



Ocena opłacalności współfinansowania produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) w warunkach polskich w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, listopad 2014

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy ekonomicznej	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	[REDAKTOWANE]		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W OPRACOWANIU	5
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY.....	6
STRESZCZENIE.....	8
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	15
2. PROBLEM DECYZYJNY.....	15
2.1. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	16
2.2. INTERWENCJA – PRODUKT LECZNICZY FIRAZYR®.....	17
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE.....	19
2.4. EFEKTY ZDROWOTNE.....	19
3. METODY PRZEPROWADZANIA ANALIZY EKONOMICZNEJ (METODYKA, ZAŁOŻENIA, ŹRÓDŁA DANYCH).....	21
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	21
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA.....	22
3.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY.....	22
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA.....	24
3.5. MODELOWANIE.....	29
3.6. OCENA EFEKTÓW KLINICZNYCH.....	37
3.7. OCENA JAKOŚCI ŻYCIA.....	46
3.8. OCENA KOSZTÓW.....	48
3.9. DYSKONTOWANIE.....	53
3.10. ZBIORCZE ZESTAWIENIE PARAMETRÓW NIEPEWNYCH UWZGLĘDNIONYCH W OPRACOWANIU WRAZ ZE WSKAZANIEM ZAKRESU NIEPEWNOŚCI.....	54
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	61
4.1. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI – WYNIKI PODSTAWOWE.....	61
4.2. ZESTAWIENIE KOSZTÓW – ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	62
4.3. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW – WYNIKI PODSTAWOWE.....	64
4.4. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW – ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	66
4.5. WYNIKI ANALIZY KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI – WYNIKI PODSTAWOWE.....	71
4.6. ESTYMACJE PROGOWEJ CENY ZBYTU NETTO PRODUKTU LECZNICZEGO FIRAZYR®.....	77
4.7. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	80
5. WALIDACJA.....	82
5.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA.....	82
5.2. WALIDACJA KONWERCENCJI.....	82
5.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA.....	84
6. OGRANICZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	84
7. DYSKUSJA.....	85
8. WNIOSKI KOŃCOWE.....	87
9. BIBLIOGRAFIA.....	90
10. ANEKS.....	95
10.1. OGÓLNY OPIS TECHNIK ANALITYCZNYCH.....	95
10.2. METODY PRZEPROWADZENIA BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO.....	99
10.3. WYNIKI BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO.....	109

10.4. STRATEGIA WYSZUKIWANIA W BAZACH ANALIZ EKONOMICZNYCH I KOSZTÓW	117
10.5. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ DOTYCZĄCYCH UŻYTECZNOŚCI	120
10.6. MARŻA APTECZNA	124
10.7. WYNIKI KLINICZNE DOTYCZĄCE ANALIZOWANYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH	124
10.8. ZUŻYCIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH	125
10.9. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI (W RAMACH PODSTAWOWEJ ANALIZY KOSZTÓW UŻYTECZNOŚCI).....	126
SPIS TABEL	129
SPIS RYSUNKÓW	130
SPIS WYKRESÓW	130

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W OPRACOWANIU

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
50% CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; 50% przedział ufności
95% CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; 95% przedział ufności
amp.	ampułka
amp.-strz.	ampułko-strzykawka
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
DES	ang. <i>Discrete Events Simulation</i> ; symulacja zdarzeń dyskretnych
EBM	ang. <i>Evidence-based Medicine</i> ; medycyna oparta na dowodach naukowych
EVPI	ang. <i>Expected Value of Perfect Information</i> ; oczekiwana wartość perfekcyjnej informacji współczynnika korzyści monetarnej netto
fiol.	fiolka
HAE	ang. <i>Hereditary Angioedema</i> ; dziedziczny obrzęk naczynioruchowy
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-utility Ratio</i> ; inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INMB	ang. <i>Incremental Net Monetary Benefit</i> ; inkrementalna korzyść monetarna netto
j.	jednostek
kg	kilogram
m.c.	masa ciała
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; iloraz szans
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; schemat PICO, określający populację, interwencję, porównanie (komparatory), efekty kliniczne
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PPA	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; analiza zgodna z protokołem badania klinicznego
QALY	ang. <i>Quality-adjusted Life Years</i> ; lata życia skorygowane o jakość życia
QALYG	ang. <i>Quality-adjusted Life Years Gained</i> ; zyskane lata życia skorygowane o jakość życia
placebo (B)	placebo występujące w porównaniu Berinert® (koncentrat inhibitora C1) vs placebo
placebo (F)	placebo występujące w porównaniu Firazyr® (ikatybant) vs placebo
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; randomizowane badanie z grupą kontrolną
RO	równoważnik osocza
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; ryzyko względne
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; błąd standardowy
VOI	ang. <i>Value of Information</i> ; wartość uzyskanych informacji
WTP	ang. <i>Willingness to Pay</i> ; próg opłacalności, skłonność płatnika do zapłaty za uzyskany efekt leczenia
Wytyczne AOTM	Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych przeprowadzania oceny technologii medycznych

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- I. Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika za świadczenia medyczne współfinansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Firazyr® (substancja czynna: ikatybant) w ramach nowej, osobnej grupy limitowej listy A1 Wykazu leków refundowanych, w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczyńoruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczyńoruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1, w warunkach polskich.
- II. Komparatorem dla ocenianej technologii był koncentrat inhibitora C1 (Berinert®) oraz konestat alfa (Ruconest®). Obie substancje współfinansowane są w Polsce ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych.
- III. W związku z brakiem możliwości wykorzystania danych z badań klinicznych bezpośrednio porównujących interwencję oraz komparatory (brak badań typu *head-to-head*) oraz brakiem możliwości porównania pośredniego poprzez wspólny komparator (heterogeniczność badań klinicznych oceniających efektywność zastosowania porównywanych interwencji w odniesieniu do placebo) przeprowadzono:
- analizę minimalizacji kosztów, przyjmując skuteczność określoną w ramach naiwnego porównania pośredniego (bez adjustacji względem placebo);
 - zestawienie kosztów, przedstawiające koszty leczenia pacjentów w rozważanym wskazaniu przy uwzględnieniu wyłącznie pierwszego podania leków;
 - analizę kosztów-użyteczności i analizę wartości uzyskanych informacji, ujmującą koszty oraz efekty wynikające z zastosowania porównywanych technologii lekowych zamiast braku aktywnego leczenia (odpowiednik placebo z badań klinicznych).
- IV. Horyzont czasowy w ramach zestawienia kosztów oraz analizy minimalizacji kosztów równy był czasowi trwania jednego ostrego, zagrażającego życiu, napadu obrzęku naczyńoruchowego w rozważanej populacji. W ramach analizy kosztów-użyteczności przyjęto horyzont czasowy na poziomie jednego roku.

[Redacted content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika za świadczenia medyczne współfinansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Firazyr® (substancja czynna: ikatybant) w ramach nowej, osobnej grupy limitowej listy A1 Wykazu leków refundowanych, w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1 w warunkach polskich.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Niniejsza analiza jest zgodna z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. [6], Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [29] oraz Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych przeprowadzania oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych przeprowadzania oceny technologii medycznych (dalej zwanymi Wytycznymi AOTM [1]) przy opisie problemu decyzyjnego posłużono się schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*), przedstawiającym kontekst kliniczny niniejszej analizy ekonomicznej. Schemat PICO przedstawiał się następująco:

- populację docelową stanowią dorośli z ostrymi, zagrażającymi życiu napadami obrzęku naczynioruchowego ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1; zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (P) [25];
- ocenianą interwencją jest zastosowanie produktu Firazyr® (ikatybant) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1; zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (I) [25];
- komparatorami dla ocenianej technologii lekowej jest koncentrat inhibitora C1 (Berinert®) oraz konestat alfa (Ruconest®); zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego produkty te składają się na aktualną praktykę i są współfinansowane ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu; mając na uwadze brak bezpośrednich badań klinicznych porównujących ww. produkty lecznicze w opracowaniu rozważano również brak interwencji (placebo) jako komparator pośredni umożliwiający porównanie wnioskowanej technologii (Firazyr®) z opcjonalną technologią refundowaną (Berinert®, Ruconest®) (C);
- do efektów klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie należą: czas do pierwszej poprawy stanu pacjenta, czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu obrzęku, ryzyko braku odpowiedzi na zastosowane leczenie w określonym czasie od podania preparatów, ryzyko konieczności zastosowania dodatkowej dawki leków lub farmakoterapii ratunkowej oraz bezpieczeństwo ocenianego leczenia, mierzone ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (O).

W związku z brakiem możliwości porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator – placebo) efektywności rozważanych technologii lekowych, w ramach analizy ekonomicznej, zdecydowano o wykorzystaniu różnych technik analitycznych (opierających się na różnych założeniach odnośnie skuteczności porównywanych technologii), pozwalających w optymalnie szerokim zakresie, przy zachowaniu wiarygodności wniosków, ocenić porównywane technologie lekowe pod kątem ekonomicznym. W niniejszej analizie przeprowadzono następujące formy analiz:

- zestawienie kosztów, przedstawiające koszty leczenia pacjentów w rozważanym wskazaniu przy uwzględnieniu jedynie pierwszego podania,
- analiza minimalizacji kosztów, przyjmując skuteczność na poziomie opisanym w wynikach badań klinicznych bez adiustacji względem efektu placebo (wariant uwzględniający wyniki naiwnego porównania pośredniego skuteczności klinicznej);

- analiza kosztów-użyteczności, ujmująca koszty oraz jakość życia wynikające z zastosowania porównywanych technologii lekowych w porównaniu do braku aktywnego leczenia (odpowiednik placebo z badań klinicznych).

W ramach analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono trzy porównania: Firazyr® vs placebo, Berinert® vs placebo oraz Ruconest® vs placebo. Wyniki analiz kosztów-użyteczności poddano ocenie według wartości uzyskanych informacji (ang. *Value of Information*; VOI) [73]. [REDACTED]

[REDACTED] Na podstawie wyników analizy wartości uzyskanych informacji wybrano optymalną strategię postępowania w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego zamiast braku interwencji (placebo).

Horyzont czasowy w ramach zestawienia kosztów oraz analizy minimalizacji kosztów równy był czasowi trwania jednego ostrego, zagrażającego życiu, napadu obrzęku naczynioruchowego w rozważanej populacji. W ramach analizy kosztów-użyteczności przyjęto horyzont czasowy na poziomie jednego roku (okres manifestacji różnic pomiędzy Firazyr® a Berinert® i Ruconest® z dużym prawdopodobieństwem dotyczy okresu występowania objawów ostrego, zagrażającego życiu, napadu obrzęku naczynioruchowego, jednakże roczny horyzont czasowy umożliwia wiarygodne przedstawienie wyników w ujęciu QALY).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent) oraz perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Uwzględniono następujące koszty (zidentyfikowane na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego oraz publikacji [48], [52], [53]):

- koszt produktu leczniczego Berinert®: obecnie produkt współfinansowany jest ze środków publicznych w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (grupa limitowa 241.1, odpłatność ryczałtowa pacjenta);
- koszt produktu leczniczego Ruconest®: obecnie produkt współfinansowany jest ze środków publicznych w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (grupa limitowa 241.0, odpłatność ryczałtowa pacjenta);
- koszt produktu leczniczego Firazyr® współfinansowanego w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (osobna grupa limitowa, odpłatność ryczałtowa pacjenta); obecnie produkt leczniczy nie jest stosowany przez pacjentów w Polsce;
- koszty świadczeń ambulatoryjnych oraz szpitalnych towarzyszących podaniu wyżej wymienionych produktów leczniczych; obecnie świadczenia te finansowane są przez płatnika publicznego w ramach świadczeń gwarantowanych (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [13]; Katalog grup [14]; Informator o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia [11]).

