

Berinert[®]

(ludzki inhibitor C1-esterazy)

w leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego

***Analiza ekonomiczna
i wpływu na system ochrony zdrowia***

Wersja 1.1

Kraków 2013

Wykonawca:

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

* - autor do korespondencji: Marcin Kaczor; 31-062 Kraków, ul. Krakowska 36/3; marcin.kaczor@aestimo.eu

Konflikt interesów:

[Redacted]

[Redacted]

Spis treści

Streszczenie	7
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	16
Wykaz skrótów	20
1. Analiza ekonomiczna	21
1.1. Cel analizy	22
1.2. Problem decyzyjny.....	22
1.2.1. Populacja	22
1.2.2. Oceniana interwencja.....	24
1.2.3. Komparatory.....	24
1.2.4. Efekty zdrowotne	26
1.2.5. Aktualny sposób finansowania leku Berinert® i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	31
1.3. Metodyka analizy	33
1.3.1. Strategia analityczna	33
1.3.2. Perspektywa analizy	33
1.3.3. Horyzont czasowy.....	33
1.3.4. Dyskontowanie	34
1.3.5. Model ekonomiczny	34
1.3.5.1. Charakterystyka populacji docelowej.....	34
1.3.5.1.1. Masa ciała.....	34
1.3.5.2. Analiza kosztów	36
1.3.5.2.1. Koszt produktu leczniczego Berinert®	37
1.3.5.2.2. Koszt produktu leczniczego Ruconest®	43
1.3.5.2.3. Koszt podania leków.....	46
1.3.5.2.4. Koszt diagnostyki	48
1.3.5.2.5. Łączne koszty porównywanych terapii.....	48
1.3.6. Walidacja modelu.....	49
1.4. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	50
1.4.1. Metodyka.....	50
1.4.1.1. Cel.....	50
1.4.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	50

1.4.1.3.	Źródła danych wtórnych.....	50
1.4.1.4.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	51
1.4.1.5.	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	51
1.5.	Wyniki analizy podstawowej.....	61
1.5.1.	Zestawienie oszacowań kosztów.....	62
1.5.2.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów.....	63
1.5.2.1.	[Redacted].....	63
	[Redacted].....	
	[Redacted].....	
	[Redacted].....	
	[Redacted].....	
	[Redacted].....	
	[Redacted].....	
1.5.3.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.....	66
1.5.4.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.....	67
1.6.	Analiza wrażliwości.....	71
1.6.1.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	71
	[Redacted].....	
	[Redacted].....	
	[Redacted].....	
	[Redacted].....	
	[Redacted].....	
	[Redacted].....	
	[Redacted].....	
	[Redacted].....	
1.7.	Dyskusja i wnioski końcowe.....	81
1.8.	Ograniczenia analizy.....	84
2.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce.....	85
2.1.	Analiza wpływu na budżet płatnika.....	86
2.1.1.	Cel.....	86

2.1.2.	Metodyka.....	86
2.1.3.	Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych	86
2.1.4.	Perspektywa analizy	87
2.1.5.	Horyzont czasowy.....	87
2.1.6.	Porównywane scenariusze	87
2.1.7.	Populacja docelowa.....	87
2.1.7.1.	Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej	88
2.1.7.2.	Dane z polskiego Rejestru HAE	91
2.1.7.3.	Dane z publikacji Kawalec 2013.....	93
2.1.7.4.	Częstość występowania ataków HAE	94
2.1.7.5.	Lokalizacja ataków HAE	95
2.1.7.6.	Stopień ciężkości ataków HAE	98
		
		
		
		
2.1.8.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	106
2.1.9.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	106
2.1.10.	Analiza kosztów	106
2.1.10.1.	Koszt produktu leczniczego Berinert®	107
2.1.10.2.	Koszt produktu leczniczego Ruconest®	108
2.1.10.3.	Łączne koszty porównywanych terapii.....	109
2.1.11.	Wyniki analizy wpływu na budżet	110
2.1.11.1.	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia	111
2.1.11.2.	Wariant podstawowy	111
		
		
		
		

2.1.11.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	119
2.1.11.2.4.	[REDACTED] E ...	122
2.1.11.3.	Wariant minimalny	125
2.1.11.4.	Wariant maksymalny	129
2.1.11.5.	Wariant dodatkowy	133
2.2.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	137
2.3.	Aspekty etyczne i społeczne	137
2.4.	Analiza racjonalizacyjna.....	137
2.5.	Wnioski końcowe	138
3.	Piśmiennictwo	140
4.	Załączniki	144
1.1	Wycena punktów rozliczeniowych	145
4.1.	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	147
4.2.	Spis tabel	148
4.3.	Spis wykresów	151

Streszczenie

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów efektywności koncentratu ludzkiego inhibitora C1-esterazy (C1-INH, Beriner[®]) stosowanego w następujących wskazaniach:

[Redacted text block]

Metodyka

W analizie rozpatrywano populację chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym, w kontekście występujących u nich ostrych, zagrażających życiu ataków obejmujących gardło, krtani lub jamę brzuszną.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dawkowanie preparatu Beriner[®] jest zgodne z zapisami w charakterystyce tego produktu (ChPL Beriner[®] 2013) i wynosi:

- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]

o [REDACTED]
[REDACTED].

Ze względu na refundację i dostępność w sprzedaży aptecznej, podstawowym komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest konestat alfa (Ruconest®). [REDACTED]

Stosowanie leku Berinert® ma na celu uzyskanie szybkiej reakcji organizmu chorego, skutkującej zatrzymaniem i cofnięciem objawów obrzęku naczynioruchowego występujących podczas ostrego, zagrażającego życiu ataku. Drugim zastosowaniem tego leku jest zapobieganie wystąpieniu takiego ataku w sytuacji zadziałania czynnika wyzwalającego, jakim może być zabieg chirurgiczny w obrębie twarzoczaszki lub duży zabieg stomatologiczny oraz poród. W obu przypadkach efekt działania preparatu Berinert® ma charakter krótkoterminowy, wręcz natychmiastowy, ale, co należy podkreślić, jest to lek ratujący życie. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego badań klinicznych nie odnaleziono doniesień porównujących bezpośrednio oba leki. Dodatkowo, z powodu znaczącej heterogeniczności dostępnych badań, wykluczającej możliwość porównania pośredniego przez placebo, ocenę porównawczą preparatu Berinert® i preparatu Ruconest® przeprowadzono na zasadzie zestawienia metodyki i wyników głównych badań i omówienia podobieństw oraz różnic.

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

Z powodu braku różnic w efektach zdrowotnych analiza ekonomiczna w przypadku wszystkich uwzględnionych porównań miała charakter analizy minimalizacji kosztów.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w analizie przyjęto – w ramach oddzielnych wariantów – perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Ponieważ porównywane opcje terapeutyczne nie różnią się pod względem skuteczności, ich wpływ na losy pacjenta jest taki sam i zgodnie z przyjętą techniką analityczną nie jest konieczna ocena i modelowanie w ujęciu długookresowym.

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

Ponieważ horyzont analizy ekonomicznej nie przekracza okresu jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

Model analizy ekonomicznej został przygotowany w arkuszu programu MS Excel® 2010. [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne [REDACTED] w populacji chorych z HAE. Wybór źródeł danych oparto na przyjętych perspektywach analizy. Główne kategorie kosztów uwzględnione w modelu to koszty leków i koszty związane z ich podaniem.

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ większość z nich nie miało charakteru zdarzeń poważnych i wymagających leczenia.

Nie wykonano bezpośredniej kalkulacji kosztów jednostkowych. Wyceny jednostkowe leków i świadczeń oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora o umowach NFZ ze świadczeniodawcami oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia.

W analizie uwzględniono m.in. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r.

w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. (MZ 26/08/2013).

W analizie wykorzystano dane udostępnione przez prof. [REDACTED] na podstawie ogólnopolskiego Rejestru chorych z HAE.

[REDACTED] Obliczenie ceny hurtowej i detalicznej wykonano z uwzględnieniem przepisów obowiązujących na dzień planowanego złożenia wniosku (2013 r.).

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-żyteczności przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

W celu walidacji uzyskanych wyników wykonano przegląd opublikowanych opracowań oceniających koszty efektywności preparatu Berinert® w podobnych wskazaniach. Zidentyfikowano 6 opracowań, które były zgodne z przyjętymi *a priori* kryteriami włączenia, w tym 1 pełnotekstową analizę ekonomiczną (Kawalec 2013). Wnioski wypływające z większości z opisanych publikacji wskazują, iż stosowanie inhibitora C1-esterazy w leczeniu ataku obrzęku u chorych z HAE generuje oszczędności w porównaniu z innymi preparatami leczniczymi (Firazyr®, Kalbitor™, Ruconest®, Cinryze®).

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1), przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012).

Wyniki

W ramach wyników analizy minimalizacji kosztów przedstawiono uzyskane średnie koszty przypadające w porównywanych scenariuszach [redacted] oraz oszacowanie ceny zbytu netto (cenę progową) leku Berinert® w scenariuszu nowym, przy której koszt terapii z udziałem jest równy kosztowi terapii alternatywnej (scenariusz aktualny).

[redacted]

[redacted]

co oznacza, że produkt Berinert® jest strategią tańszą i, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, generującą oszczędności.

[redacted]

co oznacza, że [redacted] Berinert® [redacted] jest strategią tańszą i, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, generującą oszczędności.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

co oznacza, że produkt Berinert® jest strategią tańszą i, z perspektywy płatnika publicznego, generującą oszczędności.

[redacted]

co oznacza, że [redacted] Berinert® [redacted] jest strategią tańszą i, z perspektywy płatnika publicznego, generującą oszczędności.

[redacted]

[redacted]

co oznacza, że produkt Berinert® jest strategią tańszą i, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, generującą oszczędności.

[redacted]

[redacted]

co oznacza, że produkt Berinert® jest strategią tańszą i, z perspektywy płatnika publicznego, generującą oszczędności.

Wnioski końcowe

Berinert (ludzki inhibitor C1-esterazy) jest lekiem wykazującym wysoką skuteczność w przerywaniu ostrych, zagrażających życiu ataków wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. W badaniu z randomizacją wykazano, że znamienne (w porównaniu do placebo) skraca czas do pierwszych oznak poprawy objawów, czas do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku, a także zmniejsza nasilenie obrzęku. Profil bezpieczeństwa leku był zbliżony do grupy placebo. Badania obserwacyjne potwierdziły te wnioski – wykazano w nich również, że Berinert® jest skuteczny w leczeniu specjalnych grup chorych, takich jak dzieci lub kobiety w ciąży, które nie mogą być leczone lekiem Ruconest®, preparatem uznanym za komparator dla preparatu Berinert®. Ponadto Berinert® może być stosowany profilaktycznie przed zabiegami medycznymi z ryzykiem wystąpienia obrzęku, a jego zastosowanie zmniejsza ryzyko wystąpienia napadu choroby w trakcie i po zabiegu.

Przy uwzględnieniu proponowanej przez podmiot odpowiedzialny ceny leku Berinert® oraz wnioskowanych warunków refundacji tego leku

, należy oczekiwać obniżenia aktualnych kosztów leczenia chorych objętych wnioskowanymi wskazaniem,

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Cel

Analizę przeprowadzono w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Beriner[®] (ludzki inhibitor C1-esterazy) [redacted]

[redacted]

Scenariusz aktualny zakłada refundację produktu leczniczego Beriner[®] wyłącznie na drodze importu docelowego oraz refundację w ramach wykazu A1 leku Ruconest[®].

Metodyka

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została oparta na wykonanej wcześniej analizie problemu decyzyjnego (Aestimo 2013a) oraz analizie kosztów wykonanej w ramach analizy ekonomicznej. Dodatkowo, w opracowaniu uwzględniono dane na temat polskiej populacji chorych z HAE, otrzymane od eksperta klinicznego, [redacted]

Scenariusz nowy [redacted]

[redacted]

Analizę wykonano w trzech głównych wariantach: podstawowym, minimalnym, maksymalnym oraz dodatkowym, różniących się przewidywaną liczbą zastosowań preparatu Beriner[®]. [redacted]

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano dodatkowe wydatki wynikające z decyzji o finansowaniu ze środków publicznych inhibitora C1-esterazy, stosowanego w analizowanych wskazaniach, poprzez porównanie dwóch alternatywnych scenariuszy: aktualnego (istniejącego) i nowego (przyszłego).

[redacted]

Wnioskowane wskazania refundacyjne zostały określone jako:

[redacted]

[redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, PPP+P). Koszty w analizie nie zostały poddane dyskontowaniu, ponieważ przedstawia ona przepływ środków finansowych w czasie.

Model wpływu na budżet przygotowano w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

Analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz zapisami rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie mi-

nimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012).

Wyniki

Poniżej przedstawione łączne wyniki dla wszystkich rozpatrywanych podgrup chorych z HAE w Polsce, uzyskane w rozpatrywanych wariantach analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

Wariant podstawowy (PPP+P)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wariant podstawowy (PPP)

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wariant minimalny (PPP+P)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wariant minimalny (PPP)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wariant maksymalny (PPP+P)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wariant maksymalny (PPP)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wariant dodatkowy (PPP+P)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wariant dodatkowy (PPP)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

Precyzyjne określenie prawdopodobnych wydatków związanych z refundowaniem produktu Beriner[®] (inhibitor C1-esterazy), ponoszonych przez płatnika publicznego, było możliwe dzięki opracowaniu modelu pozwalającego oszacować przewidywane liczby przypadków, w których inhibitor C1-esterazy mógłby być zastosowany. Oszacowanie to zostało oparte na danych z polskiego Rejestru HAE i wykonanych na ich podstawie prognozach dotyczących liczby ostrych, zagrażających życiu ataków wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, w przyjętym w analizie horyzoncie czasowym [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
Analiza ekonomiczna	
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	-
1) analizę podstawową;	Rozdział 1.5
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 1.6
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 1.4
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Rozdział 1.5.1
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 1.5.1
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Nie dotyczy
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Nie dotyczy
3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Nie dotyczy
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.5.3
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.5.4
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	Dołączono do wniosku
3. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	Rozdział 1.5.2
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdział 1.5.2
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Nie dotyczy
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Nie dotyczy

Kryterium	Miejsce w dokumencie
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Nie dotyczy
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	Nie dotyczy
1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	Nie dotyczy
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	Nie dotyczy
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Nie dotyczy
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Nie dotyczy
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Nie dotyczy
9. Analiza wrażliwości zawiera:	-
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 1.6.1
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 1.6.1
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 1.6.1
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	-
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	1.5.2.1.2, Rozdział 1.5.2.2.2
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	1.5.2.1.2, Rozdział 1.5.2.2.1
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 1.3.3
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 1.4
Analiza wpływu na budżet	
§ 6.1. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, zawiera:	
1) oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdział 2.1.8

Kryterium	Miejsce w dokumencie
b) docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdział 2.1.7, Tabela 43
c) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana;	Rozdział 2.1.9
2) oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 2.1.7
3) oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdział 2.1.11.1
4) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, a której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 2.1.11.2
5) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;	Rozdział 2.1.11.2
6) oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy oszacowaniami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;	Rozdział 2.1.11.2
7) minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6;	Rozdział 2.1.11.3, Rozdział 2.1.11.4
8) zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5;	Tabela 43, Tabela 47, Tabela 52, Tabela 53, Tabela 54, Tabela 58, Tabela 61, Tabela 63, Tabela 64
9) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;	Rozdział 2.1.7,
10) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 4 i 5.	Dołączono do wniosku
2. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdział 2.1.5
3. Oszacowań, o których mowa w ust. 1. pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdział 2.1.7
4. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Nie dotyczy

Kryterium	Miejsce w dokumencie
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Nie dotyczy
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Nie dotyczy
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdział 1.2.5, Rozdział 2.1.2
6. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
DDD	Określona dawka dobową (z ang. <i>defined daily dose</i>)
HAE	Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (z ang. <i>Hereditary angioedema</i>)
C1-INH	Inhibitor C1-esterazy
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych;
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego;
MZ	Ministerstwo Zdrowia;
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
PPP+P	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów;
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
mc.	Masa ciała
U	Jednostki międzynarodowe (z ang. <i>units</i>)
APD	Analiza problemu decyzyjnego
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
rhC1-INH	Ludzki rekombinowany inhibitor C1-esterazy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
DDD	Określona dawka dobową. (z ang. <i>defined daily dose</i>)
WHO	<i>World Health Organization</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1.Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów efektywności koncentratu ludzkiego inhibitora C1-esterazy (C1-INH, Berinert®) stosowanego w następujących wskazaniach:



Analiza została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego (CSL Behring sp. z o.o), w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu Berinert®.

1.2.Problem decyzyjny

Kontekst kliniczny analizy został zdefiniowany w ramach wykonanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego (*Aestimo 2013a*) według schematu PICO:

- populacja docelowa (P);
- wnioskowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Berinert® ze środków publicznych.

1.2.1. Populacja

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Berinert® (*ChPL Berinert® 2013*), wskazanie dla koncentratu ludzkiego inhibitora esterazy C1 brzmi: „Wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu I i II (*hereditary angioedema* – HAE). Leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym.”

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.2.2. Oceniana interwencja

Berinert® – inhibitor C1-esterazy jest osoczną glikoproteinową cząsteczką o masie cząsteczkowej 105 kDa zawierającą 40% węglowodanów. Stężenie w ludzkim osoczu wynosi około 240 mg/l. Poza osoczem inhibitor C1-esterazy wykrywany jest także w łożysku, komórkach wątroby, monocytach i płytkach krwi. Inhibitor C1-esterazy należy do ludzkiego osoczowego układu inhibitorów proteaz serynowych i działa jak inne białka tej grupy, takie jak: antytrombina III, alpha-2-antyplazmina, alpha-1-antytrypsyna i inne. W warunkach fizjologicznych inhibitor C1-esterazy blokuje klasyczną drogę układu dopełniacza poprzez inaktywację aktywnych enzymatycznie składników C1s i C1r. Aktywny enzym tworzy kompleks z inhibitorem w stechiometrycznym stosunku 1:1. Poza tym inhibitor C1-esterazy stanowi najważniejszy inhibitor aktywatorów układu krzepnięcia poprzez hamowanie czynnika XIIa i jego fragmentów. Dodatkowo, oprócz alpha-2-makroglobuliny, jest głównym inhibitorem osoczowej kalikreiny. Efekt leczniczy produktu Berinert® we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym polega na substytucji brakującej aktywności inhibitora C1-esterazy.

