



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

Luty 2023

Wersja 1.0

Analizę przeprowadzono na zlecenie:

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
ul. Puławska 145,
02-715 Warszawa

Wykonawca opracowania:

EconMed Europe Sp. z o.o.
ul. Królewska 21
32-087 Wola Zachariaszowska
www.econmed.eu

Autorzy:

██████████
██████████
██████████████████
██████████████

Data zakończenia opracowania:

Styczeń 2023

Konflikt interesów:

Autorzy raportu deklarują brak konfliktu interesów.

SPIS TREŚCI

1.	Streszczenie	7
2.	Cel opracowania	10
3.	Problem decyzyjny	11
3.1.	Schemat PICO	11
3.2.	Produkt leczniczy Repatha – wnioskowane warunki objęcia finansowaniem ze środków publicznych	12
4.	Metodyka analizy ekonomicznej	14
4.1.	Strategia analityczna	14
4.2.	Technika analityczna	14
4.3.	Perspektywa analizy	15
4.4.	Horyzont czasowy	15
4.5.	Dyskontowanie	16
4.6.	Próg opłacalności stosowania technologii medycznych	16
4.7.	Struktura modelu ekonomicznego	16
4.8.	Parametry kliniczne modelu	20
5.	Modelowanie	23
5.1.	Główne założenia modelu	23
5.2.	Parametry modelu	25
5.2.1.	Charakterystyka wyjściowa populacji uwzględnionej w modelu	25
5.2.2.	Wyjściowa wartość zdarzeń sercowo-naczyniowych	26
5.2.3.	Obniżenie poziomu cholesterolu LDL	27
5.2.4.	Czas wystąpienia pierwszych zdarzeń sercowo-naczyniowych	27
5.2.5.	Wpływ obniżenia stężenia LDL-C na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych	29
5.2.6.	Ryzyko zgonu	32
5.2.7.	Przerwanie leczenia	33
5.2.8.	Użyteczności w populacji ogólnej	34
5.2.9.	Użyteczności stanów zdrowia	34
6.	Koszty	39
6.1.	Koszt zastosowania ewolokumabu	39
6.2.	Koszt pozostałych leków hipolipemizujących	40
6.2.1.	Zoptymalizowane leczenie standardowe	40

6.2.2.	Terapia inhibitorami PCSK9 i inkisiranem w ramach programu lekowego B.101 u pacjentów dorosłych.....	42
6.3.	Koszt realizacji programu lekowego.....	43
6.4.	Koszty monitorowania leczenia standardowego.....	45
6.5.	Koszty leczenia zdarzeń ASCVD	46
7.	Walidacja modelu	49
8.	Założenia analizy wrażliwości.....	50
8.1.	Deterministyczna analiza wrażliwości (DSA).....	50
8.2.	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	51
9.	Wyniki analizy ekonomicznej.....	53
9.1.	Analiza podstawowa	53
9.2.	Analiza wrażliwości.....	56
9.2.1.	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	56
9.2.2.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	59
10.	Ograniczenia modelu ekonomicznego.....	64
11.	Dyskusja.....	66
12.	Wnioski końcowe.....	70
13.	Załączniki	71
13.1.	Załącznik 1 – Przegląd systematyczny	71
13.1.1.	Charakterystyka wyjściowa populacji pediatrycznej	71
13.1.2.	Użyteczności stanów zdrowia	72
13.1.3.	Analizy ekonomiczne	75
13.2.	Załącznik 2 – Ryzyko zgonu	78
13.2.1.	Zgony z przyczyn naturalnych	78
13.2.2.	Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych	79
13.3.	Załącznik 4 – Statyny i ezetymib – koszt dziennej dawki.....	79
13.4.	Załącznik 5 – Koszty leczenia zdarzeń CV – analiza wrażliwości.....	86
13.5.	Załącznik 6 – Zestawienie parametrów analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem	87
14.	Nowy, proponowany program lekowy.....	90
15.	Bibliografia.....	92
16.	Spis tabel.....	97
17.	Spis diagramów i wykresów	99

INDEKS SKRÓTÓW

ACS	Ostry zespół wieńcowy (ang. <i>acute coronary syndrome</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCVD	Arteriosklerotyczna choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>)
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical code</i>)
B.101	Program lekowy: Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CTTC	<i>Cholesterol Treatment Trialists Collaboration</i>
CV, CVD	Zdarzenia, choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
EVO	Ewolokumab
EZE	Ezetymib
FH	Hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HeFH	Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i>)
HoFH	Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>homozygous familial hypercholesterolemia</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HSUV	Wartości użyteczności stanu zdrowia (ang. <i>health state utilities values</i>)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IEs	Indywidualne punkty końcowe (ang. <i>individual endpoints</i>)
IS	Udar niedokrwienny (ang. <i>ischemic stroke</i>)
IS 2+	Dwa lub więcej kolejnych udarów mózgu
ITT	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KLRwP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
KSE	Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy (ang. <i>key secondary endpoint</i>)
LDL-C	Cholesterol o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>)
LY	Lata życia (ang. <i>life years</i>)
MI	Zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i>)
MI 2+	Dwa lub więcej kolejnych zawałów mięśnia sercowego
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
no ASCVD	Stan zdrowia bez arteriosklerotycznej choroby sercowo-naczyniowej

oASCVD other ASCVD	Zbiorczy stan zdrowia obejmujący inne, mniej poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe
OLE	Niezaślepienie badanie długoterminowe (ang. <i>Open Label Extension</i>)
PCSK9 / PCSK-9	Inhibitor konwertazy propeptyny subtilizyny/keksyny typu 9
PICO	Schemat oceny badań klinicznych: Populacja, Interwencja, Komparatory, Punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes</i>)
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
post-	Stan zdrowia „po zdarzeniu”, kolejne lata po zadanym zdarzeniu np, MI, IS
PRISMA	<i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTDL	Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTL	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
r.ż.	Rok życia
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RV	Rewaskularyzacja
SC	Iniekcja podskórna (ang. <i>subcutaneous</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i>)
TTO	Metoda handlowania czasem (ang. <i>time-trade-off</i>)
WTP	Próg opłacalności (ang. <i>willingness to pay</i>)

1. Streszczenie

Cel analizy

Celem opracowania było przygotowanie analizy opłacalności finansowania ze środków publicznych ewolokumabu (produkt leczniczy Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia w ramach nowego programu lekowego: LECZENIE PACJENTÓW

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

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

Metodyka analizy

Analiza opłacalności ekonomicznej opiera się na modelu centralnym skonstruowanym w programie *Microsoft Excel*®, dostosowanym do warunków lokalnych. Struktura modelu była już wykorzystana przy poprzedniej ocenie ewolokumabu (wskazanie: pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po zawale mięśnia sercowego) i został pozytywnie oceniona przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Główne zmiany modelu obejmowały uwzględnienie polskich danych dotyczących:

- charakterystyki wejściowej pacjentów pediatrycznych,
- śmiertelności ogólnej oraz z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV),
- określenie czasu pierwszego zdarzenia CV,
- wartości użyteczności,
- oraz danych kosztowych specyficznych dla polskiego systemu finansowania opieki zdrowotnej.

Dane dotyczące skuteczności (zaczepnięte z badań klinicznych) obejmowały wpływ zastosowanego leczenia na poziom cholesterolu LDL.

Analizę typu koszty-użyteczność, przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym (przyjęto cykle długości 1 roku), z perspektywy płatnika publicznego (perspektywa wspólna tożsama z perspektywą płatnika) uwzględniając wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne oraz dyskontowanie kosztów na poziomie 5%, a efektów zdrowotnych – 3,5%.

PICO

Populacja: Dzieci i młodzież od 10 do ukończenia 18 roku życia, chorzy na rodzinną hipercholesterolemię.

Interwencja: Repatha (ewolokumab, EVO) jako leczenie dodane do zoptymalizowanej terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu (SoC).

Komparator: Zoptymalizowane leczenie hipolipemizujące dostępne w Polsce - SoC (brak leczenia dodatkowego u pacjentów otrzymujących statyny i/lub ezetymib).

Wyniki zdrowotne: Jako główny wynik zdrowotny przyjęto współczynnik lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Dodatkowo sprawozdawano lata życia (LY) oraz częstość zdarzeń CV.

Struktura modelu

Model obejmuje 12 głównych stanów zdrowotnych: bez ASCVD¹, inne ASCVD, zawał mięśnia sercowego (MI), udar niedokrwienne (IS), po MI, po IS, MI 2+, po MI 2+, IS 2+, po IS 2+, zgon z przyczyn CV i zgon z przyczyn innych niż CV. Stany MI, IS, 2+ MI i 2+ IS obejmują pierwszy rok po zdarzeniu, natomiast stany „po” (np. post-MI) obejmują kolejne lata.

Dodatkowo, aby zachować pamięć o poprzednich zdarzeniach CV, w modelu uwzględniono złożone stany zdrowia, które są połączeniem dwóch lub trzech stanów „po” zdarzeniach CV.

Kluczowe założenia modelu

Skuteczność leczenia (obniżenie stężenia cholesterolu LDL) przyjęto w oparciu o badania kliniczne; w analizie założono, że osiągnięty efekt terapeutyczny utrzymuje się w czasie, na co wskazują wyniki skuteczności ewolokumabu dodawanego do leczenia statynami w dłuższym horyzoncie czasowym, tj. 48 i 80 tygodni.

Z uwagi na wiek pacjentów włączonych do modelu przyjęto, że pacjenci nie mają historii zdarzeń CV.

Charakterystykę wyjściową (wiek, płeć, poziom LDL-C) zaczerpnięto z publikowanych danych o dzieciach z FH leczonych w Polsce.

¹ arteriosklerotyczna choroba sercowo-naczyniowa

Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie porównywanych interwencji nie uwzględniono występowania zdarzeń niepożądanych.

Przyjęto odsetki przerywania terapii ewolokumabem w oparciu o badania kliniczne (3,8% po pierwszym roku i 2,7% po drugim roku). W kolejnych latach założono, że wszyscy pacjenci będą kontynuować leczenie ewolokumabem.

Obserwowana zależność pomiędzy obniżeniem stężenia cholesterolu LDL a redukcją zdarzeń sercowo-naczyniowych w metaanalizie CTTC 2010 została przyjęta zarówno dla terapii statynami oraz innymi terapiami hipolipemizującymi (w tym inhibitorami konwertazy proproteinu subtylizyny/keksyny typu 9, inhibitory PCSK9).

W ramieniu interwencji po osiągnięciu pełnoletniości pacjenci kontynuują leczenie ewolokumabem w ramach istniejącego programu lekowego B.101 oraz zoptymalizowane leczenie standardowe.

W grupie komparatora, chorym po ukończeniu 18 r.ż. do SoC dodane jest leczenie w ramach programu lekowego B.101 (inhibitory PCSK9 lub inkisiran) z uwag na pacjentów z FH do tej pory nieskutecznie leczonych i spełniających kryteria kwalifikacji istniejącego programu.

Czas wystąpienia pierwszych zdarzeń sercowo-naczyniowych przyjęto na podstawie Luirink 2019, założono, że skuteczne leczenie hipolipemizujące rozpoczęte w wieku pediatrycznym powoduje oddalenie w czasie wystąpienia CVD do wieku 40 lat. W ramieniu komparatora założono możliwość pojawienia się CVD od 20 r.ż.

Śmiertelność z przyczyn niezwiązanych z zdarzeniami sercowo-naczyniowymi przyjęto na podstawie prawdopodobieństw zgonu w populacji ogólnej przy pominięciu ryzyka zgonów związanych z chorobą niedokrwienną serca. Pacjenci narażeni są jednocześnie na ryzyko wystąpienia zgonu z powodu zdarzeń CV (powiązane z poziomem LDL-C).

Użyteczności stanów zdrowia w formie mnożników użyteczności przyjęto w oparciu o metodykę z publikacji Ara 2010 (metoda pomiaru EQ-5D) z uwzględnieniem charakterystycznych dla Polski bazowych wartości użyteczności.

Koszty

Źródło danych kosztowych stanowiły następujące dokumenty:

- aktualne na dzień złożenia wniosku, publikowane przez MZ: Lista leków refundowanych (dostępnych w ramach programów lekowych oraz

w sprzedaży aptecznej), oraz przez NFZ: Katalogi świadczeń medycznych (w zakresie realizacji programów lekowych, ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz leczenia szpitalnego);

- Informatora NFZ o zawartych umowach – cena za punkt z drugiej połowy 2022 roku;
- analizy ekonomiczne dotyczące leków refundowanych aktualnie w programie B.101, oceniane w przez AOTMiT. Koszty z nich zaczerpnięte zaktualizowano uwzględniając wskaźniki cen w zakresie *zdrowie* publikowane przez GUS.

Głównymi składowymi kosztów uwzględnionych w analizie były koszty:

- interwencji, tj. refundacja ewolokumabu w ramach nowego, proponowanego programu lekowego,
- zoptymalizowanego leczenia standardowego, uwzględniającego statyny ± ezetymid,
- leków refundowanych w ramach programu lekowego B.101 (inhibitory PCSK9, inkisiran), m.in. u dorosłych osób z hipercholesterolemią rodzinną,
- obsługi programu lekowego (nowego, proponowanego oraz B.101) obejmujące koszty wizyt oraz diagnostyki w ramach programu,
- monitorowania SoC (uwzględnione u pacjentów pediatrycznych przed włączeniem do programu),
- związane z leczeniem zdarzeń sercowo-naczyniowych (w tym koszty leczenia samych zdarzeń, jak i kosztów długoterminowych opieki medycznej pacjentów po zdarzeniu).

Prezentowanie wyników

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika koszty-efektywność (ICER) uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) zastępując zoptymalizowane leczenie standardowe terapią z udziałem ewolokumabu dodanego do SoC. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (DSA) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Zgodnie z Minimalnymi wymaganiami jakie muszą spełniać analizy HTA przedmiotowe analizy przeprowadzono z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), jak i bez uwzględnienia RSS.

W ramach analizy podstawowej oraz dla każdego parametru deterministycznej analizy wrażliwości oszacowano cenę zbytu netto ewolokumabu, przy której ICER równy jest progowi opłacalności stosowania technologii medycznej w Polsce (175 926 zł).

Wyniki analizy ekonomicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych ewolokumabu w populacji osób od 10 r.ż. z rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej (zgodnie z kryteriami określonymi w ramach nowego, proponowanego programu lekowego) [REDACTED]

Hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą genetyczną powodującą stale podwyższony poziom cholesterolu LDL, który przyczynia się do powstawania miażdżycy, a jej początek daje się zaobserwować już u dzieci i nastolatków. Poziom LDL-C u dzieci obarczonych mutacją jest często 2-3 razy wyższy niż u dzieci zdrowych co, przy braku efektywnego leczenia, prowadzi do rozwoju

przedwczesnej choroby wieńcowej średnio u progu trzeciej dekady życia, czyli około dwie dekady wcześniej niż u ich odpowiedników nieobarczonych FH.

Wyniki polskich badań nad pacjentami do 18 r.ż. z FH wskazują, że zastosowanie leczenia standardowego nie pozwala na osiągnięcie wyznaczonych celów terapeutycznych. Dlatego finansowanie ewolokumabu w ramach nowego programu lekowego LECZENIE PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ RODZINNĄ (ICD-10: E78.01) będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone do tej pory potrzeby pacjentów pediatrycznych z hipercholesterolemią rodzinną, poprzez dostęp do skutecznej i jednocześnie opłacalnej opcji terapeutycznej zastępującej nieskuteczne leczenie standardowe.

2. Cel opracowania

Celem opracowania było przygotowanie analizy opłacalności finansowania ze środków publicznych ewolokumabu (produkt leczniczy Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia w ramach nowego programu lekowego LECZENIE PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ RODZINNĄ (ICD-10: E78.01).

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

3. Problem decyzyjny

3.1. Schemat PICO

Kontekst kliniczny badanej technologii określono w oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (APD) [1] wykorzystując schemat PICO:

- **P** Populacja, w której dana interwencja będzie zastosowana
- **I** Wnioskowana interwencja
- **C** Komparatory
- **O** Efekty (wyniki) zdrowotne

Wybór parametrów obejmujących populację, interwencję oraz komparatory szczegółowo opisano i uzasadniono w toku analizy problemu decyzyjnego (APD), a podsumowanie zamieszczono poniżej (Tabela 1). Natomiast wyniki zdrowotne uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej obejmują standardowe dla analiz HTA punkty końcowe: liczbę uzyskanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *quality-adjusted life years*, QALY) oraz dodatkowo liczbę uzyskanych lat życia (ang. *life years*, LY) i zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular*, CV) w postaci niezdykontowanej. Powyższe parametry przedstawiono w postaci uśrednionych wartości w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Tabela 1. Podsumowanie schematu PICO

Parametr	Opis
Populacja P - <i>population</i>	Dzieci i młodzież od 10 do ukończenia 18 roku życia, chorzy na rodzinną hipercholesterolemię
Interwencja I - <i>intervention</i>	Repatha (ewolokumab, EVO) jako leczenie dodane do terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem statyn i/lub ezetymibu (SoC)
Komparator C - <i>comparator</i>	Zoptymalizowane leczenie hipolipemizujące dostępne w Polsce - SoC (brak leczenia dodatkowego u pacjentów otrzymujących statyny i/lub ezetynib)
Punkty końcowe O - <i>outcomes</i>	<ul style="list-style-type: none">• Lata życia skorygowane o jakość (QALY)• Dodatkowo: lata życia (LY), zdarzenia CV (wartość niezdykontowana)

W celu określenia interwencji w niniejszej analizie używano nazw ewolokumab, EVO, ewolokumab + SoC lub EVO + SoC, co za każdym razem oznaczało zastosowanie ewolokumabu w ramach proponowanego programu lekowego u pacjentów pediatrycznych z FH w wieku od 10 lat do ukończenia 18 r.ż. (10-18 lat) a następnie kontynuacja leczenia EVO w ramach programu lekowego B.101, przy równoczesnym stosowaniu zoptymalizowanego leczenia standardowego (SoC) w całym okresie obserwacji.

Natomiast komparator nazywano SoC, leczenie standardowe lub najlepsze albo zoptymalizowane leczenie standardowe, które zdefiniowano jako zastosowanie najlepszego leczenia standardowego (statyny ± ezetymib) w populacji pediatrycznej od 10 r.ż. Następnie po ukończeniu 18 r.ż. do SoC dołączone zostaje leczenie w ramach istniejącego programu lekowego B.101 (PCKS9 lub inkisiran), z uwagi na fakt, iż mamy do czynienia z pacjentami ze zdiagnozowaną hipercholesterolemią rodzinną, u których po zastosowaniu SoC chorzy nie uzyskują celów terapeutycznych, co kwalifikuje tych pacjentów do programu B.101. Brak skutecznego leczenia hipolipemizującego powoduje utrzymanie wysokich poziomów LDL-C, co bezpośrednio wpływa na odpowiednio wyższe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

3.2. Produkt leczniczy Repatha – wnioskowane warunki objęcia finansowaniem ze środków publicznych

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

Wnioskowane jest objęcie finansowaniem produktu lekowego Repatha w populacji pediatrycznej (wiek: 10-18 r.ż.) z hipercholesterolemią rodzinną w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów pediatrycznych z hipercholesterolemią rodzinną (ICD-10: E78.01)”.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Repatha® u pacjentów pediatrycznych z FH wraz z kalkulacją cen urzędowych (ceny, grupa limitowa, poziom odpłatności) oraz propozycją instrumentu dzielenia ryzyka zestawia Tabela 2.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Repatha

Parametr	Opakowanie jednostkowe
Substancja czynna	Ewolokumab
Dawka	140 mg

Parametr	Opakowanie jednostkowe
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań
Zawartość opakowania jednostkowego	Jeden mililitr roztworu we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym, przeznaczonym do jednorazowego użycia, wykonanym ze szkła typu I, z igłą ze stali nierdzewnej o rozmiarze 27 G1 system do transferu 20/20 z filtrem Osłonka na igłę we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym wykonana jest z suchej, naturalnej gumy (pochodnej lateksu) Wielkość opakowania: 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napelnione
Kod EAN	05909991224370
Cena zbytu netto	1 574,20 zł
Urzędowa cena zbytu (uwzględnia 8% podatek VAT)	1 700,14 zł
Cena hurtowa (uwzględnia 5% marżę hurtową)	1 785,15 zł
Grupa limitowa	1198.0, Ewolokumab
DDD ¹	10 mg
Wysokość limitu finansowania	1 785,15 zł
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Dopłata pacjenta	0,00 zł
Kwota refundacji NFZ	1 785,15 zł
Kwota refundacji NFZ / mg	6,3755 zł

¹ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C10AX13 (dostęp 28.11.2022)

4. Metodyka analizy ekonomicznej

4.1. Strategia analityczna

Analiza opłacalności ekonomicznej opiera się na modelu dostarczonym przez Wnioskodawcę, a skonstruowanym w programie *Microsoft Excel*® i dostosowanym do warunków lokalnych poprzez oszacowanie i wprowadzeniu polskich danych, weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych i interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-żyteczności. Ponadto, model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych (kosztów terapii oraz kosztów stanów zdrowotnych i procedur) i porównywanych strategii terapeutycznych.

W analizie wykorzystano dane o kosztach jednostkowych opcji lekowych (ewolokumabu, optymalnego leczenia standardowego: statyny ± ezetymib, leki z programu lekowego B.101). Dane dotyczące skuteczności obejmowały takie parametry jak: obniżenie poziomu cholesterolu LDL, wpływ poziomu LDL-C na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV), czas wystąpienia pierwszych zdarzeń CV oraz użyteczność stanów zdrowia związana z wystąpieniem zdarzeń CV (m.in. zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny).

Analizę z uwzględnieniem RSS przyjęto przy założeniu kosztów rzeczywistych leków w ramieniu komparatora, natomiast analizę bez uwzględnienia RSS przeprowadzono uwzględniając ceny leków z aktualnego Obwieszczenia MZ [2].

Dla wyników analizy podstawowej oraz deterministycznej analizy wrażliwości (przeprowadzonej dla kluczowych parametrów) wyznaczono cenę progową wnioskowanej technologii (cena, przy której inkrementalny współczynnik koszty efektywność (ang. *incremental cost effectiveness ratio*, ICER) jest równy wysokości proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość: 175 926 zł [3]).

4.2. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy kosztów-żyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (ewolokumab) oraz aktualnej praktyki klinicznej, obejmującej optymalne leczenie standardowe (SoC), z wyszczególnieniem:

- oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii,

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ang. *quality adjusted life years*, QALY), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w założonym horyzoncie czasowym.

Niniejszą analizę przeprowadzono uwzględniając polskie wytyczne HTA [4] i Minimalne wymagania jakie muszą spełnić analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [5].

4.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [4] analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.

Nie przedstawiono wyników z perspektywy wspólnej, tzn. płatnika publicznego i świadczeniobiorców, gdyż najbardziej kosztochłonne kategorie uwzględnionych kosztów w niniejszej analizie, tj. koszty programu lekowego ponoszone są w całości przez płatnika publicznego. Natomiast koszty optymalnego leczenia standardowego, dla których istnieje współpłacenie pacjenta, nie stanowią kosztów różniących, gdyż są jednakowe zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora. Oznacza to, że wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z prezentowanymi wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

4.4. Horyzont czasowy

Koszty oraz efekty zdrowotne oceniono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Ponieważ hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą przewlekłą o podłożu genetycznym, taki horyzont czasowy uznano za zasadny, aby w pełni uchwycić wpływ zastosowania ewolokumabu na ryzyko wystąpienia różnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym tych prowadzących do zgonu oraz długoterminowe konsekwencje zdarzeń nie kończących się zgonem. Pozwala to na uwzględnienie wszystkich kosztów i korzyści związanych z leczeniem.

Chorzy mogą teoretycznie przebywać w modelu aż do 112 r.ż. w celu uwzględnienia osób żyjących dłużej niż oczekiwana średnia, jednakże wieku 100 lat dożywa poniżej 2% pacjentów. Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych. W analizie konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

4.5. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi [4], tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym założono brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych.

4.6. Próg opłacalności stosowania technologii medycznych

Przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono progową cenę zbytu netto ewolokumabu, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progami kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych). Obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 175 926 zł [3].



W wariancie bez uwzględnienia RSS progową CZN należy odnosić do wnioskowanej ceny zbytu netto do umieszczenia na liście leków refundowanych publikowanej cyklicznie w formie Obwieszczeń Ministra Zdrowia. Oficjalna cena zbytu netto wynosi 1 574,20 zł.

4.7. Struktura modelu ekonomicznego

Przedstawiona poniżej struktura modelu była już wykorzystana przy poprzedniej ocenie ewolokumabu (wskazanie: pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po zawale mięśnia sercowego) i został pozytywnie oceniona przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AWA nr OT.4331.57.2019 [6]).