WYNIKI i WNIOSKI

[REDACTED]

Zestawienie kosztów



The table consists of approximately 40 rows of data, organized into several groups. Each group begins with a row containing a yellow square marker in the first column. The text in the other columns is almost entirely obscured by black redaction bars. Some yellow markers are also visible within the redacted cells, indicating specific data points or changes. The overall structure suggests a detailed cost breakdown or comparison across different categories.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kosztów-użyteczności

[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]

Argumenty przemawiające za refundacją

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że oceniana interwencja spełnia kryteria świadczenia gwarantowanego przedstawione w Ustawie z dnia 25 czerwca 2009 r. [8]:

- wpływa na poprawę zdrowia obywateli przy uwzględnieniu wskaźników zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określonych na podstawie aktualnej wiedzy medycznej (badania kliniczne [24], [31], [34]),
- cechuje ją oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa w odniesieniu do placebo [24], [31],
- w ramach niniejszej analizy określono akceptowalny w warunkach polskich stosunek kosztów z perspektywy płatnika oraz płatnika publicznego za świadczenia medyczne do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w przypadku zastosowania produktu Firazyr® w porównaniu do braku leczenia (odpowiednik placebo z badań klinicznych).

Dodatkowo za podjęciem decyzji o objęciu produktu leczniczego Firazyr® współfinansowaniem ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej listy A1 Wykazu leków refundowanych w rozważanym wskazaniu przemawiają następujące argumenty:

- współfinansowanie leku w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych umożliwi pacjentom łatwiejszy dostęp do leku stosowanego w sytuacji zagrożenia życia,
- zgodnie z wytycznymi polskimi i zagranicznymi produkt leczniczy Firazyr® jest zalecany do stosowania w rozważanym wskazaniu [57]-[59].

Przedstawione wyniki analizy ekonomicznej sugerują, że współfinansowanie produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) w ramach nowej, osobnej grupy limitowej listy A1 Wykazu leków refundowanych, przy uwzględnieniu porozumienia podziału ryzyka (w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczyńoruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczyńoruchowy wywołany niedoborem inhibitora C1) stanowi uzasadnianą ekonomicznie strategię postępowania w odniesieniu do istniejącej praktyki klinicznej.

² jedynie w przypadku porównania Firazyr® i Ruconest® otrzymano niewielkie dodatkowe koszty wynoszące 1,63 zł z perspektywy płatnika publicznego

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika za świadczenia medyczne współfinansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Firazyr® (substancja czynna: ikatybant) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1 w warunkach polskich.

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o współfinansowaniu ocenianej technologii w ramach nowej, osobnej grupy limitowej listy A1 (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

W ramach analizy ekonomicznej porównywano opłacalność ekonomiczną stosowania produktu leczniczego Firazyr® w odniesieniu do stosowania produktu leczniczego Berinert® oraz Ruconest® składających się na obecną praktykę kliniczną.



2. PROBLEM DECYZYJNY

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. *Hereditary Angioedema* – HAE) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, której podłożem jest niedobór lub brak inhibitora składowej dopełniacza – białka C1 [45]. Charakterystycznymi objawami choroby są ostre napady wolno (do 24 godzin) rosnącego obrzęku o różnej częstości i nasileniu [49], występujące w tkance podskórnej i podśluzówkowej, bóle brzucha oraz epizody obrzęku górnych dróg oddechowych, mogące stanowić poważne zagrożenie dla życia chorego [45]. Najczęstsze miejsce tworzenia się obrzęku to powieki, wargi, błona śluzowa jamy ustnej [46], kończyny górne i dolne oraz genitalia [47]. Obrzękom nie towarzyszy ból, rumień, świąd ani zmiany pokrzywkowe [49]. Obrzęk naczynioruchowy (angioedema) jest zwykle definiowany jako lokalny obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej, spowodowany wzrostem przepuszczalności śródbłona naczyń i przenikaniem białka oraz innych składników osocza do przestrzeni pozanaczyniowej (płynu tkankowego) [46]. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest schorzeniem mającym charakter nawracający – napady pojawiają się w różnych odstępach czasowych u poszczególnych chorych i mogą być wywoływane przez różne czynniki [48].

W niniejszej analizie ekonomicznej rozważano współfinansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Firazyr[®] w analizowanym wskazaniu klinicznym, w ramach listy A1 (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przeprowadzania oceny technologii medycznych (dalej zwanymi Wytycznymi AOTM) przy opisie problemu decyzyjnego posłużono się schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*), przedstawiającym kontekst kliniczny niniejszej analizy ekonomicznej. Schemat PICO przedstawiał się następująco:

- populację docelową stanowią dorośli z ostrymi, zagrażającymi życiu napadami obrzęku naczynioruchowego ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1; zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (P) [25];
- ocenianą interwencją jest zastosowanie produktu Firazyr[®] (ikatybant) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1; zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (I) [25];
- komparatorami dla ocenianej technologii lekowej jest koncentrat inhibitora C1 (Berinert[®]) oraz konestat alfa (Ruconest[®]); zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego produkty te składają się na aktualną praktykę i są współfinansowane ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu; mając na uwadze brak bezpośrednich badań klinicznych porównujących ww. produkty lecznicze w opracowaniu rozważano również brak interwencji (placebo) jako komparator pośredni umożliwiający porównanie wnioskowanej technologii (Firazyr[®]) z opcjonalną technologią refundowaną (Berinert[®], Ruconest[®]) (C);
- do efektów klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie należą: czas do pierwszej poprawy stanu pacjenta, czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu obrzęku, ryzyko braku odpowiedzi na zastosowane leczenie w określonym czasie od podania preparatów, ryzyko konieczności zastosowania dodatkowej dawki leków lub farmakoterapii ratunkowej oraz bezpieczeństwo ocenianego leczenia, mierzone ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (O).

2.1. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Charakterystykę populacji docelowej określono zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Firazyr[®] [25].

Populację rozważaną w niniejszej analizie stanowili dorośli pacjenci (dorośli chorzy na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1), wymagający leczenia w związku z ostrym, zagrażającym życiu, epizodem obrzęku naczynioruchowego [25].



Szczegóły dotyczące liczebności populacji docelowej oraz częstotliwości napadów przedstawiono w rozdziale 3.6.3.

2.2. INTERWENCJA – PRODUKT LECZNICZY FIRAZYR®

W niniejszej analizie ekonomicznej analizowaną technologią lekową było stosowanie produktu leczniczego Firazyr® w leczeniu ostrych, zagrażających życiu, ataków obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.

Produkt Firazyr® zawiera ikatybant będący selektywnym, kompetycyjnym antagonistą receptora bradykininy typu 2 (B2). Jest to syntetyczny decapeptyd o strukturze podobnej do bradykininy, lecz zawierający 5 aminokwasów niebiałkogennych. W przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego bradykinina występująca w zwiększonym stężeniu jest kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych.

Jedno opakowanie produktu leczniczego Firazyr® mieści jedną ampułko-strzykawkę o pojemności 3 ml, zawierającą octan ikatybantu w ilości odpowiadającej 30 mg ikatybantu [25].

W niniejszej analizie ekonomicznej, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, uwzględniono współfinansowanie produktu leczniczego Firazyr® w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych, w rozważanym wskazaniu klinicznym.

Z uwagi na obserwowaną praktykę Ministerstwa Zdrowia dotyczącą grup limitowych dla substancji stosowanych w analizowanym wskazaniu, polegającą na współfinansowaniu każdej substancji (konestat alfa, inhibitor C1-esterazy) w ramach osobnej grupy limitowej, założono, że produkt Firazyr® będzie współfinansowany w ramach nowej, osobnej grupy limitowej.

[REDACTED]

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że wnioskowana technologia nie spełnia kryteriów włączenia do wspólnej grupy limitowej przedstawionych w art. 15 ust. 2 i ust. 3 pkt 2 ustawy o refundacji [6].

Należy zaznaczyć, że Firazyr® dostępny jest w postaci ampułko-strzykawki, w przeciwieństwie do produktów Ruconest® i Berinert®, które dostępne są w ampułkach, dzięki czemu możliwe jest samodzielne podanie leku przez pacjenta. W związku z powyższym droga podania ocenianego leku oraz komparatorów może wpłynąć na szybkość podania, co dodatkowo przemawia za współfinansowaniem leku Firazyr® ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej.

Zgodnie z Ustawą [6] założono kwalifikację preparatu Firazyr® do odpłatności ryczałtowej, podobnie jak w przypadku preparatów współfinansowanych w ramach grupy limitowej 241.0 oraz 241.1 [82]. Zgodnie z zapisami Ustawy [6] do odpłatności ryczałtowej kwalifikuje się lek wymagający, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę. Preparat Firazyr® spełnia powyższe kryteria.

Szczegółowe przedstawienie kryteriów wyboru optymalnej strategii refundacyjnej dla stosowania produktu Firazyr[®] zawarto w Analizie Problemu Decyzyjnego [3].

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

Wybór komparatorów tj. alternatyw dla stosowania ocenianej interwencji został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych [1].

Według wyników badania kwestionariuszowego oraz publikacji [48], [52], [53] aktualna praktyka kliniczna leczenia ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego (u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1) opiera się na podawaniu pacjentowi inhibitora esterazy C1.

Obecnie dwie substancje czynne współfinansowane są ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji w Polsce. Konestat alfa (Ruconest[®]) oraz inhibitor C1-esterazy (Berinert[®]) refundowane są we wskazaniu: „Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną”, odpowiednio w grupie limitowej: 241.0, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - konestat alfa oraz 241.1, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ludzki inhibitor C1-esterazy. Produkt leczniczy Berinert[®] współfinansowany jest dodatkowo we wskazaniu: „Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród)”. Oba preparaty wydawane są pacjentowi po uiszczeniu opłaty ryczałtowej (3,20 zł).

W ramach analizy ekonomicznej porównywano opłacalność stosowania produktu leczniczego Firazyr[®] w odniesieniu do stosowania produktu leczniczego Berinert[®] oraz Ruconest[®], składających się na obecną praktykę kliniczną, aktualne zalecenia oraz rekomendacje kliniczne.

Szczegóły doboru komparatorów przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego [3].

2.4. EFEKTY ZDROWOTNE

W analizie klinicznej, w ramach przeglądu systematycznego [4] nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną produktów leczniczych Firazyr[®] (ikatybant) i Berinert[®] (koncentrat inhibitora C1) oraz Ruconest[®] (konestat alfa). Odnaleziono jednak publikacje opisujące wyniki badań porównujących oceniane technologie lekowe z placebo:

- ikatybant (Firazyr[®]) vs placebo [24], [31];

- koncentrat inhibitora esterazy C1 (Berinert[®]) vs placebo [32], [33], [35],
- konestat alfa (Ruconest[®]) vs placebo [80].

Każda z powyższych technologii lekowych okazała się być, przy przyjętych kryteriach oceny, opcją skuteczniejszą oraz o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w odniesieniu do placebo. Ostatecznie autorzy analizy efektywności klinicznej [4] odstąpili od przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator jakim mogłoby być placebo, w związku z heterogenicznością metodyki przeprowadzonych badań – niską wiarygodnością wewnętrzną wyników porównania pośredniego przeprowadzonego z uwzględnieniem zidentyfikowanych badań (różnice w kryteriach włączenia pacjentów do badania oraz różnice w kryteriach oceny przyjętych punktów końcowych).