Leczenie za pomocą preparatu Berinert® powinno być rozpoczęte pod kontrolą lekarza doświadczonego w terapii niedoboru inhibitora C1-esterazy. Zalecana dawka C1-INH zarówno u dzieci i dorosłych w przypadku wystąpienia ataku obrzęku u chorych z HAE wynosi 20 U/kg mc. Przed podaniem Berinert® musi zostać rekonstruowany zgodnie z informacją zawartą w ChPL. Roztwór leku po rekonstrukcji powinien być podawany powoli we wstrzyknięciu dożylnym lub we wlewie (4 ml/min).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo 2013a*).

1.2.3. Komparatory

Podstawowy komparator dla wnioskowanej interwencji stanowi zastosowanie konestatu alfa (Ruconest®), rekombinowanego inhibitora esterazy składowej 1 (C1) ludzkiego układu dopełniacza, który jest analogiem o sekwencji aminokwasów identycznym z ludzkim inhibitorem esterazy C1, uzyskiwanym z mleka królików. Lek uzyskał 28 października 2010 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 (*ChPL Ruconest® 2013*). W chwili obecnej produkt Ruconest® jest refundowany ze środków publicz-

nych we wskazaniu „Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną”, w ramach grupy limitowej: 241.0, „Leki stosowane w wrodzonym obrzęku naczynioruchowym – konestat alfa”. Jest on dostępny dla pacjenta za opłatą ryczałtową (MZ 26/08/2013). Należy mieć na uwadze, że lek ten nie może być stosowany u kobiet w ciąży.

[Redacted text block]

Na rynku polskim dostępny jest także lek Firazyr® (ikatybant), który zgodnie z informacją rejestracyjną (*ChPL Firazyr 2013*), jest wskazany w leczeniu objawowym ostrych ataków wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora esterazy C1). Ikatybant w warunkach polskich nie jest obecnie refundowany i jest dostępny na zasadach komercyjnych z pełną odpłatnością lub w ramach importu docelowego (MZ 26/08/2013, www.hae.org.pl). Po rozpoczęciu refundacji leku Ruconest import docelowy może dotyczyć tylko kazuistycznych przypadków, u których stwierdzono przeciwciała przeciw antygenom królika. Lek nie jest wskazany u dzieci, kobiet w ciąży (zastosowanie tylko w przypadkach ratowania życia przy niedostępności innych preparatów), karmienia piersią oraz w profilaktyce krótkoterminowej (*ChPL Firazyr 2013*).

[Redacted text block]

Szczegółowe informacje dotyczące doboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo 2013a*).

1.2.4. Efekty zdrowotne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Głównym punktem końcowym badania *IMPACT1* (Craig 2009), oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo leku Berinert® był czas od rozpoczęcia terapii do początku ustępowania objawów HAE (na podstawie kwestionariusza nasilenia objawów notowanych przez chorego w określonych odstępach czasu). Dodatkowymi punktami końcowymi były: czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE, odsetek chorych ze zwiększeniem intensywności objawów w czasie 2-4 godzin od podania leku (w porównaniu do wartości wyjściowej, dla przynajmniej 1-go wyjściowo obecnego objawu), liczba przypadków wymiotów w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia leczenia oraz ocena bezpieczeństwa, w obrębie której analizowano działania niepożądane (występujące do 9 dni po podaniu leku), poważne działania niepożądane (występujące do 12 dni po podaniu leku), parametry życiowe (temperatura, ciśnienie tętnicze, częstość oddechu oraz skurczów serca) przed i po 24 godzinach od podania leku, zakażenia wirusowe (HIV typu 1 oraz 2, wirusy zapalenia wątroby, wirus B19) przed leczeniem i do 12 tygodni od podania leku.

W tabeli poniżej zestawiono definicje punktów końcowych rozpatrywanych w badaniu *IMPACT1*.

Tabela 2. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu *IMPACT1*.

Punkt końcowy		Definicja
Główny	Czas do początku ustępowania objawów HAE	Określenie początku ustępowania objawów na podstawie odpowiedzi chorego na standardowe pytania zadawane w określonych odstępach czasu.
	Czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE	nie przedstawiono
Dodatkowe	Pogorszenie intensywności objawów	Pogorszenie nasilenia intensywności objawów w czasie 2-4 godzin od podania leku (w porównaniu do wartości wyjściowej, dla przynajmniej 1-go wyjściowo obecnego objawu).
	Liczba przypadków wymiotów	nie przedstawiono

Z kolei w przypadku leku Ruconest®, w najważniejszym badaniu (Zuraw 2010) głównym punktem końcowym była ocena czasu do początku ustępowania objawów HAE. Oceniano również czas do uzyskania minimalnych objawów HAE, a także częstość występowania niepowodzenia terapii (definicje zawiera tabela poniżej).

Tabela 3. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu Zuraw 2010.

Punkt końcowy		Definicja
Główny	Czas do początku ustępowania objawów HAE	Przedział czasu, w którym wynik oceny objawów w którymkolwiek obszarze anatomicznym przy użyciu skali VAS uległ poprawie o ≥ 20 mm w porównaniu do wartości wyjściowej, dla 2 kolejnych pomiarów (ocena chorego). Zmiana o 20 mm na 100-mm skali VAS jest uważana za zmianę istotną klinicznie.

Punkt końcowy	Definicja
Czas do uzyskania minimalnych objawów HAE	Czas, w którym wynik VAS uległ zmniejszeniu do < 20 mm dla wszystkich obszarów anatomicznych wystąpienia ataku choroby.
Dodatkowe Niepowodzenie leczenia (<i>therapeutic failure</i>)	Stwierdzone było w przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z następujących warunków: <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoczęcie ustępowania objawów w czasie dłuższym niż 4 godziny; 2) nawrót ataku choroby (<i>relapse of the attack</i>), zdefiniowany jako wzrost wyniku skali VAS do wartości początkowej lub powyżej po rozpoczęciu ustępowania objawów (w czasie pierwszych 4 godzin); 3) obrzęk w nowym miejscu (<i>a new location of the attack</i>), ogólny wynik skali VAS większy niż 0 w którymkolwiek momencie w czasie do 4 godzin dla obszaru, w którym ogólny wynik skali VAS na początku wynosił 0 (lub brakujący wynik VAS); 4) użycie leków*, które mogą zakłócać ocenę pomiarów skuteczności rhC1-INH przed rozpoczęciem ustępowania objawów.

* leki oznaczone kodem ATC N02A (opioidy), C1-INH oznaczone kodem ATC B02AB (inhibitory proteinyazy), świeżo mrożone osocze oznaczone kodem ATC B05AA (preparaty krwiozastępcze i frakcje białkowe osocza), leki przeciwbólowe oznaczone kodem ATC N02 (leki przeciwbólowe), leki przeciwwymiotne oznaczone kodem ATC A04A (leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom), ponadto kwas traneksamowy oznaczony kodem ATC B02AA (aminokwasy) i kwas ε-aminokapronowy oznaczony kodem ATC B02AA (aminokwasy), ale tylko w przypadku, gdy dawkę zwiększono w stosunku do tej stosowanej na początku ataku.

Ocena skuteczności interwencji w napadach HAE oceniana była za pomocą punktów przyznawanych przez pacjentów w skali VAS. W celu oceny skuteczności terapii w obrębie różnych części ciała, chory proszony był o zaznaczenie na skali nasilenia objawów obrzęku (od 0 oznaczającego „brak objawów”, do 100 – „ekstremalne nasilenie”). Ocenę wykonywano 1 godzinę przed podaniem leku (T = -1 h), w momencie rozpoczęcia podawania leku (punkt początkowy, T = 0) i następnie w różnych punktach czasowych (w zależności od punktu końcowego), oddzielnie dla każdego z 4 miejsc ciała (w których objawy występowały): (a) jamy brzusznej, (b) narządach płciowych, (c) twarzy, (d) jamy ustnej, gardła i krtani oraz obwodowej.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki oceny skuteczności (czas do pierwszych oznak poprawy objawów oraz czas do ich całkowitego ustąpienia) w obu analizowanych badaniach, *IMPACT1* oraz *Zuraw 2010*, dla grup w których chorzy otrzymywali odpowiednio C1-INH w dawce 20 U/kg mc. oraz rhC1-INH w dawce 50 U/kg mc. W pierwszym z tych badań medianę zaprezentowano wraz z zakresem wartości, natomiast w drugim z 95% przedziałem ufności – były to jedyne miary rozrzutu przedstawione w każdej z publikacji, co również stanowi pewne ograniczenie możliwości wzajemnego odniesienia wyników.

Tabela 4. Zestawienie wyników skuteczności klinicznej u chorych leczonych C1-INH oraz rhC1-INH.

Punkt końcowy	C1-INH 20 U/kg mc.	rhC1-INH 50 U/kg mc.
Czas do początku ustępowania objawów HAE mediana [godziny]	0,50 (zakres: 0,17-24,00)	2,03 (95% CI: 1,20; 2,27)

Punkt końcowy	C1-INH 20 U/kg mc.	rhC1-INH 50 U/kg mc.
Czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE mediana [godziny]	4,92 (zakres: 0,47-1486,17)	4,11 (95% CI: 4,05; 8,07)

Czas do pierwszych oznak poprawy objawów choroby był czterokrotnie mniejszy u chorych otrzymujących Berinert® w dawce 20 U/kg mc. w porównaniu do chorych leczonych rhC1-INH (Rucnest®) w dawce 50 U/kg mc. – mediany wspomnianego czasu w tych grupach wyniosły odpowiednio 0,50 oraz 2,03 godziny. Z kolei, czas do całkowitego ustąpienia wszystkich objawów HAE był podobny w obu grupach, a jego mediany wyniosły odpowiednio 4,92 vs 4,11 godziny. Wyniki te sugerują szybsze działanie preparatu Berinert®, jednak są to tylko hipotezy, które należałoby zweryfikować w ramach wiarygodnego, kontrolowanego badania klinicznego porównującego bezpośrednio obie te interwencje.

W przypadku oceny bezpieczeństwa porównywanych leków, w tabeli poniżej zebrano te działania niepożądane, które zostały ocenione zarówno w próbie *IMPACT1* (grupa C1-INH 20 U/kg masy ciała), jak również w próbie *Zuraw 2010* (grupa rhC1-INH 50 U/kg masy ciała). W badaniu *IMPACT1* przedstawiono wyniki zarówno dla pierwszych 4 godzin od podania leku, jak również w całym okresie obserwacji (w tym przypadku wynik dotyczył wszystkich chorych otrzymujących C1-INH, bez względu na dawkę), natomiast w badaniu *Zuraw 2010* wyniki przedstawiono jedynie dla całego okresu obserwacji.

Tabela 5. Zestawienie wyników oceny bezpieczeństwa u chorych leczonych C1-INH oraz rhC1-INH.

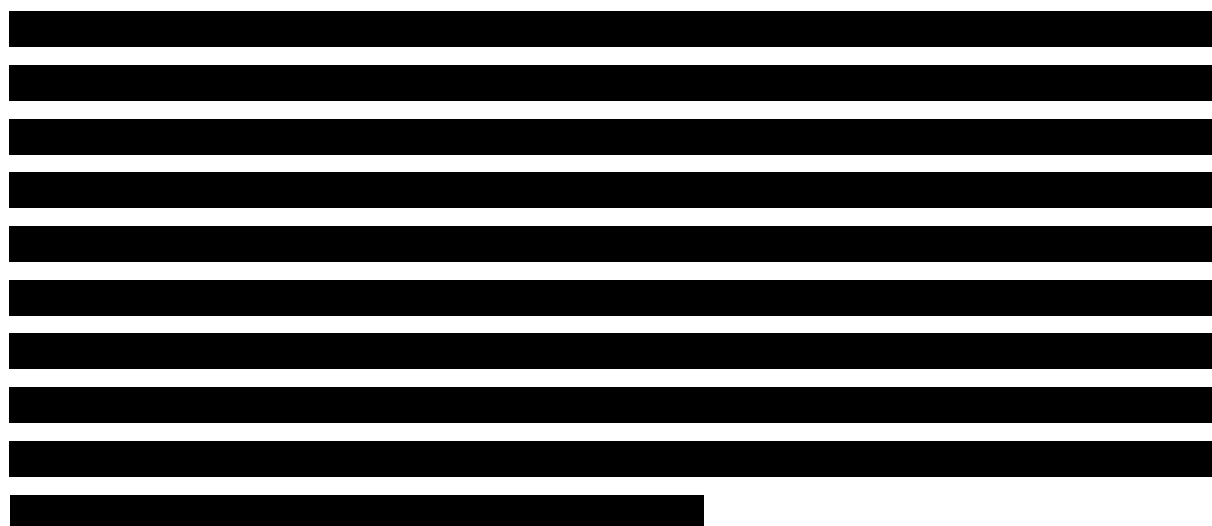
Działanie niepożądane	C1-INH 20 U/kg mc. (do 4 godzin po podaniu leku)	C1-INH bez względu na dawkę (w całym okresie obserwacji)	rhC1-INH 50 U/kg mc. (w całym okresie obserwacji)
Jakiegokolwiek działania niepożądane	9 (19,6%)	55 (50,9%)	4 (33%)
Działania niepożądane związane z leczeniem	5 (10,9%)	29 (26,9%)	0 (0%)
Poważne (z ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	0 (0%)	4 (3,7%)	0 (0%)
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ból	0 (0,0%)	6 (5,6%)	0 (0%)
Ból brzucha	2 (4,3%)	7 (6,5%)	0 (0%)
Ból głowy	0 (0,0%)	13 (12,0%)	0 (0%)
Bóle pleców	0 (0,0%)	4 (3,7%)	1 (8%)
Biegunka	0 (0,0%)	5 (4,6%)	0 (0%)

Działanie niepożądane	C1-INH 20 U/kg mc. (do 4 godzin po podaniu leku)	C1-INH bez względu na dawkę (w całym okresie obserwacji)	rhC1-INH 50 U/kg mc. (w całym okresie obserwacji)
Wymioty	1 (2,2%)	5 (4,6%)	0 (0%)

Jakiegokolwiek działania niepożądane obserwowano częściej u chorych otrzymujących C1-INH i w całym okresie obserwacji wystąpiły one u 50,9% chorych, w porównaniu do 33% w grupie leczonej rhC1-INH 50 U/kg masy ciała. W przypadku podania C1-INH 20 U/kg mc. często obserwowano działania niepożądane związane z leczeniem (wystąpiły one u 10,9% chorych w czasie 4 godzin od podania leku); ogółem u wszystkich chorych leczonych C1-INH działania niepożądane związane z leczeniem stwierdzono u 29,6% chorych, podczas gdy u pacjentów otrzymującej rhC1-INH nie stwierdzono takich działań niepożądanych.

W obu badaniach poważne (z ang. *serious*) działania niepożądane występowały rzadko (ogółem 3,7% w badaniu *IMPACT1* oraz 0% w badaniu *Zuraw 2010*) i w obu badaniach nie odnotowano zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych.

W przypadku poszczególnych działań niepożądanych, które dało się porównać pomiędzy badaniami, większość zdarzeń odnotowywano u chorych otrzymujących C1-INH, natomiast u pacjentów leczonych rhC1-INH nie stwierdzano tych działań niepożądanych, z wyjątkiem bólu pleców u 1 chorego (8%). W czasie czterech godzin obserwacji po podaniu C1-INH 20 U/kg mc. odnotowano jedynie ból brzucha u 2 (4,3%) chorych oraz wymioty u 1 (2,2%) pacjenta, natomiast w całym okresie obserwacji najczęściej stwierdzano bóle głowy (12,0% chorych), bóle brzucha (6,5%) oraz ból ogółem (5,6%).



Podsumowując dostępne dane kliniczne można wnioskować, że Berinert® (inhibitor C1-esterazy) jest efektywnym lekiem w napadach obrzęków w przebiegu HAE, jednakże mimo pewnych przesłanek

o jego szybszym niż preparatu Ruconest® działaniu, brak jest wiarygodnych dowodów by jednoznacznie rozstrzygnąć o różnicach między tymi dwoma lekami. Z tego względu uznano, że leki te można traktować jako równie skuteczne w przerywaniu ostrych, zagrażających życiu ataków HAE.

[Redacted text block]

Implikacją braku różnic w efektach zdrowotnych jest ograniczenie analizy ekonomicznej w kontekście porównania preparatu Berinert® z lekiem Ruconest® do analizy minimalizacji kosztów. [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.2.5. Aktualny sposób finansowania leku Berinert® i wnioskowane warunki objęcia refundacją

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.3. Metodyka analizy

1.3.1. Strategia analityczna

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej (*Aestimo 2013b*) oraz dyskusją przedstawioną w Rozdziale 1.2.4, dla wszystkich uwzględnionych w analizie ekonomicznej porównań [REDACTED] [REDACTED] wykonano analizę minimalizacji kosztów. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla wszystkich kluczowych parametrów modelu, które w tym przypadku ograniczają się do parametrów kosztowych i związanych ze zużyciem zasobów.

W opracowaniu uwzględniono aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1) stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (*AOTM 2010*) oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*).

1.3.2. Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), w analizie przyjęto – w ramach oddzielnych wariantów – perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego: PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów: PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

1.3.3. Horyzont czasowy

Ponieważ porównywane opcje terapeutyczne nie różnią się pod względem skuteczności, ich wpływ na losy pacjenta jest taki sam i zgodnie z przyjętą techniką analityczną nie jest konieczna ocena i modelowanie w ujęciu długookresowym. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

1.3.4. Dyskontowanie

1.3.5. Model ekonomiczny

Model analizy ekonomicznej został przygotowany w arkuszu programu MS Excel® 2010. Obejmuje on analizę kosztów leczenia pojedynczego ostrego, zagrażającego życiu ataku HAE, przy zastosowaniu rozważanych opcji terapeutycznych, i porównania uzyskanych wartości. Na potrzeby analizy wrażliwości, dla każdego parametru oszacowano zakres zmienności.