Modelowane stany zdrowia

Kohortowy model o strukturze Markova obejmuje 12 głównych stanów zdrowotnych: bez ASCVD (arteriosklerotyczna choroba sercowo-naczyniowa, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*), inne ASCVD, zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*, MI), udar niedokrwienny (ang. *ischemic stroke*, IS), po MI (ang. *post-MI*), po IS (ang. *post-IS*),

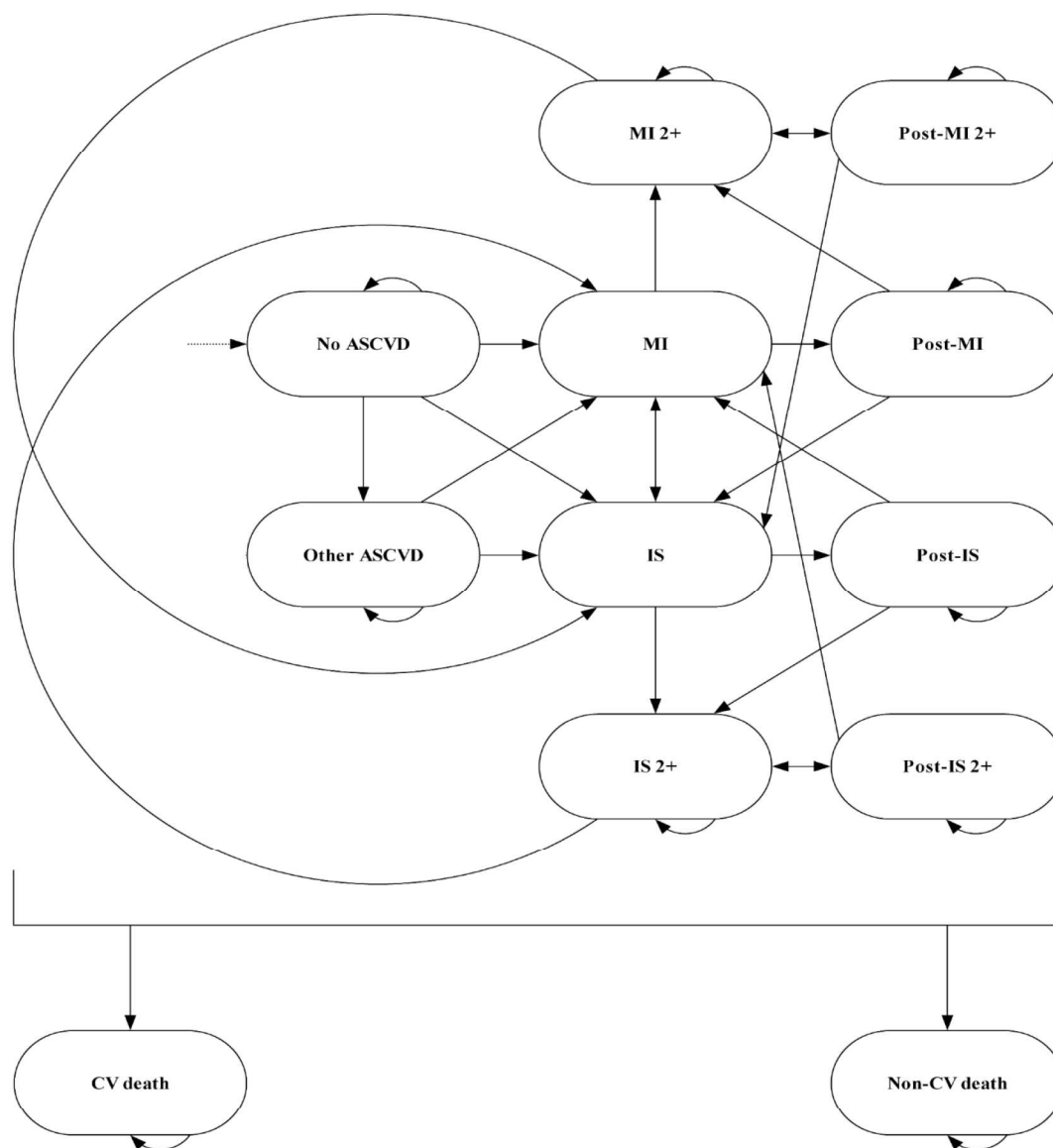
MI 2+, po MI 2+, IS 2+, po IS 2+, zgon z przyczyn CV (ang. *CV death*) i zgon z przyczyn innych niż CV (ang. *non-CV death*). Stan "inne ASCVD" obejmuje mniej poważne zdarzenia CV (inne niż zdefiniowane jako główne zdarzenia sercowo naczyniowe (ang. *major CV event, MACE*)), są to np. choroba tętnic obwodowych, dławica piersiowa, przemijający atak niedokrwienny, zwężenie tętnicy szyjnej i planowa rewaskularyzacja. Stany MI, IS, MI 2+ i IS 2+ obejmują pierwszy rok po zdarzeniu, natomiast stany „po” (np. post-MI) obejmują kolejne lata. Taki rozdział przyjęto, aby uwzględnić różnicę w kosztach, użytecznościach i ryzyku kolejnych zdarzeń pomiędzy pierwszym a kolejnymi latami po wystąpieniu powikłania.

Dodatkowo model uwzględnia złożone stany zdrowia, które są połączeniem dwóch lub trzech stanów „po” zdarzeniach CV. Stworzono je, aby zachować pamięć o poprzednich zdarzeniach CV, u pacjentów którzy doświadczyli więcej niż jednego powikłania. W modelowaniu wobec prawdopodobieństw przejść oraz kosztów i użyteczności stanów złożonych stosuje się następujące zasady:

- prawdopodobieństwo przejścia ze złożonego stanu zdrowia określone jest przez maksymalne z prawdopodobieństw pojedynczych stanów zdrowia;
- koszt złożonego stanu zdrowia został określony jako maksymalny z kosztów pojedynczych stanów zdrowia (założenie konserwatywne, ponieważ sumowanie kosztów poszczególnych zdarzeń mogłoby skutkować przeszacowaniem kosztów);
- użyteczność dla złożonego stanu zdrowia została określona jako najniższa z użyteczności pojedynczych stanów zdrowia.

Na poniższym rysunku przedstawiono uproszczoną strukturę modelu (na strukturze nie zawarto złożonych stanów zdrowotnych) z przejściami pomiędzy stanami wskazanymi za pomocą strzałek.

Diagram 1. Struktura modelu ekonomicznego



No ASCVD - brak ASCVD; other ASCVD – inne ASCVD; MI i post-MI – zawał mięśnia sercowego, odpowiednio w 1. roku i w kolejnych latach po wystąpieniu zdarzenia; IS i post-IS – udar niedokrwienny, odpowiednio w 1. roku i w kolejnych latach po wystąpieniu zdarzenia; MI 2+ i post-MI 2+ – drugi lub kolejny zawał mięśnia sercowego, odpowiednio w 1. roku i w kolejnych latach po wystąpieniu zdarzenia; IS 2+ i post-IS 2+ – drugi lub kolejny udar niedokrwienny, odpowiednio w 1. roku i w kolejnych latach po wystąpieniu zdarzenia; CV death – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; Non-CV death – zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.

Z uwagi na rozważaną populację (pacjenci pediatryczni) wszyscy chorzy rozpoczynają leczenie w stanie „bez ASCVD”. Podczas każdego cyklu następującego po zdarzeniu CV, pacjenci przechodzą do odpowiedniego stanu po zdarzeniu, chyba że doświadczą tego samego lub innego zdarzenia CV. Pacjenci nie mogą doświadczyć poszczególnych zdarzeń CV objętych stanem "inne ASCVD" jako osobne stany zdrowia, ani też nie mogą przejść z powrotem do "innego ASCVD" po MI lub IS. Stany zdrowia reprezentujące 2 lub więcej kolejnych zawałów mięśnia sercowego – MI lub udarów niedokrwiennych - IS (2+) związane

są z większym ryzykiem zdarzeń CV, wyższymi kosztami stanu zdrowia oraz niższą wartością użyteczności związanej z powtarzającym się CV. Jednak nie mogą być łączone w złożone stany – pragmatyczny kompromis, aby utrzymać liczbę stanów zdrowia w modelu na akceptowalnym poziomie (prowadzić to mogłoby do skomplikowanego modelu trudnego do zrozumienia i zweryfikowania). Z każdego stanu zdrowia możliwe jest przejście do stanu zgon z przyczyn CV i zgonu z innych przyczyn.

Rewaskularyzacja (RV) nie stanowi oddzielnego stanu, traktowana jest jako procedura. W modelu uwzględniono koszty procedury rewaskularyzacji dla chorych w stanie MI.

Tabela 3. Modelowane stany zdrowia

Stan zdrowia	Opis
no ASCVD bez ASCVD	Specyficzny dla populacji FH, ten stan zdrowia dotyczy tylko pacjentów bez historii chorób układu sercowo-naczyniowego (ang. <i>cardiovascular disease</i> , CVD), tj. od momentu wejścia do modelu do wystąpienia pierwszego zdarzenia CV (określany także jako profilaktyka pierwotna).
other ASCVD / oASCVD inne ASCVD	Zbiórny stan zdrowia, obejmujący mniej poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (CV), na które nie ma wpływu efekt leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • choroba tętnic obwodowych • dusznica bolesna • przemijający atak niedokrwienny • zwężenie tętnic szyjnych • planowa rewaskularyzacja.
Ostre stany zdrowia	
MI Zawał mięśnia sercowego	Zawał jest najważniejszym twardym punktem końcowym w terapii obniżającej stężenie lipidów.
IS Udar niedokrwienny	Obniżenie poziomu LDL-C przez statyny wykazało znaczące obniżenie ryzyka udaru niedokrwiennego o podłożu miażdżycowym, przy nieznacznym wzroście udarów krwotocznych [7]. Z uwagi na podejście, że zdarzenia kliniczne, które nie różnią się statystycznie, można pominąć w ocenie ekonomicznej opartej na modelu, w ten stan zdrowia włączony jest jedynie udar niedokrwienny.
MI 2+ Zawał mięśnia sercowego 2+	Pacjenci przechodzą do tych stanów po doświadczeniu dwóch lub więcej kolejnych MI lub IS. Te stany związane są z wyższym ryzykiem zdarzeń CV, wyższymi kosztami przypisanymi do stanu zdrowia oraz niższymi użytecznościami związanymi z powtarzającymi się powikłaniami sercowo-naczyniowymi i dużo poważniejszym stanem zdrowia chorych.
IS 2+ Udar niedokrwienny 2+	
Stany zdrowia „po” zdarzeniu	
post-MI po zawale mięśnia sercowego	Stany zdrowia „po zdarzeniu” zostały uwzględnione w celu przedstawienia skutków zdarzenia sercowo-naczyniowego (CV) od drugiego roku po tym zdarzeniu. Dla stanów zdrowia „po zdarzeniu” koszty związane z chorobami układu sercowo-naczyniowego (CVD) są niższe (podczas gdy użyteczności są wyższe) niż w odpowiednim stanie zdrowia dla zdarzeń ostrych obejmujących pierwszy rok po zdarzeniu.
post-IS po udarze niedokrwiennym	
post-MI 2+ po zawale mięśnia sercowego 2+	Stany te również reprezentują stałe skutki zdarzeń CV od drugiego roku po zdarzeniu, jednak dla tych pacjentów, którzy doświadczyli dwóch lub więcej kolejnych MI lub IS. Podobnie jak dla ostrych stanów MI 2+ i IS 2+, wyższe ryzyko zdarzeń CV, wyższe koszty oraz niższe wartości użyteczności zastosowano do tych stanów zdrowia.
post-IS 2+ po udarze niedokrwiennym 2+	

Stan zdrowia	Opis
Złożone stany zdrowia	
<p>post-IS + post-MI other ASCVD + post-MI other ASCVD + post-IS other ASCVD + post-IS + post-MI</p>	<p>Model Markowa nie zachowuje pamięci o poprzednich zdarzeniach. Ta własność jest niwelowana poprzez tworzenie złożonych stanów zdrowia, które są połączeniem dwóch lub trzech stanów po zdarzeniu. Brak uwzględnienia historii zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV) spowodowałoby modelowanie nieprawdopodobnych klinicznie scenariuszy (np. pacjent po udarze niedokrwinnym (IS) miałby zwiększoną wartość użyteczności po doświadczeniu późniejszego zawału mięśnia sercowego (MI) i przejścia do odpowiedniego stanu zdrowia po zdarzeniu).</p> <p>Dla złożonych stanów zdrowia przyjęto następujące założenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> najwyższy z kosztów dla poszczególnych stanów zdrowia jest używany jako koszt złożonego stanu zdrowia (konserwatywnie koszty nie są sumowane, ponieważ może prowadzić to do zawyżenia kosztów); użyteczność złożonego stanu zdrowia definiowana jest przez najniższą z użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia. <p>Założenia dotyczące kosztów i użyteczności są na ogół założeniami konserwatywnymi, ponieważ leczenie za pomocą ewolokumabu powoduje, że pacjenci pozostają dłużej w stanie zdrowia po wystąpieniu zdarzenia, unikając (śmiertelnych) zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV). Analogiczne założenia, przyjęte przy poprzedniej ocenie ewolokumabu [6], zostały uznane przez AOTMIT za prawidłowe.</p>
<p>MI 2+ IS 2+ post-MI 2+ post-IS 2+</p>	<p>Stany zdrowia przedstawiające dwa lub więcej kolejnych MI lub IS (2+) nie mogą być łączone w złożone stany, jest to pragmatyczny kompromis, aby utrzymać liczbę stanów na poziomie, który nie zaburzy procesu modelowania.</p>
Stany terminalne (pochłaniające)	
<p>CV death zgon z przyczyn CV</p>	<p>Zgon z powodu dowolnego zdarzenia sercowo-naczyniowego.</p>
<p>non-CV death zgon z przyczyn innych niż CV</p>	<p>Zgon z innych przyczyn.</p>

4.8. Parametry kliniczne modelu

Badanie HAUSER RCT [8] wykazało, że zastosowanie ewolokumabu istotnie statystycznie obniża poziom LDL-C w porównaniu do placebo (Tabela 4). W 24 tygodniu średnia redukcja (metodą najmniejszych kwadratów) w porównaniu do wartości wyjściowych w LDL-C wynosiła 44,5% oraz 6,2% odpowiednio w ramieniu ewolokumabu i placebo dodanych do SoC. Różnica pomiędzy terapiami wyniosła -38,3% (95% CI: -45,5%, -31,1%; $p < 0,001$).

Zmiana bezwzględna (metoda najmniejszych kwadratów) poziomu LDL-C w 24 tygodniu wynosiła -77,5 mg/dl (-2,0 mmol/l) w ramieniu ewolokumabu i -9,0 mg/dl (-0,2 mmol/l) w ramieniu placebo, przy czym różnica pomiędzy terapiami wyniosła -68,6 mg/dl (-1,8 mmol/l; $p < 0,001$). Redukcja w poziomie LDL-C została zaobserwowana już przy pierwszej ocenie (12 tydzień) i została utrzymana w czasie trwania badania.

Tabela 4. Podsumowanie wyników dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dot. LDL-C, badanie HAUSER RCT [8]

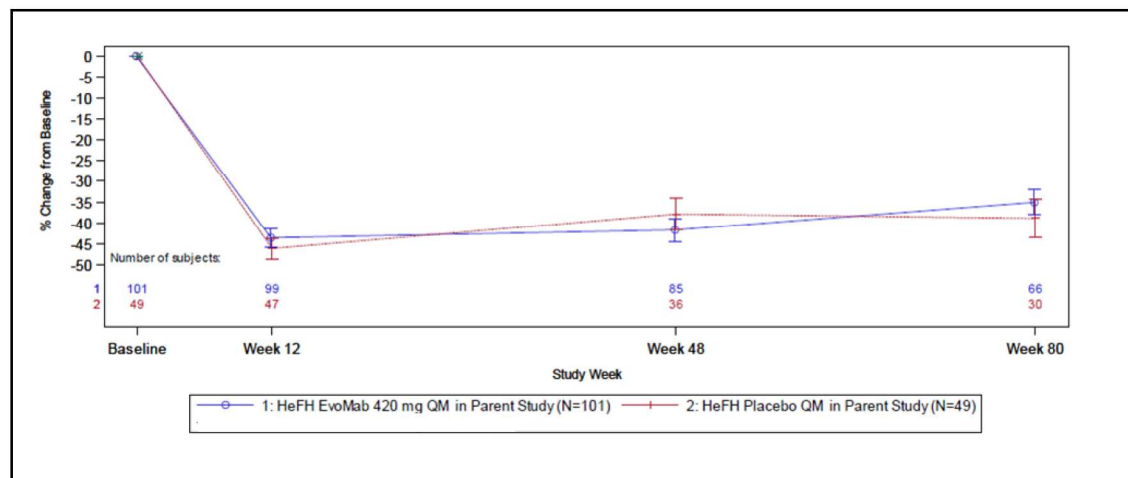
Punkt końcowy	EVO SC 420 mg / miesiąc (N = 104)	PLC SC miesięcznie (N = 53)	Różnica EVO vs PLC
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
Procentowa zmiana LDL-C w 24 tyg., % (95% CI)	-44,5 (-48,8; -40,3)	-6,2 (-12,3; 0,20)	-38,3 (-45,5; -31,1) p < 0,001
Drugorzędowe punkty końcowe			
Średnia procentowa zmiana LDL-C w 22-24 tyg., % (95% CI) ^{a,b}	-48,0 (-51,7; -44,2)	-5,9 (-11,1; -0,6)	-42,1 (-48,3; -35,8) p < 0,001
Bezwzględna zmiana LDL-C w 24 tyg.			
mg/dL (95% CI)	-77,5 (-86,1; -68,9)	-9,0 (-21,1; 3,2)	-68,6 (-83,1; -54,0) p < 0,001^c
mmol/L (95% CI)	-2,0 (-2,2; -1,8)	-0,2 (-0,5; 0,1)	-1,8 (-2,1; -1,4) p < 0,001

EVO – ewolokumab, PL – placebo, SC- wstrzyknięcie podskórne, CL – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Badanie obserwacyjne HAUSER OLE

Wśród 150 pacjentów pediatrycznych z HeFH, którzy przeszli z badania HAUSER RCT, obniżenie poziomu LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej w badaniu macierzystym (w dniu odcięcia danych dla wstępnie określonej analizy okresowej OLE) zostało zaobserwowane przy pierwszej ocenie OLE w 12. tygodniu obserwacji i utrzymywało się przez cały czas trwania badania.

Wykres 1. Procentowa zmiana poziomu LDL-C w stosunku do poziomu wyjściowego w badaniu macierzystym dla każdej zaplanowanej oceny w badaniu HAUSER OLE [10] u pacjentów pediatrycznych (analiza śródokresowa)



Uwaga: Dane z określonej na wstępie (predefiniowanej, określonego z góry, pre-specified) analizy śródokresowej. Określenie wyjściowy, ang. „baseline” odnosi się do danych z początku 24-tygodniowego okresu badania macierzystego RCT. Pionowe słupki reprezentują błędy standardowe wokół średniej.

Całkowita średnia redukcja od wartości wyjściowych LDL-C odnotowanych w badaniu macierzystym wiosła 44,4% (80,8 mg/dl) w 12 tygodniu, 40,6% (74,8 mg/dl) w 48 tygodniu oraz 36,3% (66,9 mg/dl) w 80 tygodniu badania HAUSER OLE. Wyniki były zasadniczo spójne

dla wszystkich włączonych pacjentów niezależnie od tego, czy w badaniu głównym (fazie randomizowanej) pacjenci ci otrzymywali ewolokumab czy placebo. [10]

Tabela 5. Względna i bezwzględna zmiana od wartości wyjściowej LDL-C z badania głównego dla każdego z ocenianych ramion pacjentów pediatrycznych z HeFH w badaniu HAUSER OLE

	EVO SC 420 mg / miesiąc		
	EVO SC w badaniu głównym (N = 101)	PLC SC w badaniu głównym (N = 49)	Ogółem (N = 150)
Zmiana procentowa od wartości wyjściowej LDL-C			
Tydzień 12, % (SE)	n = 99 -43,6 (2,1)	n = 47 -46,1 (2,5)	n = 146 -44,4 (1,7)
Tydzień 48, % (SE)	n = 85 -41,7 (2,7)	n = 36 -37,9 (3,8)	n = 121 -40,6 (2,2)
Tydzień 80, % (SE)	n = 66 -35,1 (3,0)	n = 30 -38,9 (4,6)	n = 96 -36,3 (2,5)
Zmiana bezwzględna od wartości wyjściowej LDL-C			
Tydzień 12	n = 99	n = 47	n = 146
mg/dl (SE)	-80,0 (4,3)	-82,4 (4,9)	-80,8 (3,3)
mmol/l (SE)	-2,1 (0,1)	-2,1 (0,1)	-2,1 (0,1)
Tydzień 48	n = 85	n = 36	n = 121
mg/dl (SE)	-76,2 (5,3)	-71,6 (7,2)	-74,8 (5,3)
mmol/l (SE)	-2,0 (0,14)	-1,9 (0,2)	-1,9 (0,1)
Tydzień 80	n = 66	n = 30	n = 96
mg/dl (SE)	-63,8 (5,4)	-74,0 (9,2)	-66,9 (4,7)
mmol/l (SE)	-1,7 (0,1)	-1,9 (0,2)	-1,7 (0,1)

SE – błąd standardowy (ang. *Standard Error*)

Bezpieczeństwo

Na podstawie analizy danych dotyczących bezpieczeństwa w oparciu o wyniki badania HAUSER RCT [8] oraz badania HAUSER OLE [10] nie zidentyfikowano żadnych niepokojących parametrów dotyczących bezpieczeństwa. W badaniu HAUSER RCT częstość występowania AE związanych z leczeniem była podobna w grupach otrzymujących ewolokumab i placebo, dodanych do SoC. Zarówno w HAUSER RCT, jak i HAUSER OLE, częstość występowania co najmniej ciężkich (stopień ≥ 3) AEs, poważnych AEs oraz AEs prowadzących do przerwania stosowania ewolokumabu była niewielka i nie została uznana przez badaczy za wynikającą z leczenia ewolokumabem. Szczegółowe dane zawarto we właściwych rozdziałach analizy klinicznej [14].

5. Modelowanie

5.1. Główne założenia modelu

Do głównych założeń modelu należy zaliczyć:

- ✓ Analogicznie jak w poprzednich modelach wykorzystywanych w poprzednich procesach refundacyjnych ewolokumabu i ocenionych wówczas pozytywnie przez AOTMiT [6,11], przyjęto, że długość cyklu wynosi 1 rok, a w obliczeniach zastosowano korektę połowy cyklu;
- ✓ Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie porównywanych interwencji nie uwzględniono występowania zdarzeń niepożądanych;
- ✓ W modelu uwzględniono dożywotni horyzont czasowy (ograniczony technicznie do przeżycia wynoszącego maksymalnie 112 lat);
- ✓ Stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych ustalono zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT odpowiednio na poziomie 5% i 3,5%;
- ✓ Skuteczność leczenia (obniżenie stężenia cholesterolu LDL) przyjęto w oparciu o badania kliniczne (patrz rozdz. 4.8); w analizie założono, że osiągnięty efekt terapeutyczny utrzymuje się w czasie, na co wskazują wyniki skuteczności ewolokumabu dodawanego do leczenia statynami w dłuższym horyzoncie czasowym, tj. 48 i 80 tygodni [10];
- ✓ Z uwagi na wiek pacjentów włączonych do modelu przyjęto, że pacjenci nie mają historii zdarzeń CV;
- ✓ Charakterystykę wyjściową (wiek, płeć, poziom LDL-C) zaczerpnięto z publikowanych danych o dzieciach z FH leczonych w Polsce;
- ✓ Przyjęto odsetki przerywania terapii ewolokumabem w oparciu o badania kliniczne (3,8% po pierwszym roku i 2,7% po drugim roku) [8,10], mają one wpływ na koszty terapii, ale nie na skuteczność, ponieważ zmniejszenie procentowe stężenia cholesterolu LDL oszacowane zostało dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT); oznacza to, że przyjęta skuteczność uwzględnia już chorych, którzy przerwali leczenie (założono, że nie zmienia się ona już poza horyzontem badania klinicznego);
- ✓ W ramieniu interwencji po osiągnięciu pełnoletniości pacjenci kontynuują leczenie ewolokumabem w ramach istniejącego programu lekowego B.101 w połączeniu z zoptymalizowanym leczeniem standardowym;
- ✓ W grupie komparatora, chorym po ukończeniu 18 r.ż. do SoC dodane jest leczenie w ramach programu lekowego B.101 (inhibitory PCSK9, inkisiran) z uwagi na fakt, iż

- ci pacjenci byli do tej pory nieskutecznie leczeni i spełniają kryteria kwalifikacji do istniejącego programu;
- ✓ Obserwowana zależność pomiędzy obniżeniem stężenia cholesterolu LDL a redukcją zdarzeń sercowo-naczyniowych w CTTC 2010 [7] została przyjęta zarówno dla terapii statynami, jak i innymi terapiami hipolipemizującymi (w tym inhibitorami konwertazy proproteiny subtilizyny/keksyny typu 9, inhibitory PCSK9). Analogiczne założenie przyjmowano we wszystkich wcześniejszych submisjach dla populacji dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią oraz z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po zawale mięśnia sercowego oceniających opłacalność inhibitorów PCSK9 czy inklisranu [6,11,12,13];
 - ✓ Czas wystąpienia pierwszych zdarzeń sercowo-naczyniowych przyjęto na podstawie Luirink 2019 [15]: założono, że skuteczne leczenie hipolipemizujące rozpoczęte w wieku pediatrycznym powoduje oddalenie w czasie wystąpienia CVD;
 - ✓ Śmiertelność z przyczyn niezwiązanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi przyjęto na podstawie prawdopodobieństw zgonu w populacji ogólnej [16] przy pominięciu ryzyka zgonu związanego z chorobą niedokrwienną serca [17]. Pacjenci narażeni są jednocześnie na ryzyko wystąpienia zgonu z powodu zdarzeń CV (powiązane z poziomem LDL-C);
 - ✓ Użyteczności stanów zdrowia w formie mnożników użyteczności przyjęto w oparciu o metodykę z publikacji Ara 2010 [18] (metoda pomiaru EQ-5D) z uwzględnieniem charakterystycznych dla Polski bazowych wartości użyteczności. Podobne podejście zastosowano w ocenianej w 2021 roku analizie HTA inklisranu [13];
 - ✓ W ramach analizy uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, obejmujące następujące koszty:
 - Koszty leczenia populacji pediatrycznej:
 - Koszt zastosowania ewolokumabu (produkt Repatha®) – w tym koszty leku, diagnostyki oraz wizyt związanych z monitorowaniem i wydaniem leku w ramach nowego, proponowanego programu lekowego;
 - Koszty zoptymalizowanej terapii standardowej: statyny i ezetymib, oraz koszty wizyt ambulatoryjnych i diagnostyki u pacjentów z FH;
 - Koszt leczenia FH po osiągnięciu przez pacjentów pełnoletniości
 - Koszty leczenia w ramach programu lekowego B.101, w tym kosztów inhibitorów PCSK9, diagnostyki oraz wizyt związanych z wykonaniem programu;

- Koszty zoptymalizowanej terapii standardowej (tak jak w populacji pediatrycznej);
- Koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

5.2. Parametry modelu

5.2.1. Charakterystyka wyjściowa populacji uwzględnionej w modelu

Zgodnie z Wytycznymi HTA [4] dane wejściowe powinny odpowiadać warunkom polskim.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Potwierdza to fakt braku publikacji danych pochodzących z tego rejestru, które dotyczyłyby wnioskowanej populacji pacjentów pediatrycznych. Dlatego w celu zidentyfikowania danych wejściowych charakterystycznych dla populacji Polskiej przeprowadzono wyszukiwanie w bazie MEDLINE *via* PubMed (szczegóły w załączniku 13.1.1). Wynikiem tegoż wyszukiwania było odnalezienie 5 badań (6 publikacji) obejmujących dane dla polskiej populacji pediatrycznej, gdzie opisano łącznie 146 chorych pediatrycznych z FH. Nieco ponad połowa, tj. 76 chorych była pacjentami Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (3 badania [21-24]), 57 pacjentów było leczonych w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku, a pozostałych 13 w Uniwersyteckim Dziecięcym Szpitalu Klinicznym w Białymstoku.