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono ocenę zasadności ekonomicznej współfinansowania ze środków publicznych w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych produktu Firazyr[®], z wykorzystaniem trzech technik analitycznych (szczegółowy opis technik analitycznych zamieszczono w rozdziale 3.4):

- zestawienie kosztów uwzględniające jedynie pierwsze podanie rozważanych preparatów;
- analiza minimalizacji kosztów uwzględniająca różnice w prawdopodobieństwach nieuzyskania zmniejszenia objawów napadu obrzęku naczyń ruchowego, które to nieuzyskanie efektu skutkuje podaniem następnej dawki preparatu (uwzględnienie skuteczności bez adiestacji względem efektu placebo – wyniki naiwnego porównania pośredniego);
- analiza kosztów-użyteczności zawierająca porównania: Firazyr[®] vs placebo, Berinert[®] vs placebo oraz Ruconest[®] vs placebo (analizy kosztów-użyteczności uwzględniały różnice w skuteczności przekładające się na jakość życia pacjenta).

Wobec przyjętych technik analitycznych uwzględnionymi efektami zdrowotnymi, na które bezpośredni wpływ mają porównywane interwencje, co zostało określone na podstawie wyników badań klinicznych, były:

- brak odpowiedzi na leczenie w ciągu 4 godzin od pierwszego podania leku [22], [33];
- konieczność podania terapii ratunkowej lub innej terapii towarzyszącej przed rozpoczęciem ustępowania objawów [80];
- konieczność podania kolejnej dawki leku w przypadku produktu Firazyr[®] [17], [54];
- czas do pierwszej poprawy stanu pacjenta [22], [31], [33], [80];
- czas do niemal całkowitego ustąpienia objawów [22], [31], [33], [79].

Pierwsze dwa punkty końcowe badań klinicznych wykorzystano do oceny odsetka pacjentów, u których konieczne jest przeprowadzenie kolejnych aplikacji porównywanych leków [17], [22], [33], [54], [80]; dwa ostatnie punkty końcowe wykorzystano do oceny jakości życia pacjenta z analizowanej

populacji w trakcie ostrego napadu HAE [22], [31], [33], [79] (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.5. oraz 3.6.).

Dodatkowo w ramach wariantu uwzględniającego modelowanie efektów klinicznych zastosowania porównywanych leków w miejsce braku interwencji (placebo) w analizowanym wskazaniu uwzględniono również zgon pacjenta z powodu wystąpienia ostrego, zagrażającego życiu napadu HAE.

W niniejszej analizie nie uwzględniono działań niepożądanych.

W opinii eksperta klinicznego zajmującego się leczeniem pacjentów w analizowanym wskazaniu – prof. dr hab. n. med. Krystyny Obtulowicz (por. WYNIKI BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO), działania niepożądane obserwowane w ramach badań klinicznych nie są istotne klinicznie oraz nie generują dodatkowych kosztów z perspektywy płatnika publicznego czy pacjenta.

3. METODY PRZEPROWADZANIA ANALIZY EKONOMICZNEJ (METODYKA, ZAŁOŻENIA, ŹRÓDŁA DANYCH)

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej [4]. Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi AOTM [1] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [29], w oparciu o przegląd systematyczny medycznych baz danych.

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z rzeczowej analizy efektywności klinicznej [4].

W przeprowadzonej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne. Przy wyborze metod biostatystycznych i epidemiologicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu uwzględniono referencyjne publikacje naukowe oraz opracowania książkowe [40], [63]-[78].

Wszystkie obliczenia przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Microsoft® Office Excel 2007 z wykorzystaniem VBA (ang. *Visual Basic for Application*). Arkusz kalkulacyjny umożliwiający odtworzenie wszystkich przeprowadzonych kalkulacji został dołączony do niniejszego opracowania.

Warto podkreślić, iż mając na uwadze zwiększenie precyzji oszacowań w ramach analizy kosztów-użyteczności wykorzystano symulację dyskretnych zdarzeń (DES, ang. *Discrete Event Simulation*).

Różnice pomiędzy wnioskowaną technologią a opcjonalną technologią refundowaną (Berinert[®], Ruconest[®]) manifestują się w okresie trwania napadu wrodzonego obrzęku naczyń ruchowego – w okresie od kilkudziesięciu minut do maksymalnie kilku dni. Idealnym narzędziem do porównania efektów w tak zmiennym i krótkim okresie jest DES.

Wspomniane narzędzie jest narzędziem probabilistycznym (analogicznym do probabilistycznej analizy wrażliwości) tym samym nawet przy tożsamy założeniach za każdym razem otrzymywane będą wyniki odbiegające od tych z raportu. Różnice pomiędzy symulacjami jednakże nie są istotne statystycznie nawet przy uwzględnieniu rygorystycznego kryterium 0,01 (w miejsce 0,05) – obserwowane mogą być nieistotne zmiany w estymacjach punktowych (w tym zależności uzyskiwanych efektów względem placebo przy wynikach określających wysokość dodatkowych QALY) jednakże bez wpływu na wnioskowanie.

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z Ustawą o refundacji leków z dnia 12 maja 2011 r. [6] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [29] w ramach niniejszej analizy ekonomicznej wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent) oraz z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Ostry, zagrażający życiu napad obrzęku naczyń ruchowego, może generować koszty z perspektywy społecznej, do których to kosztów mogą należeć koszty absencji w pracy oraz koszty rent związanych z trwałą niezdolnością do pracy [53].

Wobec powyższego w niniejszej analizie ekonomicznej nie rozważano perspektywy społecznej.

3.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

Horyzont czasowy dla oczekiwanych kosztów przedstawionych w ramach zestawienia kosztów oraz analizy minimalizacji kosztów równy był czasowi trwania jednego ostrego, zagrażającego życiu, napadu obrzęku naczyń ruchowego w rozważanej populacji. W świetle wyników badań klinicznych, nie ma różnic w śmiertelności pomiędzy rozważanymi technologiami lekowymi (w badaniach klinicznych nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem [24], [31]-[33], [35], [79][80]). Dodatkowo, nie odnaleziono przesłanek do stwierdzenia, że leczenie ostrego, zagrażającego życiu, napadu wpływa na przyszłą częstotliwość i nasilenie napadów tego rodzaju. Wobec powyższego

horyzont równy czasowi trwania jednego napadu jest okresem odpowiednim do zestawienia kosztów rozważanych technologii lekowych.

W ramach analizy kosztów-użyteczności przyjęto horyzont czasowy na poziomie jednego roku (uwzględniono taki sam horyzont czasowy zarówno dla kosztów jak i efektów klinicznych), co stanowi racjonalne rozwiązanie pomiędzy horyzontem trwania badań klinicznych, których wyniki uwzględniono w opracowaniu a horyzontem czasowym ustalonym na poziomie trwania życia.

W ramach analizy kosztów-użyteczności modelowano skuteczność produktów wobec braku interwencji. Założono, że brak interwencji w ostrych zagrażających życiu napadach HAE wiąże się u części pacjentów ze zgonem (ryzyko zgonu określono na podstawie przeglądu literatury; por. rozdział 3.5.2), co przemawiałoby za przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego. Z drugiej strony analiza kosztów-użyteczności nie odzwierciedla praktyki klinicznej (uwzględniony brak interwencji to hipotetyczny komparator, niewystępujący w praktyce klinicznej) co oznacza, że roczny horyzont analizy w zupełności wystarczy do potencjalnego porównania dodatkowych (w odniesieniu do placebo) efektów zdrowotnych i kosztów analizowanych interwencji między sobą. Co więcej, horyzont czasowy badań klinicznych [31]-[33], [35], [79][80], z których czerpano informacje o efektywności klinicznej preparatów wynosił kilka tygodni, stąd ekstrapolacja wyników badań klinicznych z tak krótkim horyzontem czasowym na trwanie życia pacjenta z analizowanej populacji mogłaby być mało wiarygodna.

Należy podkreślić, że stosowanie produktów leczniczych Firazyr®, Berinert® oraz Ruconest® zapobiega zgonom pacjentów w równym stopniu (w opublikowanych wynikach badań klinicznych nie zanotowano zgonów z powodu wystąpienia ostrych napadów obrzęku naczyńioruchowego [4]), w związku z czym uwzględnienie kosztów oraz efektów (zyskane lata życia skorygowane o jakość życia) w dłuższym czasie (niż jeden rok) powinno jedynie zwielokrotnić różnice obserwowane w horyzoncie jednego roku. Zatem zawężenie horyzontu w analizie kosztów-użyteczności do okresu jednego roku powinno przedstawić wyniki (koszty oraz efekty) różniące się mniej niż miałyby to miejsce przy dłuższym okresie horyzontu (co przy potencjalnie wyższej skuteczności ikatybantu jest założeniem konserwatywnym, tj. na korzyść komparatora). Jednakże przedstawienie wyników analizy kosztów-użyteczności dla horyzontu jednego roku powinno być wystarczające do porównania wyników zdrowotnych i kosztów stosowania produktów Firazyr®, Berinert® i Ruconest® w analizowanym wskazaniu. Wyniki analizy kosztów-użyteczności w horyzoncie jednego roku umożliwiają także ocenę zbieżności wniosków otrzymanych w ramach wariantów analizy różniących się techniką analityczną (brak dyskontowania pozwala porównać wyniki zestawienia kosztów uwzględniającego wyniki naiwnego porównania pośredniego skuteczności z ilorzem średnich rocznych kosztów opieki oraz liczby ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku w horyzoncie jednego roku).

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA

Niniejsze opracowanie przygotowano zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [29] oraz przy uwzględnieniu Wytycznych AOTM [1].

Wytyczne AOTM dopuszczają, w zależności od wyników analizy efektywności klinicznej oraz ewentualnie – danych na temat użyteczności stanów zdrowia, posłużenie się w ramach analizy ekonomicznej następującymi technikami analitycznymi:

- analiza kosztów-efektywności,
- analiza kosztów-użyteczności,
- analiza minimalizacji kosztów,
- analiza kosztów-konsekwencji,
- analiza kosztów-korzyści (tej techniki nie rekomenduje się jako metody podstawowej) [1].

W związku z brakiem możliwości porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator – placebo) efektywności rozważanych technologii lekowych, wykorzystanie w analizie ekonomicznej każdej z wymienionych powyżej medycznych technik analitycznych obarczone jest pewną dozą niepewności wnioskowania odnośnie opłacalności stosowania produktu Firazyr®. W związku z powyższym, w ramach analizy ekonomicznej, zdecydowano o wykorzystaniu różnych technik analitycznych (opierających się na różnych założeniach odnośnie skuteczności porównywanych technologii), pozwalających w optymalnie szerokim zakresie, przy zachowaniu wiarygodności wniosków, ocenić porównywane technologie lekowe pod kątem ekonomicznym. W niniejszej analizie przeprowadzono następujące formy analiz:

- zestawienie kosztów, przedstawiające koszty leczenia pacjentów w rozważanym wskazaniu przy uwzględnieniu jedynie pierwszego podania;
- analiza minimalizacji kosztów, przyjmując, wobec braku możliwości porównania bezpośredniego lub pośredniego wyników badań klinicznych, skuteczność na poziomie opisanym w wynikach badań klinicznych bez adiustacji względem efektu placebo – naiwne porównanie pośrednie skuteczności;
- analiza kosztów-użyteczności, ujmująca koszty oraz jakość życia wynikające z zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych (Firazyr®, Berinert® i Ruconest®) w odniesieniu do braku interwencji (modelowano osobno wyniki zdrowotne i koszty zastosowania porównywanych produktów leczniczych w miejsce placebo w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów HAE).