1.3.5.1. Charakterystyka populacji docelowej

W analizie ekonomicznej, w kontekście oszacowania kosztów porównywanych terapii analizowano parametry mające związek ze zużyciem niezbędnych zasobów systemu ochrony zdrowia. Na podstawie danych klinicznych oraz charakterystyk produktów leczniczych (dawkowanie) ustalono, że w dalszych obliczeniach należy wziąć pod uwagę jedynie masę ciała chorych z HAE w Polsce.

1.3.5.1.1. Masa ciała

Dane na temat masy ciała pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym zostały odnalezione w następujących publikacjach: *Kunschak 1998*, *Zuraw 2010*, *Cicardi 2010* oraz *Kawalec 2013*. Dane odnoszące się do populacji polskiej z HAE zostały zawarte w badaniu *Kawalec 2013*, które miało na celu oszacowanie kosztów-użyteczności terapii konestatem alfa (Ruconest®) w porównaniu z ludzkim inhibitorem C1-esterazy (Berinert®). Średnia masa ciała pacjentów z HAE przyjęta w publikacji *Kawalec 2013* wynosiła 76,95 kilogramów.

W badaniu RCT *Zuraw 2010* uczestniczyło łącznie 70 chorych z HAE, spośród których 29 otrzymywało rhC1-INH w dawce 100 U/kg mc., a 12 chorych przyjmowało lek w dawce 50 U/kg mc. Średnia masa ciała wszystkich chorych włączonych do badania wyniosła około 78,6 kilogramów.

Tabela 6. Dane na temat masy ciała pacjentów z HAE zawarte w publikacji Zuraw 2010.

Parametr	rhC1-INH 100		rhC1-INH 50		Placebo		Średnia ważona masa ciała [kg]
	Am. Płn.	Europa	Am. Płn.	Am. Płn.	Europa		
Liczba pacjentów [n]	13	16	12	13	16		
Masa ciała średnia (SD) [kg]	75,1 (19,2)	84,2 (18,0)	86,6 (22,7)	69,9 (15,7)	77,3 (20,4)		80,2*

* średnia dla chorych otrzymujących leczenie w Europie.

W badaniu *Cicardi 2010* populację docelową stanowi pacjenci z HAE powyżej 18 roku życia. Średnia masa ciała włączonych do badania chorych wynosiła 77,5 kilogramów.

Tabela 7. Dane na temat masy ciała pacjentów z HAE zawarte w publikacji Cicardi 2010.

Parametr	FAST-1		FAST-2		Średnia ważona masa ciała [kg]
	Ikatybant	Placebo	Ikatybant	Kwas traneksamowy	
Liczba pacjentów [n]	27	29	36	38	
Masa ciała średnia (SD) [kg]	80,3 (21,1)	76,0 (21,9)	80,1 (16,1)	74,2 (15,6)	77,5*

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych.

Z kolei w badaniu *Kunschak 1998* populację docelową stanowili chorzy z HAE w wieku od 7 do 70 lat. Średnia masa ciała pacjentów z HAE w momencie włączenia do badania wynosiła 67,9 kilogramów.

Tabela 8. Dane na temat masy ciała pacjentów z HAE zawarte w publikacji Kunschak 1998.

Parametr	C1-INH	Placebo	Średnia ważona masa ciała [kg]
Liczba pacjentów (n)	18	18	
Masa ciała średnia (SD) [kg]	74,8 (16,1)	60,9(22,8)	67,9*

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych.

W ramach publikacji *Moldovan 2012* zostało scharakteryzowane dodatkowe badanie prowadzone metodą otwartą obejmujące chorych z Europy, Argentyny oraz Izraela. Badanie miało na celu zbadanie efektywności i bezpieczeństwa stosowania ludzki rekombinowanego inhibitor C1-esterazy u chorych z HAE. Do badania zostali zakwalifikowani z HAE w wieku od 16 do 68 lat. Średnia masa ciała chorych zakwalifikowanych do badania bez względu na przyjmowaną dawkę leku wyniosła 72,9 kg.

Chorzy z HAE włączeni do wyżej opisanych badań znajdują się w różnych grupach wiekowych: od 18 roku życia w *Zuraw 2010*, *Cicardi 2010* oraz *Kawalec 2013*, poprzez zakres wieku od 7 do 70 lat z badania *Kunschak 1998*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Zebrane dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Zestawienie średnich wartości masy ciała chorych z HAE.

Dorośli	Dzieci i młodzież	Źródło
72,90 kg	-	Moldovan 2012
76,95 kg	-	Kawalec 2013
77,50 kg	-	Cicardi 2010
67,85 kg	-	Kunschak 1998
80,20 kg	-	Zuraw 2010
72,03 kg	36,96 kg	GUS 2011
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wydaje się, że dane od eksperta klinicznego (z ogólnopolskiego rejestru chorych z HAE) charakteryzują się największą wiarygodnością i najlepiej opisują rzeczywistą populację chorych z HAE w Polsce. Poza tym są one bardzo zbliżone do danych GUS dla populacji ogólnej.

1.3.5.2. Analiza kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z [REDACTED] w populacji chorych z HAE. Wybór źródeł danych oparto na przyjętych perspektywach analizy. Główne kategorie kosztów uwzględnione w modelu to:

- koszty leków;
- koszty związane z podaniem leku.

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ większość z nich nie miała charakteru zdarzeń poważnych i wymagających leczenia. Co prawda, w grupie stosującej Berinert® zanotowano takie zdarzenia (zaostżenia ataku), jednakże nie miały one związku z leczeniem, a raczej specyfiką i przebiegiem ataków u tych chorych (n = 4; 3,7%).

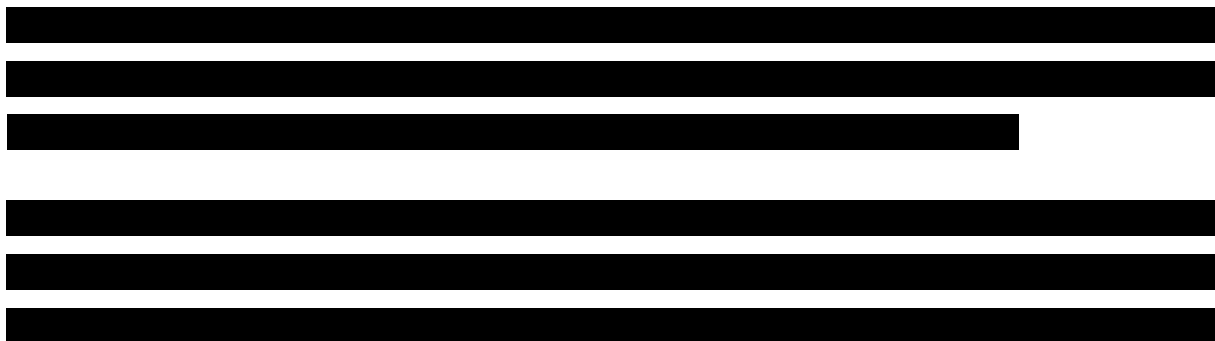
Nie wykonano bezpośredniej kalkulacji kosztów jednostkowych. Wyceny jednostkowe leków i świadczeń oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora o umowach NFZ ze świadczeniodawcami oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia. Standardowo przyjęto, że 1 punkt w przypadku wyceny świadczeń szpitalnych kosztuje 52 zł.

W analizie korzystano z następujących aktów prawnych:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. (MZ 26/08/2013);
- Zarządzenie Nr 34/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (NFZ 34/2013);
- Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 71/2012).

Szczegółowe oszacowania poszczególnych kategorii kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

1.3.5.2.1. Koszt produktu leczniczego Berinert®



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

➤ [Redacted text]

[Redacted text]

1.3.5.2.1.1. *Zużycie leku Beriner[®]*

Dawkowanie produktu leczniczego Beriner[®] różni się w zależności od wieku chorych i celu podania:

- [Redacted text];
 - [Redacted text];
 - [Redacted text];
- [Redacted text];
 - [Redacted text];
 - [Redacted text].

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

1.3.5.2.1.2. Oszacowanie kosztu jednostkowego leku Beriner[®]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

1.3.5.2.1.3. Odsetek ataków wymagających ponownego podania leku Berinert®

Odsetek ataków wymagających ponownego podania leku Berinert® odnosi się przede wszystkim do wskazania obejmującego przerywanie ostrego ataku HAE. Chorzy ponownie otrzymują pełną dawkę leku jeżeli objawy choroby utrzymują się. [Redacted text]

W badaniu *IMPACT2*, gdzie wszyscy chorzy otrzymywali C1-INH w dawce 20 U/kg masy ciała, dodatkową dawkę leku zastosowano u 6 chorych z obrzękiem jamy brzusznej (12 przypadków ataków), więc pojedyncza dawka leku była wystarczająca do leczenia 1 073 na 1 085 odnotowanych napadów obrzęku (99%).

Konieczność zwiększania dawki leku Berinert® wystąpiła także w badaniach obserwacyjnych, np. *Farkas 2007*, *Farkas 2013*, jednakże zgodnie z przyjętym protokołem podstawowa dawka leku wynosiła tam tylko 500 U (1 opakowanie), dlatego więcej chorych wymagało drugiego podania leku z powodu utrzymywania się objawów obrzęku naczynioruchowego.

W analizie wrażliwości uwzględniono brak konieczności powtórnych podań leku oraz częstość podań taką, jak w przypadku leku Ruconest®.

1.3.5.2.1.4. Oszacowanie kosztu terapii lekiem Beriner[®]

[Redacted text block]

1.3.5.2.2. Koszt produktu leczniczego Ruconest[®]

Przedstawione dalej obliczenia kosztów preparatów Ruconest[®] uwzględniają aktualną sytuację, tj. jego refundację w ramach sprzedaży aptecznej, we wskazaniu obejmującym przerwanie ostrego zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną u osób dorosłych. Wycenę leku Ruconest[®], z uwzględnieniem zmiany marży hurtowej w 2014 roku, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Cena produktu Ruconest[®].

Rok	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]
2013			4 006,80	4 085,39
od 2014	3 500,00	3 780,00	[Redacted]	[Redacted]

Aktualna cena detaliczna leku Ruconest[®] wynosi 4 085,39 zł, a w 2014 roku [Redacted]

Obliczenie kosztu stosowania konestatu alfa u jednego chorego z ostrym zagrażającym życiu atakiem HAE, wymaga uwzględnienia:

- średniego zużycia leku na jedno podanie – w analizie podstawowej oszacowanego na podstawie DDD (wg WHO);
- kosztu jednostkowego leku Ruconest[®] – oszacowanego jako koszt 1 jednostki leku, w zależności od perspektywy analizy (PPP lub PPP+P);
- odsetka ataków z koniecznością podania więcej, niż jednej dawki leku – przyjęto wartość z badania *Moldovan 2012*, równą 10%.

W przypadku refundacji leku Ruconest[®] obowiązuje ryczałtowa kategoria dostępności i pacjenci do każdego opakowania dopłacają kwotę 3,20 zł.

1.3.5.2.2.1. Zużycie leku Ruconest[®]

W charakterystyce produktu leczniczego Ruconest[®] określono jego dawkowanie, wynoszące 50 U na kg masy ciała do wagi 84 kg, powyżej której obowiązuje stała dawka 4 200 U (2 opakowania). Lek Ruconest[®] dostępny jest w opakowaniach zawierających 2 100 U, zatem każde podanie wymaga zużycia odpowiedniej liczby opakowań, przy czym niewykorzystana część leku będzie marnowana. Niemniej jednak, w przypadku refundacji leku w ramach sprzedaży aptecznej (rozliczenie wg pełnych opakowań), strata leku byłaby finansowana przez płatnika publicznego.

[Redacted text block]

Tabela 17. Zestawienie analizowanych wariantów zużycia leku Ruconest[®].

Dorośli [opakowania]	Źródło/Opis
■	■
■	■
1,67	DDD wg WHO
1,83	Kawalec 2013

[Redacted text block]

1.3.5.2.2.2. Oszacowanie kosztu jednostkowego leku Ruconest®

W oparciu o przedstawioną wcześniej wycenę, obliczono koszt jednostkowy (za 1 U) leku Ruconest®, uwzględniając oszacowania na rok 2013, w podziale na perspektywę tylko płatnika publicznego (PPP) i perspektywę wspólną (PPP+P).

Tabela 18. Koszt jednostkowy leku Ruconest®.

Tryb refundacji (2013 r.)	Wykaz leków refundowanych		
	PPP	PPP+P	
	[zł/opakowanie]	4 082,19	4 085,39
	[zł/U]	1,9439	1,9454

Koszt jednostkowy produktu Ruconest® wynikający z aktualnej ceny wynosi 1,9439 zł/U z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego oraz 1,9454 zł/U przy uwzględnieniu także dopłaty ryczałtowej pacjenta (PPP+P).

1.3.5.2.2.3. Odsetek ataków wymagających ponownego podania leku Ruconest®

Według dostępnych danych (*ChPL Ruconest® 2013, Moldovan 2012*), 10% chorych otrzymujących Ruconest® wymaga powtórnego podania leku z powodu utrzymywania się objawów choroby. Podobnie jak w przypadku preparatu Berinert®, z powodu braku dokładnych danych przyjęto konserwatywnie, że ponowne podanie oznacza nie więcej niż 1 dodatkową dawkę. Wartość tę przyjęto w analizie podstawowej.

W analizie wrażliwości uwzględniono także brak konieczności powtórnych podań leku.

1.3.5.2.2.4. Oszacowanie kosztu terapii lekiem Ruconest®

Na podstawie opisanych wyżej parametrów, oszacowano koszt leku Ruconest® w przeliczeniu na leczenie jednego ostrego, zagrażającego życiu ataku HAE.

Tabela 19. Koszt leku Ruconest® w przeliczeniu na jedno podanie (w 2013).

Parametr	Wykaz leków refundowanych	
	PPP	PPP+P
	chorzy w wieku ≥ 18 lat	
Koszt jednostkowy [zł/U]	1,9439	1,9454
Dawka [U/podanie]	3 500 = 1 DDD	

Parametr	Wykaz leków refundowanych	
	PPP	PPP+P
Koszt leku [zł/podanie]	6 803,65	6 808,98
% powtórzeń	10%	
Koszt leku [zł/epizod]	7 484,02	7 489,88

Średni koszt leku Ruconest® w przeliczeniu na jedno podanie związane z leczeniem (przerywaniem) ostrego ataku HAE wynosi obecnie 7 484,02 zł (PPP) lub 7 489,88 (PPP+P).

1.3.5.2.3. Koszt podania leków

Z danych uzyskanych od eksperta klinicznego wynika, że w warunkach polskich nie praktykuje się samodzielnego podawania leku przez chorych w przypadku wystąpienia ostrego, zagrażającego życiu ataku HAE. Terapię chorzy otrzymują zwykle w trybie ambulatoryjnym, a w niektórych przypadkach wymagana jest hospitalizacja.

W podstawowym wariantcie analizy, zużycie zasobów związanych z podaniem leków w czasie ostrego ataku HAE oszacowano w oparciu o publikacje *Kawalec 2013*, gdzie podano, że 80% chorych wymaga jedynie wizyty ambulatoryjnej, 10% jednodniowego pobytu w szpitalu, a 10% dłuższej hospitalizacji.

W przypadku leczenia ambulatoryjnego, uznano, że w celu podania leku wystarczająca będzie wizyta specjalistyczna oznaczona kodem W11, z uwzględnieniem wyceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń z zakresu alergologii (patrz: Rozdział 1.1).

Tabela 20. Koszt podania leków.

Parametr	Odsetek podań	Wycena [pkt.]	Koszt punktu [zł]	Kosz procedury [zł]

Parametr	Odsetek podań	Wycena [pkt.]	Koszt punktu [zł]	Kosz procedury [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo, w publikacji *Kawalec 2013* podano obliczone koszty podania, różne dla leku Berinert® i leku Ruconest®. Wyniosły one, odpowiednio, 357,20 zł i 247,00 zł, i zostały uwzględnione w analizie wrażliwości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.3.5.2.4. Koszt diagnostyki

Uznano, że niezbędne procedury diagnostyczne związane z zastosowaniem leków Berinert® i Ruconest® rozliczane są w ramach świadczeń realizowanych w celu podania tych leków. Jedynym wyjątkiem jest konieczność wykonania badania na obecność przeciwciał IgE przeciwko naskórkowi królika (*ChPL Ruconest® 2013*). Na podstawie Zarządzenia prezesa NFZ (*NFZ 71/2012*) przyjęto, że badanie to będzie rozliczone jako procedura L91 „Immunoglobuliny E swoiste (IgE)” realizowane w ramach listy W5, tj. wymagające wykonania świadczenia specjalistycznego W12, o wartości 7 punktów rozliczeniowych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 21. Koszt badania na obecność przeciwciał IgE przeciwko naskórkowi królika.

Parametr	Wycena [pkt.]	Koszt punktu [zł]	Kosz procedury [zł/rok]	Częstość ataków	Koszt procedury [zł/atak]
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					

W analizie wrażliwości oceniono także wpływ na wyniki końcowe przyjęcia w obliczenia kosztu badania diagnostycznego podany w publikacji *Kawalec 2013*, który wyniósł 202,79 zł w przeliczeniu na 1 atak.

1.3.5.2.5. Łączne koszty porównywanych terapii

Poniżej zestawiono całkowite koszty porównywanych terapii, w podziale na wskazania i subpopulacje chorych z HAE.

[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]



The table content is completely redacted with black bars.

1.3.6. Walidacja modelu

Walidację wewnętrzną przeprowadzono z zastosowaniem standardowych procedur – testowania wyników przy użyciu skrajnych i zerowych wartości oraz analizy kodu programu. W celu wykonania walidacji konwergencji wykonano wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania leku Beriner[®] w rozważanych wskazaniach.