Charakterystykę wyjściową przyjęto ostatecznie w oparciu o publikacje, które uwzględniają dzieci w wieku od 10 r.ż. – Rutkowska 2022 [21] oraz Motkowski 2022 [22,23], pominięto natomiast pozostałe publikacje, ponieważ biorą pod uwagę dzieci młodsze niż te, które mogą stosować ewolokumab zgodnie z wnioskowanym programem lekowym. Ponieważ wiek podany w publikacji Rutkowska 2022 [21] jest wiekiem postawienia diagnozy hipercholesterolemii rodzinnej, przyjęto, że od postawienia diagnozy do potencjalnego włączenia do leczenia z zastosowaniem ewolokumabu, upłynie co najmniej 1 rok, w czasie którego chorzy leczeni będą dietą, zmianą stylu życia oraz standardowymi lekami hipolipemizującymi. Określając charakterystykę wyjściową dla modelu, odpowiadającą populacji Polskiej, przyjęto następujące założenia:

- Średni wiek oszacowano jako średnią ważoną liczebnością próby średniego wieku publikacji Rutkowska 2022 [21] powiększonego o 1 oraz średniego wieku z publikacji Motkowski 2022 [22,23];
- Płeć określono jako średnią ważoną liczebnością próby z uwzględnionych badań [21-23];

- Poziom LDL-C oszacowano na podstawie wartości początkowej LDL-C = 231,67 mg/dl z publikacji Rutkowska 2022 [21] oraz jego obniżenia wynikającego z zastosowania leczenia statynami (średnia redukcja 33,83% [25]), oraz wartości LDL-C po leczeniu statynami wg publikacji Motkowski 2022 [22,23];
- Zgodnie z zapisami programu lekowego przyjęto, że leczenie statynami będzie stosowane przez wszystkich pacjentów. Natomiast nie odnaleziono informacji o stosowaniu ezetymibu u pacjentów od 10 r.ż., dlatego dane o jego użyciu przyjęto zgodnie z publikacją HAUSER RCT [8].

Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa populacji pediatrycznej – polskie warunki, analiza podstawowa

Parametr	Dzieci (wiek 10 do <18 r.ż.)	Źródło danych
Wiek (średni, lata)	13,9	[21,22,23]
Kobiety (%)	56,8	[21,22,23]
Średnia LDL-C (mg/dl)	150,5	[21,22,23,25]
Leczenie standardowe (%)		
Statyny	100	Założenie Programu lekowego
Ezetymib	12	HAUSER RCT [8]

Dane demograficzne obejmujące średni wiek i płeć oraz charakterystyczne dla populacji pediatrycznej z FH parametry, takie jak wyjściowy poziom LDL-C oraz użycie leków w ramach zoptymalizowanego leczenia standardowego zaczerpnięte z badania klinicznego HAUSER RCT [8] przyjęto w ramach analizy wrażliwości (Tabela 7).

Tabela 7. Charakterystyka wyjściowa populacji pediatrycznej – badanie HAUSER RCT [8], analiza wrażliwości

Parametr	Dzieci (wiek 10 do <18 r.ż.)
Wiek (średni, lata)	13,7
Kobiety (%)	59,0
Średnia LDL-C (mg/dl)	185,0
Leczenie standardowe (%)	
Statyny	100
Ezetymib	12

5.2.2. Wyjściowa wartość zdarzeń sercowo-naczyniowych

Z uwagi na wiek pacjentów włączonych do modelu przyjęto, że pacjenci nie mają historii zdarzeń CV.

5.2.3. Obniżenie poziomu cholesterolu LDL

Badanie HAUSER RCT osiągnęło pierwszorzędkowy punkt końcowy, wykazując statystycznie istotne zmniejszenie stężenia LDL-C w 24. tygodniu przy zastosowaniu ewolokumabu w porównaniu z placebo (Tabela 4). W tygodniu 24 poziom LDL-C był o 44,5% i 6,2% niższy od wartości wyjściowej odpowiednio w ramieniu ewolokumabu i placebo. W modelu zastosowano różnicę w leczeniu zaobserwowaną w badaniu HAUSER RCT wynoszącą -38,3% (95% CI: -45,5%, -31,1%; $p < 0,001$) dla pacjentów w wieku 10 do <18 lat (Tabela 8). [8]

Natomiast u pacjentów, którzy ukończyli 18 r.ż. uwzględniono skuteczność względną dla ewolokumabu w dawce 140 mg (dodanego do terapii podstawowej) w porównaniu z placebo (dodane do terapii podstawowej) w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby RUTHERFORD-2 (N=331, chorzy z HeFH, 87% leczonych statynami w wysokich dawkach, a 62% ezetymibem) — w 12 tyg. średnie obniżenie stężenia cholesterolu LDL dla EVO (w dawce 140 mg co 2 tyg.) w porównaniu z placebo wyniosło 59% (wynik istotny statystycznie, $p < 0,0001$) (Tabela 8) [26].

Tabela 8. Obniżenie stężenia cholesterolu LDL uwzględnione w modelu

Populacja	Obniżenie stężenia LDL-C (%)	Źródło
Populacja pediatryczna, w wieku 10-<18 r.ż.	-38,3 (-45,5; -31,1) $p < 0,001$	HAUSER RCT [8]
Pacjenci dorośli, w wieku ≥ 18 r.ż.	-59 (-65,1; -53,4) $p < 0,0001$	RUTHERFORD-2 [26]

5.2.4. Czas wystąpienia pierwszych zdarzeń sercowo-naczyniowych

Odłożenie stosownej terapii do wieku dorosłego, szczególnie u dzieci obciążonych ryzykiem, może być przyczyną wystąpienia chorób serca i naczyń już w młodym wieku.

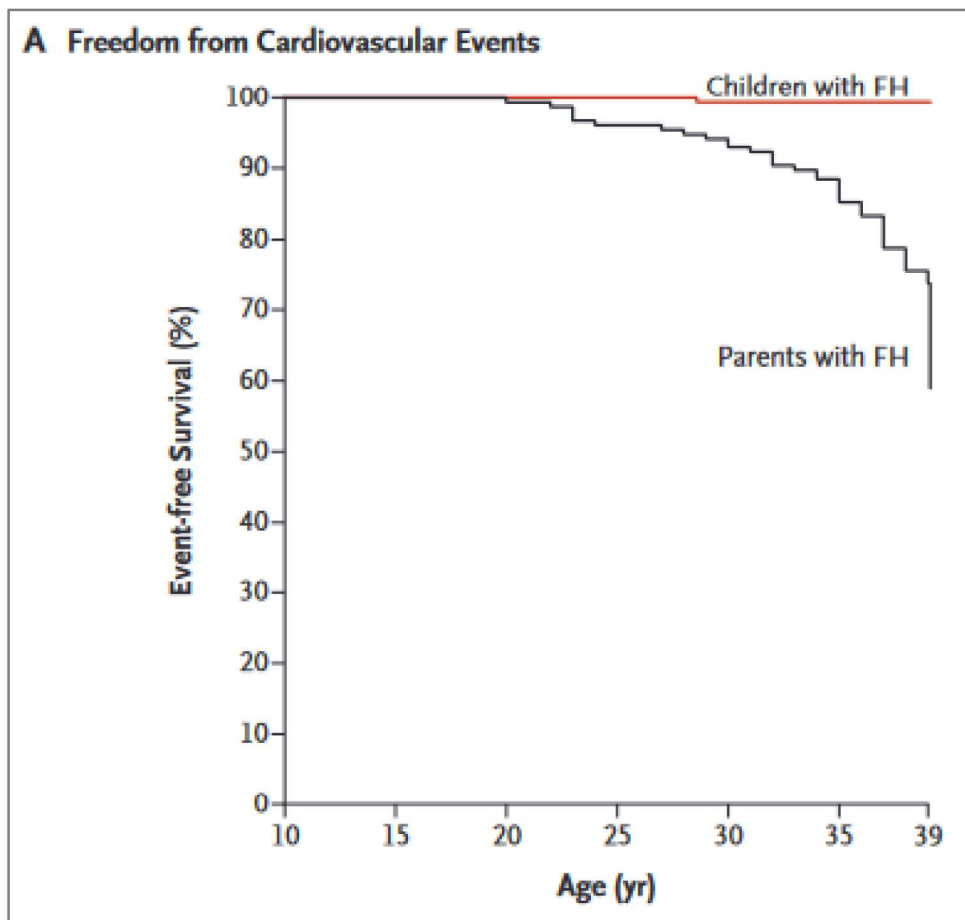
W celu określenia granicznego wieku, po którym mogą pojawić się zdarzenia CV, przyjęto następująco:

- W ramieniu interwencji dla **dzieci skutecznie leczonych** w ramach programu lekowego założono, że ryzyko pojawienia się pierwszego zdarzenia CVD oddalone jest w czasie do 40 r.ż. Zgodnie z wynikami Luirink 2019 [15], skumulowane przeżycie wolne od choroby sercowo-naczyniowej w wieku 39 lat wynosiło 99% (u jednego pacjenta w wieku 28,6 lat wystąpiła dusznica bolesna, jednak chory ten zaprzestał przednio stosowania leczenia hipolipemizującego) - czerwona krzywa, Wykres 2. Wiek 40 lat przyjęto z uwagi na okres obserwacji w badaniu Luirink 2019 [15], dlatego

uznać go można za założenie konserwatywne, ponieważ w rzeczywistości zdarzenia CV mogą pojawić się w jeszcze późniejszym wieku.

- W ramieniu komparatora dla **pacjentów nieskutecznie leczonych w okresie przed ukończeniem 18 r.ż.** przyjęto, że możliwe jest pojawienie się powikłań od 20 r.ż. (czarna linia, Wykres 2). W publikacji Luirink 2019 [15], rodzice chorujący na FH już od 20 r.ż. doświadczali epizodów CVD.

Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią (FH), którzy rozpoczęli terapię statynami w dzieciństwie oraz ich rodziców, dla których statyny były dostępne później [15]



Ponadto, założenie odroczenia w czasie wystąpienia zdarzeń CV potwierdza dobrze udokumentowany fakt [27-30], iż potrzeba czasu, aby korzyść z leczenia hipolipemizującego stała się widoczna, ponieważ redukcja LDL-C musi przełożyć się na redukcję lub stabilizację blaszki miażdżycowej, a w przypadku osiągnięcia wystarczająco niskich wartości LDL-C (<40mg/dl) nawet jej regresję [31], co następnie prowadzi do zmniejszenia ryzyka i opóźnienia występowania zdarzeń CV, co w konsekwencji przekłada się na zmniejszenie liczby zgonów.

5.2.5. Wpływ obniżenia stężenia LDL-C na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych

W badaniach interwencyjnych i epidemiologicznych wykazano, że obniżenie stężenia cholesterolu LDL zmniejsza ryzyko choroby niedokrwiennej serca i zdarzeń sercowo-naczyniowych. Średnio zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o każdy 1 mmol/l (39 mg/dl) obniża roczne ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 20-25% [32-37]. Zależność między obniżaniem stężeniem cholesterolu LDL i redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych stosuje się zarówno do statyn, jak i do innych terapii, w tym również dla ewolokumabu w badaniu FOURIER [37-41,43]. Leczenie mające na celu obniżenie stężenia cholesterolu LDL jest związane z korzystnym wpływem na zdarzenia sercowo-naczyniowe, niezależnie od leczenia stosowanego w celu obniżenia stężenia cholesterolu LDL [42]. W związku z tym, w analizie przyjęto wpływ obniżenia stężenia cholesterolu LDL na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych niezależnie od leczenia w oparciu o metaanalizę badań klinicznych dla statyn (CTTC 2010 [7]) – patrz Tabela 9.

Tabela 9. Względna redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych w wyniku obniżenia stężenia cholesterolu LDL o 1 mmol/l

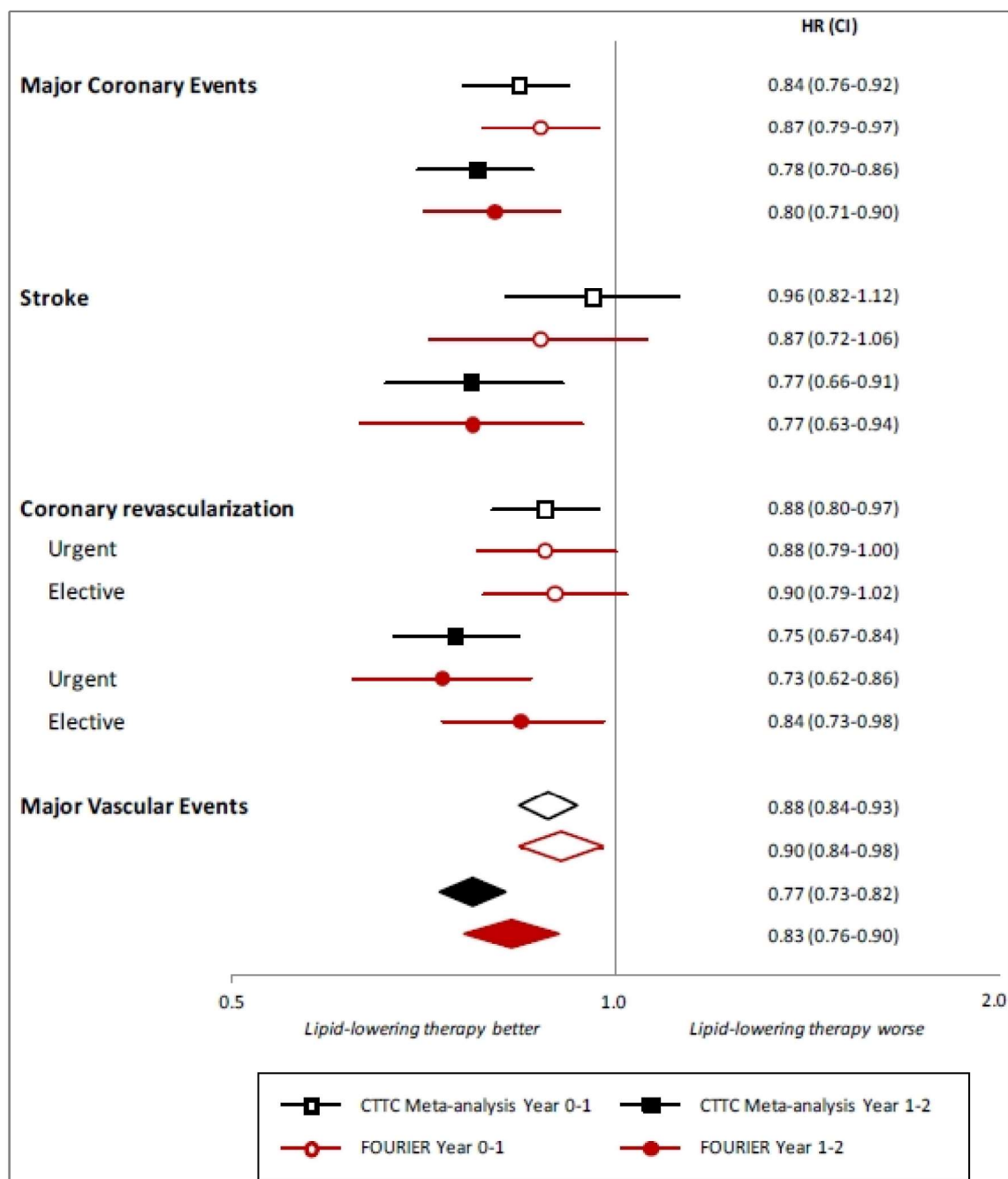
Zdarzenie	Redukcja względna* — analiza podstawowa (95% CI)	Źródło
MI**	0,73 (0,70; 0,77)	CTTC 2010 [7] Wykres 3 on-line (ogółem)
IS	0,77 (0,74; 0,85)	CTTC 2010 [7] główny tekst, str. 1676 (pierwszy IS niezakończony zgonem)
zgon CV	0,86 (0,82; 0,90)	CTTC 2010 [7] Wykres 5 (jakikolwiek zgon z przyczyn naczyniowych)
RV	0,75 (0,72; 0,78)	CTTC 2010 [7], Wykres 5 on-line (ogółem)

*przyjęto takie same wartości dla pierwszego roku wystąpienia zdarzenia oraz dla kolejnych lat; **redukcja względna dla MI niezakończonych zgonem; CI – przedział ufności

Związek między obniżeniem stężenia LDL-C a zmniejszeniem częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazany w metaanalizie CTTC 2010 był stosowany w poprzednich analizach farmakoekonomicznych ocenianych przez AOTMiT dla innowacyjnych terapii hipolipemizujących, w tym produktu Repatha, które zakończyły się pozytywną oceną AOTMiT a następnie refundacją tych produktów w Polsce i jest uważany za złoty standard oceny wpływu obniżenia stężenia cholesterolu LDL na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wynik metaanalizy wszystkich 26 badań dla statyn (N=169 138, mediana obserwacji 4,9 roku) - RR (ryzyko względne, ang. *relative risk*) dla większego zdarzenia naczyniowego (zdefiniowanego jako śmierć w wyniku przewlekłej niewydolności serca, niezakończony zgonem MI, udar, rewaskularyzacja) na 1 mmol/l redukcji LDL-C oszacowano

na 0,78 [95% CI: 0,76; 0,80] wg CTTC 2010 [7]. Jest to zgodne z RR (0,80) na 1 mmol/l redukcji LDL-C oszacowanym w badaniu IMPROVE-IT dla ezetymibu [27], w którym użyto tego samego punktu końcowego. Również leczenie EVO miało bardzo podobny wpływ na ryzyko różnych punktów końcowych CV na 1 mmol/l obniżenia LDL-C, jak pokazano oddzielnie dla roku 0 do 1 i roku 1 do 2 w badaniu FOURIER [43] (patrz Diagram 2).

Diagram 2. Porównanie wyników badania FOURIER i wyników metaanalizy CTTC: HR (CI) na 1 mmol/l redukcji LDL-C.



CI — przedziały ufności (ang. *confidence intervals*); HR — hazard względny (ang. *hazard ratio*). CI 95% dla danych z badania FOURIER oraz 95% i 99% odpowiednio dla większych zdarzeń naczyniowych i indywidualnych zdarzeń z badania CTTC.

Wyniki badania FOURIER są również bardzo spójne z wynikami badania randomizowanego Ference 2016 [44], które pokazało, że warianty genów kodujących PCSK9 i HMGCR (cel statyn) były powiązane z niemal identycznym wpływem na ryzyko zdarzeń CV na jednostkę redukcji LDL-C. Dotyczyło to również zgonów z powodu przewlekłej niewydolności serca. Ponadto ostatnia metaanaliza 49 badań porównujących wpływ statyn i 8 innych niż statyny terapii obniżających stężenie lipidów (w tym inhibitorów PCSK9) wykazała, że obniżenie stężenia LDL-C wiązało się ze stałą proporcjonalną redukcją zdarzeń CV [45]. Według Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) "wyniki tych badań silnie sugerują, że inhibitory PCSK9 i statyny mają biologicznie równoważny wpływ na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych na jednostkę zmiany w LDL-C" [46].

CTTC 2010 vs CTTC 2012/2015

W związku z tym, że wyniki z badania CTTC 2010 są zgodne z wynikami z badania FOURIER dla EVO (patrz Diagram 2) i jednocześnie obejmują dużo większą analizowaną populację, dane wejściowe do modelu oparte na wynikach badania CTTC 2010 zostały użyte w ramach analizy podstawowej.

Badania CTTC 2010 [7], CTTC 2012 [47] i CTTC 2015 [48] skupiają się na różnych problemach. CTTC 2010 dotyczy bezpieczeństwa i skuteczności bardziej intensywnego obniżania stężenia LDL-C za pomocą terapii statynami, podczas gdy CTTC 2012 dotyczy wpływu statyn na ludzi o niskim ryzyku zdarzeń naczyniowych. Co więcej, CTTC 2010 dostarczyło wyniki według typu zdarzenia CV i roku, które mają kluczowe znaczenie dla zwiększenia wiarygodności wyników modelu. Badanie CTTC 2015 dotyczyło wpływu terapii statynami w podziale na płeć.

Zaktualizowana analiza CTTC 2012 i 2015 obejmuje jedno dodatkowe badanie, którego nie uwzględniono w analizie CTTC 2010. Badanie to (Kjekshus 2007 [49]) dotyczy oceny leczenia statynami vs leczenie kontrolne u pacjentów z niewydolnością serca. Ponieważ niniejsze badanie koncentruje się na niewydolności serca, która nie jest stanem zdrowia w niniejszym modelu, a większość pacjentów uwzględnionych w tym badaniu nie spełnia kryteriów włączenia do badania FOURIER, badanie to nie dodaje informacji istotnych dla naszej analizy. Biorąc pod uwagę, że badania CTTC 2012 i 2015 obejmują jedno dodatkowe badanie w porównaniu z badaniami zawartymi w CTTC 2010, wyniki redukcji ryzyka większych zdarzeń naczyniowych na 1 mmol/l redukcji LDL-C są bardzo zbliżone. CTTC 2010 wykazuje redukcję o 22% na mmol/L, podczas gdy CTTC 2012 i 2015 wykazują redukcję o 21%.

W związku z powyższymi wartościami względnej redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych w analizie podstawowej przyjęto, tak jak w poprzednich analizach farmakoekonomicznych, w oparciu o CTTC 2010. Wykorzystanie danych z CTTC 2010 jest zgodne z założeniami analizy

ekonomicznej dla ewolokumabu złożonej do AOTMiT w 2015 [12] oraz w 2019 [50], które zostały pozytywnie zweryfikowane przez analityków Agencji.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano badania FOURIER w oparciu o kluczowy drugorzędowy punkt końcowy (ang. *key secondary endpoint*) oraz indywidualne punkty końcowe (ang. *individual endpoints*).

Tabela 10. Względna redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych w wyniku obniżenia stężenia cholesterolu LDL o 1 mmol/l – analiza wrażliwości [43]

Zdarzenie	Redukcja względna (RR)	
	1 rok	Kolejne lata
Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy (KSE)		
MI, IS, Zgon CV	0,8814	0,8119
Indywidualne punkty końcowe (IEs)		
MI	0,8430	0,7237
IS	0,8040	0,8118
Zgon CV	1,0000	0,9045

Dla tych modeli przyjęto RR dla rewaskularyzacji na poziomie 1.

5.2.6. Ryzyko zgonu

Zgony z przyczyn innych niż ASCVD

Śmiertelność z przyczyn niezwiązanych z zdarzeniami sercowo-naczyniowymi przyjęto na podstawie prawdopodobieństw zgonu w populacji ogólnej [16] przy pominięciu ryzyka zgonów związanych z chorobą niedokrwienną serca [17] (zakładając brak wpływu chorób współistniejących).

Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn niezwiązanych z CV oszacowano wg następującego wzoru:

$$P_{zgon_{bez_{ASCVD}}}(t) = P_{zgon_{ogółem}}(t) \times \left(1 - \frac{P_{zgon_{ogółem}}(T)}{P_{zgon_{ASCVD}}(T)} \right), t \in T$$

Gdzie:

t – aktualny wiek w modelu, T – grupa wiekowa, do której należy t , np. $t = 17$ lat, $T = 15$ do 19 lat

$P_{zgon_{bez_{ASCVD}}}$ – prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn innych niż ASCVD,

$P_{zgon_{ogółem}}$ – prawdopodobieństwo zgonu ogółem w populacji polskiej, w zadanym wieku (rozdz. 13.2.1) lub w grupie wiekowej (rozdz. 13.2.2),

$P_{zgon_{ASCVD}}$ – prawdopodobieństwo zgonu z powodu ASCVD w danej grupie wiekowej (rozd. 13.2.2).