Zestawienie kosztów przeprowadzono bez uwzględniania potencjalnej różnicy w prawdopodobieństwach nieuzyskania odpowiedzi na leczenie – uwzględniono jedynie pierwsze podanie analizowanych preparatów (zestawiono koszty jednej aplikacji porównywanych leków).

W związku z heterogenicznością badań, z których zaczerpnięto dane dotyczące efektywności klinicznej (co uniemożliwia w pełni wiarygodne porównanie efektów klinicznych rozważanych technologii lekowych), w części dotyczącej zestawienia kosztów nie obliczano wartości inkrementalnych (nie porównywano oszacowanych kosztów; por. rozdział 4.1.). W zestawieniu kosztów ujęto koszt leczenia jednego ostrego, zagrażającego życiu, napadu obrzęku naczynioruchowego.

Analiza minimalizacji kosztów rozważała skuteczność (mierzoną odsetkiem napadów, w trakcie których wymagane jest podanie kolejnych dawek leku ze względu na niezadowalającą odpowiedź na pierwszą dawkę) określoną na podstawie wyników badań klinicznych [17], [33], [54], [80]. Obliczenia oparto na naiwnym porównaniu pośrednim skuteczności klinicznej porównywanych leków (bez adjustacji względem efektu placebo).

Ze względu na różnice w definicji punktów końcowych wykorzystanych badań w ramach analizy minimalizacji kosztów punkty końcowe badania klinicznego dla produktu Berinert® przekonwertowano na odsetek pacjentów, u których występuje konieczność zastosowania kolejnych dawek leku (por. rozdział 3.5.1.). W przypadku produktu Firazyr® uwzględniono rzeczywiste zużycie leku z badań klinicznych [17], [54]. W przypadku produktu Ruconest® uwzględniono odsetek pacjentów, u których podano terapię ratunkową lub inną terapię towarzyszącą przed rozpoczęciem ustępowania objawów [80].

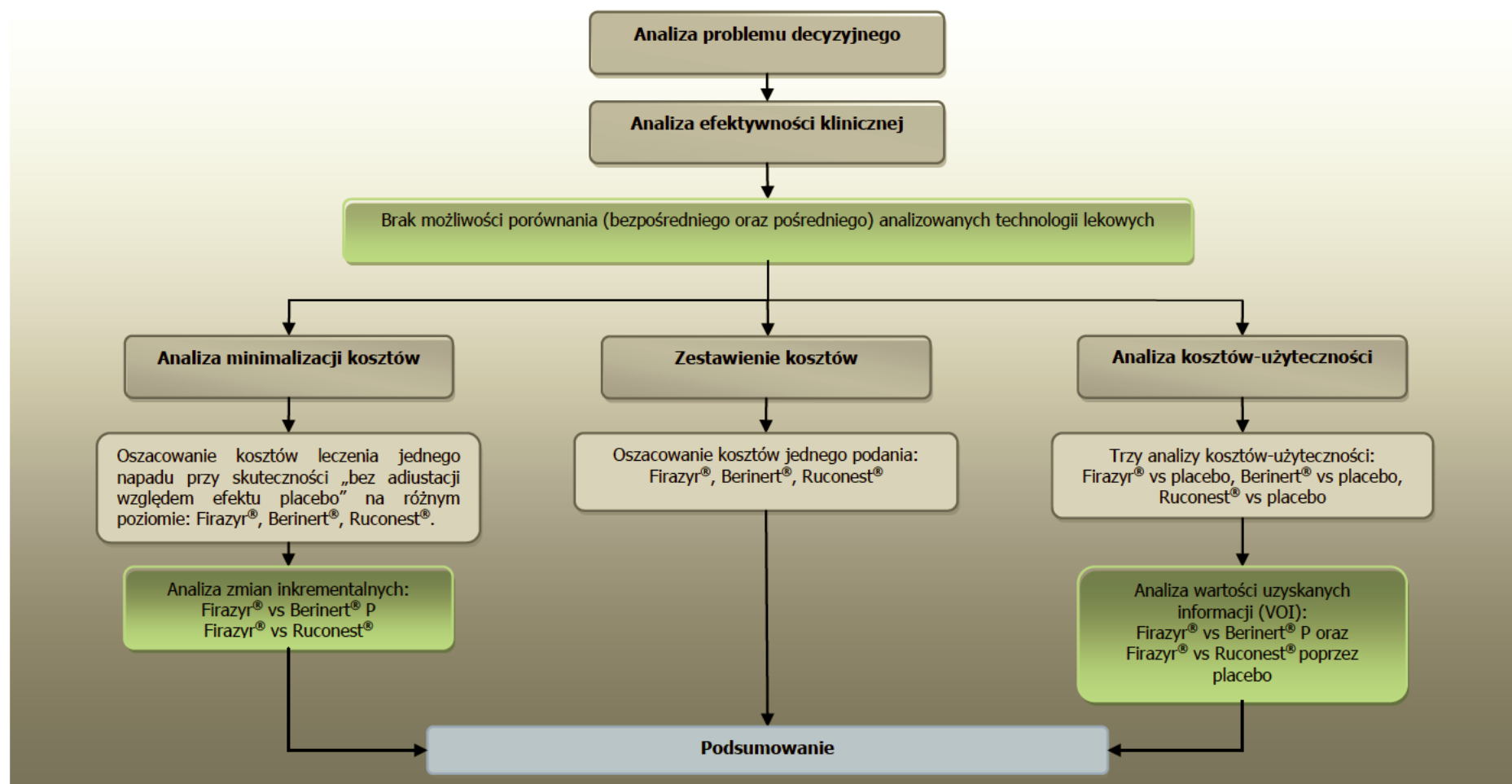
Analiza minimalizacji kosztów obejmowała koszt leczenia jednego ostrego, zagrażającego życiu, napadu obrzęku naczynioruchowego.

Analiza kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Firazyr® w porównaniu do stosowania produktu Berinert® albo Ruconest® uwzględniała różnice w skuteczności przekładające się na jakość życia pacjenta. Przeprowadzono trzy odrębne analizy kosztów-użyteczności: Firazyr® vs placebo, Berinert® vs placebo oraz Ruconest® vs placebo. W modelowaniu uwzględniono dane dotyczące efektywności klinicznej stosowania placebo pochodzące z badań heterogenicznych względem siebie (dla porównań: ikatybant vs placebo [17], [31], [54], koncentrat inhibitora C1 vs placebo [32], [33], [35] oraz konestat alfa vs placebo [79][80]). W związku z powyższym nie porównywano bezpośrednio wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Wyniki inkrementalnej analizy kosztów-użyteczności (porównywany lek vs. brak interwencji - placebo) poddano ocenie według wartości uzyskanych informacji (ang. *Value of Information*; VOI) [73]. Wartość uzyskanych informacji mierzono oczekiwaną wartością informacji doskonałej dla inkrementalnego

współczynnika korzyści monetarnej netto (ang. *Expected Value of Perfect Information*; EVPI) przy zakładanym progu kosztowej użyteczności na poziomie 119 577 zł za zyskany rok życia w pełnym zdrowiu [6], [30], [37]. EVPI równe 0,0 oznacza bezbłędny wybór, im niższy parametr EVPI, tym wybór jest bardziej poprawny. EVPI określa wysokość kosztu z rozważanej perspektywy ekonomicznej wymaganego do redukcji niepewności związanej z wyborem technologii lekowej jako optymalnej w miejsce placebo. Różnica pomiędzy EVPI określa średnią utraconą korzyść wynikającą z wyboru jednej z porównywanych technologii lekowych zamiast drugiej. Na podstawie wyników analizy wartości uzyskanych informacji wybierana jest optymalna strategia postępowania, która powinna być zastosowana w miejsce placebo w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego w analizowanej populacji.

Na uwagę zasługuje, że w ramach analizy wartości uzyskanych informacji jako parametr przy obliczeniu EVPI uwzględniono INMB w miejsce standardowo wykorzystywanego NMB, co pozwoliło osiągnąć wnioski z uwzględnieniem adiustacji względem placebo – wykorzystując analogiczną nomenklaturę do analizy efektywności klinicznej można stwierdzić, że przeprowadzono adiustowane porównanie kosztów-użyteczności w ramach analizy wartości uzyskanych informacji (brak adiustacji na etapie danych wejściowych dotyczących skuteczności, ale uwzględniona adiustacja na etapie wnioskowania).

Na poniższej rycinie przedstawiono schemat przeprowadzania analizy ekonomicznej z uwzględnieniem użytych technik analitycznych.



Rysunek 1. Schemat przeprowadzenia analizy ekonomicznej badającej opłacalność współfinansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Firazyr® w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.

Wyniki poszczególnych wariantów przedstawiono pod postacią: kosztów całkowitych i różnicy w kosztach całkowitych z perspektywy płatnika publicznego i osobno z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w Polsce (płatnik publiczny i świadczeniobiorca), lat życia w pełnym zdrowiu oraz różnicy w latach życia skorygowanych o jakość oraz progowych cen ocenianego produktu leczniczego Firazyr[®] określonych zgodnie z kryteriami opisanymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [29].

Mając na uwadze brak badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej technologii nad opcjonalną technologią refundowaną w opracowaniu uwzględniono obliczenia opisane w §5. Ust. 6. Rozporządzenia [29].

Ze względu na specyfikę analizowanego problemu decyzyjnego i uwzględnione techniki analityczne przy przedstawieniu wyników:

- zestawienia kosztów oraz analizy minimalizacji kosztów pominięto przedstawienie efektów zdrowotnych (QALY), zgodnie z §5 ust 3 i 4 Rozporządzenia [29],
- zestawienia kosztów oraz analizy minimalizacji kosztów, pomimo zajęcia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, nie przeprowadzono estymacji ilorazów kosztów-użyteczności oraz cen zbytu, o których mowa w §5 ust 6 Rozporządzenia [29]. Ze względu na taką samą wartość mianownika CUR/CER dla poszczególnych interwencji (przy zakładanym braku istotnych różnic wyniki zdrowotne, tj. QALYs, LYs nieistotnie różne), cena zbytu netto, o której mowa w §5. Ust. 6. pkt 3 będzie taka sama jak najniższa wśród cen zbytu netto, o których mowa w §5. Ust. 4. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [29].
- analizy kosztów-użyteczności nie przeprowadzono estymacji cen zbytu netto, o których mowa w §5. Ust. 4. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [29] ze względu na brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnej analizy inkrementalnej uwzględniającej efekty zdrowotne dla porównania Firazyr[®] z Berinert[®] oraz Firazyr[®] z Ruconest[®] co wynika z wysokiej heterogenności badań klinicznych oceniających efektywność ww. produktów leczniczych w odniesieniu do placebo (dla wspomnianego wariantu określono wyłącznie ceny zbytu netto, o których mowa w §5. Ust. 6. pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [29]); na uwagę zasługuje, że z reguły ceny zbytu zgodne z §5. Ust. 6. pkt 3 są wyższe od tych określonych przy uwzględnieniu kryterium zdefiniowanego w §5. Ust. 4. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [29].
- zestawienia kosztów nie określono różnicy w kosztach stosowania porównywanych interwencji ze względu na potencjalny wpływ istotnych różnic w wynikach zdrowotnych grup kontrolnych badań klinicznych oceniających efektywność Firazyr[®], Berinert[®] lub Ruconest[®] w odniesieniu do placebo; przedstawiono jednakże estymacje ceny zbytu netto, o której mowa w §5. Ust. 4. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [29].