1.4. Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

1.4.1. Metodyka

1.4.1.1. Cel

Przeegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównania wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

1.4.1.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

1.4.1.3. Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 27 czerwca 2013 roku zgodnie z wytycznymi AOTM w bazie informacji medycznych Medline przez Embase. Ponadto wykonano przeszukanie uzupełniające zasobów Internetu (Google.com).

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzono zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz populacji), przedstawioną w tabeli poniżej. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń czasowych oraz dotyczących języka publikacji.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla koncentratu inhibitora C1-esterazy (Berinert®).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wynik
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 16 publikacji, które zostały podane analizie.

1.4.1.4. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

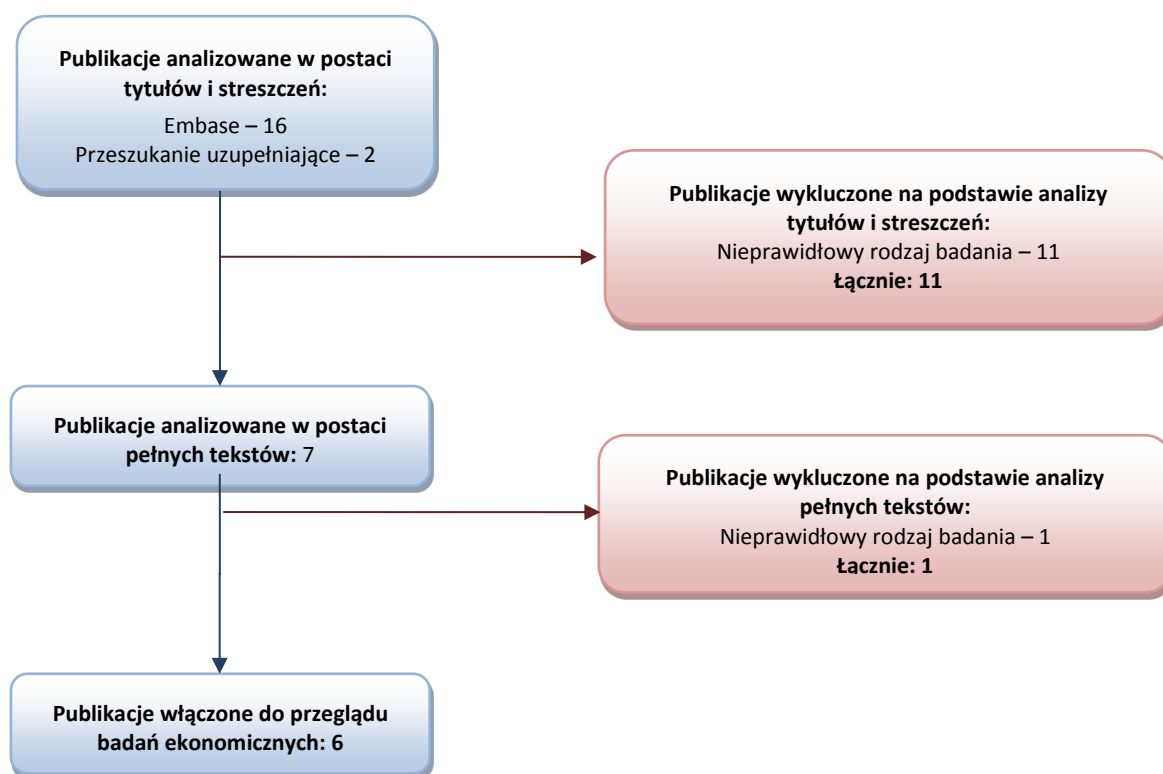
Przyjęto, że do analizy zostaną włączone raporty HTA i analizy ekonomiczne dotyczące oceny opłacalności stosowania koncentratu inhibitora C1-esterazy stosowanego w leczeniu ostrych napadów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, bez stosowania dodatkowych kryteriów włączenia lub wykluczenia.

1.4.1.5. Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bazy medycznej Medline przez Embase z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie **16** publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Zidentyfikowano **4** prace, które były zgodne z przyjętymi *a priori* kryteriami włączenia. Pozostałe publikacje zostały wyłączone z analizy z powodu niezgodnego rodzaju badań. Dodatkowo w wyniku przeszukania uzupełniającego znaleziono **2** dodatkowe publikacje.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny, zaprezentowano kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych.



W wyniku przeszukania uzupełniającego zasobów Internetu odnaleziono pełno tekstową polską publikację *Kawalec 2013*. Celem badania *Kawalec 2013* była ocena kosztów-użyteczności konestatu alfa (Ruconest®) w porównaniu z inhibitorem C1-esterazy (Berinert®) stosowanych w leczeniu ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego u dorosłych z perspektywy płatnika publicznego. Wartość inkrementalnego kosztu-użyteczności dla ocenianych interwencji w porównaniu z placebo wyniósł odpowiednio 15 226 €/QALY (Ruconest®) oraz 27 786 €/QALY (Berinert®). W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółową charakterystykę badania *Kawalec 2013*.

Tabela 24. Charakterystyka badania ekonomicznego – *Kawalec 2013*.

Badanie: <i>Kawalec 2013</i>			
Charakterystyka badania			
Cel badania	Celem badania była ocena kosztów-użyteczności konestatu alfa w porównaniu z inhibitorem C1-esterazy stosowanych w leczeniu ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego u dorosłych.		
Kraj	Polska		
Ilość pacjentów	-		
Zakres oceny			
Populacja	Dorośli z HAE z niedoborem inhibitora C1-esterazy, u których występuje ryzyko ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego	Komparatory	I. konestat alfa (Ruconest®) vs placebo II. inhibitor C1-esterazy, ludzki (Berinert®) vs placebo
Struktura analizy			
Rodzaj analizy	Analiza kosztów-użyteczności	Metoda analizy	Model DES
Perspektywa	Płatnika	Opis modelu	Obserwacja pacjenta w okresie między atakami: dokładność do 1 dnia Atak zagrażający życiu : dokładność do 1 godziny. Symulacja została przeprowadzona dla wszystkich pacjentów z populacji docelowej oraz powtórzona 1 000 razy. Koszty i parametry skuteczności zostały zrandomizowane zgodnie z rozkładem prawdopodobieństwa. Model szacował średnie koszty QALY na pacjenta, przy założeniu że parametry były stałe, z wyjątkiem charakterystyki pacjentów. Następnie wyniki te zostały podsumowane z uwzględnieniem wszystkich parametrów modelu (zgodnie z założonym rozkładem prawdopodobieństwa).
Horyzont czasowy	1 rok		
Dyskontowanie	-		
Waluta	€ (zł)		
Wyniki zdrowotne			
Miara wyników	QALY		
Użyteczności	-		

Badanie: <i>Kawalec 2013</i>			
Wyniki ekonomiczne			
Zasoby	Koszt: konestat alfa, inhibitor C1-esterazy, ludzki, świeże mrożone osocze, opieka szpitala i ambulatoryjna, procedury diagnostyczne,		
Źródło zasobów	Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Uniwersytet Jagielloński; NFZ;		
Źródło jednostek kosztowych	Swedish Orphan Biovitrum Sp. zo.o. Branch w Polsce,		
Najważniejsze wyniki			
	Miara wyników	Ruconest®	Berinert®
	QALY:	0,0261	0,0262
Efektywność i użyteczność	Odsetek cykli symulacji, gdzie wybrana opcja leczenia była kosztowo efektywna (w porównaniu z placebo)	64%	41%
Koszty (€)	Całkowity koszt inkrementalny (mediana) (w porównaniu z placebo)	419,27€ (1 719 zł)	754,63€ (3 094 zł)
ICUR		15 225,61€/QALY (62 425 zł/QALY)	27 786,34€/QALY (113 924 zł/QALY)
Analiza wrażliwości	W analizie wrażliwości zmianie uległy parametry: ceny leków, średnia waga pacjenta (min, max), odsetek pacjentów, którzy dostaną drugą dawkę leku, średnia ilość zużytych fiolek C1-INH. Analiza wrażliwości potwierdziła założenia analizy podstawowej.		
Konkluzje autorów	Podanie preparatu leczniczego Ruconest® chorych z ostrym atakiem obrzęku naczynioruchowego jest uzasadnione w warunkach polskich z punktu widzenia płatnika publicznego. Koszt preparatu Ruconest® jest niższy oraz charakteryzuje się wyższym prawdopodobieństwem kosztowej-użyteczności w porównaniu z lekiem Berinert®.		

Kolejną publikacją zidentyfikowaną w wyniku przeszukania uzupełniającego Internetu był raport dotyczący produktu leczniczego Berinert®, który został przygotowany na potrzeby Walii (*AWMSG 2011*). W Walii została przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów, która miała na celu porównanie czterech leków stosowanych w populacji chorych z HAE: Berinert®, Firazyr®, Ruconest® oraz Cinryze®. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika (NHS w Walii) obejmująca horyzont czasowy równy 12 miesiącom, z uwzględnieniem średniej ilości ataków obrzęku w ciągu roku. W analizie podstawowej przyjęto, średnią wagę pacjenta równą 75 kg, co jest równoznaczne z wykorzystaniem 3 fiolek leku Berinert®. Ponadto w analizie wrażliwości przedstawiono wyniki dla wariantu zakładającego podanie pacjentowi od 2 do 4 fiolek preparatu Berinert® oraz wariant dodatkowy z częstością ataków w zakresie 2,3-3,1 średnio u jednego pacjenta na rok. Przy szacowaniu kosztów terapii zostały uwzględnione częstości powtórnych podań leków zaczerpnięte z badań klinicznych: 1% dla preparatu Berinert®, 10% dla Firazyr®, 10% dla preparatu Ruconest® oraz 30,9% dla Cinryze®. Wnioskiem płynącym z analizy podstawowej, jest fakt że Berinert® w chwili obecnej jest najmniej kosztowną opcją

leczenia ataków obrzęku u pacjentów z HAE w Walii. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości (AWMSG 2011).

Tabela 25. Wyniki analizy ekonomicznej AWMSG 2011.

Preparat leczniczy	Cena odpowiadająca dawce leku [£]	Cena leku* [£]	Różnica cen w porównaniu z Berinert® [£]
Analiza podstawowa: pacjenci o wadze do 75 kg			
Berinert® (3 fiołki × 500 U)	1 200	1 212	nd.
Cinryze® (2 fiołki × 500U)	1 336	1 749 (1 542 [^])	537 (330[^])
Firazyr® (1 zastrzyk × 30 mg)	1 395	1 535 (1 465 [^])	323 (253[^])
Ruconest® (2 fiołki × 2100U)	1 400	1 540 (1 470 [^])	328 (444^{^^}) 258[^] (374^{^^})
Analiza wrażliwości: pacjenci otrzymujący 2 fiołki leku Berinert® (waga poniżej 50 kg)			
Berinert® (2 fiołki × 500 U)	800 [^]	808	nd.
Cinryze® (2 fiołki × 500U)	1 336	1 749 (1 542 [^])	941 (734[^])
Firazyr® (1 zastrzyk × 30 mg)	1 395	1,535 (1 465 [^])	727 (657[^])
Ruconest® (1 fiołki × 2100U)	1 400	1 540 (1 470 [^])	732 (444^{^^}) 662[^] (374^{^^})
Analiza wrażliwości: : pacjenci otrzymujący 4 fiołki leku Berinert® (waga z zakresu 75-100 kg)			
Berinert® (4 fiołki × 500 U)	1 600 [^]	1 616	nd.
Cinryze® (2 fiołki × 500U)	1 336	1 749 (1 542 [^])	133 (-74[^])
Firazyr® (1 zastrzyk × 30 mg)	1 395	1 535 (1 465 [^])	-81 (-151[^])
Ruconest® (1 fiołka × 2100U)	1 400	1 540 (1 470 [^])	-76 (40^{^^}) -146[^] (-30^{^^})
Analiza wrażliwości: częstotliwość ostrych ataków obrzęku u pacjenta z HAE z zakresu 2,3-3,2/rok (koszty roczne terapii)			
Berinert®	1 212	2 788 – 3 878	nd.
Cinryze®	1 749	4 023 – 5 597	1 235 – 1 718
Firazyr®	1 535	3 531 – 4 912	743 – 1 034
Ruconest®	1 656	3 809 – 5 299 ^{^^}	1 021 – 1 421^{^^}

* ceny leków uwzględniające częstość powtórnych podań: 1% dla Berinert®, 30,9% dla Cinryze®, 7% dla Firazyr® oraz 10% dla Ruconest®;

[^] cena po uwzględnieniu 50% redukcji częstości ponownych podań leku (5% dla Firazyr®, 5% dla Ruconest®, 15,45% dla Cinryze®);

^{^^} cena uwzględniająca koszt opieki medycznej wymaganej przy podaniu leku (pielęgniarka 17£/h, lekarz 60£/h, średni koszt: 1,5 godziny = £116).

Stosowanie leku Berinert® jest opcją bardziej opłacalną u pacjentów z HAE z niższą wagą ciała, gdyż w razie wystąpienia u nich ataku wymagane jest podanie zaledwie 2 fiołek leku. Podano, że u pacjen-

tów cięższych wymagane jest podanie 4 fiolek preparatu Berinert®, z tego powodu zastosowanie preparatu Berinert® stało się bardziej kosztowne na jeden epizod ataku obrzęku niż pozostałych leków, z wyjątkiem sytuacji uwzględniającej koszty szpitalnego podania preparatu Ruconest® oraz w porównaniu z Cinryze®. W raporcie z Walii oszacowano średnią ilość ataków obrzęku u chorych z HAE na 2,3 do 3,2 ataki w ciągu roku. Na tej podstawie oszacowano roczne koszty terapii za pomocą preparatów Berinert®, Cinryze®, Firazyr® oraz Ruconest®. W oszacowaniu uwzględniono odsetek powtórnych podań oraz koszty medyczne związane z podaniem leków. Średni roczny koszt leczenia pacjenta z HAE za pomocą preparatu Berinert® równał się od 2 788£ do 3 878£, co oznacza znaczne oszczędności w porównaniu z szacowanymi rocznymi kosztami leczenia Cinryze®, Firazyr® oraz Ruconest®.

Analiza minimalizacji kosztów, *Sabharwal 2013*, została przeprowadzona w Stanach Zjednoczonych w celu porównania produktów leczniczych stosowanych w atakach HAE typu I lub II: Berinert® (CSL Behring), Firazyr® (Shire) oraz Kalbitor™ (Dyax Corp.). Ceny leków zostały oszacowane przy użyciu aktualnych na dzień przygotowania analizy cen obowiązujących w USA. Przy oszacowaniu cen leków zostały uwzględnione częstotliwości ponownych podań danego leku: 1% Berinert®, 7% Firazyr® oraz 20% Kalbitor™. Dawka preparatu Berinert® podawana w czasie ataku obrzęku wynosiła od 2 do 5 fiolek po 500 U, dla pacjentów, których masa ciała była równa od 50 do 150 kg. Oszacowano, że podanie preparatu Berinert® generuje oszczędności od 79,29\$ do 4 659\$ w porównaniu z lekiem Firazyr® oraz od 2 628\$ do 7 208\$ w porównaniu z lekiem Kalbitor™. Zastosowanie preparatu Berinert® w razie ataku obrzęku u chorych z HAE w porównaniu z lekami Firazyr® i Kalbitor™ generuje oszczędności w pacjentów z masą ciała do 150 kg.

Dodatkowo do tej analizy został zidentyfikowany poster konferencyjny, przedstawiający nieco inne wyniki. Na posterze określono częstość ponownego podania leku Kalbitor™ na 29% oraz uwzględniono koszty związane z podawaniem tego preparatu w warunkach szpitalnych, lub przez wykwalifikowaną pielęgniarkę w domu w wysokości 150\$. W analizie podstawowej przyjęto masę ciała pacjenta równą 75 kg. Leczenie epizodu obrzęku za pomocą preparatu Berinert® było w tej sytuacji najmniej kosztowne, różnica kosztów uwzględniających częstość ponownych podań w porównaniu z lekiem Firazyr® wynosiła 2 832\$ oraz 7 662\$ w porównaniu z lekiem Kalbitor™. W ramach badania przeprowadzono analizę wrażliwości ze względu na częstość ponownych podań leku Firazyr® i Kalbitor™ oraz masę ciała. Częstość ponownych podań leków Firazyr® oraz Kalbitor™ została zredukowana o 50%. Wówczas różnica kosztów w porównaniu z lekiem Berinert® wyniosła odpowiednio dla leków Firazyr® i Kalbitor™: 2 586\$ i 6 271\$. Również w wariacie zakładającym masę ciała poniżej 50 kg Berinert® jest ekonomicznie korzystny. Terapia preparatem Berinert® okazała się droższa tylko w porównaniu

z Firazyr® u pacjentów, których masa ciała mieści się w zakresie od 75 do 125 kg. W tabeli poniższej zaprezentowano dokładne wyniki pochodzące z posteru *Sabharwal 2013*.

Tabela 26. Wyniki analizy ekonomicznej *Sabharwal 2013* (poster).

Preparat leczniczy	Cena odpowiadająca dawce leku [€]	Koszt po uwzględnieniu częstości ponownych podań* [€]	Różnica cen w porównaniu z Berinert® [€]
Analiza podstawowa: pacjenci o wadze do 75 kg			
Berinert® (3 fiołki × 500 U)	4 660-	4 707	nd.
Firazyr® (1 zastrzyk × 30 mg)	7 046	7 539	<u>2 832</u>
Kalbitor™ (1 zastrzyk × 30 mg)	9 588	12 369	<u>7 662</u> (7 812 ^{^^})
Analiza wrażliwości: 50% redukcja częstości ponownych podań, pacjenci o wadze 75 kg			
Berinert® (3 fiołki × 500 U)	4 660-	4 707	nd.
Firazyr® (1 zastrzyk × 30 mg)	7 046	7 293	<u>2 586</u>
Kalbitor™ (1 zastrzyk × 30 mg)	9 588	10 978	<u>6 271</u> (6 421 ^{^^})
Analiza wrażliwości: pacjenci o wadze poniżej 50 kg			
Berinert® (2 fiołki × 500 U)	3 106	3 137	nd.
Firazyr® (1 zastrzyk × 30 mg)	7 046	7 539	<u>4 402</u>
Kalbitor™ (1 zastrzyk × 30 mg)	9 588	12 369	<u>9 232</u> (9 382 ^{^^})
Analiza wrażliwości: pacjenci o wadze z zakresu 100-125 kg			
Berinert® (5 fiołek × 500 U)	7 766	7 844	nd.
Firazyr® (1 zastrzyk × 30 mg)	7 046	7 539	-305
Kalbitor™ (1 zastrzyk × 30 mg)	9 588	12 369	<u>4 525</u> (4 675 ^{^^})

* w analizie zastosowano ceny leków zgodne z aktualnymi cenami NHS;

^^ cena uwzględniająca koszt podania leku (opieka medyczna).