Zgony z przyczyn ASCVD

Pacjenci narażeni są jednocześnie na ryzyko wystąpienia zarówno zgonu z powodu zdarzeń CV, jak i zgonu z przyczyn innych niż CV. Ponieważ ryzyka te pochodzą z różnych, a zatem niepowiązanych źródeł danych, możliwe jest, że suma wszystkich ryzyk może być większa niż jeden. W skrajnych okolicznościach może to prowadzić do ujemnych prawdopodobieństw przejścia w modelu przejścia stanów i jako takie dawać niedokładne wyniki. Aby tego uniknąć, w modelu wprowadzono korektę ryzyka konkurencyjnego, dzięki czemu w każdym cyklu modelu najpierw uwzględnia się zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą niedokrwienną serca, a następnie stosuje się prawdopodobieństwa przejścia specyficznego dla zdarzenia CV, w zależności od tego, czy pacjenci nadal żyją. [51]

5.2.7. Przerwanie leczenia

Dane o przerwaniu leczenia ewolokumabem w dwóch pierwszych latach terapii w populacji pediatrycznej zaczerpnięto z badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa EVO. Czas obserwacji w badaniach HAUSER RCT [8] oraz HAUSER OLE [10] wynosił odpowiednio 24 tygodnie i 80 tygodni. Z uwagi na powyższe, przerwanie w pierwszym roku terapii ewolokumabem w ramach nowego programu lekowego ustalono w oparciu o wyniki badania HAUSER RCT, natomiast dla drugiego roku przyjęto wyniki badania obserwacyjnego HAUSER OLE. Natomiast od trzeciego roku horyzontu czasowego przyjęto, że wszyscy pacjenci będą kontynuować leczenie w ramach programu lekowego. Podejście takie jest zgodne z założeniami wcześniejszej analizy dla ewolokumabu [70] i zaakceptowane przez AOTMiT.

Konserwatywnie uwzględniono wszystkich pacjentów przerywających terapię ww. badaniach niezależnie od powodu braku kontynuacji. Jednak należy zaznaczyć, że obserwowane w badaniach klinicznych przyczyny przerwania terapii EVO nie były spowodowane działaniami niepożądanymi [14].

Tabela 11. Przerwanie leczenia ewolokumabem w populacji pediatrycznej

Przerwanie leczenia EVO z jakiegokolwiek przyczyny				
Rok leczenia	Liczba osób w badaniu, N	Liczba osób przerywających leczenie, n	Odsetek przerwani (%)	Źródło
1. rok	104	4	3,8%	HAUSER RCT [8]
2. rok	150	4	2,7%	HAUSER OLE [10]

5.2.8. Użyteczności w populacji ogólnej

Wyjściowe wartości użyteczności, tj. w stanie bez ASCVD oparto o dane specyficzne dla Polski (publikacja Golicki 2021 [52]) zróżnicowane ze względu na płeć i wiek. Z uwagi na fakt, iż dla Polski nie są dostępne wartości użyteczności dla pediatrycznej populacji ogólnej, w modelu przyjęto dla osób <18 r.ż. wartości jak dla najmłodszej badanej grupy wiekowej (18-24 lata). Przyjęto, że w tej grupie chorych (<18 r.ż.) nie dochodzi do zdarzeń CV, dlatego niezależnie od przyjętych wartości użyteczności nie będzie to parametr różnicujący. Wartości przyjęte w analizie zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 12. Wyjściowe wartości użyteczności w modelu, Golicki 2021 [52]

Grupa wiekowa (lata)	Wartość użyteczności	
	Kobiety	Mężczyźni
10-17*	0,981	0,985
18-24	0,981	0,985
25-34	0,973	0,978
35-44	0,966	0,969
45-54	0,924	0,947
55-64	0,908	0,890
65-74	0,845	0,880
75+	0,749	0,780

*przyjęto użyteczności takie jak dla grupy wiekowej 18-24 lata

5.2.9. Użyteczności stanów zdrowia

Proces wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia chorych z FH opisano szczegółowo w rozdziale 13.1.2. W niniejszym rozdziale przedstawiono opis sposobu oszacowania użyteczności. Podobny sposób kalkulacji przedstawiono w ocenianym w 2022 roku przez AOTMiT raporcie dla inkisiranu i nie wzbudził on zastrzeżeń analityków AOTMiT [13].

Wartości użyteczności stanu zdrowia (ang. *health state utilities values*, HSUV) obliczono na podstawie danych z badania *Health Survey* dla Anglii z lat 2003 i 2006 (publikacja Ara 2010 [18]), które zawierało pytania o historię występowania zdarzeń CV i w którym losowo wybrana próba osób wypełniła kwestionariusz EQ-5D. Co ważne, badanie to opisało równania regresji dostosowane do wieku i pozwoliło na oszacowanie najbardziej wszechstronnego źródła mnożników użyteczności stanu zdrowia dla modelu ekonomicznego. Podejście to jest również zgodne z dokumentem wsparcia technicznego NICE DSU nr 12: *The Use Of Health State Utility Values In Decision Models* [53], w którym stwierdza się, że w przypadku gdy wartości HSUV z kohort z złożonymi stanami zdrowotnymi nie są dostępne, bazując na aktualnych dowodach naukowych, należy zastosować metodę mnożnikową w celu połączenia danych pochodzących z podgrup z pojedynczymi warunkami zdrowotnymi jak również mnożnik

zastosowany do połączenia tych danych powinien być oszacowany przy użyciu danych skorygowanych co najmniej o wiek, aby zwiększyć dokładność oszacowań.

Zgodnie z metodą opisaną w analizie ekonomicznej dla inklisiranu [13] przeliczono mnożniki użyteczności w oparciu o użyteczności dla populacji ogólnej w Polsce zależnej od wieku. Zgodnie z tym podejściem do uzyskania mnożników użyteczności wykorzystanych w modelu zastosowano średnią wartość użyteczności dla zadanych przedziałów wiekowych (Tabela 12) w populacji ogólnej, zakładając 50% kobiet oraz średnie wyniki EQ-5D z publikacji Ara 2010 [18].

Ze względu na niewielką liczbę pacjentów w grupie "Zawał serca <12 miesięcy, historia tylko zawału serca", "Dławica piersiowa <12 miesięcy, historia tylko dławicy piersiowej" została użyta jako przybliżenie dla pacjentów z MI. Dla pacjentów z innymi ASCVD (other ASCVD) jako przybliżenie wykorzystano grupę "brak zdarzenia <12 miesięcy, historia tylko dławicy piersiowej". Ponadto ostateczne wartości zostały dostosowane, tak aby ostre zdarzenia nie miały wyższej użyteczności niż zdarzenia długoterminowe, np. do stanu post-MI powinna przypisana być wyższa użyteczność niż dla stanu MI.

Tabela 13. Mnożniki użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa

Stan Markova	Wartość użyteczności	Źródło
Wartość wyjściowa użyteczności		
No ASCVD	Zależna od wieku	Golicki 2021
Mnożniki użyteczności		
No ASCVD	1	Założenie
MI	0,713	Opracowano na podstawie Ara 2010, Golicki 2021
IS	0,726	
Post-MI	0,860	
Post-IS	0,774	
oASCVD	0,899	
Post-IS+Post-MI	0,624	
oASCVD+Post-MI	0,723	
oASCVD+Post-IS	0,691	
oASCVD+Post-IS+Post-MI	0,624	
MI+Post-IS	0,552	
IS+Post-MI	0,624	
MI+oASCVD	0,641	
IS+oASCVD	0,652	
MI 2+	0,613	
Post-MI 2+	0,740	

IS 2+	0,562
Post-IS 2+	0,600
MI+Post-IS+oASCVD	0,493
Post-MI+IS+oASCVD	0,525

W ramach analizy wrażliwości testowano mnożniki użyteczności obliczone przy uwzględnieniu równania użyteczności populacji ogólnej w publikacji Ara 2010 (obliczony za pomocą równania modelu 1) [18], zakładając 50% kobiet i wykorzystując średnie wyniki EQ-5D, a także wyjściowy wynik użyteczności.

Tabela 14. Mnożniki użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości

Stan Markova	Wartość użyteczności	Źródło
Wartość wyjściowa użyteczności		
No ASCVD	Zależna od wieku	Golicki 2021
Mnożniki użyteczności		
No ASCVD	1	Założenie
MI	0,7819	Ara 2010, bezpośrednio
IS	0,7916	
Post-MI	0,9230	
Post-IS	0,8392	
oASCVD	0,9806	
Post-IS+Post-MI	0,6879	
oASCVD+Post-MI	0,7905	
oASCVD+Post-IS	0,7649	
oASCVD+Post-IS+Post-MI	0,6879	
MI+Post-IS	0,6562	
IS+Post-MI	0,6879	
MI+oASCVD	0,7667	
IS+oASCVD	0,7649	
MI 2+	0,7217	
Post-MI 2+	0,8519	
IS 2+	0,6643	
Post-IS 2+	0,7043	
MI+Post-IS+oASCVD	0,5981	
Post-MI+IS+oASCVD	0,6258	

W ramach analizy wrażliwości testowano ponadto wyniki badania Matza 2015 [54], dotyczącego użyteczności w oparciu o próbę z populacji ogólnej w Wielkiej Brytanii. W badaniu oceniono stany zdrowotne u 200 osób (55% kobiet, średni wiek 46,6 roku) przy użyciu metody handlowania czasem (ang. *time-trade-off*, TTO). Opisy stanów zdrowotnych oparto na

przeanalizowaniu literatury i opiniach ekspertów klinicznych, i dopracowano na podstawie badania pilotażowego wśród 22 ankietowanych.

W przedmiotowym badaniu opisano 6 stanów zdrowotnych dla następujących ostrych i przewlekłych zdarzeń sercowo-naczyniowych – udaru, ostrego zespołu wieńcowego (ang. *acute coronary syndrome*, ACS) i niewydolności serca:

- Trzy ostre stany zdrowia dotyczą roku, w którym nastąpiło zdarzenie sercowo-naczyniowe. W przypadku ostrego udaru i ACS uwzględniono: zdarzenie, pobyt w szpitalu, pierwsze 6 miesięcy po wystąpieniu zdarzenia oraz 7 do 12 miesięcy po wystąpieniu zdarzenia. Dla ostrej niewydolności serca wyszczególniono: wcześniejsze zdarzenie przed rokiem wystąpienia ACS, aktualny stan zdrowia i zdarzenie w bieżącym roku.
- Trzy przewlekłe stany zdrowia użyto do opisu aktualnego stanu zdrowia osób, które wcześniej doświadczyły zdarzenia sercowo-naczyniowego: przewlekły udar, ACS, i niewydolność serca, obejmują one wcześniejsze zdarzenie i aktualny stan zdrowia.

1-letnia metoda TTO została użyta do oszacowania ostrych stanów zdrowia, a 10-letnia metoda TTO – do przewlekłych. Pierwotne wyniki stanowiły wartości użyteczności oszacowane tymi metodami – wykorzystano przy tym standardową skalę użyteczności, gdzie 1 odpowiada pełnemu zdrowiu, a 0 reprezentuje zgon.

Wartości użyteczności przyjęte w modelu w oparciu o wyniki badania Matza 2015 [54] zebrano w poniższej tabeli. Dla stanu przyjęto użyteczność jak dla ACS, a dla stanu inne ASCVD przyjęto użyteczność jak dla MI w kolejnych latach. W przypadku zdarzeń zakończonych zgonem użyteczność wynosi 0. Użyteczność zdarzenia nawracającego (złożony stan zdrowia) jest określona jako wartość najmniejsza z wchodzących w jej skład poszczególnych stanów zdrowotnych.

Tabela 15. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu w ramach analizy wrażliwości

Stan Markova	Wartość użyteczności	Źródło
Wartość wyjściowa użyteczności		
No ASCVD	Zależna od wieku	Golicki 2021 [52]
Wartości użyteczności		
MI	0,672	Matza 2015 (jak dla ACS)
IS	0,327	Matza 2015, bezpośrednio
Post-MI	0,824	Matza 2015 (jak dla ACS)
Post-IS	0,524	Matza 2015, bezpośrednio
oASCVD	0,824	Matza 2015, założenie (jak post-MI)

Stan Markova	Wartość użyteczności	Źródło
Post-IS+Post-MI	0,524	Opracowano na podstawie Matza 2015
oASCVD+Post-MI	0,824	
oASCVD+Post-IS	0,524	
oASCVD+Post-IS+Post-MI	0,524	
MI+Post-IS	0,672	
IS+Post-MI	0,327	
MI+oASCVD	0,672	
IS+oASCVD	0,327	
MI 2+	0,672	
Post-MI 2+	0,824	
IS 2+	0,327	
Post-IS 2+	0,524	
MI+Post-IS+oASCVD	0,672	
Post-MI+IS+oASCVD	0,327	

Dla stanów złożonych przyjęto konserwatywnie wartość najmniejszą spośród składowych

Łączna wartość QALY obliczana jest poprzez zastosowanie użyteczności specyficznych dla konkretnych stanów zdrowia do prawdopodobieństwa przebywania w każdym stanie w modelowanym horyzoncie analizy.

6. Koszty

W ramach analizy uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, obejmujące następujące koszty:

- Koszty leczenia populacji pediatrycznej:
 - Koszt zastosowania ewolokumabu (produkt Repatha®) – w tym koszty leku, diagnostyki oraz wizyt związanych z monitorowaniem i wydaniem leku w ramach nowego, proponowanego programu lekowego,
 - Koszty zoptymalizowanej terapii standardowej: statyny i ezetymib, oraz koszty wizyt ambulatoryjnych i diagnostyki u pacjentów z FH,
- Koszt leczenia FH po osiągnięciu przez pacjentów pełnoletniości
 - Koszty leczenia w ramach programu lekowego B.101, w tym kosztów inhibitorów PCSK9, diagnostyki oraz wizyt związanych z wykonaniem programu,
 - Koszty zoptymalizowanej terapii standardowej (tak jak u populacji pediatrycznej),
- Koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Koszty podane są w polskich złotych (zł) i aktualne na czas składania wniosku refundacyjnego (na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2023 r. [2]).

W obliczeniach przyjęto, że rok ma 365 dni. W dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone (koszty leków do dwóch miejsc po przecinku, natomiast pozostałe koszty zaokrąglone do liczb całkowitych), natomiast do obliczeń przyjęto wartości bez zaokrągleń.

6.1. Koszt zastosowania ewolokumabu

Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu Repatha opisano szczegółowo w rozdz. 3.2. [REDACTED]

Dawkowanie ewolokumabu w populacji dzieci przyjęto, zgodnie z proponowanym programem lekowym, na poziomie 140 mg co 2 tygodnie. Przy założeniu pełnego stosowania się do zaleceń lekarza i przestrzegania schematu dawkowania (poziom *compliance* = 100%) roczny

maksymalny koszt NFZ finansowania terapii ewolokumabem jednego pacjenta wynosił będzie

Tabela 16. Roczny koszt ewolokumabu, populacja pediatryczna – bez uwzględnienia RSS

Parametr	Dawka jednostkowa	Koszt NFZ za dawkę jednostkową* (zł)	Liczba dawek / rok	Roczny koszt NFZ (zł)	Źródło
Ewolokumab	140 mg				[2, 55]

*cena hurtowa brutto w przeliczeniu na 1 PEN = 1 dawka

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, pacjenci po ukończeniu 18 r.ż. automatycznie kontynuują leczenie ewolokumabem w ramach programu B.101, bez konieczności spełnienia jego kryteriów kwalifikacji. U pacjentów dorosłych dawkowanie oraz schemat podania EVO są takie same jak u pacjentów pediatrycznych. Dlatego niezależnie od wieku osoby leczonej w modelu w wariancie bez RSS przyjęto roczny koszt terapii EVO na poziomie (Tabela 16).

6.2. Koszt pozostałych leków hipolipemizujących

6.2.1. Zoptymalizowane leczenie standardowe

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych zoptymalizowane leczenie standardowe powinno przebiegać zgodnie z zaleceniami wskazanymi w Wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT [9] w populacji dzieci. Jak wskazują przedmiotowe wytyczne maksymalnymi dawkami statyn rekomendowanymi u dzieci są 40 mg atorwastatynu i simwastatyny oraz 20 mg rosuwastatyny. Natomiast w przypadku ezetymibu jest to tak jak u dorosłych 10 mg. Udział w sprzedaży maksymalnych dawek leków oszacowano w oparciu o najbardziej aktualne dane sprzedażowe publikowane przez NFZ za I połowę 2022 r. (liczba

refundowanych opakowań oraz koszt refundacji NFZ). Szczegóły oszacowań zamieszczono w załączniku (rozdz. 13.3). Średni koszt dziennej dawki statyn oszacowano na 0,4927 zł (Tabela 18), natomiast koszt ezetymibu to 0,387 zł (Tabela 19).

Tabela 18. Średni koszt statyn za dzienną dawkę

Nazwa substancji czynnej	Dawka maksymalna* (mg)	Średni koszt NFZ za dawkę maksymalną (zł)	Liczba sprzedanych dawek maks.	Udział w liczbie sprzedanych dawek maks.	Średnia koszt NFZ za dawkę maksymalną statyn (zł)	Źródło
Simwastatyna	40	0,539	27 933 475	7%	0,4927	Tabela 51
Atorwastatyna	40	0,568	166 521 225	40%		Tabela 52
Rosuwastatyna	20	0,432	225 223 876	54%		Tabela 53

maks. – maksymalnych, *dawki maksymalne w populacji pediatrycznej zgodnie z Wytycznymi PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT [9]

Tabela 19. Średni koszt ezetymibu

Nazwa substancji czynnej	Dawka maksymalna* (mg)	Średni koszt NFZ za dawkę maksymalną (zł)	Źródło
Ezetymib	10	0,387	Tabela 54

maks. – maksymalnych, *dawki maksymalne w populacji pediatrycznej zgodnie z Wytycznymi PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT [9]

Koszt roczny stosowania leczenia standardowego obliczono na 179,84 zł dla statyn oraz 141,26 zł dla maksymalnych dawek ezetymibu, zakładając pełne stosowanie się do zleceń lekarza (*compliance* = 100%).

Tabela 20. Roczny koszt leczenia standardowego

Parametr	Średnia koszt NFZ za dawkę maksymalną (zł)	Liczba dawek/ rok	Koszt roczny (zł)	Źródło
Statyny	0,4927	365	179,84	Tabela 18
Ezetymib	0,387	365	141,26	Tabela 19

Należy tu jednak zaznaczyć, że koszt zoptymalizowanego leczenia standardowego ponoszony jest zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora, dlatego nie stanowi on kosztu różniącego.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono maksymalny i minimalny koszt dziennej dawki rozpatrywanych substancji czynnych w zakresie statyn (zobacz Tabela 18). Minimalny koszt oszacowano dla rosuwastatyny – tj. 0,43 zł za dzienną dawkę, natomiast największy koszt – równy jest 0,57 zł (atorwastatyna).

Tabela 21. Roczny koszt statyn – analiza wrażliwości

Parametr	Średnia koszt NFZ za dawkę maksymalną (zł)	Liczba dawek/ rok	Koszt roczny (zł)	Źródło
Minimalny koszt: Rosuwastatyna	0,432	365	157,59	Tabela 18
Maksymalny koszt: Atorwastatyna	0,568	365	207,18	

6.2.2. Terapia inhibitorami PCSK9 i inklisiranem w ramach programu lekowego B.101 u pacjentów dorosłych

W Polsce u osób dorosłych z FH finansowane jest leczeniem inhibitorami PCSK9 i inklisiranem, w ramach programu lekowego B.101. Aktualnie refundowane są 3 substancje czynne:

- Alirokumab, produkt Praluent – refundowany od listopada 2018 r.
- Ewolokumab, produkt Repatha – refundowany od listopada 2019 r.
- Inklisiran, produkt Leqvio – refundowany od listopada 2022 r.

Uśredniony koszt inhibitorów PCSK9 oszacowano biorąc pod uwagę udział poszczególnych produktów w oparciu o liczbę zrefundowanych opakowań leków w pierwszej połowie 2022 r. Ponieważ lek Leqvio jest refundowany dopiero od listopada 2022 r. nie jest jeszcze dostępna informacja o liczbie zrefundowanych opakowań. Dlatego też założono, że na tak początkowym etapie refundacji liczba opakowań będzie równa 0. Liczbę zrefundowanych opakowań leków zaczerpnięto z danych udostępnionych przez NFZ [56].

Koszt leczenia hipercholesterolemii rodzinnej w ramach programu B.101 różni się w zależności o wariantu niniejszej analizy (z lub bez RSS).

Tabela 24. Ceny inhibitorów PCSK9 i inklisiranu – Obwieszczenie MZ – wariant bez RSS [2]

Parametr	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (zł)	Cena hurtowa brutto / Wysokość limitu finansowania (zł)	Odpłatność pacjenta
Praluent, 150 mg	1181.0, Alirocumab	1 778,11	1 867,02	0,00
Praluent, 300 mg	1181.0, Alirocumab	1 778,11	1 867,02	0,00
Repatha, 140 mg	1198.0, Ewolokumab	1 700,14	1 785,15	0,00
Leqvio, 284 mg	1261.0, Inklisiran	10 798,92	11 338,87	0,00

Roczny uśredniony koszt leczenia inhibitorami PCSK9 i inklisiranem dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną przy uwzględnieniu

6.3. Koszt realizacji programu lekowego

Koszty programu lekowego oprócz kosztów leków, obejmują koszty świadczeń związanych z wykonaniem programu (np. hospitalizacje, przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym) oraz badania diagnostyczne wskazane w opisie programu lekowego wykonywane przy kwalifikacji, jak i monitorowaniu skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia.

Zarządzeniem Prezesa NFZ nr

16/2022/DGL [58] świadczenia wykonywane w trybie ambulatoryjnym są to świadczenia gwarantowane udzielane podczas wizyty ambulatoryjnej, w ramach której u świadczeniobiorcy wykonywane jest badanie lekarskie i udzielane lub zlecane są niezbędne świadczenia (diagnostyczne, terapeutyczne) lub podawane/wydawane leki. Koszty badań diagnostycznych realizowanych w danym programie lekowym są rozliczane przez świadczeniodawcę ryczałtem określonym dla każdego programu lekowego w katalogu ryczałtów [59].

Badania diagnostyczne w projekcie programu lekowego dla dzieci nie różnią się od badań w programie B.101, dlatego przyjęto poziom ryczałtu za diagnostykę na poziomie ryczałtu dla osób dorosłych z hipercholesterolemią rodzinną.

Poniższa tabela zestawia koszty jednostkowe świadczeń, w ramach których rozliczane będą wizyty ambulatoryjne i diagnostyka w programie lekowym. Średnią cenę za punkt zaczerpnięto z „Informatora o zawartych umowach” dla produktu *program lekowy - leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi* [60]. Uwzględniono przy tym dane z okresu lipiec-grudzień 2022, w związku ze wzrostem średnich cen za punkt w drugiej połowie roku.

Tabela 26. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z realizacją programu lekowego

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena za punkt* (zł)	Koszt jednostkowy (zł)	Źródło
5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,35	146,02	Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [59]
5.08.08.0000124 Diagnostyka w programie leczenia inhibitorami PCSK-9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi	100,00	1,35	135,00	Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [59]

* Informator o umowach NFZ, okres lipiec-grudzień 2022 r.

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

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

Produkt Repatha podawany we wstrzyknięciach podskórnych jest przeznaczony do samodzielnego wstrzykiwania przez pacjenta lub jego opiekuna po odpowiednim

przeszkoleniu, w jaki sposób prawidłowo przygotować i wykonać wstrzyknięcie leku. Przeszkolenie i pierwsze podanie leku odbywają się na pierwszej wizycie związanej z wykonaniem programu lekowego. [REDACTED]

Poniższa tabela zestawia koszty obsługi proponowanego programu lekowego w podziale na pierwszy rok refundacji oraz kolejne lata.

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

Koszty powyższe zastosowano zarówno w ramieniu interwencji (populacja pediatryczna FH) oraz w grupie komparatora, gdy pacjenci po ukończeniu 18 r.ż. rozpoczynają leczenie w ramach programu lekowego B.101.

6.4. Koszty monitorowania leczenia standardowego

Kluczową rolę w rozwoju miażdżycy i związanych z nią chorób przypisuje się zaburzeniom metabolizmu LDL, a stężenie LDL-C jest podstawowym badaniem służącym do rozpoznawania hipercholesterolemii oraz monitorowania leczenia hipolipemizującego [9].

Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej, w ramach której wykonywane jest badanie LDL-C, aktualnie w Polsce wynosi średnio 70,40 zł.

Tabela 29. Koszty jednostkowe W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu

Kod i nazwa świadczenia*	Badania laboratoryjne*	Wartość punktowa*	Cena za punkt** (zł)	Koszt jednostkowy (zł)	Źródło
5.30.00.0000011 W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	K03 Cholesterol LDL	44	1,6	70,40	Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 129/2022/DSOZ [62]

*Załącznik: Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych, **Załącznik: Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych, ***Informator o umowach NFZ, okres lipiec-grudzień 2022 r.

Przyjęto, że na każdej wizycie pacjent ma wykonywane badania stężenia cholesterolu LDL. Ma to uzasadnienie, ponieważ populację docelową stanowią pacjenci nieskutecznie leczeni hipolipemizująco, którzy nie uzyskali celu terapeutycznego.

Tabela 30. Koszty roczne monitorowania SoC

Kod i nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy (zł)	Liczba świadczeń/rok	Koszt roczny (zł)	Źródło
5.30.00.0000011 W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	70,40	1	70,40	+

Założono, że pacjenci z grupy komparatora zaczynający leczenie w ramach programu lekowego B.101 monitorowani będą w ramach tegoż programu i nie będą im dłużej naliczane koszty monitorowania SoC. Jest to założenie konserwatywne, nie dublujące kosztów badania LDL-C.