Przyjęte w analizie techniki analityczne są analogiczne do technik uwzględnionych w analizie ekonomicznej dla preparatu Ruconest®, która została pozytywnie oceniona przez Agencję Oceny Technologii Medycznej i której założenia zostały zaakceptowane przez Agencję (Analiza weryfikacyjna, nr: AOTM-DS.-4251-4/2012).

3.5. MODELOWANIE

3.5.1. MODELOWANIE – ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW, ZESTAWIENIE KOSZTÓW

W celu oceny potencjalnych wyników, tj. kosztów oraz efektów leczenia jednego ostrego, zagrażającego życiu, napadu obrzęku naczynioruchowego, na potrzeby zestawienia kosztów oraz analizy minimalizacji kosztów sporządzono prosty model decyzyjny.

Punktem wejściowym w modelu jest podanie produktu leczniczego pacjentowi z ostrym, zagrażającym życiu napadem obrzęku naczynioruchowego (chory z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1). W przypadku zestawienia kosztów (uwzględnienie jedynie pierwszego podania) nie analizowano różnic w prawdopodobieństwach nieuzyskania odpowiedzi na leczenie. Natomiast w przypadku analizy minimalizacji kosztów, pacjentowi który nie osiągnął odpowiedzi na leczenie, podawana jest druga dawka danego produktu.

Dla żadnego z uwzględnionych leków (Firazyr®, Berinert®, Ruconest®) nie są dostępne dane na temat ich zużycia w praktyce klinicznej. Dodatkowo, na podstawie dostępnych danych klinicznych nie ma możliwości określenia zużycia poszczególnych leków zapewniającego taki sam efekt kliniczny, dlatego poczyniono następujące założenia:

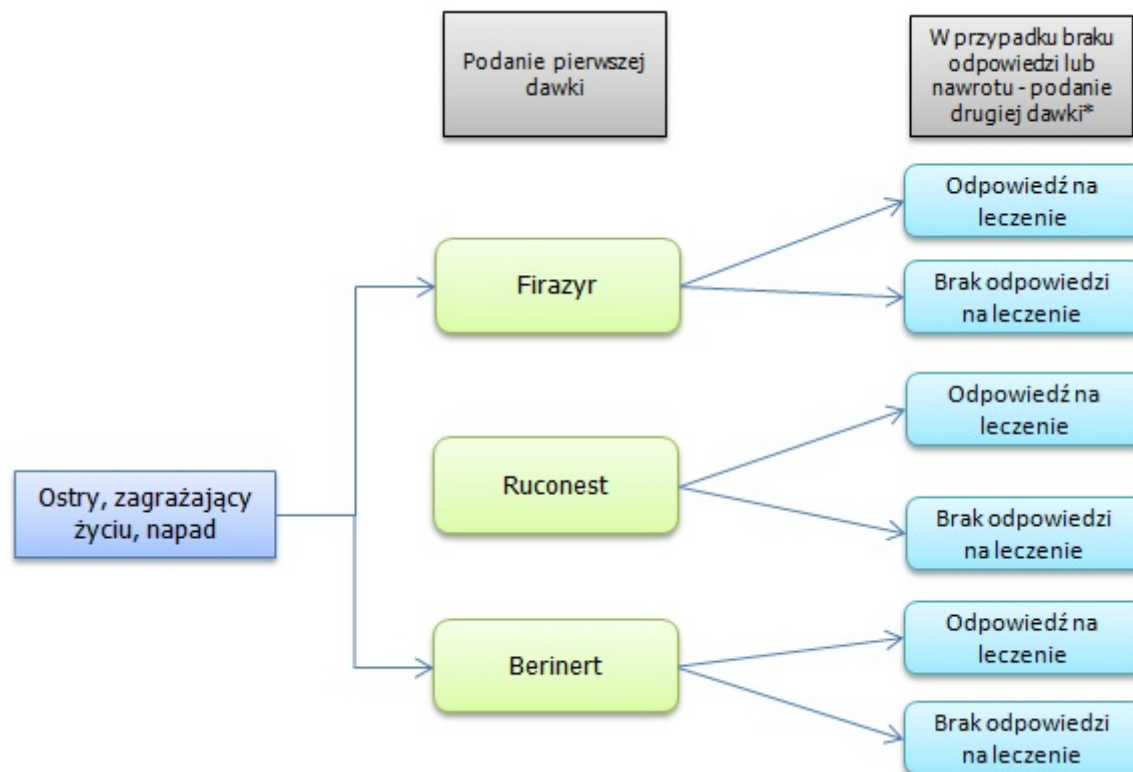
1. W przypadku produktu Firazyr® projekt badania umożliwił zastosowanie leku w fazie otwartej (ang. *open-label*) – każdy pacjent, który doznał kolejnego ataku wystarczająco silnego, aby konieczne było podanie leku, był włączany do fazy otwartej badania, w której otrzymywał ikatybant. Z tego powodu można przypuszczać że zużycie leku obserwowane w badaniach dla Firazyr® (badania FAST-1, FAST-2) może odzwierciedlać praktykę kliniczną. Kolejne podania ikatybantu były możliwe w fazie otwartej badania. Jeżeli atak nasilił się w ciągu 48 godzin od początkowego leczenia, możliwe było podanie kolejnej dawki ikatybantu. Decyzję o podaniu kolejnej dawki podejmował lekarz. Możliwe było podanie maksymalnie 3 dawek ikatybantu w ciągu jednego ataku; kolejne podania odbywały się w minimum 6 godzinnych odstępach. W przypadku nasilenia lub nawrotu objawów w czasie dłuższym niż 48 godzin od początkowego leczenia, traktowane one były jako kolejny atak i tak leczone [17], [54].

2. W przypadku produktu Ruconest[®] projekt badania [80] zakładał możliwość podania terapii ratunkowej w 4 godziny po przyjęciu ocenianego produktu. Terapia ratunkowa polegała na podaniu w fazie otwartej konestatu alfa w dawce 50 j./kg, maksymalnie 4200 j., u pacjentów, u których objawy nie zaczęły ustępować i odczuwają oni ból o dużym nasileniu, dyskomfort lub niemoc wynikającą z objawów HAE. Terapia ratunkowa mogła być również podana w dowolnym czasie u każdego pacjenta, u którego wystąpiły zagrażające życiu objawy. W analizie ekonomicznej dla Ruconest[®] uwzględniono tylko jedno dodatkowe podanie leku w przypadku nieskuteczności pierwszego podania, a odsetek pacjentów przyjmujących drugie podanie określono na podstawie odsetka pacjentów, u których zastosowano terapię ratunkową lub inną terapię towarzyszącą przed rozpoczęciem ustępowania objawów ataku.
3. W przypadku produktu Berinert[®] projekt badania [33] nie pozwala na żadne odniesienie do praktyki klinicznej. Po 4 godzinach od podania jednej dawki leku (koncentrat inhibitora C1 lub placebo) pacjent, który zgłosił brak lub niewystarczające ustąpienie objawów, mógł otrzymać kolejną dawkę leku (terapia ratunkowa) w ramach fazy podwójnie zamaskowanej badania według schematu: inhibitor C1 w dawce 20 U/kg dla pacjentów z grupy placebo, inhibitor C1 w dawce 10 U/kg dla pacjentów z grupy inhibitor C1 10 U/kg, placebo dla pacjentów z grupy inhibitor C1 20 U/kg. Z tego powodu w analizie ekonomicznej dla Berinert[®] uwzględniono tylko jedno dodatkowe podanie leku w przypadku nieskuteczności pierwszego podania, a odsetek pacjentów przyjmujących drugie podanie określono na podstawie odsetka pacjentów, którzy otrzymali terapię ratunkową. Można przypuszczać, że w praktyce klinicznej nie u wszystkich tych pacjentów byłby zastosowany lek, niemniej jednak u części z nich wymagane byłoby podawanie więcej niż jednej dodatkowej dawki.

Zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych oraz wedle publikacji dotyczących praktyki klinicznej przyjęto, że w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie (w niniejszej analizie – w przypadku nieuzyskania odpowiedzi na leczenie) podana zostanie pacjentowi kolejna dawka danego preparatu [25], [48], [81] tj. pacjent otrzymujący ikatybant, koncentrat inhibitora C1 albo konestat alfa w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie otrzyma drugą (kolejną) dawkę, odpowiednio ikatybantu, koncentratu inhibitora C1 albo konestatu alfa.

Poniższy rysunek (por. **Rysunek 2**) przedstawia schemat modelu decyzyjnego wykorzystanego w ramach analizy minimalizacji kosztów. Należy zaznaczyć, że w przypadku produktu Firazyf[®] możliwe było podanie maksymalnie 3 dawek leku.

Wartości parametrów składających się na model decyzyjny wykorzystany w ramach zestawienia kosztów oraz analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w rozdziale 3.10.



Rysunek 2. Struktura modelu decyzyjnego wykorzystanego w obliczeniach na potrzeby analizy minimalizacji kosztów; * w przypadku produktu Firazyr® możliwe podanie maksymalnie 3 dawek.

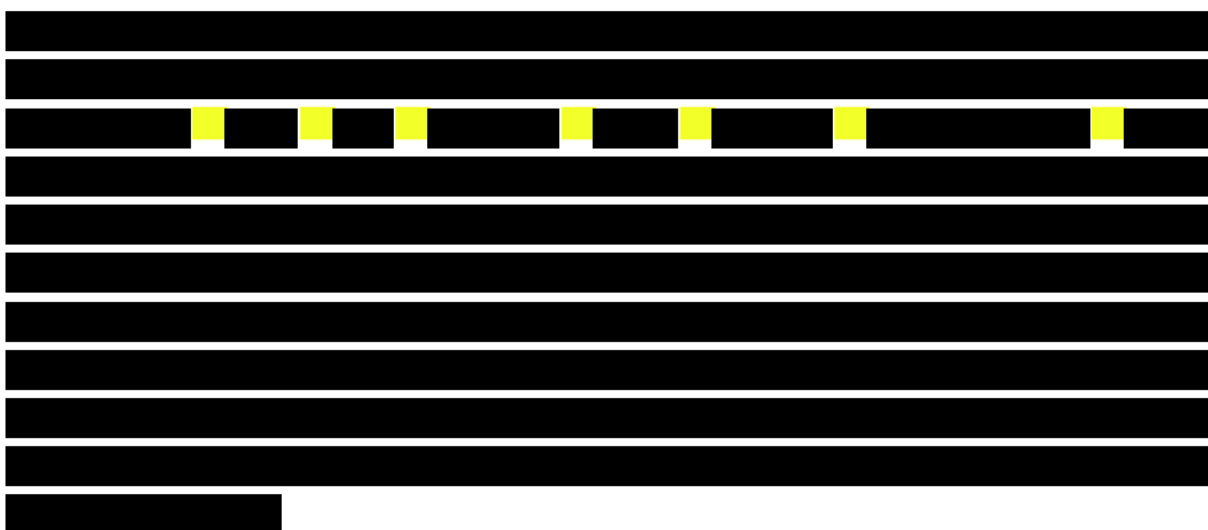
3.5.2. MODELOWANIE – ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

Ostre, zagrażające życiu, napady obrzęku naczynioruchowego wpływają na jakość życia [41]-[44]. W związku z powyższym analiza kosztów-użyteczności była odpowiednią techniką analityczną do oceny opłacalności rozważanych technologii lekowych [1] w odniesieniu do braku interwencji.