Preparat leczniczy Berinert® stosowany w leczeniu ataków obrzęków w Stanach Zjednoczonych wykazuje największe ekonomiczne korzyści u pacjentów z wagą ciała poniżej 75 kg w porównaniu z preparatami leczniczymi Firazyr® i Kalbitor™. Poza tym w wyniku analizy wrażliwości wykazano, że nawet przy zmniejszeniu o 50% częstości ponownych dawek pozostałych leków, Berinert® będzie w większości analizowanych grup pacjentów wciąż ekonomicznie korzystny.

W kolejnym abstrakcie konferencyjnym przedstawiającym wyniki analizy kosztów minimalizacji *Pannahloo 2013* porównywano 4 leki stosowane w razie wystąpienia ataku HAE typu I lub II w Wielkiej

Brytanii: Berinert® (CSL Behring), Cinryze® (Sanquin), Firazyr® (Shire), i Ruconest® (Pharming Group N.V.). W analizie zastosowano ceny leków zgodne z aktualnymi cenami NHS. Na podstawie badań klinicznych, odsetek ponownych podań leku został oszacowany na 1% dla preparatu Berinert®, 30% dla Cinryze®, 7% dla Firazyr® oraz 10% dla preparatu Ruconest®. W przypadku leku Ruconest® dodatkowo przedstawiono koszty uwzględniające opiekę personelu medycznego w czasie podawania leku-154£ za 2h. Ze względu na dawkowanie preparatu Berinert® na masę ciała, przyjęto, że jednemu pacjentowi podaje się od 2 do 4 fiolek leku (50-100 kg mc.). Podawanie preparatu Berinert® jest najtańszą z porównywanych opcji leczenia ataków obrzęku u pacjentów wymagających podania 2 lub 3 fiolek leku. Aczkolwiek oszczędności wynikające z zastosowania preparatu Berinert® otrzymano u pacjentów z większą masą ciała, którzy wymagali podania 4 fiolek leku.

W toku przeszukiwań odnaleziono poster odnoszący się abstraktu *Panahloo 2013*. Na posterze częstość ponownego podania Cinryze® wynosi 30,9%. Poza tym uwzględniono inny koszt podania preparatu Ruconest® wynoszący 13£ za 20 minutową opiekę pielęgniarską. W celu porównania kosztów leczenia wyżej wymienionymi lekami (Cinryze®, Ruconest®, Berinert®) w analizie podstawowej przyjęto masę ciała pacjenta równą 75 kg. Wówczas chory w razie ataku obrzęku naczynioruchowego potrzebuje 3 fiolek preparatu Berinert® (3 × 500 U), dwie fioleki Cinryze® (2 × 500 U), jeden zastrzyk preparatu Firazyr® (30 mg) lub 2 fioleki preparatu Ruconest® (2 × 2100 U). Leczenie ataku obrzęku za pomocą preparatu Berinert® było najmniej kosztowne przy wykorzystaniu 2 lub 3 fiolek (masa ciała pacjenta 75 kg lub mniej). Wówczas różnica cen preparatów leczniczych w porównaniu z lekiem Berinert® wyniosła kolejno dla Cinryze®, Firazyr® oraz Ruconest®: 537£, 281£ oraz 1 868£. W ramach analizy wrażliwości zmniejszono o 50% częstości powtórnych podań leków (Cinryze®, Firazyr®, Ruconest®) oraz analizowano wpływ masy ciała pacjentów (≤ 50 i > 75 do ≤ 100 kg). W wyniku zmniejszenia o 50% częstości powtórnego podania leków różnica w kosztach względem preparatu Berinert® wyniosła dla terapii Cinryze® 330£, dla Firazyr® 232£ oraz dla preparatu Ruconest® 1 728£. Poza tym zastosowanie preparatu Berinert® ma największe ekonomiczne korzyści u pacjentów, których waga wynosi poniżej 50 kg (zużycie preparatu Berinert® – 2 fioleki) w porównaniu z innymi analizowanymi preparatami leczniczymi. Natomiast u chorych z masą ciała z zakresu 75-100 kg, czyli tych którzy wymagają 4 fiolek preparatu Berinert® jest on droższy o 123£ niż Firazyr®. Z kolei w wariacie z zastosowaniem 50% redukcji częstości ponownych podań Cinryze®, Firazyr® i Ruconest® u pacjentów z masą ciała od 75 kg do 100 kg wykazano, że Berinert® jest bardziej kosztowny o 74£ niż Cinryze® oraz o 174£ niż Firazyr®. W tym wariacie jest ekonomicznie korzystny w porównaniu z lekiem Ruconest®, różnica ważonych kosztów tych leków wyniosła 1 324£. W poniższej tabeli zaprezentowano

szczegółowe dane zawarte na posterze *Panahloo 2013* dotyczące ekonomicznych korzyści wynikających ze stosowania preparatu Berinert u pacjentów z HAE.

Tabela 27. Wyniki analizy ekonomicznej Panahloo 2013 (poster).

Preparat leczniczy	Cena odpowiadająca dawce leku [£]	Cena po uwzględnieniu częstości ponownych podań * [£]	Różnica cen w porównaniu z Berinert® [£]
Analiza podstawowa: pacjenci o wadze do 75 kg			
Berinert® (3 fiolki × 500 U)	1 200 [^]	1 212	nd.
Cinryze® (2 fiolki × 500 U)	1 336	1 749	537
Firazyr® (1 zastrzyk × 30 mg)	1 395	1 439	281
Ruconest® (2 fiolki × 2100 U)	2 800	3 080	1 868 (1 881 ^{^^})
Analiza wrażliwości: 50% redukcja częstości ponownych podań, pacjenci o wadze 75 kg			
Berinert® (3 fiolki × 500 U)	1 200 [^]	1 212	nd.
Cinryze® (2 fiolki × 500 U)	1 336	1 542	330
Firazyr® (1 zastrzyk × 30 mg)	1 395	1 444	232
Ruconest® (2 fiolki × 2100 U)	2 800	2 940	1 728 (1 741 ^{^^})
Analiza wrażliwości: pacjenci o wadze poniżej 50 kg			
Berinert® (2 fiolki × 500 U)	800 [^]	808	nd.
Cinryze® (2 fiolki × 500 U)	1 336	1 749	941
Firazyr® (1 zastrzyk × 30 mg)	1 395	1 493	685
Ruconest® (1 fiolki × 2100 U) [#]	1 400	1 540	732 (745 ^{^^})
Analiza wrażliwości: pacjenci o wadze z zakresu 75-100 kg			
Berinert® (4 fiolki × 500 IU)	1 600 [^]	1 616	nd.
Cinryze® (2 fiolki × 500U)	1 336	1 749	133
Firazyr® (1 zastrzyk × 30 mg)	1 395	1 493	-123
Ruconest® (2 fiolki × 2100U) ^{##}	2 800	3 080	1 464 (1 477 ^{^^})

* w analizie zastosowano ceny leków zgodne z aktualnymi cenami NHS;

[^] cena obniżona zgodna z Wales Patient Access Scheme;

^{^^} cena uwzględniająca koszt opieki medycznej;

[#] masa ciała pacjenta poniżej 42 kg;

^{##} masa ciała pacjenta powyżej 42 kg.

Preparat leczniczy Berinert® stosowany w leczeniu ataków obrzęków w Wielkiej Brytanii wykazuje największe ekonomiczne korzyści u pacjentów z wagą ciała poniżej 75 kg w porównaniu z innymi preparatami leczniczymi (Cinryze®, Firazyr®, Ruconest®). Co więcej w wyniku analizy wrażliwości wyka-

ziano, że nawet przy zmniejszeniu o 50% częstości ponownych dawek pozostałych leków, Berinert® w większości analizowanych grup pacjentów wciąż pozostaje ekonomicznie korzystny.

Abstrakt konferencyjny oraz poster, *Helbert 2012*, miał na celu ocenę kosztowej efektywności leczenia ostrych epizodów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego typu I i II za pomocą ikatybantu w porównaniu z koncentratem inhibitora C1-esterazy w Wielkiej Brytanii. Informacje na temat cen leków zostały zaczerpnięte ze Szkocji oraz Walii, dane o efektywności klinicznej leków pochodzą z badań klinicznych, w modelu zostały również uwzględnione koszty podania leków, opieki medycznej, koszty administracyjne oraz koszty szczepienia na wirusowe zapalenie wątroby typu A + B. Horyzont czasowy analizy obejmował 96 godzin, czyli czas trwania napadowego obrzęku u chorych z HAE. W wyniku analizy podstawowej oszacowano, iż całkowity koszt leczenia epizodu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego z wykorzystaniem ikatybantu wyniósł 1 577,38£, natomiast gdy został użyty koncentrat inhibitora C1-esterazy był on równy 2 169,05£. Zatem inkrementalne koszty na atak HAE dla porównywanych interwencji ikatybant vs inhibitor C1-esterazy wyniósł 591,67£. Poster do *Helbert 2012* przedstawia wyniki analizy wrażliwości, wówczas oszacowany koszt ikatybantu przypadający na atak wyniósł od 1 504£ do 1 679£, natomiast C1-INH od 1 987£ do 2 266£.

W kolejnym abstrakcie konferencyjnym *Tilden 2011* populację docelową stanowili dorośli pacjenci z HAE ze zmniejszonym stężeniem inhibitora C1, u których wystąpił ostry epizod obrzęku. W modelu analizowano kosztową efektywność stosowania ikatybantu w porównaniu z obecnie stosowaną praktyką leczenia z perspektywy płatnika publicznego w Australii. Pod terminem obecnie stosowanej praktyki leczenia autorzy przywołują np. najlepsze leczenie objawowe z opóźnionym dożylnym stosowaniem koncentratu inhibitora C1-esterazy w warunkach szpitalnych. Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów ikatybantu podawanego samodzielnie w porównaniu z obecnie stosowaną praktyką lekarską został oszacowany na 71 026\$/QALY.

Tabela 28. Przegląd doniesień konferencyjnych oceniających leczenie pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym.

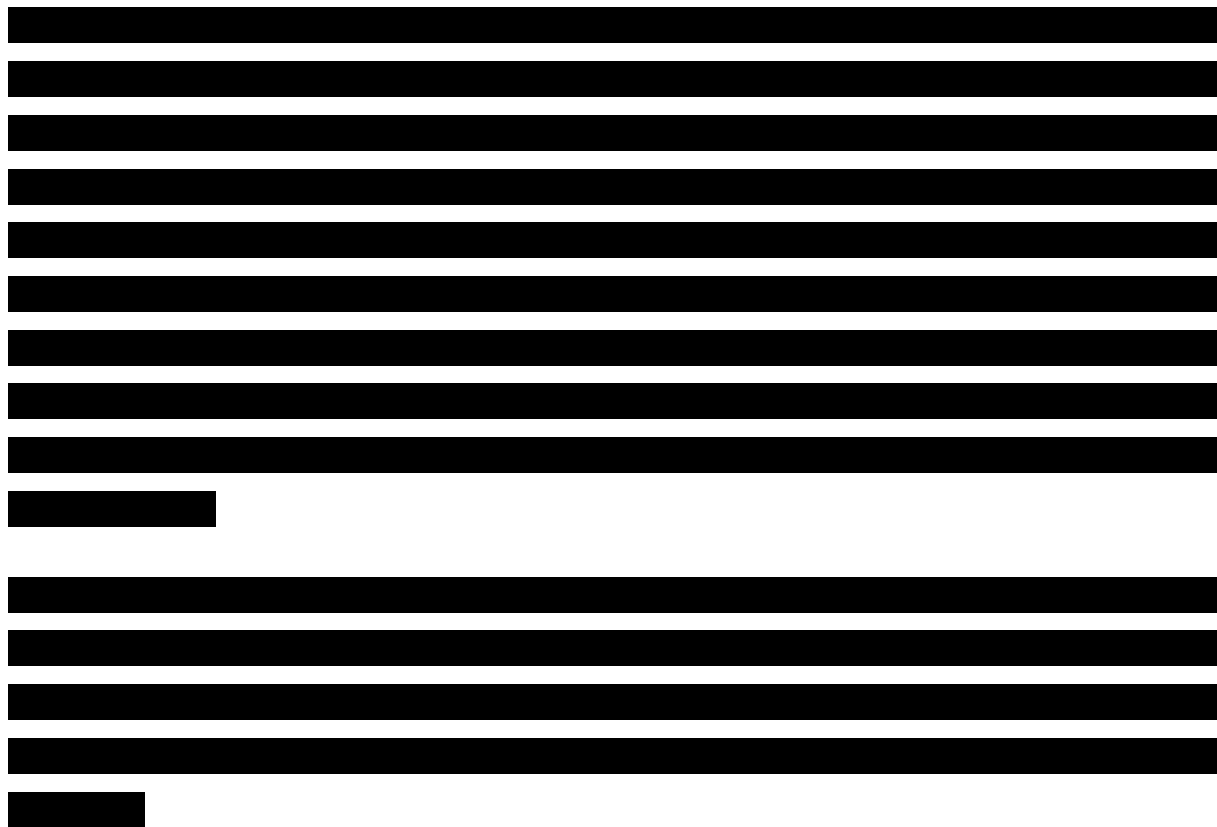
Kraj	Populacja	Interwencje	Technika analityczna	Horyzont	Perspektywa	Dyskontowanie	Wyniki
<i>Sabharwal 2013 (abstrakt konferencyjny)</i>							
Stany Zjednoczone	HAE typ I i II	Berinert® vs Firazyr® vs Kalbitor™	Analiza minimalizacji kosztów	bd.	bd.	bd.	Oszczędności: Berinert® vs Firazyr®: 79,29\$ - 4 659\$ Berinert® vs Kalbitor™: 2 628\$ - 7 208\$
<i>Panahloo 2013 (abstrakt konferencyjny)</i>							
Wielka Brytania	HAE typ I i II	preparat Berinert®, vs Cinryze® vs Firazyr® vs preparat Ruconest®	Analiza minimalizacji kosztów	bd.	bd.	bd.	Najmniej kosztowana terapia: Berinert®
<i>Helbert 2012 (abstrakt konferencyjny)</i>							
Wielka Brytania	HAE	Ikatybant vs koncentrat inhibitora C1-esterazy	Analiza kosztowej efektywności	bd.	bd.	bd.	Ikatybant: 1 577,38£ Koncentrat inhibitora C1-esterazy: 169,05£
<i>Tilden 2011 (abstrakt konferencyjny)</i>							
Australia	HAE	Ikatybant vs obecnie stosowana praktyka lekarska	Analiza kosztowej efektywności	bd.	bd.	bd.	ICUR: 71 026\$/QALY

Wnioski wypływające z większości z opisanych publikacji wskazują, iż stosowanie inhibitora C1-esterazy w leczeniu ataku obrzęku u chorych z HAE generuje oszczędności w porównaniu z innymi preparatami leczniczymi (Firazyr®, Kalbitor™, Ruconest®, Cinryze®).

1.5. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

- zestawienie oszacowań kosztów porównywanych interwencji;
- oszacowanie różnicy kosztów porównywanych interwencji;
- oszacowanie cen zbytu netto produktu leczniczego Berinert®, przy którym koszt terapii z jego udziałem jest równy kosztowi terapii z udziałem komparatora;
- zestawienie tabelaryczne wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej.



Analizę podstawową przeprowadzono równolegle w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).

1.5.1. Zestawienie oszacowań kosztów

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

1.5.2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

1.5.3. Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.

Tabela 35. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p>Populacja</p>	<p>W analizie rozpatrywano populację chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym, w kontekście występujących u nich ostrych, zagrażających życiu ataków obejmujących gardło, krtań lub jamę brzuszną.</p>
<p>Interwencja i komparatory</p>	<p>Główną interwencją ocenianą w analizie jest podanie leku Beriner[®], przy założeniu, że jest on wpisany do wykazu leków refundowanych (A1). Dawkowanie produktu leczniczego Beriner[®] różni się w zależności od wieku chorych i celu podania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ leczenie ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego; <ul style="list-style-type: none"> ○ dorośli – 20 U na kg masy ciała; ○ dzieci i młodzież – 20 U na kg masy ciała; ➤ przedzabiegowe zapobieganie ostrym stanom; <ul style="list-style-type: none"> ○ dorośli – 1000 U; ○ dzieci i młodzież – 15-30 U na kg masy ciała.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Efekty zdrowotne	
Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna	<p>Implikacją braku różnic w efektach zdrowotnych jest ograniczenie analizy ekonomicznej w kontekście porównania preparatu Berinert® z lekiem Ruconest® do analizy minimalizacji kosztów. W związku z przyjętą techniką analityczną, w modelu ekonomicznym nie uwzględniano punktów końcowych z badań klinicznych i nie obliczano wyników zdrowotnych porównywanych strategii.</p>
Perspektywa analizy	<p>Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w analizie przyjęto – w ramach oddzielnych wariantów – perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>świadceń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.</p>
<p>Horyzont czasowy</p>	<p>Ponieważ porównywane opcje terapeutyczne nie różnią się pod względem skuteczności, ich wpływ na losy pacjenta jest taki sam i zgodnie z przyjętą techniką analityczną nie jest konieczna ocena i modelowanie w ujęciu długookresowym.</p>
<p>Dyskontowanie</p>	<p>Ponieważ horyzont analizy ekonomicznej nie przekracza okresu jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.</p>
<p>Struktura modelu</p>	<p>Model analizy ekonomicznej został przygotowany w arkuszu programu MS Excel[®] 2010. Obejmuje on analizę kosztów leczenia pojedynczego ostrego, zagrażającego życiu ataku HAE, przy zastosowaniu rozważanych opcji terapeutycznych, i porównania uzyskanych wartości.</p> <p>W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne wrodzonego obrzęku naczynioruchowego w populacji chorych z HAE. Wybór źródeł danych oparto na przyjętych perspektywach analizy. Główne kategorie kosztów uwzględnione w modelu to:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ koszty leków; ➤ koszty związane z podaniem leku. <p>W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ większość z nich nie miała charakteru zdarzeń poważnych i wymagających leczenia.</p>
<p>Ocena kosztów</p>	<p>Nie wykonano bezpośredniej kalkulacji kosztów jednostkowych. Wyceny jednostkowe leków i świadczeń oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora o umowach NFZ ze świadczeniodawcami oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia. Standardowo przyjęto, że 1 punkt w przypadku wyceny świadczeń szpitalnych kosztuje 52 zł.</p> <p>W analizie korzystano z następujących aktów prawnych:</p> <p>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. (MZ 26/08/2013);</p> <p>Zarządzenie Nr 34/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (NFZ 34/2013);</p> <p>Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 71/2012).</p>

Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 1.3).

