovascular Disease or Probable Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Dec;23(12):1270-1276. doi: 10.18553/jmcp.2017.16414. Epub 2017 Sep 25. PMID: 29172973.
- Morise 2018** Morise AP, Tennant J, Holmes SD, Tacker DH. The Effect of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors on Nonfasting Remnant Cholesterol in a Real World Population. *J Lipids*. 2018 Jul 19;2018:9194736. doi: 10.1155/2018/9194736. PMID: 30105099; PMCID: PMC6076932.
- MPZ** Mapy Potrzeb Zdrowotnych. [dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/>]
- NATPOL** Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, Bandosz P, Rutkowski M, Stokwiszewski J, Gaciong Z, Banach M, Wojtyniak B, Pencina M, Wyrzykowski B. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiologia Pol*. 2016;74(3):213-23. Doi: 10.5603/KP.2016.0029. PMID: 27004543.
- Navar 2017** Navar AM, Taylor B, Mulder H, Fievtz E, Monda KL, Fievtz A, Maya JF, Lopez JAG & Peterson ED 2017. Association of Prior Authorization and Out-of-pocket Costs With Patient Access to PCSK9 Inhibitor Therapy. *JAMA Cardiol*, 2, 1217-1225.
- NFZ** NFZ. Statystyki świadczeń. [dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>]
- Nowowiejska-Wiewióra 2023** Nowowiejska-Wiewióra A, Wita K, Mędrala Z, Tomkiewicz-Pająk L, Bujak K, Mizia-Stec K, Brzychczy P, Gąsior M, Gąsior Z, Kulbat A, Kalarus Z, Wojakowski W, Trzeciak P, Witkowski A, Banach M, Legutko J. 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.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Okerson 2017** Okerson T, Patel J, DiMario S, Burton T, Seare J, Harrison DJ. Effect of 2013 ACC/AHA Blood Cholesterol Guidelines on Statin Treatment Patterns and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Patients. *J Am Heart Assoc*. 2017 Mar 17;6(3):e004909. doi: 10.1161/JAHA.116.004909. PMID: 28314797; PMCID: PMC5524020.
- Pająk 216** Pająk A, Szafraniec K, Polak M, Drygas W, Piotrowski W, Zdrojewski T, Jankowski P. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci*. 2016 Aug 1;12(4):687-96. Doi: 10.5114/aoms.2016.59700. Epub 2016 May 5. PMID: 27478447; PMCID: PMC4947614.
- PLANET** Michal Vrablik, Katarina Raslová, Branislav Vohnout, Vladimir Blaha, Martin Satny, Ondrej Kyselak, Martina Vaclova, Robin Urbanek, Jana Maskova, Vladimir Soska, Tomas Freiburger, Real-life LDL-C treatment goals achievement in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in the Czech Republic and Slovakia: Results of the PLANET registry, *Atherosclerosis*, Volume 277, 2018, Pages 355-361, ISSN 0021-9150
- Poluzzi 2011** Poluzzi E, Piccinni C, Carta P, Puccini A, Lanzoni M, Motola D, Vaccheri A, De Ponti F, Montanaro N. Cardiovascular events in statin recipients: impact of adherence to treatment in a 3-year record linkage study. *Eur J Clin Pharmacol*.