W ramach analizy kosztów-użyteczności oszacowano długoterminowe koszty oraz efekty kliniczne zastosowania poszczególnych technologii lekowych (zastosowanie Firazyr[®], Berinert[®] lub Ruconest[®] w analizowanym wskazaniu) w miejsce placebo. Wyniki przeprowadzonych inkrementalnych analiz porównano między sobą w celu oceny optymalnej pod względem kosztów-użyteczności strategii postępowania w analizowanym wskazaniu. W tym celu posłużono się modelem decyzyjnym, w którym obliczenia przeprowadzono metodą symulacji zdarzeń dyskretnych [76].

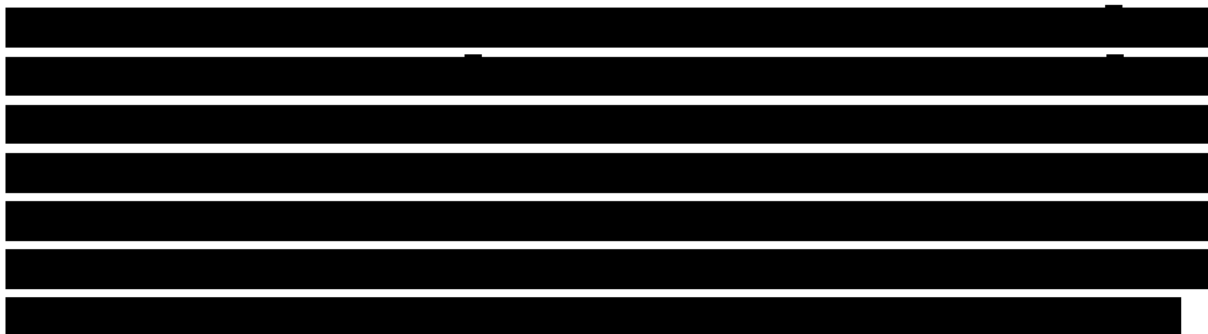
Zastosowanie modelowania długoterminowego wynikało z potrzeby:

- ekstrapolacji wyników, dotyczących efektywności klinicznej, poza okres obserwacji badań klinicznych;
- przełożenia efektywności eksperymentalnej, mierzonej nasileniem objawów napadu obrzęku naczynioruchowego, na wyniki końcowe wyrażone jakością życia (zyskane lata życia skorygowane o jakość życia; ang. *Quality-adjusted Life Years*; QALY);
- oceny wyników w rzeczywistej praktyce, gdy dostępne są wyniki badań eksperymentalnych;
- syntezy porównawczej pośredniej, w sytuacji braku badań bezpośrednio porównujących oceniane technologie lekowe;
- wysokiej dokładności odwzorowania przebiegu leczenia pacjenta; symulacja zdarzeń dyskretnych oferuje bardzo wysoką dokładność odwzorowania przebiegu leczenia [75]-[77].



W ramach symulacji zdarzeń dyskretnych, obserwacja pacjenta w okresie pomiędzy napadami obrzęku naczynioruchowego przebiegała z dokładnością do jednego dnia. W trakcie ostrego, zagrażającego życiu, napadu obrzęku naczynioruchowego stan pacjenta monitorowany był natomiast z dokładnością do jednej godziny.

W związku z heterogenicznością badań RCT: ikatybant vs placebo, koncentrat inhibitora C1 vs placebo oraz konestat alfa vs placebo [4] w ramach analizy kosztów-użyteczności nie było możliwe (zakładając, że wyniki analizy ekonomicznej powinny cechować się wiarygodnością wewnętrzną) porównanie ze sobą, w sposób bezpośredni lub pośredni – przez wspólny komparator, kosztów oraz efektów stanowiących wynik modelowania przebiegu leczenia przy stosowaniu ocenianych technologii medycznych – produktów Firazyr®, Berinert® oraz Ruconest®.



Model symulacji zdarzeń dyskretnych obejmował przebieg choroby pacjentów z sześciu kohort. Poszczególne kohorty różniły się zastosowanymi schematami terapeutycznymi (ewentualnie brakiem leczenia w przypadku „grupy placebo”). Na poszczególne grupy w ramach analizy podstawowej składały się:

- grupa pierwsza: pacjenci w przypadku ostrego, zagrażającego życiu, napadu obrzęku naczynioruchowego, otrzymują ikatybant (Firazyr®); zużycie ikatybantu przyjęto na podstawie raportu z badań RCT FAST-1, FAST-2 [17], [54];
- grupa druga; pacjenci nie stosują leczenia aktywnego (odpowiednik placebo w badaniu klinicznym);
- grupa trzecia: pacjenci w przypadku ostrego, zagrażającego życiu, napadu obrzęku naczynioruchowego, otrzymują koncentrat inhibitora C1 (Berinert®); skuteczność koncentratu inhibitora C1 przyjęto na poziomie wyników badania klinicznego [33] (badania RCT: koncentrat inhibitora C1 w dawce 20 j/kg vs placebo);
- grupa czwarta; pacjenci nie stosują leczenia aktywnego (odpowiednik placebo w badaniu klinicznym); skutki kliniczne braku leczenia aktywnego przyjęto na poziomie wyników badania klinicznego [33] (badania RCT: koncentrat inhibitora C1 w dawce 20 j/kg vs placebo),
- grupa piąta: pacjenci w przypadku ostrego, zagrażającego życiu, napadu obrzęku naczynioruchowego, otrzymują konestat alfa (Ruconest®); skuteczność konestatu alfa przyjęto

na poziomie wyników badania klinicznego [79][80] (badania RCT: konestat alfa w dawce 50 j/kg vs placebo),

- grupa szósta: pacjenci nie stosują leczenia aktywnego (odpowiednik placebo w badaniu klinicznym); skutki kliniczne braku leczenia aktywnego przyjęto na poziomie wyników badania klinicznego [80] (badania RCT: konestat alfa w dawce 50 j/kg vs placebo).

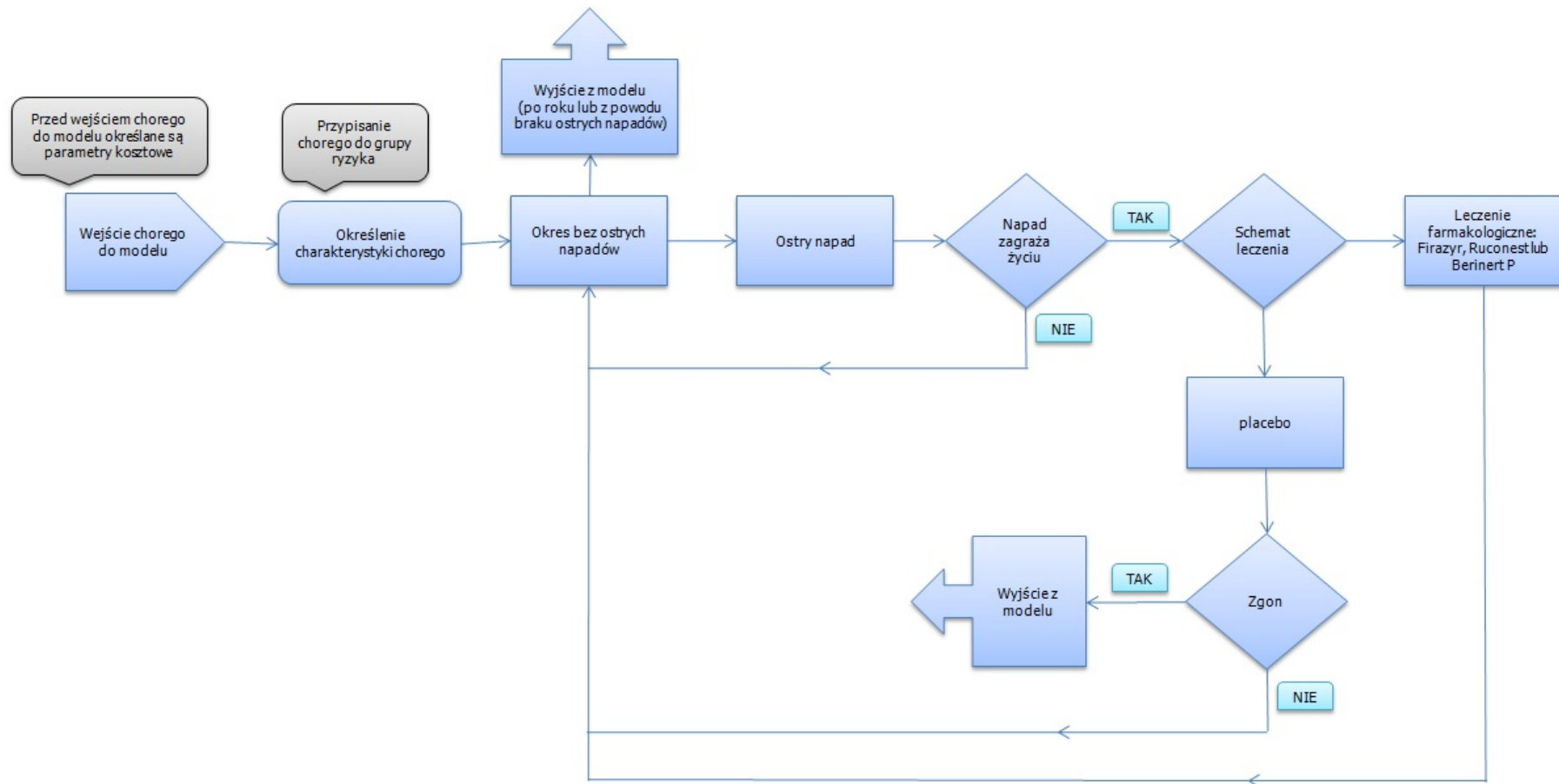
W każdej z powyższych kohort charakterystyka wyjściowa pacjentów (przy każdej z symulacji) była taka sama (dzięki czemu modelowano przebieg napadów przy rozważanych opcjach terapeutycznych w takich samych populacjach). Po przeprowadzeniu symulacji przebiegu choroby w polskiej populacji chorych [redacted] model zliczał średnie (w przeliczeniu na jednego chorego przy stałych wartościach parametrów modelu za wyjątkiem charakterystyki pacjentów): koszt (średni koszt łączny oraz średni koszt każdego z parametrów kosztowych ujętych w modelu) leczenia oraz efekt (zyskane lata życia skorygowane o jakość życia). Po przeprowadzeniu symulacji Monte Carlo drugiego rzędu model obliczał średnie (w przeliczeniu na jednego chorego) koszty oraz efekty uzyskane w trakcie roku przy uwzględnieniu zmienności (losowej, według zadanych rozkładów prawdopodobieństwa) wartości parametrów dotyczących kosztów oraz efektywności klinicznej.

W modelu symulacji zdarzeń dyskretnych przyjęto, że ostry, zagrażający życiu napad obrzęku naczynioruchowego wpływa na jakość życia pacjenta, a jakość życia pacjenta skorelowano z wynikami badań klinicznych (dla rozważanych technologii lekowych), w których oceniono wpływ leczenia na nasilenie objawów obrzęku naczynioruchowego (szczegóły w rozdziale 3.7.).