1.6. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości wykonano celem identyfikacji parametrów modelu obarczonych niepewnością oraz oceny wpływu zmiany wartości tych parametrów na wynik końcowy analizy podstawowej. W analizie wrażliwości wyniki obliczono przy założeniu zakresów zmienności niepewnych parametrów, określonych m.in. na podstawie przeglądu literatury, w oparciu o przedziały ufności wokół średnich lub założenia własne.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej, i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

1.6.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

I. [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

II. [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]	[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]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

						+
I.						
II.						

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text block consisting of multiple lines]

[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]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

I. [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]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

II. [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
----------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I. [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]
II. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

1.7. Dyskusja i wnioski końcowe

Berinert® (ludzki inhibitor C1-esterazy) jest lekiem wykazującym wysoką skuteczność w przerywaniu ostrych, zagrażających życiu ataków wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. W badaniu z randomizacją wykazano, że znamienne (w porównaniu do placebo) skraca czas do pierwszych oznak poprawy objawów, czas do całkowitego ustąpienia objawów obrzęku, a także zmniejsza nasilenie obrzęku. Profil bezpieczeństwa leku był zbliżony do grupy placebo. Badania obserwacyjne potwierdziły te wnioski – wykazano w nich również, że Berinert® jest skuteczny w leczeniu specjalnych grup chorych, takich jak dzieci lub kobiety w ciąży, które nie mogą być leczone lekiem Ruconest®, preparatem uznanym za komparator dla preparatu Berinert®. Ponadto Berinert® może być stosowany profilaktycznie przed zabiegami medycznymi z ryzykiem wystąpienia obrzęku, a jego zastosowanie zmniejsza ryzyko wystąpienia napadu choroby w trakcie i po zabiegu.

Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio Berinert® z lekiem Ruconest®, a z powodu różnic pomiędzy odnalezionymi badaniami dotyczącymi obu leków nie udało się również przeprowadzić porównania pośredniego przez placebo. Zaobserwowano jednak, że czas do pierwszych oznak poprawy objawów choroby był niemal czterokrotnie mniejszy u chorych leczonych lekiem Berinert® w porównaniu do pacjentów otrzymujących Ruconest®, natomiast czas do całkowitego ustąpienia objawów choroby był podobny i w obu przypadkach krótszy niż 24 godziny. Wyniki te sugerują szybsze działanie preparatu Berinert®, jednak są to tylko hipotezy, które należałoby zweryfikować w ramach wiarygodnego, kontrolowanego badania klinicznego porównującego bezpośrednio obie te interwencje.

[Redacted text block]

Z powodu braku różnic w efektach zdrowotnych konieczne było ograniczenie analizy ekonomicznej w kontekście porównania preparatu Berinert® z lekiem Ruconest® do analizy minimalizacji kosztów.

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem oraz profilaktyką krótkoterminową ostrego ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego w populacji chorych z HAE. Wybór źródeł danych oparto na przyjętych perspektywach analizy. Główne kategorie kosztów uwzględnione w modelu to koszty leków i koszty związane z podaniem leku. W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ większość z nich nie miało charakteru zdarzeń poważnych i wymagających leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

W ramach wyników analizy minimalizacji kosztów przedstawiono uzyskane średnie koszty przypadające w porównywanych scenariuszach na jeden epizod – [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] wartość różnicy tych kosztów między porównywanymi scenariuszami oraz oszacowanie ceny zbytu netto (ceny progowej) leku Berinert® w scenariuszu nowym, przy której koszt terapii z udziałem jest równy kosztowi terapii alternatywnej (scenariusz aktualny).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowując, przy uwzględnieniu proponowanej przez podmiot odpowiedzialny ceny leku Beriner[®] [Redacted] należy oczekiwać obniżenia aktualnych kosztów leczenia chorych [Redacted]

1.8.Ograniczenia analizy

Podsumowując, główne ograniczenia wykonanej analizy sprowadzają się do następujących zagadnień:

- brak bezpośrednich badań porównujących Berinert® z lekiem Ruconest® uniemożliwia wiarygodnie wnioskowanie na temat większej skuteczności jednego z preparatów; odnalezione badania porównują wybrane interwencje z placebo, jednak różnice w sposobie prezentacji wyników oraz definicji punktów końcowych uniemożliwiły wykonanie porównania pośredniego; przyjęto więc założenie, że oba leki są tak samo skuteczne w przerywaniu ostrych, zagrożających życiu ataków HAE;
- mimo istnienia ogólnopolskiego rejestru chorych z HAE, nie udało się uzyskać szczegółowych danych, które pozwoliłyby na precyzyjne oszacowanie zużycia uwzględnionych w analizie leków.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Rozdział

II

2.1. Analiza wpływu na budżet płatnika

2.1.1. Cel

Analizę przeprowadzono w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Berinert® (ludzki inhibitor C1-esterazy) [REDACTED]

2.1.2. Metodyka

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została oparta na wykonanej wcześniej analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo 2013a*) oraz analizie kosztów wykonanej w ramach analizy ekonomicznej dla leku Berinert® (patrz: Rozdział 1.3.5.2). Dodatkowo, w opracowaniu uwzględniono dane na temat polskiej populacji chorych z HAE, otrzymane od eksperta klinicznego, [REDACTED]

Analizę wykonano w trzech głównych wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, różniących się przewidywaną liczbą zastosowań preparatu Berinert®. Model wpływu na budżet przygotowano w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

Analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (*AOTM 2010*) oraz zapisami rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 02/04/2012*).

2.1.3. Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.1.4. Perspektywa analizy

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, PPP+P). Koszty w analizie nie zostały poddane dyskontowaniu, ponieważ przedstawia ona przepływ środków finansowych w czasie.

2.1.5. Horyzont czasowy

W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Berinert® w horyzoncie pierwszych trzech lat od przewidywanego umieszczenia go w wykazie leków refundowanych. [REDACTED]

2.1.6. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano dodatkowe wydatki wynikające z decyzji o finansowaniu ze środków publicznych inhibitora C1-esterazy, stosowanego w analizowanych wskazaniach, poprzez porównanie dwóch alternatywnych scenariuszy: aktualnego (istniejącego) i nowego (przyszłego).

Scenariusz aktualny zakłada refundację produktu leczniczego Berinert® wyłącznie na drodze importu docelowego oraz refundację w ramach wykazu A1 leku Ruconest®.

Scenariusz nowy [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

2.1.7. Populacja docelowa

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

[REDACTED]

[REDACTED]

2.1.7.1. Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy jest stosunkowo rzadkim schorzeniem, lecz potencjalnie zagrażającym życiu. Tradycyjny podział wyróżnia dwa warianty HAE. Typ I HAE charakteryzuje się niskim stężeniem C1-INH w osoczu, co jest spowodowane upośledzoną jego produkcją na skutek mutacji w genie. Z kolei w typie II HAE stężenie C1-INH w osoczu jest prawidłowe lub zwiększone, ale jest on pozbawiony aktywności biologicznej. HAE typu I stanowi około 80–85% przypadków, natomiast HAE typu II – 15% (Nowicki 2012). Na świecie liczba chorych na HAE wynosi około 10–50 tys., a według niektórych danych może dochodzić nawet do 150 tys. chorych (Muszyńska 2008a). Częstość występowania HAE w populacji Europy wynosi 1 na 10 tys. do 50 tys. mieszkańców (Obtułowicz 2005). Z kolei według raportu dotyczącego częstości występowania chorób rzadkich szacowana zapadalność na HAE w Europie wynosi 1/100 000 osób (Orphanet 2012a, Orphanet 2012b). W Europie w 2002 roku było zarejestrowanych około 1 300 przypadków z HAE, z czego około 400 jest zarejestrowanych we Włoszech, ponad 200 we Francji, około 150 w Holandii (Obtułowicz 2002). Obecnie europejski rejestr obejmuje ponad 2 000 przypadków HAE (www.hae.org.pl).

W publikacji Obtułowicz 2000 podano informację, że w ostatnich 20 latach w Polsce zostało zdiagnozowane 102 przypadki zachorowań, w tym 99 było to HAE typu I. Chorzy pochodzili z 35 rodzin, a zostali zarejestrowani w trzech centrach klinicznych w Krakowie, Warszawie i Łodzi (Obtułowicz 2000). W Nowicka 2005 zostały opublikowane dane na temat ilości zidentyfikowanych przypadków HAE w Warszawie. W 2005 roku warszawski rejestr pacjentów z HAE obejmował 66 chorych, z czego

18 miało poniżej 18 lat. U większości pacjentów stwierdzono rodzinne występowanie choroby – 55 chorych z 18 rodzin (Nowicka 2005). W tym samym roku krakowski rejestr HAE obejmował 102 chorych z 41 rodzin w wieku od 5 do 87 lat (62 kobiety i 40 mężczyzn). U 68 chorych zostało potwierdzone rodzinne występowanie obrzęków. Wyniki badań laboratoryjnych potwierdziły, że u 95,1% stwierdzono HAE typu I, pozostali chorzy (4,9%) cierpieli na HAE typu II (Obtułowicz 2005). W 2006 roku rejestr krakowski chorych z HAE obejmował 130 osób z 50 rodzin. Spośród tych chorych chorobę objawową potwierdzono u 115 osób z typem I HAE oraz u 6 osób z typem II HAE. W 2006 roku w całej Polsce było zarejestrowanych około 180 przypadków HAE (Obtułowicz 2006). W 2008 roku w stałym leczeniu w Zakładzie Alergologii Klinicznej CMUJ w Krakowie znajdowało się 150 chorych, w tym 91 kobiet (Obtułowicz 2008). Z kolei Muszyńska 2008 powołując się na dane Polskiego Towarzystwa Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym pisze o około 150 zdiagnozowanych w Polsce. W 2009 roku krakowski rejestr chorych z HAE obejmował około 200 przypadków. Ponad 180 chorych z 87 rodzin było zarejestrowanych w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej UJCM w Krakowie, z czego 171 przypadków w wieku 3-80 lat było objawowych, natomiast 8 bezobjawowych w wieku od 11 do 52 lat. U większości chorych zdiagnozowano typ I HAE – 72 przypadki (Obtułowicz 2009). W publikacji Nowicka 2009 przedstawiono analizę kliniczną chorych, u których HAE zostało rozpoznane w okresie dziecięcym. W Poradni Alergologicznej IP-CZD w Warszawie zarejestrowano wówczas 15 dzieci w wieku od 7 do 18 lat z HAE. Spośród nich tylko u 1 osoby wywiad rodzinny był ujemny (Nowicka 2009). Według danych dostarczonych przez eksperta klinicznego w 2010 w Polsce było zarejestrowanych 204 przypadki HAE, z czego 189 zostało zarejestrowanych w Krakowie, a pozostałe 15 osób w Warszawie. Natomiast w 2011 roku populację chorych dzieci i dorosłych z HAE oszacowano w ramach badania ekonomicznego Kawalec 2013 na 236 osób (Kawalec 2013).

Dodatkowe informacje na temat epidemiologii HAE w Polsce zostały odnalezione na stronie internetowej Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym Pięknie Puchną (www.hae.org.pl). W 2012 roku w Polsce było zarejestrowanych ponad 240 przypadków HAE z ponad 100 rodzin. Spośród tych zachorowań, 52 to zachorowania wśród dzieci do 18 roku życia (www.hae.org.pl).

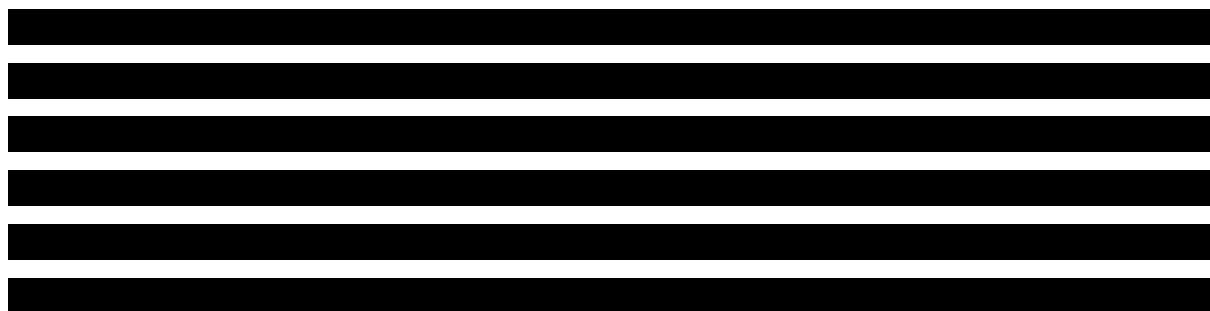


Tabela 43. Liczebność populacji z HAE typu I i II w Polsce.

Rok	Liczebność chorych z HAE	Szczegóły	Źródło
1980–2000	102 (typ I – 99 chorych; typ II – 3 chorych)	Zarejestrowani w Krakowie, Warszawie i Łodzi	Obtułowicz 2000
2005	66	Zarejestrowani w Warszawie	Nowicka 2005
2005	102 (typ I – 97 chorych; typ II – 5 chorych)	Zarejestrowani w Krakowie	Obtułowicz 2005
2006	130 (typ I – 124 chorych; typ II – 6 chorych)	Zarejestrowani w Krakowie	Obtułowicz 2006
2006	Okolo 180	Polski rejestr HAE	Obtułowicz 2006
2008	Okolo 150	Zarejestrowani w Zakładzie Alergologii Klinicznej CMUJ w Krakowie	Obtułowicz 2008
2008	Okolo 150	Chorzy zdiagnozowani i leczeni w Polsce	Muszyńska 2008a
2009	15	Chorzy w wieku od 7 do 18 lat zarejestrowani w Poradni Alergologicznej IP–CZD	Nowicka 2009
2009	Okolo 200	Polski rejestr HAE	Obtułowicz 2009
2009	180 (typ I – 172 chorych; typ II – 8 chorych)	Zarejestrowani w Zakładzie Alergologii Klinicznej CMUJ w Krakowie	Obtułowicz 2009
2011	236	Polska	Kawalec 2013
2012	Ponad 240 (w tym 52 dzieci)	Polski rejestr HAE (Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej UJCM w Krakowie, CZD w Warszawie, Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergologii Uniwersytetu Łódzkiego)	www.hae.pl

Od 2005 roku w Polsce działa Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym. Na stronie internetowej widnieje informacja, że w 2012 roku Stowarzyszenie liczyło 223 pa-

cientów (140 kobiet i 83 mężczyzn) z całej Polski w wieku od 4 do 86 lat cierpiących na wrodzony obrzęk naczynioruchowy. Spośród chorych należących do Stowarzyszenia 92% ma zdiagnozowany typ I choroby, natomiast pozostałe 8%, typ II. Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym zwraca uwagę na fakt, że całkowita liczba chorych oszacowana na podstawie częstości występowania HAE w populacji ogólnej, 1/30 000 do 1/50 000 osób, wynosi około 800-1 300 przypadków. Szacunki dotyczące rozpoznawania schorzenia mogą być wysoce zaniżone ze względu na fakt, że wiele osób, które w rzeczywistości powinny zostać zdiagnozowane w kierunku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego nie przeszła dotychczas wystarczająco silnego ataku albo została wykonana błędna interpretacja objawów lub wyników badań laboratoryjnych (www.hae.org.pl; data wpisana stronie internetowej: 30 październik 2012 rok).

2.1.7.2. Dane z polskiego Rejestru HAE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.1.7.3. Dane z publikacji Kawalec 2013

Analiza kosztów użyteczności *Kawalec 2013* miała na celu porównanie produktów leczniczych Ruconest® oraz Berinert® stosowanych w leczeniu ostrych, zagrażających życiu ataków wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. W *Kawalec 2013* przyjęto, że wysokim ryzykiem wystąpienia ostrego ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego obarczone jest 40,7% chorych, średnim ryzykiem 49,7% natomiast niskim ryzykiem 5,0% chorych. Na potrzeby badania zdefiniowano, że w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia ostrego ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego w ciągu roku występuje średnio 13 ataków, u pacjentów ze średnim ryzykiem odnotowywane jest około 8,5 ataków, natomiast w populacji chorych z HAE o niskim ryzyku wystąpienia ataku obrzęku naczynioruchowego średnia ilość epizodów ataków to 3. Odsetek ataków HAE zagrażających życiu chorego został oszacowany przez autorów publikacji na 5%. Za średnią masę ciała pacjenta z HAE przyjęto 76,95 kg. W tabeli poniżej zebrano informacje na temat charakterystyki ostrych ataków obrzęków naczynioruchowych w populacji chorych z HAE przyjętej w publikacji *Kawalec 2013*.

Tabela 46. Charakterystyka ostrych ataków obrzęków naczynioruchowych w populacji chorych z HAE przyjęta w publikacji Kawalec 2013.