6.5. Koszty leczenia zdarzeń ASCVD

Koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych wynikających ze zmian miażdżycowych wywołanych chorobą pierwotną jaką jest hipercholesterolemia rodzinna wyszukiwano na stronie internetowej AOTMiT. Uznano, że dla warunków polskich będzie to najlepsze źródło danych zweryfikowane pozytywnie już przez analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych. Ponadto, Agencja oceniała już 3 produkty lecznicze, które obecnie są refundowane w programie lekowym B.101, obejmującym leczenie FH u osób dorosłych. W wyniku przeszukania bazy Zleceń MZ [63] odnaleziono 3 analizy [50,13,64], w których przedstawiono koszty leczenia zdarzeń CV, przy czym dwie z nich odnosiły się do tego samego źródła [50,64].

Tabela 31. Koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych

Rodzaj kosztu	Produkt Leqvio, analiza ekonomiczna, rok 2021 [13]	Produkt Repatha*, analiza ekonomiczna, rok 2018 [50]
MI koszt leczenia zdarzenia	12 344	10 897,12
MI koszt leczenia 1. roku	5 533	3 617,72
MI koszt leczenia kolejnych lat	5 111	3 541,79
IS koszt leczenia zdarzenia	7 872	7 400,26
IS koszt leczenia 1. roku	29 826	8 902,31
IS koszt leczenia kolejnych lat	11 682	432,38
Koszt zdarzeń CV zakończonych zgonem	8 907	4 026,49

MI – zawał mięśnia sercowego, IS – udar mózgu, zdarzenie CV – zdarzenie sercowo-naczyniowe, *w przedmiotowej analizie wykorzystano dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej dla leku Praluent [64]

Do analizy podstawowej wybrano koszty leczenia zdarzeń CV zaczerpnięte z analizy dla produktu Leqvio [13] ze względu na bardziej aktualne dane (drugą z analiz wykorzystano w ramach analizy wrażliwości). Aby oszacować aktualne koszty leczenia zdarzeń CV, uwzględniono wskaźnik inflacji w sektorze zdrowie, zaczerpnięty z danych Głównego Urzędu Statystycznego nt. wskaźników cen na koniec 3 kwartału 2022 r. [65]

Tabela 32. Koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych – analiza podstawowa

Zdarzenie	Okres	Koszt w 2021 r.	Koszt w modelu uwzględniający inflację	Źródło
Zawał serca (MI)	1 rok	17 877	19 200	Analiza ekonomiczna [13]; [65]
	2+ lata	5 111	5 489	
Udar mózgu (IS)	1 rok	37 734	40 526	
	2+ lata	11 682	12 546	
CV - zgon	-	8 907	9 566	

W ramach kosztów rewaskularyzacji uwzględniono wyłącznie koszt świadczenia ponoszony przez NFZ. Ponieważ zabieg rewaskularyzacji finansowany jest w 3 grupach JGP, z których dwie nowe grupy E05G i E06G finansowane są od listopada 2021 roku, udziały poszczególnych grup oszacowano na podstawie aktualnych danych (listopad 2021 r.-kwiecień 2022 r. [66]). Wartość grup zaczerpnięto z Katalogu grup stanowiącego załącznik nr 1 do zarządzenia Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ [67].

Bazując na najbardziej aktualnych danych średni koszt rewaskularyzacji oszacowano na 31 280 zł (Tabela 33).

Tabela 33. Koszty rewaskularyzacji uwzględnione modelu

Grupa JGP	Liczba świadczeń*	Udział grupy	Wartość grupy (zł)	Źródło
E04 Pomostowanie naczyń wieńcowych z plastyką	182	4,6%	42 057	[66,67]
E05G Pomostowanie naczyń wieńcowych z pw >=2	927	23,6%	34 570	

E06G Pomostowanie naczyń wieńcowych bez pw	2 822	71,8%	29 504
Łącznie / Średnia	3 931	100%	31 280

pw. – powikłania, * dane z okresu listopad 2021 r. – kwiecień 2022 r.

Model uwzględnia złożone stany zdrowia, przy konstruowaniu których przyjęto założenie, że koszt złożonego stanu zdrowia został określony jako maksymalny z kosztów pojedynczych stanów zdrowia. Założenie to uznano za konserwatywne, ponieważ sumowanie kosztów poszczególnych zdarzeń mogłoby skutkować przeszacowaniem tych kosztów. Dodatkowo założono, że koszt leczenia innych zdarzeń CV (oACVD) są na poziomie kosztów leczenia kolejnych lat po zawale mięśnia sercowego (podobne założenia przyjęto w innych ocenianych przez AOMTiT analizach ekonomicznych [50,13,64]).

Zestawienie kosztów dla poszczególnych stanów zdrowia rozważanych w modelu wraz z opisem założeń przyjętych przy ich ustalaniu przedstawia poniższa tabela (Tabela 34).

Tabela 34. Zestawienie kosztów w stanach modelu – analiza podstawowa

Rodzaj kosztu	Koszt roczny (zł)	Opis
Zawał mięśnia sercowego (MI)	19 200	Zgodnie z Tabela 34
Udar niedokrwienny (IS)	40 526	
MI kolejne lata (Post-MI)	5 489	
IS kolejne lata (Post-IS)	12 546	
Inne zdarzenia sercowo-naczyniowe (other ASCVD)	5 489	Koszt jak dla stanu Post-MI
Post-IS+Post-MI	12 546	Maksymalny koszt ze stanów: Post-MI oraz Post-IS
other ASCVD+Post-MI	5 489	Maksymalny koszt ze stanów: Other ASCVD oraz Post-MI
other ASCVD+Post-IS	12 546	Maksymalny koszt ze stanów: Other ASCVD oraz Post-IS
other ASCVD+Post IS+Post-MI	12 546	Maksymalny koszt ze stanów: Other ASCVD, Post-MI i Post-IS
Zgony związane z zdarzeniami CV (CVdeath)	9 566	Zgodnie z Tabela 34
Rewaskularyzacja (RV)	31 280	Zgodnie z Tabela 33

7. Walidacja modelu

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych należy przeprowadzić walidację modelu w zakresie:

- ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych, strukturą modelu oraz błędów syntaktycznych w kodzie programu (walidacja wewnętrzna),
- porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu (walidacja konwergencji),
- zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi (walidacja zewnętrzna).

Pierwotny model walidowany był kompleksowo przez autorów modelu oraz weryfikowany przez analityków AOTMiT podczas oceny ewolokumabu u dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną [50]. Na etapie dostosowania modelu do danych lokalnych testowano model poprzez użycie zerowych i skrajnych wartości wejściowych, powtarzalności wyników modelu przy użyciu równoważnych wartości. Analizowano także kod programu w celu wykrycia błędów syntaktycznych. W wyniku przeprowadzonej walidacji wewnętrznej dokonano korekty zidentyfikowanych nieścisłości.

Walidacja konwergencji nie była możliwa do przeprowadzenia, z uwagi na brak odnalezienia analiz ekonomicznych oceniających skuteczność zastosowania ewolokumabu u pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej (szczegóły wyszukiwania zamieszczono w rozdz. 13.1.3).

Walidację zewnętrzną dla pierwotnej wersji modelu, w której uwzględniono populację osób dorosłych, przeprowadzono dla porównania z wynikami CTTC [7]. Nie ma obecnie bezpośrednich dowodów empirycznych dotyczących rozpoczęcia leczenia FH w okresie pediatrycznym. Jedynie publikacja Luirink 2019 [15] dostarcza takich informacji, pokazując, że zastosowanie leczenia u dzieci oddala w czasie ryzyko wystąpienia pierwszych zdarzeń sercowo naczyniowych (do 39 r.ż., tj. zakończenia obserwacji, nie wystąpiły zdarzenia CV w populacji pacjentów stosujących leczenie hipolipemizujące od dziecka).

8. Założenia analizy wrażliwości

8.1. Deterministyczna analiza wrażliwości (DSA)

Poniższa tabela zestawia testowane w ramach analizy wrażliwości kluczowe parametry i założenia. Szczegółowe zestawienie wszystkich parametrów analizy oraz założeń testowanych w ramach DSA wraz z uzasadnieniem i źródłami danych zamieszczono w załączniku (rozdz. 13.5).

Tabela 35. Zestawienie parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości

Nazwa wariantu analizy wrażliwości	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Referencja
Charakterystyka wejściowa				
Wiek HAUSER RCT	Wiek (średni, lata)	13,9	13,7	BCA [21,22,23] DSA [8]
Kobiety HAUSER RCT	Kobiety (%)	56,8	59,0	
LDL-C HAUSER RCT	Średnia LDL-C (mg/dl)	150,5	185,0	
LDL-C = 101 mg/dl			101	DSA: Opis nowego programu lekowego (rozdz. 13)
100% Ezetymib	Ezetymib (%)	12	100	BCA: [8] DSA: założenia własne
Parametry kliniczne				
Min redukcja LDL-C ped.	Obniżenie LDL-C – populacja pediatryczna (%)	-38,3	-31,1	HAUSER RCT [8]
Max redukcja LDL-C ped.			-45,5	
Min redukcja LDL-C dorośli	Obniżenie LDL-C – populacja osób dorosłych (%)	-59	-53,4	RUTHERFORD-2 [26]
Max redukcja LDL-C dorośli			-65,1	
Prawdopodobieństwa zdarzeń				
Min wiek 1. CVD EVO	Wiek wystąpienia pierwszych CVD (lata)	40	35	BCA: Luirink 2019 [15] DSA: założenia własne
Max wiek 1. CVD EVO			45	
Max wiek 1. CVD SoC			20	
FOURIER_KSE	Wpływ obniżenia LDL-C na występowania CVD	Tabela 9	Tabela 10	BCA: [7] DSA: [43]
FOURIER_IEs				
Użyteczności				
U_CVD Ara 2010	Mnożniki użyteczności CVD	Tabela 13	Tabela 14	BCA: Golicki 2021 [52] DSA: Ara 2010 [18]
U_CVD Matza 2015	Użyteczności zdarzeń CVD	Tabela 13	Tabela 15	BCA: Ara 2010 [18] DSA: Matza 2015 [54]
Koszty (zł)				
K_min statyny	Statyny	179,84	157,59	BCA: Tabela 20 DSA: Tabela 21

Nazwa wariantu analizy wrażliwości	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Referencja
K_max statyny			207,18	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████			██████████	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████			██████████	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████			██████████	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████			██████████	
Koszt alternatywny CVD	Koszt CVD	Tabela 34	Tabela 56	BCA: [13,65] DSA: [50,65]
K_min RV	Koszty rewaskularyzacji	31 280	29 504	[66,67]
K_max RV			42 057	
Dyskontowanie				
Brak dyskontowania	Koszty	5%	0%	Wytyczne HTA [4]
	Efekty	3,5%	0%	

BCA – analiza podstawowa (ang. *base-case analysis*), DSA – deterministyczna analiza wrażliwości (ang. *deterministic sensitivity analysis*), ped. – populacja pediatryczna, KSE – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, IEs – indywidualne punktu końcowe, U – użyteczności, K_min – koszty minimalne, K_max – koszty maksymalne, RSS – instrument dzielenia ryzyka, PL – program lekowy, RV – rewaskularyzacja

8.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości poprzez 1 000 symulacji Monte-Carlo z parametrami modelu wybranymi losowo według zadanym im rozkładów dla analizy podstawowej (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS). PSA pozwala ocenić jednoczesny wpływ niepewności oszacowań parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy w postaci interpretacji graficznej przedstawiono za pomocą:

- wykresów rozrzutu wyników symulacji na płaszczyźnie kosztów-efektywności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w efektach;
- krzywych akceptowalności (na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy gotowości do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma).

Wykorzystane rozkłady, zgodnie z zalecanymi AOTMiT [68], zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Rozkłady przyjęte w probabilistycznej analizie wrażliwości

Parametr	Rozkład
Koszty	Gamma
Redukcja LDL-C	Normalny
Minimalny wiek wystąpienia CVD	Normalny
Efekt obniżenia LDL-C na występowanie zdarzenia CVD	Lognormalny
Wartość użyteczności	Beta
Częstość zgonów	Normalny

9. Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono dla porównania EVO + SoC vs SoC, gdzie:

- EVO + SoC oznacza zastosowanie ewolokumabu w ramach proponowanego programu lekowego u pacjentów pediatrycznych w wieku od 10 lat do ukończenia 18 r.ż. (10-18 lat) a następnie kontynuacja leczenia EVO w ramach programu lekowego B.101, przy równoczesnym stosowaniu zoptymalizowanego leczenia standardowego (SoC) w całym okresie obserwacji,
- Natomiast SoC określa zastosowanie zoptymalizowanego leczenia standardowego (statyny ± ezetymib) w populacji pediatrycznej od 10 r.ż. a następnie po ukończeniu 18 r.ż. do SoC dołączone zostaje leczenie w ramach istniejącego programu lekowego B.101 (PCKS9, inklisiran).

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w formie tabelarycznej oraz graficznej - wykres typu „tornado” przedstawiono dla parametrów, dla których odnotowano zmianę współczynnika ICER o co najmniej 1 punkt procentowy.

9.1. Analiza podstawowa

Zestawienie kosztów konsekwencji

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

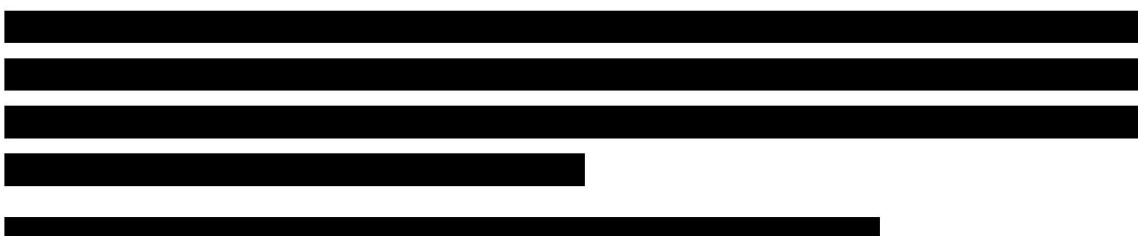
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

10. Ograniczenia modelu ekonomicznego

Wykorzystane w procesie modelowania wyniki badania Luirink 2018 informują, że do 39 r.ż. u pacjentów z FH leczonych skutecznie hipolipemizująco od dziecka nie pojawią się powikłania sercowo-naczyniowe. Okres obserwacji badania jest za krótki, aby pokazać, kiedy zdarzenia CV mogą się pojawić. Dlatego przyjęty w modelu wiek 40 lat jako punkt czasowy, od którego pacjenci narażeni są na wystąpienie CVD wydaje się zaniżony, zwłaszcza, że zastosowanie ewolokumabu jest jeszcze skuteczniejsze niż jedynie leczenie standardowego statynami i jak wykazano w badaniach może prowadzić do regresji zmian miażdżycowych w naczyniach. W celu uwzględnienia niepewności co do okresu pojawienia się pierwszych zdarzeń CV, założenie to zostało przetestowane w analizie wrażliwości.

Dostępne dla ewolokumabu badania kliniczne dla populacji pediatrycznej z FH obejmują pacjentów z LDL-C na poziomie powyżej 130 mg/dl, natomiast wskazane w nowym programie lekowym kryteria kwalifikacji wyznaczają graniczny poziom cholesterolu LDL > 100 mg/dl. Brak jest jednak dowodów, aby wyjściowy poziom LDL-C powiązany był z faktem uzyskania innej odpowiedzi na leczenie hipolipemizujące (w modelu w oparciu o wyniki badań rejestracyjnych dla Repatha przyjęto procentowe obniżenie stężenia LDL-C odnoszące się do przyjętej wartości wyjściowej). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty leczenia standardowego po osiągnięciu pełnoletności przyjęto konserwatywnie na poziomie kosztów w populacji pediatrycznej pomimo różnic w dawkowaniu statyn (w populacji dorosłych pacjentów możliwe jest stosowanie wyższych dawek maksymalnych) [9] oraz w użyciu ezetymibu (program lekowy B.101 [2]). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyjściowe wartości użyteczności przyjęto w oparciu o dane specyficzne dla Polski charakterystyczne dla wieku i płci chorych (Golicki 2021 [52]). Dane te przedstawiają użyteczności dla populacji osób dorosłych, brak jest natomiast użyteczności dla populacji pediatrycznej, dla której przyjęto wartości z najmłodszej rozpatrywanej grupy wiekowej, tj. 18-24 lata. Może to stanowić pewne ograniczenie, jednak należy mieć na uwadze, że przeżycie chorych jak i ich jakość życia w wieku do ukończenia 18 r.ż. nie różnią się pomiędzy

porównywanymi interwencjami. Dlatego przyjęte użyteczności wpływają na całkowity efekt zdrowotny EVO+SoC i SoC, jednak nie ma przełożenia na inkrementalny efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość.

11. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena wprowadzenia finansowania ze środków publicznych ewolokumabu (produkt Repatha®) dodanego do zoptymalizowanego leczenia standardowego (SoC) u pacjentów pediatrycznych od 10 r.ż. z rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej w porównaniu do wyłącznie SoC u pacjentów pediatrycznych. Główne kryteria kwalifikacji nowego, proponowanego programu lekowego: LECZENIE PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ RODZINNĄ (ICD-10: E78.01), w ramach którego wnioskowane jest finansowanie ewolokumabu, obejmują:

Łączne spełnienie następujących warunków:

- wiek 10-18 lat,
- pewne rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie wyniku: skali Dutch Lipid Clinic Network lub skali Simon-Broome,
- LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i:
 - zoptymalizowanego leczenia hipolipemizującego zgodnie z obowiązującymi wytycznymi towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT) (stosowanego nie krócej niż 3 miesiące),

lub

- 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 3 miesiące).

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni ewolokumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego oraz nie spełnili kryteriów zakończenia programu.

Zgodnie z zapisami nowego programu po ukończeniu 18 r.ż. pacjenci automatycznie kontynuują leczenie ewolokumabem w ramach programu lekowego B.101, skierowanego do osób dorosłych z rozważanym rozpoznaniem. W ramieniu komparatora założono także rozpoczęcie leczenia w programie lekowym B.101 z uwagi na fakt, iż będą to pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do tegoż programu.

Ocenę ekonomiczną zastosowania ewolokumabu we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym przeprowadzono w oparciu o dostarczony przez wnioskodawcę globalny model kohortowy, o strukturze modelu Markowa z uwzględnieniem przejść między stanami. Struktura modelu jest zbliżona do zaprezentowanej w dokumencie NICE [69] oraz zweryfikowanej pozytywnie przez AOTMiT w ramach zlecenia nr 37/2018 [50,70], jednakże została ona zaktualizowana w celu uwzględnienia najnowszych dostępnych danych (np. poprzez dodanie złożonych stanów zdrowotnych takich jak: MI2+, PostMI2+, IS2+, PostIS2+ czy uwzględnienie użyteczności obejmujących złożone stany zdrowotne [18]).

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji pediatrycznej, danych kosztowych (kosztów porównywanych strategii lekowych, kosztów realizacji programów lekowych, monitorowania leczenia SoC oraz kosztów leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych). Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), z uwagi na sposób finansowania wnioskowanej technologii lekowej. Refundacja w ramach programów lekowych zapewnia bezpłatny dostęp do leczenia świadczeniobiorcom spełniającym kryteria kwalifikacji do programu lekowego (NFZ w całości pokrywa koszty zarówno leków, jak i świadczeń związanych z realizacją programu). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Reasumując uwzględnienie perspektywy wspólnej nie wpłynęłoby na wyniki i wnioski płynące z niniejszej analizy, a zmiana ICER byłaby niewielka oraz na korzyść analizowanej interwencji.

Wyjściowe wartości użyteczności oparto o dane specyficzne dla Polski zróżnicowane ze względu na płeć i wiek (publikacja Golicki 2021 [52]), a użyteczności stanów zdrowia oszacowano w oparciu o metodę z publikacji Ara 2010 [18]. Podejście takie oparto na założeniach autorów wykorzystanego modelu. Jednocześnie takie same założenia posłużyły do oszacowania użyteczności stanów zdrowia w analizie ekonomicznej dla inkisiranu ocenianej w 2022 r. przez AOTMiT (w Analizie Weryfikacyjnej nie odnaleziono uwag do przyjętego podejścia [71]).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych oceniających ewolokumab w populacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, którzy nie ukończyli 18 r.ż. Średni wiek pacjentów uwzględnionych w publikacjach analizowanych po pełnych tekstach wynosił 45-51 lat [72,73], a w publikacji Wisløff 2019 [74] analizowano 4 grupy w wieku wyjściowym: 30, 40, 50 oraz 60 r.ż. Autorzy ostatniej z wymienionych publikacji zwracają uwagę, że zdarzenia sercowo-naczyniowe są nadal dużym zagrożeniem nawet w młodszych grupach wiekowych chorych z FH. Np. jeżeli leczenie z wieku 30 lat zostanie odłożone do 40 r.ż. możliwa jest utrata średnio 0,69 QALY na pacjenta, dlatego ważne jest, aby leczenie rozpocząć możliwie wcześnie [74]. Jest to zgodne z wnioskami płynącymi z przedmiotowej analizy.

Warto zaznaczyć, że refundacja Repatha w populacji pediatrycznej stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną istniejącą w tej szczególnej grupie chorych i oczekiwania środowiska klinicznego. Jak podkreślali eksperci kliniczni, obecnie niezwykle często pomimo zastosowania zoptymalizowanego standardowego leczenia hipolipemizującego u ich pediatrycznych pacjentów nie udaje się osiągnąć celu terapeutycznego. Powoduje to nie tylko brak możliwości usunięcia modyfikowalnego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego jakim jest zbyt wysoki LDL-C, ale wpływa również negatywnie na jakość życia pacjentów i ich rodziców, opiekunów, pozostawiając ich w poczuciu bezradności i porażki wobec zagrażającej zdrowiu i życiu choroby, jaką jest hipercholesterolemia rodzinna.

12. Wnioski końcowe

Zastosowanie ewolokumabu dodanego do zoptymalizowanego leczenia standardowego u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 roku życia z hipercholesterolemią rodzinną spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego, nowego programu lekowego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą genetyczną powodującą stale podwyższony poziom cholesterolu LDL, który przyczynia się do powstawania miażdżycy, a jej początek daje się zaobserwować już u dzieci i nastolatków. Poziom LDL-C u dzieci obarczonych mutacją jest często 2-3 razy wyższy niż u dzieci zdrowych co, przy braku efektywnego leczenia, prowadzi do przedwczesnego rozwoju choroby wieńcowej średnio u progu trzeciej dekady życia, czyli około dwie dekady wcześniej, niż u ich odpowiedników nieobarczonych FH [1]. Wyniki polskich badań nad pacjentami do 18 r.ż. z FH [22,23,24,76] wskazują, że zastosowanie standardowego leczenia hipolipemizującego nie pozwala na osiągnięcie wyznaczonych celów terapeutycznych [9]. Dlatego finansowanie ewolokumabu w ramach nowego programu lekowego będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone do tej pory potrzeby pacjentów pediatrycznych z hipercholesterolemią rodzinną, poprzez dostęp do skutecznej i jednocześnie opłacalnej kosztowo opcji terapeutycznej.

13. Załączniki

13.1. Załącznik 1 – Przegląd systematyczny

13.1.1. Charakterystyka wyjściowa populacji pediatrycznej

Kryteria kwalifikacji obejmowały publikacje uwzględniające pacjentów pediatrycznych (do ukończenia 18 r.ż.) z rozpoznaniem hipercholesterolemii rodzinnej, leczonych w Polsce. Kwalifikowano publikacje zawierające co najmniej jedna z poniższych informacji obejmujących charakterystykę wyjściową do modelu:

- wiek pacjentów pediatrycznych,
- odsetek/liczbę kobiet,
- średnie stężenie LDL-C (wartość wyjściowa podczas diagnozy, stężenie po leczeniu statynami).

Wyłączono natomiast publikacje typu *case study*.

Tabela 42. Wyszukiwanie danych demograficznych w bazie MEDLINE via PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
1	"familial hypercholesterolaemia"[All Fields] OR "hyperlipoproteinemia type ii"[MeSH Terms] OR ("hyperlipoproteinemia"[All Fields] AND "type"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "hyperlipoproteinemia type ii"[All Fields] OR ("familial"[All Fields] AND "hypercholesterolemia"[All Fields]) OR "familial hypercholesterolemia"[All Fields]	11 227
2	("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "childs"[All Fields] OR "children s"[All Fields] OR "childrens"[All Fields] OR "childs"[All Fields]) OR ("paediatrics"[All Fields] OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "paediatric"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields])	3 399 755
3	Poland OR „Polish”	420 123
4	#1 AND #2 AND #3	32

Data wyszukiwania: 01.12.2022

W wyniku analizy tytułów i abstraktów do analizy po pełnych tekstach wybrano 6 publikacji [21-24,76;77] dla 5 badań:

- Publikacja Rutkowska 2022 [21] dostarcza szczegółowe dane dla poszczególnych pacjentów pediatrycznych, dlatego wybrano dane dla pacjentów w wieku >9 r.ż.;
- W badaniu Motkowski 2022 [22,23] wykorzystano dane dla ramienia leczonego z zastosowaniem statyn;
- Badanie Lewek 2021 [24] przeprowadzone w okresie 2 lat (zakończone w grudniu 2020) w Łodzi objęło 16 pacjentów w średnim wieku 9 lat (uwzględniało także osoby dorosłe), celem badania było określenie skuteczności leczenia zastosowanego u pacjentów z FH;

- Badanie Hennig 2020 [76] początkowo analizuje dane dla 57 pacjentów, jednak ocenie skuteczności leczenia po 12 miesiącach poddało się 40 pacjentów pediatrycznych;
- Publikacja Podgórski 2020 [77] określa wyjściową wartość poziomu LDL-C u 29 pacjentów pediatrycznych, średni wiek 11,1 (SD 4,5).

Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa populacji pediatrycznej – badania obejmujące polskich pacjentów pediatrycznych

Parametr	Rutkowska 2022* [21]	Motkowski 2022 [22,23]	Lewek 2021 [24]	Hennig 2020 [76]	Podgórski 2020 [77]
Ośrodek	Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki – Research Institute (RI), Łódź	Klinika Zaburzeń Metabolicznych, Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny, Białystok	RCRD Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki RI, Łódź	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk	Regionalne Centrum Chorób Rzadkich (RCRD), Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, RI Łódź
Okres zbierania danych	Bd	bd	Grudzień 2018 – grudzień 2020	Bd	bd
N	31	13	16	57	29
Rozpoznanie FH (średni wiek, lata)	12,84 (od 10 r.ż.)	-	9 ±3	9,57 ±3,26 (1,5-17,2)	11,1 (SD 4,5)
Wiek w badaniu (średni, lata)	-	14,03 (od 10 r.ż.)	-	-	-
Kobiety (%)	51,6	69,2	59 [§]	42,1	55,2
Średnia LDL-C (mg/dl)					
Wyjściowa	231,67	-	247 (206–260)	213 ±73	242,45
Po leczeniu statynami	-	143,9	138,32 (redukcja o 44%)	139,92 (redukcja o 34,4%)	-
Leczenie standardowe (%)				n = 40	
Statyny	-	100**	56	67,5 (27/40)	bd
Ezetymib	-	-	0	-	bd
Dawka statyn					
Rosuwastatyna	-	-	-	12,63 ±7,321 mg	-
Simwastatina	-	10 mg	-	-	-

bd – brak danych, *wybrano dane dla pacjentów w wieku >9 r.ż., **badanie efektywności terapii statynami, [§]dane dla ogólnej grupy 103 pacjentów (dzieci i dorośli)

13.1.2. Użyteczności stanów zdrowia

Strategia wyszukiwania i proces selekcji publikacji

Wyszukiwanie systematyczne użyteczności przeprowadzono w 2019 r. w ramach analizy ekonomicznej dla ewolokumabu [50], dlatego w niniejszej analizie uaktualniono wspomniany przegląd. Kryteria włączenia obejmowały badania pierwotne i wtórne użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby, w szczególności: zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, choroba sercowo-naczyniowa, choroba naczyń obwodowych i rewaskularyzacja. W celu odnalezienia danych dotyczących

użyteczności pacjentów z FH przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie bazy MEDLINE (przez PubMed). Przeszukanie przeprowadzono w dniu 10 listopada 2022 roku.

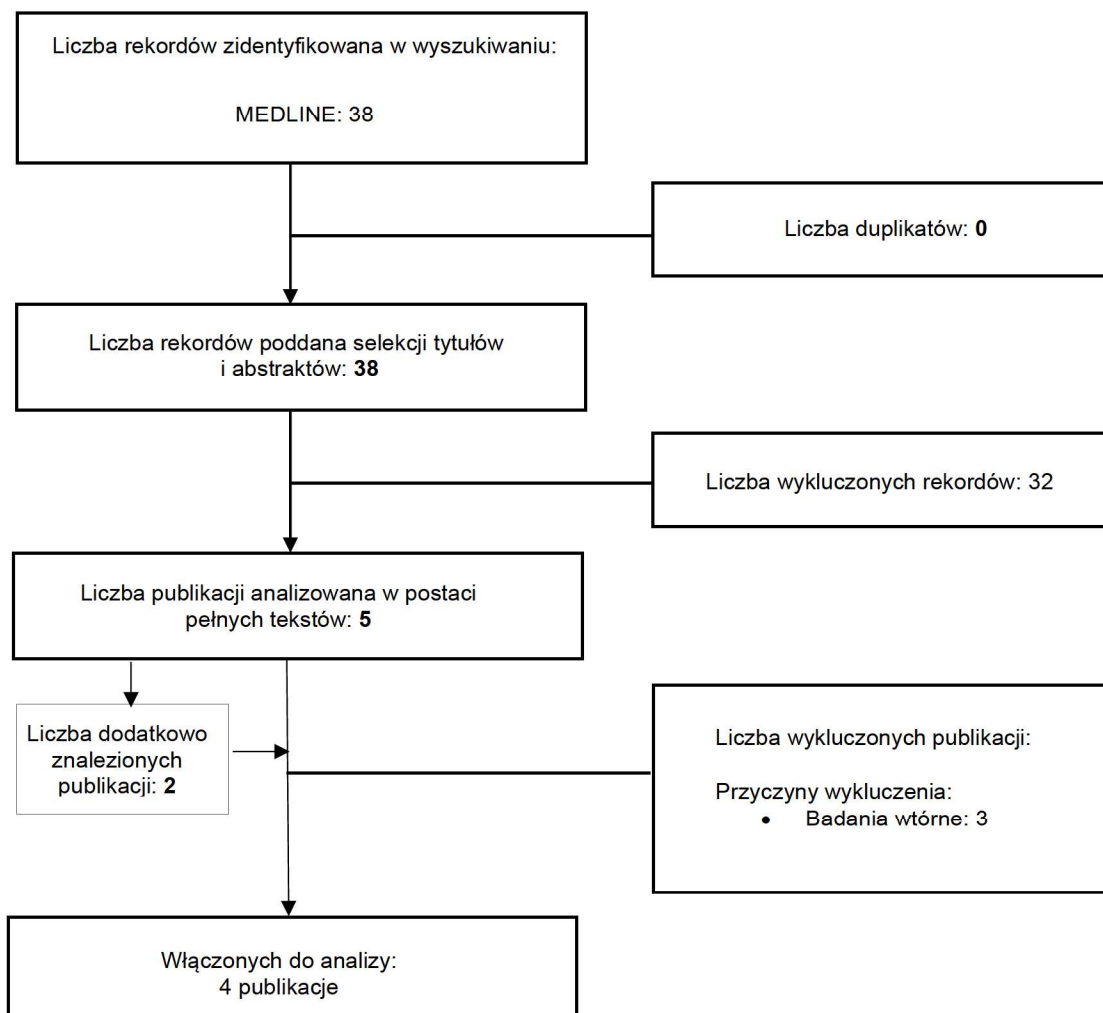
Szczegóły wyszukiwania oraz kwerendy zastosowane w bazie MEDLINE znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – użyteczności stanów zdrowia

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	utility[Title/Abstract] OR disutility[Title/Abstract] OR EQ5D[Title/Abstract] OR EQ-5D[Title/Abstract] OR SF36[Title/Abstract] OR QALY[Title/Abstract] OR QLY[Title/Abstract]	285 439
2	Hypercholesterolemia [Title/Abstract]	28 105
3	"Myocardial infarction"[Title/Abstract] OR "Acute coronary syndrome"[Title/Abstract] OR "Heart attack"[Title/Abstract] OR stroke[Title/Abstract] OR "Cardiovascular disease"[Title/Abstract] OR "Cardiovascular diseases"[Title/Abstract] OR "Cardiovascular event"[Title/Abstract] OR "Cardiovascular events"[Title/Abstract] OR "angina"[Title/Abstract] OR "Transient ischemic attack"[Title/Abstract] OR "Carotid stenosis"[Title/Abstract] OR "Peripheral vascular disease"[Title/Abstract] OR "Peripheral arterial disease"[Title/Abstract] OR "revascularization"[Title/Abstract] OR "Percutaneous Coronary Intervention"[Title/Abstract] OR "Coronary Artery Bypass Graft"[Title/Abstract]	796 789
4	#1 AND #2 AND #3	93
5	#1 AND #2 AND #3 Filters: from 2018/10/1	38

Data wyszukiwania: 10.11.2022

Diagram 3. Diagram wyszukiwania publikacji PRISMA – wyszukiwanie publikacji do przeglądu systematycznego badań użyteczności i jakości życia



W ramach wyszukiwania zidentyfikowano 7 publikacji pełnotekstowych, z których wykluczono 3 publikacje, ze względu na wykorzystanie danych z innej publikacji włączonej do analizy (Matza 2015 [54]) (Tabela 45).

Tabela 45. Publikacje wykluczone z analizy użyteczności stanów zdrowia

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Ademi 2020 [78]	Publikacja wtórna; wykorzystano dane z Matza 2015 [54]
Alghamdi 2022 [79]	
Liang 2020 [80]	

Do analizy włączono 4 publikacje dotyczące użyteczności poszczególnych stanów zdrowia (Tabela 46).

Tabela 46. Badania włączone do oceny użyteczności stanów zdrowia

Badanie	Ara 2010 [18]	Matza 2015 [54]	Ontario Health 2022 [81]	Mulder 2020 [82]
Populacja	Populacja ogólna	Populacja ogólna ≥18 r. ż.	Populacja ogólna	Pacjenci z FH (35-59 r.ż.)
Typ badania: źródło (metoda pomiaru)	Badanie pilotażowe (EQ-5D)	Przegląd literatury, opinie ekspertów oraz badanie pilotażowe (TTO)	wtórne: użyteczności oparto o inne publikacje (EQ-5D)	Badanie obserwacyjne (EQ-5D)
Użyteczność podstawowa	-	-	0,863	-
Użyteczność ogólna wśród pacjentów z FH	-	-	-	0,8872
Zawał mięśnia sercowego (MI)/ostry zespół wieńcowy (ACS) – pierwszy rok / kolejne lata	0,721 / 0,742	0,67 / 0,82	-	-
MI + inne zdarzenie CV – pierwszy rok/kolejne lata	0,431 / 0,685	-	-	-
Udar niedokrwienny (IS) – pierwszy rok/kolejne lata	0,626 / 0,668	0,33 / 0,52	-	-
IS + inne zdarzenie CV – pierwszy rok/kolejne lata	0,479 / 0,641	-	-	-
Niewydolność serca	-	0,60 / 0,57	-	-
Choroba sercowo-naczyniowa (CVD) – pierwszy rok/kolejne lata	-	-	0,68 / 0,82	--
Dławica piersiowa – pierwszy rok/kolejne lata	0,615 / 0,775	-	-	-
Dławica piersiowa + inne zdarzenie CV – pierwszy rok/kolejne lata	0,541 / 0,715	-	-	-
Dławica piersiowa + MI – kiedykolwiek	0,624	-	-	-
Dławica piersiowa + IS – kiedykolwiek	0,596	-	-	-
MI + IS – kiedykolwiek	0,538	-	-	-

13.1.3. Analizy ekonomiczne

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych wykonano w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych. Szczegóły wyszukiwania oraz kwerendy zastosowane w poszczególnych bazach znajdują się w analizie klinicznej [8]. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie w bazie CRD [83] (Tabela 47).

Tabela 47. Strategia wyszukiwania – CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	Repatha OR evolocumab OR PCSK9	2

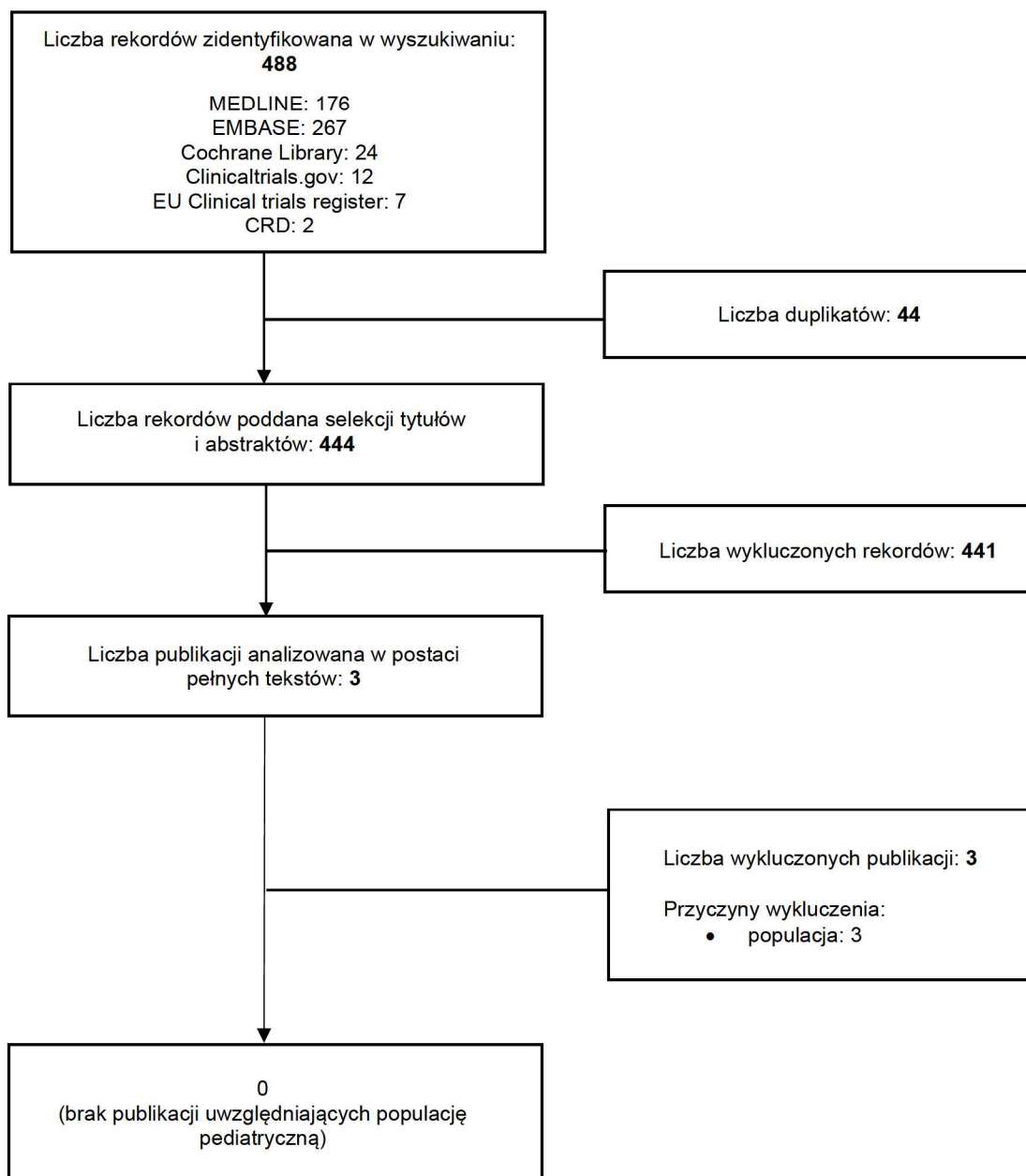
Data wyszukiwania: 02.01.2023

W poniższej tabeli zestawiono kryteria włączenia i wyłączenia, jakie przyjęto podczas selekcji odnalezionych badań.

Tabela 48. Kryteria włączenia i wyłączenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia	
Populacja	<ul style="list-style-type: none">• Populacja – chorzy pediatryczni z rozpoznaniem FH
Interwencje	<ul style="list-style-type: none">• Ewolokumab
Typ badań	<ul style="list-style-type: none">• Raporty HTA• Analizy ekonomiczne typu kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów
Typ publikacji	<ul style="list-style-type: none">• Badania opublikowane w formie pełnotekstowej• Doniesienia konferencyjne
Język	<ul style="list-style-type: none">• Prace opublikowane w j. polskim i angielskim
Kryteria wyłączenia	
Populacja	<ul style="list-style-type: none">• Populacja inna niż wskazana w kryteriach włączenia, w tym w szczególności populacja wyłącznie osób dorosłych z FH
Interwencja	<ul style="list-style-type: none">• Inna niż ewolokumab
Typ badań	<ul style="list-style-type: none">• Brak oceny kosztów
Typ publikacji	<ul style="list-style-type: none">• Brak formy pełnotekstowej publikacji
Język	<ul style="list-style-type: none">• Język publikacji inny niż wskazany w kryteriach włączenia

Diagram 4. Diagram wyszukiwania publikacji PRISMA – wyszukiwanie publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych



Nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych oceniających ewolokumab w populacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną którzy nie ukończyli 18 r.ż. Średni wiek pacjentów uwzględnionych w publikacjach analizowanych po pełnych tekstach wynosił 45-51 lat [72,73], a w publikacji Wisløff 2019 [74] analizowano 4 grupy w wieku wyjściowym: 30, 40, 50 oraz 60 r.ż.

Zgodnie z Minimalnymi wymaganiami jakie muszą spełnić analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [5], jeżeli w ramach przeglądu systematycznego opublikowanych analiz

ekonomicznych nie zidentyfikowano analiz dla populacji wskazanej we wniosku, należy przedstawić publikacje w populacji szerszej. Jednak żadna z publikacji nie obejmowała populacji pediatrycznej, a jedynie osoby dorosłe z FH, które stanowią odrębną populację chorych, która jest już refundowana w Polsce również dla ocenianego leku i tym samym nie jest przedmiotem niniejszego wniosku. Ponadto, przegląd systematyczny analiz ekonomicznych uwzględniający pacjentów dorosłych z FH można odnaleźć w trzech wcześniejszych analizach składanych do AOTMiT [50,13,64].

13.2. Załącznik 2 – Ryzyko zgonu

13.2.1. Zgony z przyczyn naturalnych

Z uwagi na wskazanie rejestracyjne [55] oraz projekt programu lekowego, tablice trwania życia przedstawiono dla populacji pacjentów w wieku 10 lat i więcej.

Tabela 49. Tablice trwania życia, 2021 rok – osoby w wieku 10 lat i więcej

Wiek	Prawdop. Zgonu		Wiek	Prawdop. Zgonu		Wiek	Prawdop. Zgonu	
	mężczyźni	kobiety		mężczyźni	kobiety		mężczyźni	kobiety
10	0,00009	0,00008	41	0,00329	0,00110	72	0,04910	0,02496
11	0,00010	0,00009	42	0,00358	0,00122	73	0,05275	0,02743
12	0,00012	0,00010	43	0,00391	0,00136	74	0,05677	0,03018
13	0,00015	0,00012	44	0,00428	0,00152	75	0,06123	0,03324
14	0,00019	0,00014	45	0,00468	0,00170	76	0,06608	0,03664
15	0,00025	0,00017	46	0,00513	0,00189	77	0,07135	0,04042
16	0,00033	0,00020	47	0,00562	0,00210	78	0,07707	0,04465
17	0,00042	0,00022	48	0,00617	0,00233	79	0,08337	0,04949
18	0,00053	0,00025	49	0,00678	0,00257	80	0,09033	0,05505
19	0,00063	0,00026	50	0,00746	0,00282	81	0,09817	0,06152
20	0,00073	0,00028	51	0,00821	0,00310	82	0,10707	0,06908
21	0,00081	0,00028	52	0,00902	0,00340	83	0,11713	0,07790
22	0,00088	0,00029	53	0,00990	0,00374	84	0,12822	0,08792
23	0,00094	0,00029	54	0,01084	0,00413	85	0,14025	0,09913
24	0,00099	0,00030	55	0,01185	0,00457	86	0,15297	0,11141
25	0,00105	0,00031	56	0,01296	0,00507	87	0,16613	0,12457
26	0,00111	0,00032	57	0,01418	0,00564	88	0,17950	0,13840
27	0,00118	0,00034	58	0,01552	0,00628	89	0,19310	0,15289
28	0,00125	0,00036	59	0,01702	0,00700	90	0,20692	0,16804
29	0,00133	0,00039	60	0,01868	0,00781	91	0,22099	0,18381
30	0,00142	0,00042	61	0,02050	0,00871	92	0,23536	0,20021
31	0,00152	0,00046	62	0,02248	0,00968	93	0,25003	0,21725
32	0,00163	0,00050	63	0,02465	0,01073	94	0,26493	0,23480
33	0,00176	0,00055	64	0,02698	0,01185	95	0,27999	0,25276
34	0,00190	0,00059	65	0,02943	0,01306	96	0,29514	0,27098

Wiek	Prawdop. Zgonu		Wiek	Prawdop. Zgonu		Wiek	Prawdop. Zgonu	
	mężczyźni	kobiety		mężczyźni	kobiety		mężczyźni	kobiety
35	0,00205	0,00064	66	0,03197	0,01434	97	0,31029	0,28931
36	0,00222	0,00069	67	0,03460	0,01573	98	0,32536	0,30760
37	0,00240	0,00075	68	0,03724	0,01725	99	0,34029	0,32572
38	0,00259	0,00082	69	0,03996	0,01890	100	0,35500	0,34350
39	0,00280	0,00089	70	0,04278	0,02072	-	-	-
40	0,00303	0,00099	71	0,04581	0,02273	-	-	-

prawdop. – prawdopodobieństwo

13.2.2. Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych

Tabela 50. Zgony z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych [17]

Wiek zmarłych	Kobiety			Mężczyźni		
	Liczba zgonów ogółem	Liczba zgonów wg rozpoznania ICD-10: I00-I99	Odsetek zgonów z powodu zdarzeń CV	Liczba zgonów ogółem	Liczba zgonów wg rozpoznania I00-I99	Odsetek zgonów z powodu zdarzeń CV
10 – 14	107	3	0,028	116	6	0,052
15 – 19	219	12	0,055	465	22	0,047
20 – 24	259	13	0,050	897	34	0,038
25 – 29	388	28	0,072	1 403	88	0,063
30 – 34	717	65	0,091	2 327	241	0,104
35 – 39	1 179	125	0,106	3 938	473	0,120
40 – 44	1 868	203	0,109	5 590	883	0,158
45 – 49	2 942	379	0,129	7 707	1 342	0,174
50 – 54	3 931	585	0,149	10 447	2 183	0,209
55 – 59	6 662	1 053	0,158	16 111	3 929	0,244
60 – 64	14 006	2 597	0,185	28 249	7 635	0,270
65 – 69	22 046	4 972	0,226	40 252	11 247	0,279
70 – 74	28 368	7 896	0,278	40 966	12 304	0,300
75 – 79	26 367	8 766	0,332	29 602	9 406	0,318
80 – 84	39 718	16 795	0,423	31 786	11 828	0,372
85 – 89	49 000	24 507	0,500	28 350	12 010	0,424
90+	52 331	29 587	0,565	19 482	9 418	0,483

13.3. Załącznik 4 – Statyny i ezetymib – koszt dziennej dawki

Tabela 51. Simwastatyna (dawka maksymalna = 40 mg*)

Nazwa, dawka leku i zawartość opakowania**	Liczba maksymalnych dawek w opakowaniu	Liczba sprzedanych opakowań I poł. 2022 r.	Liczba sprzedanych dawek maksymalnych	Wartość refundacji (zł)	Koszt NFZ za dawkę maksymalną (zł)
Simvastatin Genoptim, 20 mg, 28 szt.	14	0	0	0	0,00

Nazwa, dawka leku i zawartość opakowania**	Liczba maksymalnych dawek w opakowaniu	Liczba sprzedanych opakowań I poł. 2022 r.	Liczba sprzedanych dawek maksymalnych	Wartość refundacji (zł)	Koszt NFZ za dawkę maksymalną (zł)
Simvastatin Genoptim, 40 mg, 28 szt.	28	209	5 852	1 815	0,31
Ximve, 20 mg, 28 szt.	14	16 907	236 698	136 262	0,58
Zocor 10, 10 mg, 28 szt.	7	72 068	504 476	287 849	0,57
Zocor 20, 20 mg, 28 szt.	14	265 510	3 717 140	2 246 730	0,60
Apo-Simva 10, 10 mg, 30 szt.	7,5	14 600	109 500	62 214	0,57
Apo-Simva 20, 20 mg, 30 szt.	15	44 115	661 725	371 879	0,56
Apo-Simva 40, 40 mg, 30 szt.	30	3 683	110 490	53 572	0,48
SimvaHEXAL 10, 10 mg, 30 szt.	7,5	4 869	36 518	21 801	0,60
SimvaHEXAL 20, 20 mg, 30 szt.	15	22 526	337 890	210 323	0,62
SimvaHEXAL 40, 40 mg, 30 szt.	30	5 235	157 050	88 787	0,57
Simcovas, 20 mg, 28 szt.	14	56 217	787 038	313 167	0,40
Simcovas, 40 mg, 28 szt.	28	10 142	283 976	104 975	0,37
Simvastatin Bluefish, 10 mg, 28 szt.	7	3 638	25 466	8 376	0,33
Simvastatin Bluefish, 20 mg, 28 szt.	14	57 837	809 718	251 824	0,31
Simvastatin Bluefish, 20 mg, 30 szt.	15	33 394	500 910	156 792	0,31
Simvastatin Bluefish, 40 mg, 28 szt.	28	15 250	427 000	129 326	0,30
Simvastatin Aurovitas, 20 mg, 28 szt.	14	14 402	201 628	38 818	0,19
Simvastatin Aurovitas, 40 mg, 28 szt.	28	3 297	92 316	17 278	0,19
Simvagen 20, 20 mg, 28 szt.	14	124 625	1 744 750	623 198	0,36
Simvagen 40, 40 mg, 28 szt.	28	20 468	573 104	191 072	0,33
Zocor 40, 40 mg, 28 szt.	28	45 339	1 269 492	736 106	0,58
Simorion, 10 mg, 28 szt.	7	6 173	43 211	18 036	0,42
Simorion, 40 mg, 28 szt.	28	627	17 556	6 016	0,34
Simorion, 20 mg, 28 szt.	14	8 983	125 762	48 018	0,38
Simorion, 20 mg, 98 szt.	49	27	1 323	450	0,34
Vasilip, 10 mg, 28 szt.	7	37 300	261 100	154 418	0,59
Vasilip, 20 mg, 28 szt.	14	92 237	1 291 318	815 569	0,63
Simvasterol, 10 mg, 28 szt.	7	85 752	600 264	372 076	0,62
Simvasterol, 20 mg, 28 szt.	14	337 140	4 719 960	3 110 659	0,66
Simvasterol, 40 mg, 28 szt.	28	28 322	793 016	470 102	0,59
Ximve, 10 mg, 30 szt.	7,5	12 531	93 983	52 654	0,56
Ximve, 20 mg, 30 szt.	15	52 556	788 340	454 748	0,58
Ximve, 40 mg, 30 szt.	30	7 889	236 670	116 681	0,49
Simvacard 10, 10 mg, 28 szt.	7	51 791	362 537	186 654	0,51
Simvacard 20, 20 mg, 28 szt.	14	177 259	2 481 626	1 315 737	0,53
Simvacard 40, 40 mg, 28 szt.	28	26 230	734 440	370 171	0,50
Simvachol, 10 mg, 28 szt.	7	11 977	83 839	34 960	0,42
Simvachol, 20 mg, 28 szt.	14	25 040	350 560	158 879	0,45
Simvachol, 40 mg, 28 szt.	28	2 582	72 296	29 363	0,41
Vasilip, 40 mg, 28 szt.	28	16 247	454 916	227 768	0,50