W grupach z brakiem aktywnego leczenia (grupy placebo) przyjęto brak stosowania farmakoterapii oraz brak ewentualnej hospitalizacji, związanej ze stanem spowodowanym napadem obrzęku naczynioruchowego (brak jakiegokolwiek interwencji). W związku z powyższym w grupach z brakiem aktywnego leczenia przyjęto, że może wystąpić zgon związany z ostrym, zagrażającym życiu napadem obrzęku naczynioruchowego (prawdopodobieństwo zgonu przyjęto na poziomie 30% [61], [62]; wartość tą przyjęto na poziomie śmiertelności w przypadku ostrych, zagrażających życiu napadów występujących w okolicach krtani u chorych na HAE [61], [62]). Powyższe założenia pozwalały wymodelować hipotetyczne warunki leczenia ostrych napadów w grupie z brakiem aktywnego leczenia – tj. odwzorować stosowanie placebo w badaniach klinicznych na warunki, w których nie stosuje się leczenia aktywnego. Należy podkreślić, że brak aktywnego leczenia (odpowiednik placebo z badań klinicznych) nie jest rzeczywistym (stosowanym w realnej praktyce) komparatorem dla rozważanych technologii lekowych (ikatybant, koncentrat inhibitora C1, konestat alfa). Jednak heterogeniczność badań, oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo rzeczonych technologii lekowych nie pozwala na wiarygodne porównanie bezpośrednie kosztów oraz efektów tych technologii lekowych.

W związku z horyzontem czasowym na poziomie jednego roku, w ramach symulacji zdarzeń dyskretnych nie uwzględniono śmiertelności z powodów innych niż ostre napady obrzęku naczynioruchowego. W grupach stosujących aktywne leczenie (ikatybant, koncentrat inhibitora C1, konestat alfa) nie uwzględniono śmiertelności z powodu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego, co wynikało z braku przypadków śmiertelnych w ramach badań klinicznych (ikatybant: [24], [34]; koncentrat inhibitora C1: [33]; konestat alfa: [79][80], w ramach badań klinicznych w sytuacji zagrożenia życia pacjenta należący zarówno do grupy badanej jak i grupy kontrolnej przyjmował analizowany w badaniu lek lub jeden z pozostałych leków stosowanych w tym wskazaniu) i opinii ekspertów klinicznych.

Rysunek 3 przedstawia schemat modelu symulacji zdarzeń dyskretnych wykorzystanego w ramach analiz kosztów-użyteczności.



Rysunek 3. Struktura modelu symulacji zdarzeń dyskretnych wykorzystanego w ramach analizy kosztów-użyteczności.

W modelu symulacji zdarzeń dyskretnych koszty stosowania porównywanych technologii lekowych wyznaczano w oparciu o model decyzyjny wykorzystany przy oszacowaniu kosztów w ramach zestawienia kosztów, przy czym wykorzystano dane dotyczące skuteczności w wariancie „bez adiustacji względem placebo” (aby odzwierciedlić warunki badań klinicznych).

Wartości parametrów modelu wyznaczono w oparciu o wyniki badań klinicznych [17], [24], [31]-[35], [54], [80] oraz wyniki przeprowadzonego badania kwestionariuszowego.

Założenia dotyczące wartości parametrów kosztowych przedstawiono w rozdziale 3.8.

Założenia dotyczące skuteczności poszczególnych technologii lekowych przedstawiono w rozdziale 3.6.

Założenia dotyczące jakości życia w analizowanym wskazaniu przedstawiono w rozdziale 3.7.

Zbiorne zestawienie wartości parametrów składających się na model DES przedstawiono w rozdziale 3.10.

3.6. OCENA EFEKTÓW KLINICZNYCH

3.6.1. RYZYKO BRAKU ODPOWIEDZI NA LECZENIE LUB KONIECZNOŚCI ZASTOSOWANIA TERAPII RATUNKOWEJ

Zarówno w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ruconest® [81] jak i produktu leczniczego Firazyr® [25] podana jest informacja, że w przypadku braku dostatecznej odpowiedzi na leczenie można podać kolejną dawkę produktu. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Berinert® [22], [26] nie zamieszczono informacji o możliwości podania kolejnej dawki, jednak wytyczne leczenia ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego zalecają stosowanie kolejnej dawki w przypadku utrzymywania się objawów dłużej niż dwie godziny [48].

W związku z powyższym przyjęto, że w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie (nie dotyczy zestawienia kosztów; por. rozdział 3.4.), podana zostanie pacjentowi kolejna dawka preparatu [23], [25], [48], tj. pacjent otrzymujący ikatybant, koncentrat inhibitora C1 lub konestat alfa w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie otrzyma drugą (kolejną) dawkę, odpowiednio ikatybantu, koncentratu inhibitora C1 lub konestatu alfa.

W przypadku produktu Firazyr®, w celu jak najlepszego odzwierciedlenia praktyki klinicznej, uwzględniono dane o rzeczywistym zużyciu leku w ramach badań klinicznych FAST [17], [54]. Projekt

badania zakładał wejście pacjenta do fazy otwartej badania w przypadku braku odpowiedzi na leczenie (pierwszą dawkę ikatybantu). W fazie otwartej badania podawany był ikatybant (maksymalnie 3 dawki leku); por. rozdział 3.5.1. Uwzględniono bezpośrednie dane z badania FAST-1 oraz FAST-2 dotyczące zużycia ikatybantu [17], [54]. Nie uwzględniono danych z badania FAST-3 z uwagi na brak dostępu do informacji o zużyciu badanego leku w ramach tego badania.

W badaniu oceniającym skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania konestatu alfa (Ruconest[®]), z uwagi na brak możliwości obliczenia rzeczywistego zużycia leku, które odzwierciedlałoby praktykę kliniczną (por. rozdział 3.5.1.), przyjęto punkt końcowy w postaci odsetka pacjentów, u których zastosowano terapię ratunkową lub inną terapię towarzyszącą przed rozpoczęciem ustępowania objawów ataku [80]. Na terapię ratunkową składało się podanie kolejnej dawki konestatu alfa w fazie otwartej badania.

W badaniu oceniającym skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania koncentratu inhibitora C1 (Berinert[®]), z uwagi na brak możliwości obliczenia rzeczywistego zużycia leku, które odzwierciedlałoby praktykę kliniczną (por. rozdział 3.5.1.), przyjęto punkt końcowy w postaci konieczności zastosowania terapii ratunkowej [33].

W poniższej tabeli przedstawiono dane, pochodzące z badań klinicznych, dotyczące skuteczności przyjęte w ramach analizy minimalizacji kosztów rozważającej skuteczność technologii lekowych „bez adiustacji względem efektu placebo”. Szczegółowe dane na temat poniższych wartości przedstawiono w Aneksie (por. rozdział 10.7.).

Tabela 1. Dane dotyczące skuteczności produktów leczniczych Berinert[®] oraz Ruconest[®]; analiza minimalizacji kosztów.

Produkt leczniczy	Parametr	Wartość średnia (95% CI) *	Porównanie [źródło]
Koncentrat inhibitora C1	Odsetek pacjentów, którzy otrzymali terapię ratunkową	18,60% (8,60%; 31,36%)	Koncentrat inhibitora C1 vs placebo [22], [33]
Konestat alfa	Odsetek pacjentów, u których zastosowano terapię ratunkową lub inną terapię towarzyszącą przed rozpoczęciem ustępowania objawów ataku	9,09% (2,59%; 19,06%)	Konestat alfa vs placebo [80]

* zakres na podstawie rozkładu beta; szczegóły dotyczące wartości przedstawiono w Aneksie (por. rozdział 10.7.).

Zużycie produktu leczniczego Firazyr[®] w trakcie jednego ataku obliczono na podstawie danych z badań FAST-1, FAST-2³ w postaci liczby ataków leczonych z wykorzystaniem 1, 2 lub 3 fiolek (por. tabela poniżej) [17], [54].

³ Nie uwzględniono danych z badania FAST-3 z uwagi na brak dostępu do informacji o zużyciu badanego leku w ramach tego badania

Tabela 2. Zużycie produktu Firazyr® w trakcie jednego ataku [17], [54].

Parametr	1 fiołka	2 fiołki	3 fiołki
Liczba ataków	636	73	5
Odsetek	89,08%	10,22%	0,70%
Średnie zużycie na atak	1,1162		

* szczegóły dotyczące wartości przedstawiono w Aneksie (por. rozdział 10.7.).

3.6.2. CZAS DO PIERWSZYCH SYMPTOMÓW ZMNIEJSZENIA INTENSYWNOŚCI OBJAWÓW OBRZĘKU. CZAS DO PRAWIE CAŁKOWITEGO USTĄPIENIA OBJAWÓW ZMNIEJSZENIA INTENSYWNOŚCI OBJAWÓW OBRZĘKU

Czas do pierwszych symptomów zmniejszenia intensywności objawów napadu obrzęku oraz czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu obrzęku zostały wykorzystane do estymowania wpływu leczenia na jakość życia ujętego w analizie kosztów-żyteczności.

Przy wyborze punktów końcowych (dla ikatybantu oraz konestatu alfa) uwzględnione punkty końcowe oceniano według wyników w analogowej skali wizualnej VAS. Uwzględnienie skali VAS pozwoliło w dalszych etapach analizy kosztów-żyteczności na modelowanie zależności pomiędzy czasem do pierwszych symptomów zmniejszenia nasilenia objawów oraz czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów i jakością życia pacjenta. W publikacjach opisujących wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa produktu Berinert® nie przedstawiono wyników w skali VAS.

Poniższa tabela przedstawia wartości przyjęte w ramach analizy kosztów-żyteczności.

Tabela 3. Czas do pierwszych symptomów zmniejszenia nasilenia objawów napadu obrzęku oraz czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu obrzęku.

Interwencja /komparator	Czas do pierwszych symptomów zmniejszenia nasilenia objawów napadu obrzęku; mediana (rozstęp kwartylny) [godziny]	Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu obrzęku; mediana (rozstęp kwartylny) [godziny]	Komentarz/źródło
Ikatybant (Firazyr®)	2,50 (1,10; 6,00)	8,50 (2,50; 31,50)	Wariant podstawowy. Czas do klinicznie istotnej poprawy objawów napadu zdefiniowano w badaniu jako zmniejszenie wyniku według skali VAS o od 20-30 mm (w porównaniu do wartości wyjściowych). Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów zdefiniowany został w badaniu, jako czas jaki minął od podania do obniżenia wyniku w skali VAS do poziomu 0-10 mm [31]
placebo	4,60 (1,80; 10,20)	19,40 (10,20; 55,70)	
Koncentrat inhibitora C1 (Berinert®)	0,50 (0,10; 3,16)*	4,92 (1,05; 10,16)*	Ocena punktów końcowych dokonywana była przez pacjenta, odpowiadającego na pytania badacza. Nie podano informacji o wykorzystywaniu skali VAS [33]
placebo	1,50 (0,21; 2,16)*	7,79 (7,49; 15,23)*	
Konestat alfa (Ruconest®)	1,25 (1,00; 1,75)	4,00 (2,95; 4,50)	Czas do początku zmniejszania symptomów napadu zdefiniowano w badaniu jako zmniejszenie wyniku według skali VAS o co najmniej 20 mm w stosunku do wartości początkowej. Czas do minimalnych symptomów napadu zdefiniowano w badaniu jako osiągnięcie wyniku według skali VAS poniżej 20 mm [80]
placebo	5,05 (1,35; 12,00)	6,03 (4,00; 14,34**)	

* w badaniu [33] nie podano rozstępu kwartylnego, w związku z tym wykorzystano wyniki badania [32], w którym koncentrat inhibitora C1 podawany był w dawce innej (25 j/kg) niż ujęta w niniejszej analizie (20 j/kg): dla czasu do pierwszych symptomów zmniejszenia nasilenia objawów napadu dla podania koncentratu inhibitora C1 zastosowano następującą metodę kalkulacji: pierwszy kwartyl obliczono przemnażając medianę (0,50) z badania [33] przez iloraz pierwszego kwartylu (0,17) oraz mediany (0,83) z badania [32], natomiast drugi trzeci kwartyl obliczono przemnażając medianę (0,50) z badania [33] przez iloraz trzeciego kwartylu (5,25) oraz mediany (0,83) z badania [32]; dla pozostałych obliczeń wartości z porównania koncentrat inhibitora C1 vs placebo zastosowano analogiczną metodę (wyniki z badania [32] przedstawiono w aneksie, rozdział 10.7.); ** w badaniu [80] nie podano górnej granicy rozstępu kwartylnego, w związku z tym przyjęto wartość proporcjonalną jak w przypadku czasu do pierwszych symptomów zmniejszenia nasilenia objawów napadu obrzęku.