Parametr	Wartość przyjęta w <i>Kawalec 2013</i>	
Odsetek chorych z HAE z określonym ryzykiem wystąpienia ostrego ataku obrzęku naczynioruchowego	Wysokie ryzyko	40,70%
	Średnie ryzyko	49,70%
	Niskie ryzyko	5,00%
	Brak ataków	4,60%
Liczba ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego na rok w zależności od ryzyka wystąpienia ostrego ataku obrzęku naczynioruchowego	Wysokie ryzyko	12-14
	Średnie ryzyko	6-11
	Niskie ryzyko	1-5
Odsetek zagrażających życiu ataków obrzęku naczynioruchowego	5%	

W badaniu *Kawalec 2013* odsetek pacjentów, którym podawano preparatu Berinert® lub preparatu Ruconest® w ramach opieki ambulatoryjnej wynosił na 80%. Przyjęto, że pozostali chorzy wymagają hospitalizacji trwającej krócej niż 2 dni (10% chorych) lub hospitalizacji trwającej dłużej niż 1 dzień

(10% chorych). Średnie zużycie leków w czasie jednego ostrego, zagrażającego życiu ataku obrzęku naczynioruchowego zostało oszacowane przez autorów opracowania na 3,58 fiołki preparatu Berinert® oraz 1,83 fiołki preparatu Ruconest®.

2.1.7.4. Częstość występowania ataków HAE

Ponieważ kluczowym parametrem w oszacowaniu m.in. wydatków płatnika publicznego jest prognozowana liczba zastosowań ocenianych leków, w analizie poszukiwano danych na temat częstości występowania ataków HAE.

Postępowanie terapeutyczne jest warunkowane między innymi lokalizacją oraz stopniem ciężkości napadów obrzęku naczynioruchowego. Celem określenia, jaka jest częstość występowania napadów HAE w poszczególnych lokalizacjach, wykonano szybki przegląd literatury w wyniku którego odnaleziono doniesienia analizujące zarówno populacje międzynarodowe, jak również bardziej szczegółowe, odnoszące się do populacji polskiej.

Dane dotyczące częstości występowania ataków HAE odnaleziono w publikacjach *Bewtra 2012*, *Obtułowicz 2000*, *Obtułowicz 2005* oraz *Zanichelli 2011*. [REDACTED]

Autorzy opracowania *Obtułowicz 2000*, którzy zaprezentowali dane pochodzące z rejestru 102 pacjentów z rozpoznaniem HAE, wskazują na zmienną częstość występowania ataków choroby, od 2-3 do ponad 12 w trakcie jednego roku. Podobne informacje odnaleziono w publikacji *Obtułowicz 2005*, stanowiącej analizę krakowskiego rejestru chorych na HAE, u których częstość ataków wahała się pomiędzy 2-3 w tygodniu do jednego na kilka lat.

Z kolei autorzy badania *Zanichelli 2011* prospektywnie obserwowali 103 pacjentów, u których w okresie 386 semestrów wystąpiło 1 532 ataki HAE. Częstość ich występowania wahała się od 7,7/rok u chorych otrzymujących profilaktykę androgenową do 8,9/rok.

W publikacji *Bewtra 2012* autorzy zaprezentowali prospektywną analizę 28 chorych pochodzących z 7 ośrodków na terenie USA uczestniczących w badaniu *IMPACT 2*, u których mediana liczby umiarkowanych i ciężkich ataków przypadających na chorego wyniosła 3 (zakres 1 do 106). Należy zauważyć, że omawiane wyniki obejmowały okres ponad 1,5 roku obserwacji (od stycznia 2007 r. do sierpnia 2008 r.)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

2.1.7.5. Lokalizacja ataków HAE

Wskazanie produktu leczniczego Beriner[®] obejmuje leczenie ataków HAE w obrębie krtani, gardła oraz jamy brzusznej, w związku z tym wykonano przegląd literatury mający na celu odnalezienie odpowiednich danych. W jego wyniku zidentyfikowano następujące publikacje: *Craig 2011*, *Göring 1998*, *Obtułowicz 2000*, *Obtułowicz 2005* oraz *Zanichelli 2011*.

Badanie *Craig 2011* zaprezentowano wyniki badania *IMPACT 2*, stanowiącego otwartą fazę próby klinicznej z randomizacją *IMPACT 1*. Wśród 57 pacjentów, których mediana okresu obserwacji wyniosła 24 miesiące (zakres 0 do 51 miesięcy), mediana liczby ataków leczonych przy pomocy C1-INH wyniosła 7 (zakres 1 do 184). W analizowanej grupie chorych najczęstszą lokalizacją ataków była jama brzuszna, ataki w tej lokalizacji obejmowały 68,8% przypadków. Należy również podkreślić częstość krtaniowej lokalizacji ataków, która dotyczyła 28,1% epizodów. Szczegółowe informacje dotyczące lokalizacji ataków HAE pochodzące z publikacji *Craig 2011* zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 48. Lokalizacja ataków HAE (Craig 2011).

Parametr	łącznie	Lokalizacja			
		jama brzuszna n (%)	obwodowo n (%)	twarz n (%)	krtań n (%)
Liczba chorych	57	51 (89,5%)	30 (52,6%)	21 (36,8%)	16 (28,1%)
Liczba ataków	1085	747 (68,8%)	235 (21,7%)	51 (4,7%)	48 (4,4%)

Zbliżoną charakterystykę ataków HAE stwierdzili autorzy publikacji *Göring 1998*, którzy retrospektywnie analizowali przebieg kliniczny 110 chorych z rozpoznaniem HAE (86 z typem I oraz 24 z typem II choroby) pochodzących z populacji niemieckiej, szwajcarskiej oraz austriackiej. W cytowanym badaniu u 27 (24,5%) chorych odnotowano ataki obrzęku krtani, natomiast objawy ostrego brzucha u 68 (61,8%) pacjentów. Autorzy wskazują ponadto, że średni czas trwania objawów w czasie roku to średnio 18,4 dnia. Szczegółową charakterystykę kliniczną ataków HAE pacjentów analizowanych w badaniu *Göring 1998* zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 49. Manifestacja HAE (Göring 1998).

	Lokalizacja/objaw	Liczba chorych	Odsetek pacjentów
Skóra	twarz, gardło	62	56,4%
	wargi, język	52	47,3%
	tułów	8	7,3%
	narządy płciowe zewnętrzne	16	14,5%
	ręce	67	60,9%
	nogi	26	23,6%
Drogi oddechowe	ból gardła	19	17,3%
	chrypka	24	21,8%
	kaszel	8	7,3%
	duszność, obrzęk głośni	27	24,5%
Przewód pokarmowy	dysfagia	28	25,4%
	mdłości	59	53,6%
	bóle brzucha, „ostry brzuch”	68	61,8%
	biegunka	32	29,1%
Centralny układ nerwowy	bóle głowy	15	13,6%

Lokalizacja/objaw	Liczba chorych	Odsetek pacjentów
zawroty głowy	8	7,3%
porażenia	3	2,7%
dezorientacja	11	10,0%
zaburzenia oddawania moczu	17	15,5%
Układ moczowo-płciowy		
ból	12	10,9%

Dodatkowe dane o częstości oraz lokalizacji ataków HAE odnaleziono w publikacji *Bewtra 2012*, w której autorzy analizowali przebieg kliniczny u 28 chorych z rozpoznaniem HAE w okresie od stycznia 2007 do sierpnia 2008 roku. W badanej grupie odnotowano 384 ataki, wśród których najczęstszą lokalizacją była jama brzuszna (261 ataków stanowiących 68,0% ogółu), kończyny (71 ataków, 18,5%). Obrzęki krtani stanowiły 4,4% ataków (17 przypadków), natomiast okolice twarzy zajęte były w 2,1% przypadków (8 ataków).

Autorzy prospektywnego badania *Zanichelli 2011* wśród 1 532 obserwowanych ataków HAE stwierdzili 698 ataków obejmujących okolice obwodowe, 503 dotyczące jamy brzusznej oraz 99 lokalizujących się w obrębie krtani.

Częstość zajmowania poszczególnych lokalizacji przez ostre ataki HAE w populacji polskiej odnaleziono zostały w publikacjach *Obtułowicz 2000*, *Obtułowicz 2005* oraz *Nowicka 2007*. Autorzy publikacji *Obtułowicz 2000* przedstawili dane pochodzące z rejestru obejmującego 102 pacjentów z 3 ośrodków (Krakowa, Łodzi oraz Warszawy), w tym 69 kobiet oraz 22 mężczyzn pochodzących z 35 rodzin. W analizowanej grupie aż 93 chorych było objawowych, zaś jedynie 9 osób pozostawało bez jawnej manifestacji klinicznej. Najczęściej ataki HAE obejmowały tkankę podskórną, (78 pacjentów, tj. 80% przypadków). Na kolejnych pozycjach autorzy publikacji *Obtułowicz 2000* wymienili bóle brzucha (63 przypadki, 65%), obrzęk gardła i krtani (34 przypadki, 35%) centralny układ nerwowy (12 przypadków, 11%) oraz obrzęk łydek przypominający zakrzepowe zapalenie żył (3 przypadki, 2,5%).

Z kolei autorzy opracowania *Obtułowicz 2005* zaprezentowali analizę danych dotyczących 102 pacjentów z krakowskiego rejestru HAE, w tym 62 kobiet oraz 40 mężczyzn, spośród których u 97 osób rozpoznano HAE typu I, natomiast u kolejnych 6 – HAE typu II. W omawianej grupie chorych u 74 osób występowały obrzęki dłoni i/lub stóp, 38 prezentowało objawy brzuszne, 34 chorych doznało ataków obejmujących twarz, 21 – krtani, natomiast obrzęk okolicy narządów rozrodczych wystąpił u 12 osób (*Obtułowicz 2005*).

Analiza 39 pacjentów z rozpoznaniem HAE przedstawiona przez autorów publikacji *Nowicka 2007* wskazuje, że najczęstszą lokalizacją ataków HAE jest jama brzuszna (objawy u 38 chorych), zaś ostre obrzęki gardła i krtani stwierdzano u 14 pacjentów.

Podsumowanie odnalezionych informacji na temat częstości ataków HAE obejmujących jamę brzuszną, gardło oraz krtani zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Liczby i odsetki ataków HAE w obrębie jamy brzusznej, gardła oraz krtani.

Badanie	Lokalizacja								
	jama brzuszna			gardło			krtani		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
<i>Craig 2011</i>	57	55	89,5%	57	bd.	bd.	57	16	28,1%
<i>Görling 1998</i>	110	68	61,8%	110	24	21,8%*	110	27	24,5%
<i>Bewtra 2012</i>	384	261	68,0%	384	bd.	bd.	384	17	4,4%
<i>Zanichelli 2011</i>	1532	503	32,8%***	1532	bd.	bd.	1532	99	6,4%***
<i>Obtułowicz 2000</i>	102	63	65%	102	34**	35%**	102	34**	35%**
<i>Obtułowicz 2005</i>	102	34	33,3%***	102	bd.	bd.	102	21	20,6%***
<i>Nowicka 2006</i>	39	38	97,4%***	39	bd.	bd.	39	14	35,9%***

bd. brak danych;
 * odsetek pacjentów z chrypką;
 ** gardło i krtani rozpatrywane łącznie;
 *** obliczono na podstawie dostępnych danych.

W większości odnalezionych publikacji nie są przytoczone dane na temat ciężkości raportowanych ataków HAE. Jednakże ataki HAE obejmujące gardło i krtani w praktyce należy traktować jak ataki które są ostre i zagrażające życiu.

2.1.7.6. Stopień ciężkości ataków HAE

Informacje o stopniu ciężkości ataków HAE, w zależności od lokalizacji odnaleziono w publikacji *Craig 2011*. W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowy podział ataków zgodnie z ich lokalizacją oraz ciężkością.

Tabela 51. Stopień ciężkości ataków HAE w zależności od ich lokalizacji (Craig 2011).

	Całkowita liczba ataków	Lokalizacja			
		jama brzuszna n (%)	obwodowo n (%)	twarz n (%)	krtani n (%)
Liczba łagodnych ataków	1 085	127 (17,0%)	82 (34,9%)	13 (25,5%)	7 (14,6%)

	Całkowita liczba ataków	Lokalizacja			
		jama brzuszna n (%)	obwodowo n (%)	twarz n (%)	krtąń n (%)
Liczba umiarkowanych ataków	1 085	453 (60,6%)	135 (57,4%)	28 (54,9%)	21 (43,8%)
Liczba ciężkich ataków	1 085	162 (21,7%)	18 (7,7%)	10 (19,6%)	20 (41,7%)

Warto podkreślić, że ciężkie ataki stanowiły ponad 21% manifestacji choroby w lokalizacji brzusznej oraz blisko 42% w lokalizacji krtaniowej.

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

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted 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]	[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

2.1.8. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

[Redacted text]

2.1.9. Oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

[Redacted text]

2.1.10. Analiza kosztów

Zasadniczą część analizy kosztów wraz z oszacowaniem zużycia zasobów wykonano w analizie ekonomicznej, w rozdziale 1.3.5.2 Oszacowane tam wartości kosztów porównywanych terapii uwzględniają m.in. aktualną na planowany dzień złożenia wniosku wysokość marży hurtowej (6% w 2013 roku). Natomiast oszacowania wydatków płatnika i pacjentów w porównywanych w analizie wpływu na system scenariuszach odnoszą się do okresu, w którym obowiązywać będzie już marża hurtowa w wysokości 5% (od 2014 roku). Z tego względu w tym rozdziale powtórzono obliczenia kosztów terapii z uwzględnieniem 5% marży hurtowej, przy nie zmienionych wartościach pozostałych parametrów.

2.1.10.1. Koszt produktu leczniczego Beriner[®]

[Redacted content]

2.1.10.2. Koszt produktu leczniczego Ruconest[®]

[Redacted text block]

[Redacted table with multiple rows and columns]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted table with multiple rows and columns]

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku [REDACTED] z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Berinert®;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach przyszłym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Berinert®.

Główny wynik analizy stanowią różnice wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, związane ze zmianą trybu refundacji leku Berinert®.

[REDACTED]

2.1.11.1. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

[REDACTED]

2.1.11.2. Wariant podstawowy

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

[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 block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted 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 block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.1.11.3. Wariant minimalny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.1.11.4. Wariant maksymalny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

2.1.11.5. *Wariant dodatkowy*

[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 block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.2. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

[Redacted text block]

2.3. Aspekty etyczne i społeczne

[Redacted text block]

Decyzja dotycząca finansowania preparatu Berinert® ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii.

2.4. Analiza racjonalizacyjna

Ponieważ w analizie wpływu na system ochrony zdrowia, w każdym z analizowanych wariantów wykazano oszczędności dla płatnika publicznego, wykonanie analizy racjonalizacyjnej nie ma uzasadnienia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Rozpoczęcie refundacji leku Berinert zabezpiecza szczególne grupy chorych, zwłaszcza dzieci i kobiety w ciąży. Wprowadzenie wnioskowanej technologii do wykazu leków refundowanych nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

3. Piśmiennictwo

- Aestimo 2013a** Kaczor M, Niewiara Ł, Wójcik R, Kowal P, Rolka M. Beriner[®] (ludzki inhibitor C1-esterazy) w leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Analiza problem decyzyjnego. Aestimo, Kraków 2013.
- Aestimo 2013b** Kaczor P, Kowal P, Rolka M, Kaczyński Ł, Niewiara Ł, Pisarczyk K, Pawlik D, Wójcik R. Beriner[®] (ludzki inhibitor C1-esterazy) w leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Analiza efektywności klinicznej. Aestimo, Kraków 2013.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AWMSG, 2011** All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Beriner[®] - Detailed Appraisal Submission. Luty 2011.
- Bewtra 2012** Bewtra AK, Levy RJ, Jacobson KW, Wasserman RL, Machnig T, Craig TJ. C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema attacks: prospective patient assessments of health-related quality of life. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33(5):427-431.
- ChPL Beriner[®] 2013** Beriner 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji. Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 7 czerwca 2013r.
- ChPL Ruconest[®] 2013** Ruconest[®] 2100 j., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 3 maja 2013 r.
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001223/WC500098542.pdf
- Cicardi 2010** Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, Bork K, Lumry W, Aberer W, Bier H, Bas M, Greve J, Hoffmann TK, Farkas H, Reshef A, Ritchie B, Yang W, Grabbe J, Kivity S, Kreuz W, Levy RJ, Luger T, Obtulowicz K, Schmid-Grendelmeier P, Bull C, Sitkauskiene B, Smith WB, Toubi E, Werner S, Anné S, Björkander J, Bouillet L, Cillari E, Hurewitz D, Jacobson KW, Katelaris CH, Maurer M, Merk H, Bernstein JA, Feighery C, Floccard B, Gleich G, Hébert J, Kaatz M, Keith P, Kirkpatrick CH, Langton D, Martin L, Pichler C, Resnick D, Wombolt D, Fernández Romero DS, Zanichelli A, Arcoleo F, Knolle J, Kravec I, Dong L, Zimmermann J, Rosen K, Fan W-T. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):532–541.
- Craig 2009** Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, Reshef A, Ritchie B, Moldovan D, Shirov T, Grivcheva-Panovska V, Kiessling PC, Keinecke HO, Bernstein JA. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009; 124:801-808.
- Craig 2011** Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, Moy JN, Offenberger J, Jacobson KW, Yang WH, Eidelman F, Janss G, Packer FR, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Wasserman RL. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks - Final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011; 66(12):1604-1611.