Nazwa, dawka leku i zawartość opakowania**	Liczba maksymalnych dawek w opakowaniu	Liczba sprzedanych opakowań I poł. 2022 r.	Liczba sprzedanych dawek maksymalnych	Wartość refundacji (zł)	Koszt NFZ za dawkę maksymalną (zł)
Simratio 10, 10 mg, 28 szt.	7	3 787	26 509	16 343	0,62
Simratio 20, 20 mg, 28 szt.	14	15 124	211 736	135 289	0,64
Simratio 40, 40 mg, 28 szt.	28	1 242	34 776	21 068	0,61
Vastan, 10 mg, 28 szt.	7	40 005	280 035	149 416	0,53
Vastan, 20 mg, 28 szt.	14	91 069	1 274 966	738 586	0,58
Suma / Średnia	-	1 966 221	27 933 475	15 055 825	0,539

szt. – sztuk, *zgodnie z Wytycznymi PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT [9] **postać leku: tabletki powlekane

Tabela 52. Atorwastatyna (dawka maksymalna = 40 mg*)

Nazwa, dawka leku i zawartość opakowania**	Liczba maksymalnych dawek w opakowaniu	Liczba sprzedanych opakowań I poł. 2022 r.	Liczba sprzedanych dawek maksymalnych	Wartość refundacji (zł)	Koszt NFZ za dawkę maksymalną (zł)
Atrox 10, 10 mg, 60 szt.	15	40 154	602 310	283 413	0,47
Atrox 20, 20 mg, 60 szt.	30	129 690	3 890 700	1 773 640	0,46
Atrox 40, 40 mg, 60 szt.	60	50 445	3 026 700	1 291 164	0,43
Atrox 10, 10 mg, 90 szt.	22,5	23 937	538 583	238 727	0,44
Atrox 20, 20 mg, 90 szt.	45	66 389	2 987 505	1 257 333	0,42
Atrox 40, 40 mg, 90 szt.	90	19 068	1 716 120	679 695	0,40
Atrox 10, 10 mg, 30 szt.	7,5	72 745	545 588	417 089	0,76
Atrox 20, 20 mg, 30 szt.	15	212 282	3 184 230	2 130 385	0,67
Atrox 40, 40 mg, 30 szt.	30	82 289	2 468 670	1 533 937	0,62
Torvalipin, 10 mg, 30 szt.	7,5	47 571	356 783	236 759	0,66
Torvalipin, 20 mg, 30 szt.	15	154 283	2 314 245	1 399 341	0,60
Torvalipin, 40 mg, 30 szt.	30	37 889	1 136 670	624 845	0,55
Atorvasterol, 10 mg, 30 szt.	7,5	170 269	1 277 018	929 881	0,73
Atorvasterol, 20 mg, 30 szt.	15	546 493	8 197 395	6 192 042	0,76
Atorvasterol, 40 mg, 30 szt.	30	184 607	5 538 210	4 018 568	0,73
Atractin, 10 mg, 30 szt.	7,5	16 974	127 305	79 076	0,62
Atractin, 20 mg, 30 szt.	15	44 065	660 975	416 404	0,63
Atractin, 40 mg, 30 szt.	30	8 330	249 900	147 856	0,59
Larus, 20 mg, 30 szt.	15	24 137	362 055	171 623	0,47
Atoris, 10 mg, 90 szt.	22,5	132 477	2 980 733	1 943 372	0,65
Torvacard 10, 10 mg, 30 szt.	7,5	67 016	502 620	339 358	0,68
Torvacard 20, 20 mg, 30 szt.	15	276 426	4 146 390	2 394 016	0,58
Torvacard 40, 40 mg, 30 szt.	30	87 495	2 624 850	1 422 153	0,54
Torvacard 40, 40 mg, 90 szt.	90	8 026	722 340	363 675	0,50
Atoris, 20 mg, 90 szt.	45	222 066	9 992 970	5 484 525	0,55
Atorvox, 10 mg, 30 szt.	7,5	30 026	225 195	157 321	0,70
Atorvox, 20 mg, 30 szt.	15	97 815	1 467 225	945 263	0,64
Atorvox, 40 mg, 30 szt.	30	21 890	656 700	390 799	0,60
Atoris, 40 mg, 30 szt.	30	329 980	9 899 400	5 765 172	0,58
Atoris, 40 mg, 60 szt.	60	89 437	5 366 220	2 856 314	0,53

Nazwa, dawka leku i zawartość opakowania**	Liczba maksymalnych dawek w opakowaniu	Liczba sprzedanych opakowań I poł. 2022 r.	Liczba sprzedanych dawek maksymalnych	Wartość refundacji (zł)	Koszt NFZ za dawkę maksymalną (zł)
Atoris, 40 mg, 90 szt.	90	53 959	4 856 310	2 597 577	0,53
Apo-Atorva, 10 mg, 30 szt.	7,5	29 811	223 583	156 280	0,70
Apo-Atorva, 20 mg, 30 szt.	15	97 780	1 466 700	996 485	0,68
Apo-Atorva, 40 mg, 30 szt.	30	28 744	862 320	543 568	0,63
Tulip 40 mg, 40 mg, 30 szt.	30	103 775	3 113 250	1 607 547	0,52
Tulip 40 mg, 40 mg, 60 tabl.	60	33 366	2 001 960	924 902	0,46
Tulip 40 mg, 40 mg, 90 tabl.	90	24 466	2 201 940	980 805	0,45
Tulip 80 mg, 80 mg, 30 szt.	60	8 958	537 480	274 934	0,51
Atoris, 30 mg, 30 szt.	22,5	140 342	3 157 695	1 744 040	0,55
Atoris, 30 mg, 60 szt.	45	80 911	3 640 995	1 803 653	0,50
Atoris, 60 mg, 30 szt.	45	53 544	2 409 480	1 292 865	0,54
Atoris, 80 mg, 30 szt.	60	61 156	3 669 360	1 896 459	0,52
Atorvastatin Genoptim, 20 mg, 30 szt.	15	57 447	861 705	384 708	0,45
Atorvastatin Genoptim, 20 mg, 60 szt.	30	4 851	145 530	59 400	0,41
Atorvastatin Genoptim, 20 mg, 90 szt.	45	3 484	156 780	61 841	0,39
Atorvastatin Genoptim, 10 mg, 30 szt.	7,5	18 462	138 465	61 402	0,44
Atorvastatin Genoptim, 40 mg, 30 szt.	30	32 070	962 100	423 758	0,44
Atorvastatin Genoptim, 40 mg, 60 szt.	60	2 676	160 560	62 211	0,39
Atorvastatin Genoptim, 40 mg, 90 szt.	90	1 629	146 610	55 183	0,38
Atorvastatin Genoptim, 80 mg, 30 szt.	60	11 271	676 260	257 927	0,38
Lambrinex, 10 mg, 30 szt.	7,5	34 678	260 085	144 242	0,55
Lambrinex, 10 mg, 60 szt.	15	4 031	60 465	28 050	0,46
Lambrinex, 10 mg, 90 szt.	22,5	4 838	108 855	48 857	0,45
Lambrinex, 20 mg, 30 szt.	15	114 394	1 715 910	887 362	0,52
Lambrinex, 20 mg, 60 szt.	30	19 301	579 030	263 262	0,45
Lambrinex, 20 mg, 90 szt.	45	14 438	649 710	285 315	0,44
Lambrinex, 40 mg, 30 szt.	30	42 803	1 284 090	629 127	0,49
Lambrinex, 40 mg, 60 szt.	60	8 455	507 300	216 764	0,43
Lambrinex, 40 mg, 90 szt.	90	5 193	467 370	191 164	0,41
Atorvagen, 20 mg, 30 szt. (butelka)	15	93 187	1 397 805	648 349	0,46
Atorvagen, 40 mg, 30 szt. (butelka)	30	39 111	1 173 330	522 257	0,45
Torvacard, 80 mg, 30 tabl.	60	5 062	303 720	151 091	0,50
Atoris, 10 mg, 30 szt.	7,5	417 804	3 133 530	2 368 562	0,76
Atoris, 20 mg, 30 szt.	15	790 153	11 852 295	7 440 475	0,63
Tulip, 10 mg, 30 szt.	7,5	98 669	740 018	581 946	0,79
Tulip, 10 mg, 60 szt.	15	44 700	670 500	471 739	0,70
Tulip, 10 mg, 90 szt.	22,5	39 732	893 970	592 181	0,66

Nazwa, dawka leku i zawartość opakowania**	Liczba maksymalnych dawek w opakowaniu	Liczba sprzedanych opakowań I poł. 2022 r.	Liczba sprzedanych dawek maksymalnych	Wartość refundacji (zł)	Koszt NFZ za dawkę maksymalną (zł)
Tulip, 20 mg, 30 szt.	15	271 661	4 074 915	2 830 454	0,69
Tulip, 20 mg, 60 szt.	30	136 893	4 106 790	2 443 896	0,60
Tulip, 20 mg, 90 szt.	45	106 579	4 796 055	2 717 559	0,57
Atrox, 80 mg, 30 szt.	60	11 787	707 220	333 199	0,47
Atoris, 20 mg, 60 szt.	30	244 830	7 344 900	4 112 854	0,56
Atorvasterol, 80 mg, 30 szt.	60	44 967	2 698 020	1 202 928	0,45
Storvas CRT, 10 mg, 30 szt.	7,5	55 314	414 855	203 287	0,49
Storvas CRT, 20 mg, 30 szt.	15	107 967	1 619 505	794 898	0,49
Storvas CRT, 40 mg, 30 szt.	30	19 694	590 820	282 299	0,48
Storvas CRT, 80 mg, 30 szt.	60	658	39 480	17 589	0,45
Atorvastatin Vitama, 40 mg, 30 szt.	30	0	0	0	0,00
Atorvastatin Aurovitas, 20 mg, 30 szt.	15	38 289	574 335	230 634	0,40
Atorvastatin Aurovitas, 20 mg, 90 szt.	45	0	0	0	0,00
Atorvastatin Aurovitas, 40 mg, 30 szt.	30	13 227	396 810	146 408	0,37
Atorvastatin Aurovitas, 40 mg, 90 tabl.	90	0	0	0	0,00
Atorvastatin Bluefish AB, 10 mg,30 szt.	7,5	29 042	217 815	90 499	0,42
Atorvastatin Bluefish AB, 20 mg,30 szt.	15	92 619	1 389 285	572 764	0,41
Atorvastatin Bluefish AB, 30 mg,30 szt.	22,5	1 370	30 825	11 373	0,37
Atorvastatin Bluefish AB, 40 mg,30 szt.	30	55 445	1 663 350	655 845	0,39
Atorvastatin Bluefish AB, 60 mg,30 szt.	45	722	32 490	11 364	0,35
Atorvastatin Bluefish AB, 80 mg,30 szt.	60	444	26 640	8 984	0,34
Atorvagen, 40 mg, 28 tabl.	28	0	0	0	0,00
Atorvagen, 20 mg, 28 tabl.	14	0	0	0	0,00
Storvas CRT, 30 mg, 30 szt.	22,5	1 951	43 898	16 550	0,38
Storvas CRT, 60 mg, 30 szt.	45	544	24 480	8 859	0,36
Atorvox, 40 mg, 28 szt.	28	0	0	0	0,00
Atorvastatin Bluefish AB, 20 mg,90 szt.	45	315	14 175	4 964	0,35
Atorvastatin Bluefish AB, 40 mg,90 szt.	90	138	12 420	4 182	0,34
Atorvastatin Bluefish AB, 40 mg,60 szt.	60	138	8 280	2 857	0,35
Apo-Atorva, 30 mg, 30 szt.	22,5	18 018	405 405	154 657	0,38
Apo-Atorva, 30 mg, 60 szt.	45	4 368	196 560	69 755	0,35
Apo-Atorva, 60 mg, 30 szt.	45	3 094	139 230	50 459	0,36
Suma / Średnia	-	7 179 596	166 521 225	94 519 151	0,568

szt. – sztuk, *zgodnie z Wytycznymi PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT [9] **postać leku: tabletki powlekanie

Tabela 53. Rosuwastatyna (dawka maksymalna = 20 mg*)

Nazwa, dawka leku i zawartość opakowania**	Liczba maksymalnych dawek w opakowaniu	Liczba sprzedanych opakowań I poł. 2022 r.	Liczba sprzedanych dawek maksymalnych	Wartość refundacji (zł)	Koszt NFZ za dawkę maksymalną (zł)
Zaranta, 10 mg, 28 szt.	14	427 732	5 988 248	2 801 062	0,47
Zaranta, 20 mg, 28 szt.	28	252 422	7 067 816	3 219 284	0,46
Zaranta, 40 mg, 28 szt.	56	29 702	1 663 312	667 931	0,40
Suwardio, 5 mg, 28 szt.	7	129 312	905 184	407 549	0,45
Suwardio, 10 mg, 28 szt.	14	431 267	6 037 738	2 772 358	0,46
Suwardio, 10 mg, 84 szt.	42	39 253	1 648 626	657 675	0,40
Suwardio, 20 mg, 28 szt.	28	300 372	8 410 416	3 687 561	0,44
Suwardio, 20 mg, 84 szt.	84	24 333	2 043 972	772 531	0,38
Suwardio, 40 mg, 28 szt.	56	34 127	1 911 112	771 779	0,40
Suwardio, 40 mg, 84 szt.	168	2 844	477 792	169 312	0,35
Zahron, 5 mg, 28 szt.	7	163 598	1 145 186	529 145	0,46
Zahron, 5 mg, 56 szt.	14	139 313	1 950 382	872 705	0,45
Zahron, 10 mg, 28 szt.	14	502 015	7 028 210	3 221 399	0,46
Zahron, 10 mg, 56 szt.	28	171 713	4 807 964	2 056 612	0,43
Zahron, 20 mg, 28 szt.	28	372 158	10 420 424	4 882 037	0,47
Zahron, 20 mg, 56 szt.	56	200 199	11 211 144	4 512 270	0,40
Zahron, 40 mg, 28 szt.	56	118 779	6 651 624	2 688 600	0,40
Zahron, 40 mg, 56 szt.	112	41 353	4 631 536	1 756 321	0,38
Roswera, 5 mg, 28 szt.	7	421 503	2 950 521	1 417 063	0,48
Roswera, 5 mg, 90 szt.	22,5	146 448	3 295 080	1 446 987	0,44
Roswera, 10 mg, 28 szt.	14	579 836	8 117 704	3 873 644	0,48
Roswera, 10 mg, 90 szt.	45	199 611	8 982 495	3 725 159	0,41
Roswera, 15 mg, 28 szt.	21	154 203	3 238 263	1 528 104	0,47
Roswera, 15 mg, 56 szt.	42	71 371	2 997 582	1 259 998	0,42
Roswera, 15 mg, 90 szt.	67,5	62 429	4 213 958	1 681 296	0,40
Roswera, 20 mg, 28 szt.	28	387 685	10 855 180	5 058 961	0,47
Roswera, 20 mg, 90 szt.	90	119 048	10 714 320	4 220 002	0,39
Roswera, 30 mg, 28 szt.	42	106 657	4 479 594	2 053 835	0,46
Roswera, 30 mg, 56 szt.	84	31 308	2 629 872	1 045 708	0,40
Roswera, 30 mg, 90 szt.	135	32 538	4 392 630	1 674 109	0,38
Roswera, 40 mg, 28 szt.	56	98 943	5 540 808	2 490 691	0,45
Roswera, 40 mg, 90 szt.	180	26 508	4 771 440	1 782 570	0,37
Romazic, 5 mg, 30 szt.	7,5	383 932	2 879 490	1 311 724	0,46
Romazic, 10 mg, 30 szt.	15	599 832	8 997 480	4 063 370	0,45
Romazic, 20 mg, 30 szt.	30	466 249	13 987 470	6 088 172	0,44
Romazic, 40 mg, 30 szt.	60	78 282	4 696 920	1 885 711	0,40
Ridlip, 5 mg, 28 szt.	7	84 541	591 787	281 881	0,48
Ridlip, 10 mg, 28 szt.	14	142 975	2 001 650	947 383	0,47
Ridlip, 20 mg, 28 szt.	28	87 333	2 445 324	1 129 867	0,46
Ridlip, 40 mg, 28 szt.	56	29 085	1 628 760	666 475	0,41

Nazwa, dawka leku i zawartość opakowania**	Liczba maksymalnych dawek w opakowaniu	Liczba sprzedanych opakowań I poł. 2022 r.	Liczba sprzedanych dawek maksymalnych	Wartość refundacji (zł)	Koszt NFZ za dawkę maksymalną (zł)
Crosuvo, 10 mg, 28 szt.	14	122 550	1 715 700	767 430	0,45
Crosuvo, 20 mg, 28 szt.	28	75 650	2 118 200	910 700	0,43
Crosuvo, 40 mg, 28 szt.	56	14 511	812 616	320 601	0,39
Rosutrox, 5 mg, 28 szt.	7	50 554	353 878	162 468	0,46
Rosutrox, 5 mg, 56 szt.	14	27 650	387 100	173 288	0,45
Rosutrox, 10 mg, 28 szt.	14	100 443	1 406 202	646 155	0,46
Rosutrox, 10 mg, 56 szt.	28	57 783	1 617 924	697 852	0,43
Rosutrox, 20 mg, 28 szt.	28	96 158	2 692 424	1 178 091	0,44
Rosutrox, 20 mg, 56 szt.	56	36 462	2 041 872	832 604	0,41
Rosutrox, 40 mg, 28 szt.	56	24 987	1 399 272	572 395	0,41
Rosutrox, 40 mg, 56 szt.	112	9 472	1 060 864	408 827	0,39
Zahron, 15 mg, 28 szt.	21	41 920	880 320	384 800	0,44
Zahron, 15 mg, 56 szt.	42	21 870	918 540	373 124	0,41
Zahron, 30 mg, 28 szt.	42	33 807	1 419 894	588 149	0,41
Zahron, 30 mg, 56 szt.	84	16 929	1 422 036	552 337	0,39
Zaranta, 15 mg, 90 szt.	67,5	9 892	667 710	261 911	0,39
Zaranta, 30 mg, 90 szt.	135	5 092	687 420	258 318	0,38
Ridlip, 5 mg, 90 szt.	22,5	13 341	300 173	125 564	0,42
Ridlip, 10 mg, 90 szt.	45	23 773	1 069 785	423 966	0,40
Ridlip, 20 mg, 90 szt.	90	14 178	1 276 020	475 859	0,37
Rosuvastatin Aurovitas, 5 mg, 28 szt.	7	265	1 855	825	0,44
Rosuvastatin Aurovitas, 10 mg, 28 szt.	14	239	3 346	1 500	0,45
Rosuvastatin Aurovitas, 20 mg, 28 szt.	28	244	6 832	2 858	0,42
Rosuvastatin Aurovitas, 40 mg, 28 szt.	56	121	6 776	2 695	0,40
Romazic, 15 mg, 30 szt.	22,5	23 170	521 325	221 808	0,43
Romazic, 30 mg, 30 szt.	45	17 367	781 515	317 276	0,41
Ridlip, 20 mg, 30 szt.	30	3	90	50	0,56
Zaranta, 15 mg, 56 szt.	42	13 727	576 534	238 367	0,41
Zaranta, 30 mg, 56 szt.	84	7 960	668 640	260 964	0,39
Suma / Średnia	-	8 550 927	225 223 876	97 239 623	0,432

szt. – sztuk, *zgodnie z Wytycznymi PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT [9] **postać leku: tabletki powlekane

Tabela 54. Ezetymib (dawka maksymalna = 10 mg*)

Nazwa, dawka leku i zawartość opakowania**	Liczba maksymalnych dawek w opakowaniu	Liczba sprzedanych opakowań I poł. 2022 r.	Liczba sprzedanych dawek maksymalnych	Wartość refundacji (zł)	Koszt NFZ za dawkę maksymalną (zł)
Lipegis, 10 mg, 30 szt.	30	12 817	384 510	167 655	0,44
Ezen, 10 mg, 28 szt.	28	92 426	2 587 928	1 032 522	0,40
Ezolip, 10 mg, 30 szt.	30	1	30	10	0,33
Ezoleta, 10 mg, 30 szt.	30	36 673	1 100 190	377 153	0,34

Nazwa, dawka leku i zawartość opakowania**	Liczba maksymalnych dawek w opakowaniu	Liczba sprzedanych opakowań I poł. 2022 r.	Liczba sprzedanych dawek maksymalnych	Wartość refundacji (zł)	Koszt NFZ za dawkę maksymalną (zł)
Ezehron, 10 mg, 28 szt.	28	69 598	1 948 744	779 867	0,40
Esetin, 10 mg, 30 szt.	30	1 552	46 560	19 799	0,43
Etibax, 10 mg, 28 szt.	28	8 203	229 684	77 451	0,34
Etibax, 10 mg, 90 szt.	90	1 484	133 560	41 114	0,31
Ezetimibe Genoptim, 10 mg, 28 szt.	28	2 867	80 276	26 987	0,34
Suma / Średnia	-	225 621	6 511 482	2 522 558	0,387

szt. – sztuk, *zgodnie z Wytycznymi PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT [9] **postać leku: tabletki

13.4. Załącznik 5 – Koszty leczenia zdarzeń CV – analiza wrażliwości

Tabela 55. Koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych – analiza wrażliwości

Zdarzenie	Okres	Koszt w 2018 r.	Koszt w modelu uwzględniający inflację	Źródło
Zawał serca (MI)	1 rok	14 515	17 483	Analiza ekonomiczna [50]; [65]
	2+ lata	3 542	4 266	
Udar mózgu (IS)	1 rok	16 303	19 636	
	2+ lata	432	521	
CV – zgon	-	4 026	4 850	

Tabela 56. Zestawienie kosztów w stanach modelu – analiza wrażliwości

Rodzaj kosztu	Koszt roczny (zł)	Opis
Zawał mięśnia sercowego (MI)	17 483	Zgodnie z Tabela 55
Udar niedokrwienny (IS)	19 636	
MI kolejne lata (Post-MI)	4 266	
IS kolejne lata (Post-IS)	521	
Inne zdarzenia sercowo-naczyniowe (other ASCVD)	4 266	Koszt jak dla stanu Post-MI
Post-IS+Post-MI	4 266	Maksymalny koszt ze stanów: Post-MI oraz Post-IS
other ASCVD+Post-MI	4 266	Maksymalny koszt ze stanów: Other ASCVD oraz Post-MI
other ASCVD+Post-IS	4 266	Maksymalny koszt ze stanów: Other ASCVD oraz Post-IS
other ASCVD+Post IS+Post-MI	4 266	Maksymalny koszt ze stanów: Other ASCVD, Post-MI i Post-IS
Zgony związane z zdarzeniami CV (Cvdeath)	4 850	Zgodnie z Tabela 55

13.5. Załącznik 6 – Zestawienie parametrów analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem

Tabela 57. Zestawienie parametrów analizy podstawowej oraz testowanych w ramach analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem

Nazwa wariantu analizy wrażliwości		Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości		Uzasadnienie	Referencja
		Charakterystyka wejściowa					
Wiek HAUSER RCT		Wiek (średni, lata)	13,9	13,7		W ramach analizy podstawowej (BCA) przyjęto wartości charakterystyczne dla populacji polskiej. Natomiast w analizie wrażliwości (DSA) testowano charakterystykę z badania klinicznego HAUSER RCT	BCA [2,1,22,23] DSA [8]
Kobiety HAUSER RCT		Kobiety (%)	56,8	59,0			
LDL-C HAUSER RCT		Średnia LDL-C (mg/dl)	150,5	185,0		Przyjęto minimalny poziom LDL-C, przy którym pacjent może zostać zakwalifikowany do nowego programu lekowego	Opis nowego programu lekowego (rozdz. 14)
LDL-C = 101 mg/dl				101			
-		Statyny (%)	100	-		BCA: Przyjęto, za badaniem HAUSER RCT Nie testowano w ramach analizy wrażliwości	[8]
100% Ezetymib		Ezetymib (%)	12	100		BCA: Przyjęto, za badaniem HAUSER RCT DSA: przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci stosują ezetymib	BCA: [8] DSA: założenia własne
Parametry kliniczne							
Min redukcja LDL-C ped.		Obniżenie LDL-C – populacja pediatryczna (%)	-38,3	-31,1		BCA: rozważano wartość średnią z badania klinicznego HAUSER RCT DSA: przyjęto dolną i górną granicę przedziału ufności (95% CI) z badania HAUSER RCT	HAUSER RCT [8]
Max redukcja LDL-C ped.				-45,5			
Min redukcja LDL-C dorośli		Obniżenie LDL-C – populacja osób dorosłych (%)	-59	-53,4		BCA: rozważano wartość średnią z badania klinicznego RUTHERFORD-2 DSA: przyjęto dolną i górną granicę przedziału ufności (95% CI) z badania RUTHERFORD-2	RUTHERFORD-2 [26]
Max redukcja LDL-C dorośli				-65,1			
-		Przerwanie leczenia	3,8% - 1. rok 2,7% - 2. rok	-		BCA: Przyjęto w oparciu o przypadki przerwania w analizach klinicznych HAUSER RCT (1. rok) i HAUSER OLE (2. rok)	HAUSER RCT [8] HAUSER OLE [10]
Prawdopodobieństwa zdarzeń							
Min wiek 1. CVD EVO			40	35			

Nazwa wariantu analizy wrażliwości		Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie	Referencja
Max wiek 1. CVD EVO	Wiek wystąpienia pierwszych CVD (lata)			45	BCA: przyjęto wyniki badania Luirink 2019 – ramię dla dzieci DSA: Zmiana wartości o ±5 lat	BCA: Luirink 2019 [15] DSA: założenia własne
Max wiek 1. CVD SoC			20	25	BCA: przyjęto wyniki badania Luirink 2019 – ramię dla rodziców DSA: Zmiana wartości o +5 lat	
FOURIER_KSE	Wpływ obniżenia LDL-C na występowania CVD	Tabela 9		Tabela 10	BCA: przyjęto wartości na podstawie badań CTTC [7], jak we wcześniejszych analizach [12,50] DSA: przyjęto alternatywne kalkulacje na podstawie wyników badania FOURIER	BCA: [7] DSA: [43]
FOURIER_IES						
-	Zgony z przyczyn innych niż CVD	Rozdz. 13.2.1, rozdz. 13.2.2		-	Oszacowano na podstawie danych GUS, nie analizowano w ramach analizy wrażliwości	BCA: [16,17]
Użyteczności						
U_CVD Ara 2010	Mnożniki użyteczności CVD	Tabela 13		Tabela 14	BCA: Na podstawie danych w populacji ogólnej charakterystycznych dla Polski, DSA: W oparciu o wartości wyjściowe z publikacji Ara 2010	BCA: Goliccki 2021 [52] BDA: Ara 2010 [18]
U_CVD Matza 2015	Użyteczności zdarzeń CVD	Tabela 13		Tabela 15	BCA: Na podstawie metod z publikacji Ara 2010 DSA: W oparciu o publikację Matza 2015	BCA: Ara 2010 [18] DSA: Matza 2015 [54]
Koszty (zł)						
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
K_min statyny	Statyny	179,84		157,59	BCA: Roczny koszt w oparciu o średni ważony koszt statyn	BCA: Tabela 20 DSA: Tabela 21
K_max statyny				207,18	DSA: Średni minimalny koszt rozpatrywanych substancji czynnych (rosuwastatyna) Średni maksymalny koszt rozpatrywanych substancji czynnych (atorwastatyna)	
-	Ezetymib	141,26		-	BCA: Roczny koszt w oparciu o średni ważony koszt ezetymibu Nie badano w ramach analizy wrażliwości	Tabela 20
█	█	█	█	█	█	█

14. Nowy, proponowany program lekowy

Załącznik B.X.