2011 Apr;67(4):407-414. doi: 10.1007/s00228-010-0958-3. Epub 2010 Dec 9. PMID: 21152908.

- Rozporządzenie MZ 2023** 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 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
- SCORE2-Diabetes** SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023 Jul 21;44(28):2544-2556.
- Serban 2017** Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, Monda KL, Bittner VA, Banach M, Chen L, Huang L, Dent R, Kent ST, Muntner P, Rosenson RS. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 21;69(11):1386-1395. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.036. PMID: 28302290.
- Shau 2019** Shau WY, Lai CL, Huang ST, Chen ST, Li JZ, Fung S, Tse VC & Lai MS 2019. Statin adherence and persistence on secondary prevention of cardiovascular disease in Taiwan. *Heart Asia*, 11, e011176.
- Singh 2015** Singh, S., Bittner, V. Familial Hypercholesterolemia—Epidemiology, Diagnosis, and Screening. *Curr Atheroscler Rep* 17, 3 (2015).
- Silverio 2022** Silverio A, Cancro FP, Di Maio M, Bellino M, Esposito L, Centore M, Carrizzo A, Di Pietro P, Borrelli A, De Luca G, Vecchione C, Galasso G. Lipoprotein(a) levels and risk of adverse events after myocardial infarction in patients with and without diabetes. *J Thromb Thrombolysis*. 2022 Oct;54(3):382-392.
- Sprawozdanie NFZ** Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.
- Stanowisko ekspertów** Dyrbuś K, Banach M, Gil R, Gąsior M, Broncel M, Gellert R, Stompór T, Jankowski P, Gierlotka M, Gruchała M, Dzida G, Mitkowski P, Kowalska I, Szymański FM, Słowik A, Stawek J, Lasek-Bal A, Kułakowska A, Kobayashi A, Rejdak K, Strojek K, Małeckie M, Naumnik B, Krajewska M, Kuczmik W, Wiewióra M, Witkowski A. Interdisciplinary expert team statement on the treatment of multi-bed atherosclerotic disease - endorsed by Polish Cardiac Society, Polish Lipid Association, Polish Society of Diabetology, Polish Neurological Society, Polish Society of Nephrology. *Kardiologia Pol.* 2025;83(4):531-539. doi: 10.33963/v.phj.105235. Epub 2025 Mar 11. PMID: 40066957.
- Szymański 2014b** Szymański FM. Hipercholesterolemia jako najbardziej rozpowszechniony czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. O czym warto pamiętać w codziennej praktyce? *Choroby Serca i Naczyń* 2014, tom 11, nr 4, 204-2011.
- Szymański 2016** Szymański F. Orzekanie o powrocie do pracy i aktywności fizycznej po zawale serca. *Choroby Serca i Naczyń* 2016, tom 13, nr 1, 49-67
- Tang 2022** Tang M, Cao H, Wei XH, Zhen Q, Liu F, Wang YF, Fan NG, Peng YD. Association Between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Diabetic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 16;13:885516.
- TERCET** Dyrbuś K, Osadnik T, Desperak P, Desperak A, Gąsior M, Banach M. Evaluation of dyslipidaemia and the impact of hypolipidemic therapy on prognosis in high and very high risk patients through the Hyperlipidaemia Therapy in tERtiary Cardiological cEnTer (TERCET) Registry. *Pharmacol Res*. 2018 Jun;132:204-210. Doi: 10.1016/j.phrs.2017.12.015. Epub 2017 Dec 16. PMID: 29258913.

Udar	Zdrowe Dane. Raporty. NFZ o zdrowiu. Udar niedokrwienny mózgu. 2024. [dostęp: https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-udar-niedokrwienny-mozgu]
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 826, 1733, 1938 i 2105.)
Velescu 2016	Velescu A, Clara A, Peñafiel J, Grau M, Degano IR, Martí R, Ramos R, Marrugat J, Elosua R. Peripheral Arterial Disease Incidence and Associated Risk Factors in a Mediterranean Population-based Cohort. The REGICOR Study. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016 May;51(5):696-705.
WHO DDD	https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ , dostęp online: 2020.09.10.
WOBASZ II	Pająk A, Szafraniec K, Polak M, Polakowska M, Kozela M, Piotrowski W, Kwaśniewska M, Podolecka E, Kozakiewicz K, Tykarski A, Zdrojewski T, Drygas W; WOBASZ Investigators. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. Pol Arch Med Wewn. 2016 Jul 19;126(9):642-652. Doi: 10.20452/pamw.3464. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27452484.
Zdrowe Dane	Zdrowe Dane. Zestawienia. Śmiertelność zawału serca i ostrych zespołów wieńcowych. 2024. [dostęp: https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/zawal-smiertelnosc]
Zhao 2020	Zhao B, He X, Wu J, Yan S. Adherence to statins and its impact on clinical outcomes: a retrospective population-based study in China. BMC Cardiovasc Disord. 2020 Jun 10;20(1):282. doi: 10.1186/s12872-020-01566-2. PMID: 32522146; PMCID: PMC7288497.