- Farkas 2007** Farkas H, Jakab L, Temesszentandras G, Visy B, Harmat G, Fust G, Szeplaki G, Fekete B, Karadi I, Varga L. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(4):941-947.
- Farkas 2013** Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Szabo E, Czaller I, Varga L, Fejes J, Fust G, Harmat G. Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(3):909-911.
- Göring 1998** Göring HG, Bork K, Späth PJ, Bauer R, Ziemer A, Hintner H, Wüthrich B. Untersuchungen zum hereditären Angioödem im deutschsprachigen Raum. *Der Hautarzt* 1998;49(2):114-122.
- GUS 2011** Stan zdrowia ludności w Polsce. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2011.
- GUS 2012** Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej 2012. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2012.
- Helbert 2012** Helbert M, Pang F, Alvarez-Reyes M, Pearson I, Wolowacz S, Diwakar L. A cost-effectiveness comparison of icatibant and c1-esterase inhibitor concentrate for the symptomatic treatment of acute attacks of types I and II hereditary angioedema in the UK setting. *Value Health* 2012; 15(7):A513.
- Kawalec 2013** Kawalec P, Holko P, Paszulewicz A. Cost-utility analysis of Ruconest[®] (conestat alfa) compared to Beriner[®]P (human C1 esterase inhibitor) in the treatment of acute, life-threatening angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *Postep Derm Alergol* 2013; XXX, 3: 152–158
- Kunschak 1998** Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS, Eder G, Zerlauth G, Schwarz HP. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion*. 1998;38(6):540–549.
- Moldovan 2012** Moldovan D, Reshef A, Fabiani J, Kivity S, Toubi E, Shlesinger M, Triggiani M, Montinaro V, Cillari E, Realdi G, Cancian M, Visscher S, Zanichelli A, Relan A, Cicardi M. Efficacy and safety of recombinant human C1-inhibitor for the treatment of attacks of hereditary angioedema: European open-label extension study. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(6):929-935.
- Muszyńska 2008a** Muszyńska A, Janocha E, Fal AM. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy – patofizjologia, genetyka, objawy kliniczne. *Pol. Merk. Lek* 2008; 90–93.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 26/08/2013** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013: Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r

- NFZ 34/2013** Zarządzenie Nr 34/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- NFZ 71/2012** Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- Nowicka 2005** Nowicka E, Najberg E, Madaliński K, Gregorek H. Hereditary angioedema (HAE) clinical picture (Warsaw register). *Alergia Astma Immunologia*, 2005;10(1).
- Nowicka 2009** Nowicka E, Najberg E, Gregorek H. Hereditary angioedema (HAE) in children (Warsaw register). *Alergia Astma Immunologia* 2009;15(2).
- Nowicki 2012** Nowicki R. Obrzęk naczynioruchowy. W: Gajewski P. (red.) *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna*. Kraków, 2012; 1999-2003.
- Obtułowicz 2000** Obtułowicz K, Madaliński K, Chorążykiewicz M, et al.: Hereditary angioedema in Poland: characteristics of 102 patients. *Central Europ J Immunol* 2000, 25 (1): 7-10.
- Obtułowicz 2002** Obtułowicz K., Kapusta M., Obtułowicz A., Mazurkiewicz A. Niedobór inhibitora C1 esterazy. Postać wrodzona i nabyta. Objawy, problemy diagnostyczne i lecznicze. *Przegl. Lek.* 2002, 59/6: 438–441
- Obtułowicz 2005** Obtułowicz K, Obtułowicz P, Kapusta M. Hereditary angioedema (HAE) in patients with C1 inhibitor deficiency – Cracow register. *Postępy Dermatologii i Alergologii XXII* 2005.
- Obtułowicz 2006** Obtułowicz K. Hereditary angioedema (HAE) w Polsce. Diagnostyka, rejestr i ośrodki leczenia. *Alergologia. Immunologia*. 2006, 3:, 76-77
- Obtułowicz 2008** Obtułowicz K, Porębski G, Bilo, Stobiecki M, Obtułowicz A.: Przebieg wrodzonego obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1 inhibitora u kobiet podczas ciąży i porodu. *Alergia Astma Immunologia* 2008, 13, 2, 91-99
- Obtułowicz 2009** Obtułowicz K, Porębski G, Stobiecki M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1 inhibitora. Diagnostyka, leczenie oraz opieka medyczna nad chorymi w Polsce. *Alergologia Immunologia* 2009, 6 115 117
- Orphanet 2012a** Prevalence of rare diseases: Bibliographic data listed in order of decreasing prevalence or number of published cases. *Orphanet Report Series. Rare Diseases collection. Number 1*. 2012
- Orphanet 2012b** Prevalence of rare diseases: Bibliographic data listed in order of decreasing prevalence or number of published cases. *Orphanet Report Series. Rare Diseases collection. Number 2*. 2012
- Panahloo 2013** Panahloo Z., MacHnig T., Zbrozek A. Comparative economics of on-demand treatment options approved in the United Kingdom for hereditary angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013;131(2)

- Sabharwal 2013** Sabharwal G., Vernon N., Zbrozek A., MacHnig T., Craig T.J. Comparative economics of on-demand treatment options approved in the United States for hereditary angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013;131(2)
- Tilden 2011** Tilden D, Cottrell S, Tocchini L, Jayaram N, Sinani R, Barnes D. A modelled economic evaluation of firazyr(registered trademark) (icatibant) for symptomatic treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults with C1-esterase-inhibitor (C1-INH) deficiency. *Value HAEth* 2011; 14(7):A322-A323.
- Ustawa 2012** Ustawa z dnia 13 stycznia 2012 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. Dz.U.2012.95.
- www.hae.org.pl** Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym. Pięknie puchną. Dostęp on-line: www.hae.org.pl
- Zanichelli 2011** Zanichelli A, Vacchini R, Badini M, Penna V, Cicardi M. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients. *Allergy* 2011; 66(2):192-196.
- Zuraw 2010** Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, Haase G, Kaufman L, Hack CE. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(4):821-827 e814.

Załączniki

Rozdział

IV

1.1 Wycena punktów rozliczeniowych

Tabela 80. Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczeń z zakresu alergologii w 2013 r.

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
"ALL-MED" Specjalistyczna Opieka Medyczna we Wrocławiu	8,30
Wojewódzkie Centrum Medyczne "DOBRZYŃSKA" we Wrocławiu Stare Miasto	9,20
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej -Zespół Lekarski "MEDICUS" S.C. Ewa Swarcewicz-Bejger, Tomasz Swarewicz w Wąbrzeźnie	8,80
Regionalny Szpital Specjalistyczny im. dr Władysława Biegańskiego w Grudziądzu	8,80
Centrum Medyczne "INTER-MED" S.C. w Świdniku	8,90
Samodzielny Publiczny szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu	9,90
Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska Agata Subocz w Żary	8,50
ALDEMED Centrum MedyczneE w Zielonej Górze	8,50
Specjalistyczny Gabinet Lekarski Pedriatria-pulmonologia-alergologia lek. Med. Bożena Orzechowska w Radomsku	8,50
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi	9,00
IPL - Joanna Nizio-Mąsior w Wadowicach	9,00
Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne w Krakowie	9,30
Warszawskie Centrum Alergologii "Alergo-Med" w Mokotów	10,10
Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie	10,20
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centrum , Praszka	9,50
Publiczny Samodzielny Zakład Opieki Zdrowotnej - Wojewódzkie Centrum Medyczne w Opolu	9,50
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Specjalistyczna Poradnia Internistyczno-Alergologiczna w Stalowej Woli	8,60
Wojewódzki Zespół Specjalistyczny w Rzeszowie	8,60
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Homeo Medicus", Białystok	9,40
SPZOZ Wojewódzki Szpital Zespolony im. J. Śniadeckiego w Białymstoku	9,40
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centrum Medyczne KAMED w Gdańsku	8,70
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku	8,80
Mediko. Niepubliczny Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kozy	9,50
Zespół Wojewódzkich Przychodni Specjalistycznych w Katowicach	9,50
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej - "rodzina" W Końskich	9,00

Ośrodek	Średnia cena produktu [zł]
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej ARTIMED w Kielcach	8,63
Poradnia Specjalistyczna Alergo-Terapia Sp. J. w Bartoszycach	9,30
Mazurskie Centrum Zdrowia Zakład Opieki Zdrowotnej w Ełku "Pro-Medica" Sp. z o.o	9,30
Niepubliczny Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej Medtop S.c. w Złotnikach	9,10
Poznański Ośrodek Specjalistyczny Usług Medycznych	9,00
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Znaczo, Choszczno	8,98
Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony w Szczecinie	8,98
Średnia	9,09

4.1. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

4.2. Spis tabel

Tabela 1. Analizowane podgrupy chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym.....	23
Tabela 2. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu IMPACT1.....	27
Tabela 3. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu Zuraw 2010.....	27
Tabela 4. Zestawienie wyników skuteczności klinicznej u chorych leczonych C1-INH oraz rhC1-INH..	28
Tabela 5. Zestawienie wyników oceny bezpieczeństwa u chorych leczonych C1-INH oraz rhC1-INH..	29
Tabela 6. Dane na temat masy ciała pacjentów z HAE zawarte w publikacji Zuraw 2010.....	35
Tabela 7. Dane na temat masy ciała pacjentów z HAE zawarte w publikacji Cicardi 2010.....	35
Tabela 8. Dane na temat masy ciała pacjentów z HAE zawarte w publikacji Kunschak 1998.....	35
Tabela 9. Zestawienie średnich wartości masy ciała chorych z HAE.....	36
Tabela 10. Aktualna cena preparatu Berinert® (w imporcie docelowym).	38
Tabela 11. Proponowana cena produktu Berinert®.....	38
Tabela 12. Zestawienie analizowanych wariantów zużycia leku Berinert® – PA.	40
Tabela 13. Zestawienie średniego dawkowania leku Berinert® i Ruconest® – wariant podstawowy..	41
Tabela 14. Koszt jednostkowy leku Berinert®.	41
Tabela 15. Koszt leku Berinert® w przeliczeniu na jedno podanie (w 2013).....	42
Tabela 16. Cena produktu Ruconest®.	44
Tabela 17. Zestawienie analizowanych wariantów zużycia leku Ruconest®.....	45
Tabela 18. Koszt jednostkowy leku Ruconest®.	45
Tabela 19. Koszt leku Ruconest® w przeliczeniu na jedno podanie (w 2013).....	46
Tabela 20. Koszt podania leków.	47
Tabela 21. Koszt badania na obecność przeciwciał IgE przeciwko naskórkowi królika.....	48
Tabela 22. Łączne koszty porównywanych terapii (w 2013).....	49
Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla koncentratu inhibitora C1-esterazy (Berinert®).	50
Tabela 24. Charakterystyka badania ekonomicznego – Kawalec 2013.....	52
Tabela 25. Wyniki analizy ekonomicznej AWMMSG 2011.	54
Tabela 26. Wyniki analizy ekonomicznej Sabharwal 2013 (poster).	56
Tabela 27. Wyniki analizy ekonomicznej Panahloo 2013 (poster).....	58
Tabela 28. Przegląd doniesień konferencyjnych oceniających leczenie pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym.....	60
Tabela 29. Zestawienie oszacowań kosztów porównywanych terapii.....	62

[Redacted text block]

Tabela 34. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej. 67

Tabela 35. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej. 67

[Redacted text block]

Tabela 43. Liczebność populacji z HAE typu I i II w Polsce. 90

Tabela 44. Charakterystyka populacji chorych z HAE w Polsce (dane od eksperta klinicznego). 91

Tabela 45. Leki stosowane w przerywaniu zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną. 92

Tabela 46. Charakterystyka ostrych ataków obrzęków naczynioruchowych w populacji chorych z HAE przyjęta w publikacji Kawalec 2013. 93

[Redacted text block]

Tabela 48. Lokalizacja ataków HAE (Craig 2011). 96

Tabela 49. Manifestacja HAE (Göring 1998). 96

Tabela 50. Liczby i odsetki ataków HAE w obrębie jamy brzusznej, gardła oraz krtani. 98

Tabela 51. Stopień ciężkości ataków HAE w zależności od ich lokalizacji (Craig 2011). 98

Tabela 52. Liczba zarejestrowanych w Polsce przypadków HAE oraz prognoza na lata 2[Redacted] 100

Tabela 53. Liczba zarejestrowanych w Polsce objawowych przypadków HAE oraz prognoza na lata [Redacted] 100

Tabela 54. Dane liczbowe wykorzystane w wariantach analizy (minimalny, podstawowy, maksymalny, dodatkowy). 101

[Redacted text block]

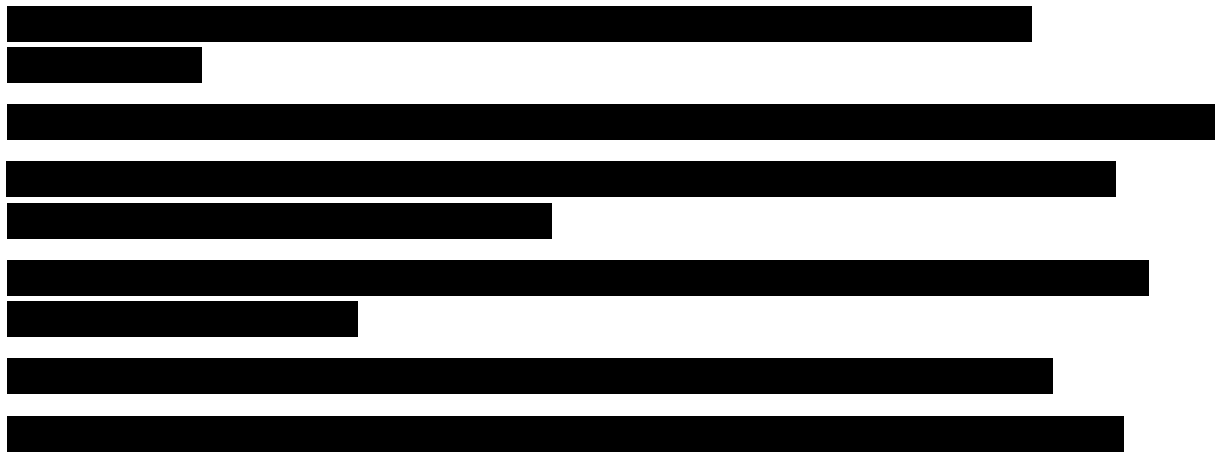


Tabela 62. Liczba zastosowań profilaktyki przedzabiegowej w latach [redacted] w populacji docelowej chorych z HAE. 105

Tabela 63. Koszt leku Berinert® w przeliczeniu na jedno podanie (od 2014 r.). 107

Tabela 64. Koszt leku Ruconest® w przeliczeniu na jedno podanie (od 2014 r.). 108

Tabela 65. Łączne koszty porównywanych terapii (od 2014 r.). 109



Tabela 70. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PK, PPP+P). 119

Tabela 71. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PK, PPP). ... 120

Tabela 72. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP+P). 122

Tabela 73. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP). 124

Tabela 74. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (PPP+P). 126

Tabela 75. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (PPP). 127

Tabela 76. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (PPP+P). 129

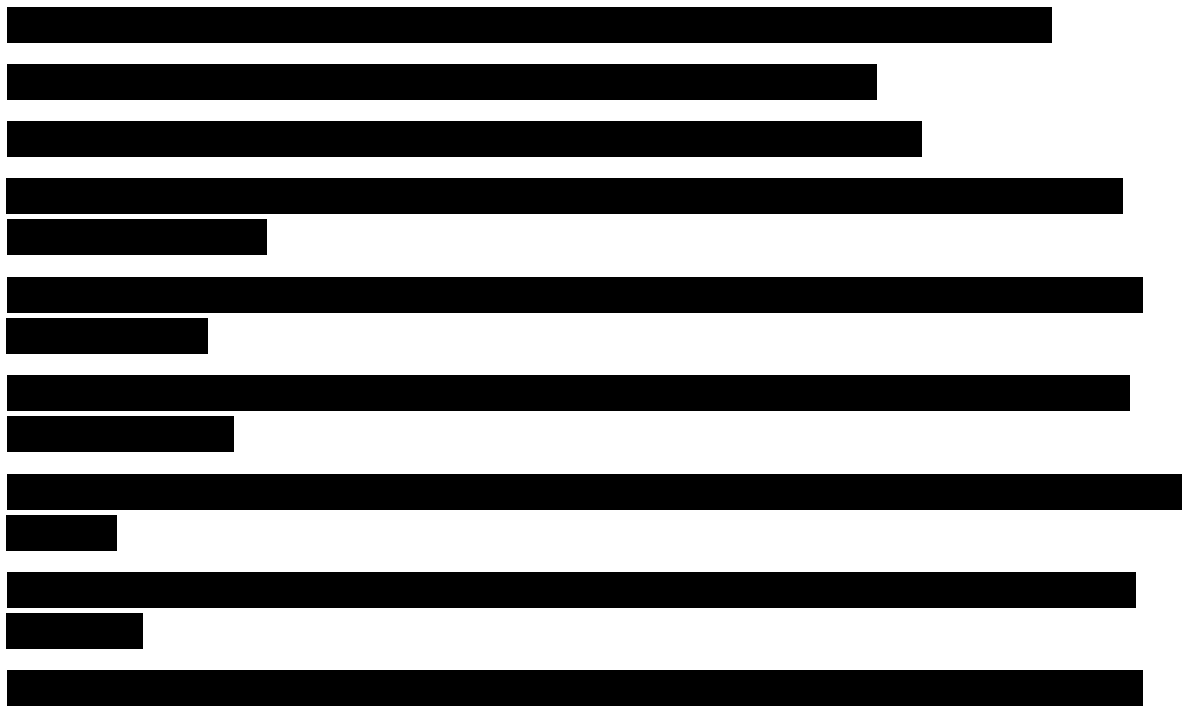
Tabela 77. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (PPP). 131

Tabela 78. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant dodatkowy (PPP+P). 133

Tabela 79. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant dodatkowy (PPP). 135

Tabela 80. *Oszacowanie wartości punktu rozliczeniowego dla świadczeń z zakresu alergologii w 2013 r.* 145

4.3.Spis wykresów



Wykres 10. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP+P)..... 123

Wykres 11. Przewidywane wydatki w populacji docelowej w porównywanych scenariuszach – wariant podstawowy (PPP)..... 124

Wykres 12. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP)..... 125

Wykres 13. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (PPP+P). 127

Wykres 14. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (PPP). 129

Wykres 15. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (PPP+P). 131

Wykres 16. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (PPP). 132

Wykres 17. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant dodatkowy (PPP+P). 134

Wykres 18. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant dodatkowy (PPP). 136