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1. Łączne spełnienie następujących warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 10-18; 2) pewne rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie wyniku: skali Dutch Lipid Clinic Network lub skali Simon-Broome; 3) LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) pomimo stosowania diety i: <ol style="list-style-type: none"> a) Zopymalizowanego leczenia hipolipemizującego zgodnie z obowiązującymi wytycznymi towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT) (stosowanego nie krócej niż 3 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 3 miesiące). <p>1.2. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni ewolokumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego oraz nie spełnili kryteriów opisanych w pkt.3.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>1. Ewolokumab</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Heterozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej: 140 mg ewolokumabu podawane co 2 tygodnie. b. Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej: Dawkowanie zgodne z charakterystyką produktu leczniczego. 	<p>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Badania przy kwalifikacji do leczenia <ol style="list-style-type: none"> 1) lipidogram; 2) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 3) kreatynina/eGFR; 4) kinaza kreatynowa (CK). 2. Monitorowanie leczenia <ol style="list-style-type: none"> 1) lipidogram – po 3 miesiącach, a następnie co 12 miesięcy. W przypadku stwierdzenia braku redukcji stężenia LDL-c po 3 miesiącach lipidogram należy powtórzyć w ciągu maksymalnie 1 miesiąca od daty wcześniejszego badania; 2) monitorowanie bezpieczeństwa leczenia - na każdej wizycie. 3. Monitorowanie programu <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji

<p>Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 3.</p> <p>Pacjenci pozostający w leczeniu w ramach tego programu lekowego, po osiągnięciu pełnoletności mogą być leczeni w programie lekowym B.101 „LECZENIE PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI LIPIDOWYMI (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)* bez konieczności spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do ww. programu lekowego.</p> <p>3. Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych po podaniu leku; 2) brak skuteczności po 3 miesiącach leczenia, rozumiany jako brak redukcji stężenia LDL-c w dwóch kolejnych pomiarach LDL-c w stosunku do wartości wyjściowej: <ol style="list-style-type: none"> a) w momencie włączenia do programu lekowego, b) w momencie rozpoczęcia terapii, w przypadku pacjentów włączonych do programu zgodnie z pkt. 1.2. <p>4. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) hiperlipidemia wtórna; 2) ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²); 3) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh); 4) ciąża; 5) karmienie piersią; 6) nadwrażliwość na ewolokumab albo którąkolwiek z substancji pomocniczych. 		<p>internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
---	--	---

15. Bibliografia

1. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Repatha® (ewolokumab) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia. Kraków, styczeń 2023 r.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.
3. AOTMiT. Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej od 28.10.2022 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-w-sprawie-obowiazujacej-od-28-10-2022-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/> (dostęp 14.11.2022)
4. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
6. Agencja Oceny i Technologii Medycznych. Zlecenie MZ 239/2019 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6359-239-2019-zlc> (dostęp 22.11.2022)
7. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTTC). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670–81. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)61350-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)61350-5/fulltext) (dostęp 15.11.2022)
8. Gaudet D, Ruzza A, Bridges I, Maruff P, Schembri A, Hamer A, Mach F, Bergeron J, Gaudet I, Pierre JS, Kastelein JJP, Hovingh GK, Wiegman A, Raal FJ, Santos RD. Cognitive function with evolocumab in pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2022 Sep-Oct;16(5):676-684.
9. Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021. Naciskiennietetnicze w Praktyce, Rok 2021, tom 7, nr 3. <https://nadcisnienietetnicze.pl/sites/scm/files/2022-01/Wytyczne%20PTL%20KLRWP%20PTK%20PTDL%20PTD%20PTNT%20diagnostyki%20i%20leczenia%20zaburze%C5%84%20lipidowych%20w%20Polsce%202021.pdf> (dostęp 02.12.2022)
10. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, Stefanutti C, Mach F, Descamps OS, Bergeron J, Wang B, Bartuli A, Buonomo PS, Greber-Platzer S, Luirink I, Bhatia AK, Raal FJ, Kastelein JJP, Wiegman A, Gaudet D. Paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia treated with evolocumab for 80 weeks (HAUSER-OLE): a single-arm, multicentre, open-label extension of HAUSER-RCT. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Oct;10(10):732-740.
11. Agencja Oceny i Technologii Medycznych. Zlecenie MZ 37/2019. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5927-37-2019-zlc> (dostęp 22.11.2022)
12. Agencja Oceny i Technologii Medycznych. Zlecenie MZ 136/2015. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4188-136-2015-zlc> (dostęp 28.12.2022)
13. Inklisiran (Leqvio®) w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi. Analiza ekonomiczna - aktualizacja w związku z uwagami minimalnymi https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/182/AW/182_AW_OT.4231.64.2021_Inclisiran_AE_REOPTR.pdf (dostęp 22.11.2022)
14. Analiza kliniczna dla produktu leczniczego Repatha® (ewolokumab) w leczeniu hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci i młodzieży od 10 do 18 roku życia. Kraków, grudzień 2022 r.
15. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, Kastelein JJP, Hutten BA. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2019 Oct 17;381(16):1547-1556.
16. GUS. Trwanie życia – tablice, rok 2021. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> (dostęp 17.10.2022)
17. GUS. Umieralność w 2021 roku. Zgony według przyczyn - dane wstępne. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/statystyka-przyczyn-zgonow/umieralnosc-w-2021-roku-zgony-wedlug-przyczyn-dane-wstepne,10,3.html#archive> (dostęp 04.11.2022)

18. Ara R, Brazier J. Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. University of Sheffield, UK; November 5 2010.

20. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2020 r. w sprawie Rejestru Hipercholesterolemii Rodzinnej. Dz.U. 2022 poz. 87. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20220000087> (dostęp 07.12.2022)
21. Rutkowska L, Pinkier I, Sałacińska K, Kępczyński Ł, Salachna D, Lewek J, Banach M, Matusik P, Starostecka E, Lewiński A, Płoski R, Stawiński P, Gach A. Identification of New Copy Number Variation and the Evaluation of a CNV Detection Tool for NGS Panel Data in Polish Familial Hypercholesterolemia Patients. *Genes (Basel)*. 2022 Aug 10;13(8):1424.
22. Motkowski R, Alifier M, Abramowicz P, Konstantynowicz J, Mikołuc B, Stasiak-Barmuta A. Innate and Acquired Cellular Immunity in Children with Familial Hypercholesterolemia Treated with Simvastatin. *J Clin Med*. 2022 May 22;11(10):2924.
23. Motkowski R, Maciejczyk M, Hryniewicka M, Karpińska J, Mikołuc B. Effect of Statin Therapy on the Plasma Concentrations of Retinol, Alpha-Tocopherol and Coenzyme Q10 in Children with Familial Hypercholesterolemia. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022 Feb;36(1):75-84.
24. Lewek J, Konopka A, Starostecka E, Penson PE, Maciejewski M, Banach M. Clinical Features of Familial Hypercholesterolemia in Children and Adults in EAS-FHSC Regional Center for Rare Diseases in Poland. *J Clin Med*. 2021 Sep 22;10(19):4302.
25. Anagnostis P, Vaitis K, Kleitsioti P, Mantsiou C, Pavlogiannis K, Athyros VG, Mikhailidis DP, Goulis DG. Efficacy and safety of statin use in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Endocrine*. 2020 Aug;69(2):249-261. doi: 10.1007/s12020-020-02302-8.
26. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 24;385(9965):331-40.
27. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18;372(25):2387-97.
28. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016 Nov 19;388(10059):2532-2561. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
29. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, Pearce MB, Yellin AE, Edmiston WA, Smink RD Jr, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med*. 1990 Oct 4;323(14):946-55.
30. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987 Nov 12;317(20):1237-45.
31. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, Koenig W, Somaratne R, Kassahun H, Yang J, Wasserman SM, Scott R, Ungi I, Podolec J, Ophuis AO, Cornel JH, Borgman M, Brennan DM, Nissen SE. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Dec 13;316(22):2373-2384. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2584184> (dostęp 23.01.2023)
32. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al, for the OSLER Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1500-9.
33. Baigent C, Blackwell L, Emberson J. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
34. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.
35. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35.

36. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33, 1635–701.
37. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: Benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1855–62.
38. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722.
39. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation*. 1998;97:946–52.
40. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease? *Br Med J*. 1994;308:367-72.
41. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2003;326:1423–7.
42. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia. NICE technology appraisal guidance 132. November 2007.
43. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. Epub 2017 Mar 17.
44. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, Catapano AL, Chapman MJ, Neff DR, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:2144–53.
45. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association between lowering ldl-c and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-97.
46. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Kausik K, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; ehx144.
47. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012 Aug 11;380(9841):581-90.
48. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015 Apr 11;385(9976):1397-405.
49. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248.
50. Ewolokumab (Repatha®) w leczeniu hipercholesterolemii – analiza ekonomiczna https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/037/AW/037_AW_3_OT.4331.5.2019_REPATHA_2019.04.23.pdf (dostęp 20.10.2022)
51. Maruszczak M, Villa G, & Lothgren M. Risk Adjustments In Economic Models - What Is Their Impact On Predicted Rates? *Value in Health*. 2017;20:PA753-A754. [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(17\)32448-8/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(17)32448-8/fulltext) (dostęp 02.12.2022)
52. Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med*. 2021 May 25;131(5):484-486.
53. Ara R, Wailoo A. NICE DSU Technical Support Document 12: The use of health state utility values in decision models. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425824/> (dostęp 22.12.2022)
54. Matza LS, Stewart KD, Gandra SR, Delio PR, Fenster BE, Davies EW, Jordan JB, Lothgren M, Feeny DH. Acute and chronic impact of cardiovascular events on health state utilities. *BMC Health Serv Res*. 2015 Apr 22;15:173.
55. Charakterystyka Produktu Leczniczego Repatha. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/repatha#product-information-section> (dostęp 29.11.2022)
56. Dane udostępnione przez NFZ. Liczba zrefundowanych opakowań leków w programach lekowych wg kodu EAN, Dane wg stanu na dzień 23.08.2022.

57. Portal ezdrowie.gov.pl. Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za I-VI 2022. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/refundacja-apteczna-programy-lekowe-i-chemioterapia-zai-vi-2022> (dostęp 30.11.2022)
58. Zarządzenie nr 16/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programu lekowe.
59. Zarządzenie nr 160/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programu lekowe.
60. NFZ. Informator o zawartych umowach, rok 2022. <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (dostęp 09.12.2022)
61. Uchwała nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.
62. Zarządzenia Nr 129/2022/DSO Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
63. Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <https://bipold.aotm.gov.pl/> (dostęp 22.11.2022)
64. Analiza ekonomiczna. Alirokumab (Praluent®) w leczeniu heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/148/AW/148_AW_3_OT.4331.7.2017_PRALUE_NT_E78.01_2018.01.03.pdf (dostęp 20.10.2022)
65. GUS. Wskaźniki cen - wskaźniki kwartalne. <https://bdm.stat.gov.pl/> (dostęp 21.12.2022)
66. Zdrowe dane. Dział „Raporty”. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty> (dostęp 21.12.2022):
 - a. Raport dot. hospitalizacji JGP. – kwiecień 2022
 - b. Raport dot. hospitalizacji JGP. – marzec 2022
 - c. Raport dot. hospitalizacji JGP. – luty 2022
 - d. Raport dot. hospitalizacji JGP. – styczeń 2022
 - e. Raport dot. hospitalizacji JGP. – grudzień 2021
 - f. Raport dot. hospitalizacji JGP. – listopad 2021
67. Zarządzenie nr 127/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
68. AOTMiT. Probabilistyczna analiza wrażliwości w analizie ekonomiczne. Warszawa, lipiec 2019. <https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/11.%20Probabilistyczna%20analiza%20wra%20C5%BCliwo%20C5%9Bci%20w%20analizie%20ekonomicznej.pdf> (dostęp 12.01.2023)
69. NICE Clinical guideline [CG181]. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. July 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence> (dostęp 23.01.2022)
70. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie MZ 37/2019. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5927-37-2019-zlc> (dostęp 20.10.2022)
71. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie MZ 182/2021 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7621-182-2021-zlc> (dostęp 25.01.2023)
72. Stam-Slob MC, van der Graaf Y, de Boer A, Greving JP, Visseren FLJ. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibition in addition to standard lipid-lowering therapy in patients at high risk for vascular disease. *Int J Cardiol.* 2018 Feb 15;253:148-154.
73. Borissov B, Urbich M, Georgieva B, Tsenov S, Villa G. Cost-effectiveness of evolocumab in treatment of heterozygous familial hypercholesterolaemia in Bulgaria: measuring health benefit by effectively treated patient-years. *J Mark Access Health Policy.* 2017 Dec 22;5(1):1412753.
74. Wisløff T, Mundal LJ, Retterstøl K, Igland J, Kristiansen IS. Economic evaluation of lipid lowering with PCSK9 inhibitors in patients with familial hypercholesterolemia: Methodological aspects. *Atherosclerosis.* 2019 Aug;287:140-146.
75. Chlebus K, Cybulska B, Dobrowolski P, Romanowska-Kocejko M, Żarczyńska-Buchowiecka M, Gilis-Malinowska N, Stróżyk A, Borowiec-Wolna J, Pajkowski M, Bobrowska B, Rajtar-Salwa R, Kwapiszewska A, Waluś-Miarka M, Chmara M, Gałąska R, Matecki M, Zdrojewski T, Gruchała M. Effectiveness and safety of PCSK9 inhibitor therapy in patients with familial hypercholesterolemia within a therapeutic program in Poland: Preliminary multicenter data. *Cardiol J.* 2022;29(1):62-71.
76. Hennig M, Brandt-Varma A, Wołoszyn-Durkiewicz A, Bautembach-Minkowska J, Buraczewska M, Świętoń D, Mickiewicz A, Rynkiewicz A, Gruchała M, Limon J, Wasąg B, Chmara M, Walczak M,

- Myśliwiec M. Monitoring the Effects of Hypolipidemic Treatment in Children with Familial Hypercholesterolemia in Poland. *Life (Basel)*. 2020 Nov 4;10(11):270.
77. Podgórski M, Szatko K, Stańczyk M, Pawlak-Bratkowska M, Konopka A, Starostecka E, Tkaczyk M, Górczny S, Rutkowska L, Gach A, Łukaszewski M, Grzelak P, Banach M. "Apple does not fall far from the tree" - subclinical atherosclerosis in children with familial hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis*. 2020 Jul 14;19(1):169.
78. Ademi Z, Norman R, Pang J, Liew D, Zoungas S, Sijbrands E, Ference BA, Wiegman A, Watts GF. Health economic evaluation of screening and treating children with familial hypercholesterolemia early in life: Many happy returns on investment? *Atherosclerosis*. 2020 Jul;304:1-8.
79. Alghamdi A, Balkhi B, Altowaijri A, Al-Shehri N, Ralph L, Marriott ER, Urbich M, Aljanad F, Aziziyeh R. Cost-Effectiveness Analysis of Evolocumab for the Treatment of Dyslipidemia in the Kingdom of Saudi Arabia. *Pharmacoecon Open*. 2022 Mar;6(2):277-291.
80. Liang Z, Chen Q, Yang F, Yan X, Zhang X, Chen X, Fang F, Zhao Q. Cost-Effectiveness of Evolocumab Therapy for Myocardial Infarction: The Chinese Healthcare Perspective. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021 Aug;35(4):775-785.
81. Ontario Health Technology Assessment Series; Vol. 22: No. 3, pp. 1–155, August 2022
82. Mulder JWCM, Galema-Boers AMH, de Jong-Verweij LM, Hazelzet JA, Roeters van Lennep JE. The development and first results of a health-related outcomes set in familial hypercholesterolemia (FH) patients: Knowledge is health. *Atherosclerosis*. 2020 Jan;293:11-17.
83. Centre Reviews and Dissemination (CDR). <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (dostęp 02.01.2023)

16. Spis tabel

Tabela 1. Podsumowanie schematu PICO	11
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Repatha	12
Tabela 3. Modelowane stany zdrowia	19
Tabela 4. Podsumowanie wyników dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dot. LDL-C, badanie HAUSER RCT [8].....	21
Tabela 5. Względna i bezwzględna zmiana od wartości wyjściowej LDL-C z badania głównego dla każdego z ocenianych ramion pacjentów pediatrycznych z HeFH w badaniu HAUSER OLE	22
Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa populacji pediatrycznej – polskie warunki, analiza podstawowa	26
Tabela 7. Charakterystyka wyjściowa populacji pediatrycznej – badanie HAUSER RCT [8], analiza wrażliwości	26
Tabela 8. Obniżenie stężenia cholesterolu LDL uwzględnione w modelu	27
Tabela 9. Względna redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych w wyniku obniżenia stężenia cholesterolu LDL o 1 mmol/l	29
Tabela 10. Względna redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych w wyniku obniżenia stężenia cholesterolu LDL o 1 mmol/l – analiza wrażliwości [41].....	32
Tabela 11. Przerwanie leczenia ewolokumabem w populacji pediatrycznej	33
Tabela 12. Wyjściowe wartości użyteczności w modelu, Golicki 2021 [51]	34
Tabela 13. Mnożniki użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa	35
Tabela 14. Mnożniki użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości	36
Tabela 15. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu w ramach analizy wrażliwości	37
Tabela 16. Roczny koszt ewolokumabu, populacja pediatryczna – bez uwzględnienia RSS	40
Tabela 17. Roczny koszt ewolokumabu, populacja pediatryczna – z uwzględnieniem RSS	40
Tabela 18. Średni koszt statyn za dzienną dawkę	41
Tabela 19. Średni koszt ezetymibu	41
Tabela 20. Roczny koszt leczenia standardowego	41
Tabela 21. Roczny koszt statyn – analiza wrażliwości	41
Tabela 22. Udział inhibitorów PCSK9 i inkisiranu w programie lekowym B.101	42
Tabela 23. Rzeczywisty koszt finansowania opakowania inhibitorów PCSK9 – wariant z RSS	43
Tabela 24. Ceny inhibitorów PCSK9 i inkisiranu – Obwieszczenie MZ – wariant bez RSS [2]	43
Tabela 25. Roczny koszt leków z programu lekowego B.101, populacja osób dorosłych – z oraz bez uwzględnienia RSS	43
Tabela 26. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z realizacją programu lekowego	44
Tabela 27. Liczba wizyt ambulatoryjnych związanych z wykonaniem programu B.101 w 2021 r. [61]	44
Tabela 28. Koszty roczne realizacji proponowanego programu lekowego	45
Tabela 29. Koszty jednostkowe W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	46
Tabela 30. Koszty roczne monitorowania SoC	46
Tabela 31. Koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych	47
Tabela 32. Koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych – analiza podstawowa	47
Tabela 33. Koszty rewaskularyzacji uwzględnione modelu	47
Tabela 34. Zestawienie kosztów w stanach modelu – analiza podstawowa	48
Tabela 35. Zestawienie parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości	50
Tabela 36. Rozkłady przyjęte w probabilistycznej analizie wrażliwości	52
Tabela 37. Zestawienie kosztów i konsekwencji – w dożywotnym horyzoncie analizy	54

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS.....	55
Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS.....	55
Tabela 40. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS.....	56
Tabela 41. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS.....	58
Tabela 42. Wyszukiwanie danych demograficznych w bazie MEDLINE via PubMed.....	71
Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa populacji pediatrycznej – badania obejmujące polskich pacjentów pediatrycznych.....	72
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – użyteczności stanów zdrowia.....	73
Tabela 45. Publikacje wykluczone z analizy użyteczności stanów zdrowia.....	74
Tabela 46. Badania włączone do oceny użyteczności stanów zdrowia.....	75
Tabela 47. Strategia wyszukiwania – CRD.....	75
Tabela 48. Kryteria włączenia i wyłączenia analiz ekonomicznych.....	76
Tabela 49. Tablice trwania życia, 2021 rok– osoby w wieku 10 lat i więcej.....	78
Tabela 50. Zgony z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych [15].....	79
Tabela 51. Simwastatyna (dawka maksymalna = 40 mg*).....	79
Tabela 52. Atorwastatyna (dawka maksymalna = 40 mg*).....	81
Tabela 53. Rosuwastatyna (dawka maksymalna = 20 mg*).....	84
Tabela 54. Ezetymib (dawka maksymalna = 10 mg*).....	85
Tabela 55. Koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych – analiza wrażliwości.....	86
Tabela 56. Zestawienie kosztów w stanach modelu – analiza wrażliwości.....	86
Tabela 57. Zestawienie parametrów analizy podstawowej oraz testowanych w ramach analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.....	87

17. Spis diagramów i wykresów

Diagram 1. Struktura modelu ekonomicznego.....	18
Diagram 2. Porównanie wyników badania FOURIER i wyników metaanalizy CTTC: HR (CI) na 1 mmol/l redukcji LDL-C.....	30
Diagram 3. Diagram wyszukiwania publikacji PRISMA – wyszukiwanie publikacji do przeglądu systematycznego badań użyteczności i jakości życia	74
Diagram 4. Diagram wyszukiwania publikacji PRISMA – wyszukiwanie publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych	77
Wykres 1. Procentowa zmiana poziomu LDL-C w stosunku do poziomu wyjściowego w badaniu macierzystym dla każdej zaplanowanej oceny w badaniu HAUSER OLE [10] u pacjentów pediatrycznych (analiza śródkresowa) 21	
Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią (FH), którzy rozpoczęli terapię statynami w dzieciństwie oraz ich rodziców, dla których statyny były dostępne później [13]	28
Wykres 3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS.....	58
Wykres 4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS.....	59
Wykres 5. Wykres rozrzutu, EVO+SoC vs SoC, z uwzględnieniem RSS; A. wartości na osi pionowej od 0 zł; B. Przybliżenie, wartości na osi Y od 40 000 zł	60
Wykres 6. Krzywa akceptowalności, z uwzględnieniem RSS	61
Wykres 7. Wykres rozrzutu, EVO+SoC vs SoC, bez uwzględnienia RSS; A. wartości na osi pionowej od 0 zł; B. Przybliżenie, wartości na osi Y od 50 000 zł	62
Wykres 8. Krzywa akceptowalności, EVO+SoC vs SoC, bez uwzględnienia RSS	63