Czas do pierwszych symptomów zmniejszenia nasilenia objawów napadu obrzęku oraz czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu obrzęku skorelowano ze średnią wartością początkową nasilenia objawów mierzoną według analogowej skali wizualnej VAS. W ten sposób uzyskano obserwowany w badaniach klinicznych średni poziom obniżenia według skali VAS.

Poniższa tabela przedstawia średnie wartości VAS w poszczególnych badaniach oraz przyjęte w modelu średnie wartości VAS w każdym z analizowanych porównań.

Tabela 4. Początkowy poziom nasilenia objawów według skali VAS w poszczególnych badaniach klinicznych.

Interwencja /komparator	Liczebność badanej grupy	Początkowy poziom nasilenia objawów według analogowej skali wizualnej VAS [mm]	Średni początkowy poziom nasilenia objawów według analogowej skali wizualnej VAS [mm]	Porównanie [źródło]
Ikatybant	27	69,3	68,50*	Ikatybant vs placebo oraz ikatybant vs kwas traneksamowy [31]
placebo	29	67,7		
Koncentrat inhibitora C1	43	Skala VAS nie była wykorzystana w badaniu	71,95**	Koncentrat inhibitora C1 vs placebo [22], [33]
placebo	42	Skala VAS nie była wykorzystana w badaniu		
Konestat alfa	44	73,5	75,40*	Konestat alfa vs placebo [80]
placebo	31	77,3		

* obliczone jako średnia arytmetyczną początkowego nasilenia (według skali VAS); ** w związku z brakiem danych przyjęto średnią arytmetyczną ze średnich dla konestatu alfa i ikatybantu.

Na podstawie średnich wartości wyjściowych oraz kryteriów oceny punktów końcowych czas do pierwszych symptomów zmniejszenia nasilenia objawów napadu obrzęku oraz czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu obrzęku obliczono względną (w stosunku do wartości początkowych) redukcję nasilenia. Poniższa tabela przedstawia obliczenia dotyczące względnej redukcji nasilenia objawów napadu obrzęku.

Tabela 5. Kalkulacja względnej redukcji nasilenia objawów.

Interwencja /komparator	Ikatybant vs placebo/ kwas traneksamowy	Koncentrat inhibitora C1 vs placebo	Konestat alfa vs placebo
Średni początkowy poziom nasilenia objawów według analogowej skali wizualnej VAS	68,50 mm	71,95 mm	75,40 mm
Czas do pierwszych symptomów zmniejszenia nasilenia objawów napadu obrzęku	Obniżenie o 20-30 mm	Skala VAS nie była wykorzystana w badaniu	Obniżenie o co najmniej 20 mm
Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu obrzęku	Obniżenie do poziomu poniżej 10 mm		Obniżenie do poziomu poniżej 20 mm
Względna redukcja nasilenia przy ocenie czasu do pierwszych symptomów zmniejszenia nasilenia objawów napadu obrzęku	36%‡	32%*	27%†
Względna redukcja nasilenia przy ocenie czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu obrzęku	93%‡‡	83%*	73%††

‡ obliczone jako 25/68,50 (por. Tabela 4); ‡‡ obliczone jako 1-5/68,50 (por. Tabela 4); * w związku z brakiem danych przyjęto średnią arytmetyczną ze względnych redukcji dla konestatu alfa i ikatybantu; † obliczone jako 20/75,40 (por. Tabela 4); †† obliczone jako 1- 20/75,40 (por. Tabela 4);.

Poziom redukcji nasilenia objawów napadu obrzęku naczynioruchowego modelowano z wykorzystaniem funkcji logistycznej, której wzór jest następujący [63] (*exp* oznacza funkcję wykładniczą):

$$R(t) = \frac{\exp(a + b \times t)}{1 - \exp(a + b \times t)}$$

Przekształcenie powyższego wzoru do postaci funkcji liniowej jest następujące (*ln* oznacza funkcję logarymiczną o podstawie naturalnej):

$$\ln\left(\frac{R(t)}{1 - R(t)}\right) = a + b \cdot t$$

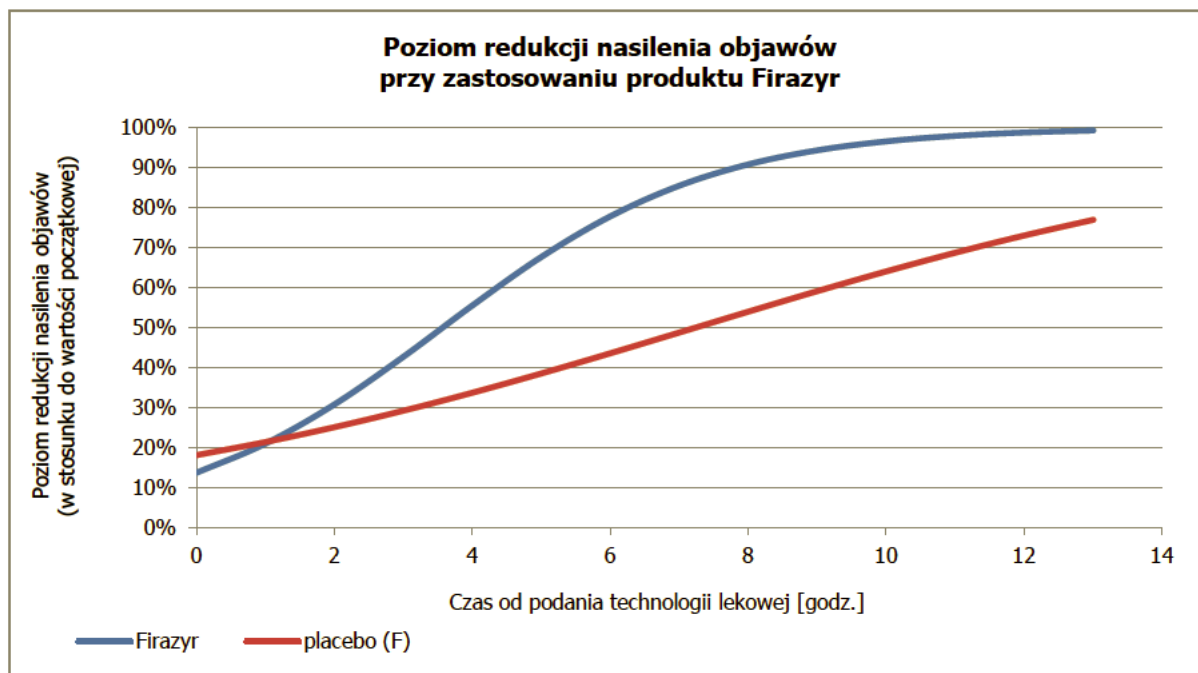
Powyższe przekształcenie pozwala wyznaczyć parametry funkcji logistycznej (a i b) z wykorzystaniem regresji liniowej (opartej na metodzie najmniejszych kwadratów wyznaczania parametrów). Poniższa tabela przedstawia obliczone parametry funkcji logistycznej dla interwencji oraz komparatorów.

Tabela 6. Kalkulacja względnej redukcji nasilenia objawów.

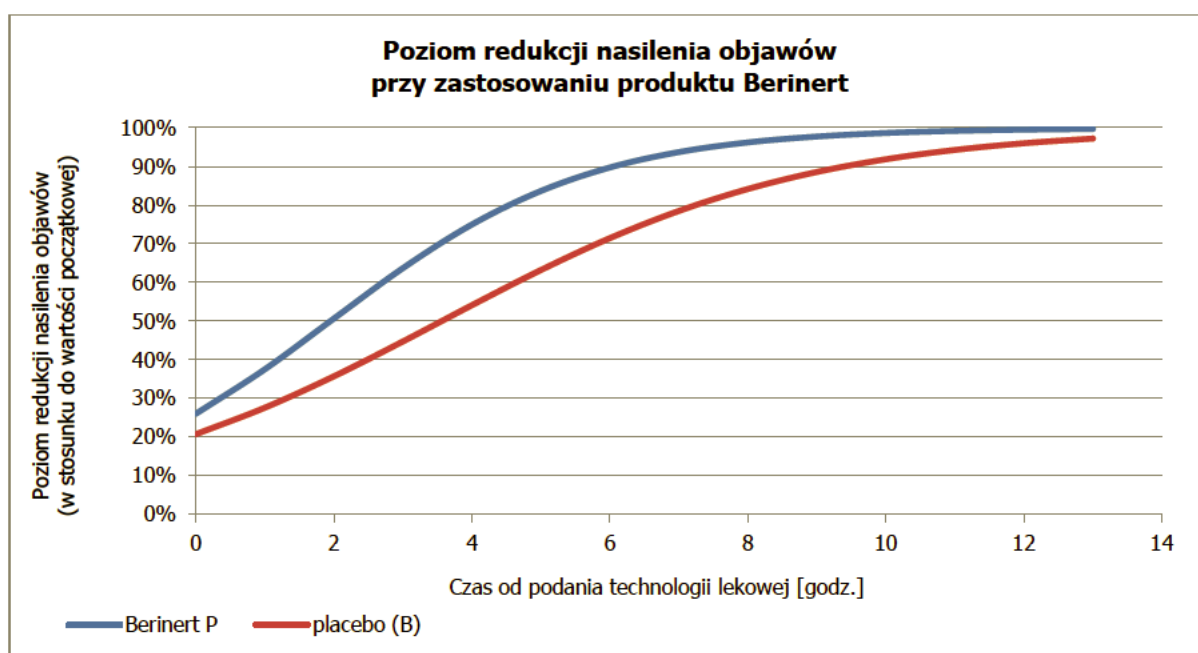
Interwencja /komparator	Ikatybant; FAST-1	placebo; FAST-1	Koncentrat inhibitora C1	placebo	Konestat alfa	placebo
Czas do pierwszych symptomów zmniejszenia nasilenia objawów napadu t_1 (IQR)	2,50	4,60	0,50	1,50	1,25	5,05
Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu t_2 (IQR)	8,50	19,40	4,92	7,79	4,00	6,03
Redukcja nasilenia w momencie $R(t_1)^*$	36%		32%		27%	
Redukcja nasilenia w momencie $R(t_2)^*$	93%		83%		73%	
Parametr a funkcji logistycznej	0,515914518	0,209154534	0,535793454	0,376503508	0,740979869	2,072231838
Parametr b funkcji logistycznej	-1,84367141	-1,51599597	-1,04424363	-1,34110216	-1,94507216	-11,4836181

* wartości $R(t_1)$ i $R(t_2)$ ustalono na podstawie charakterystyki punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych.

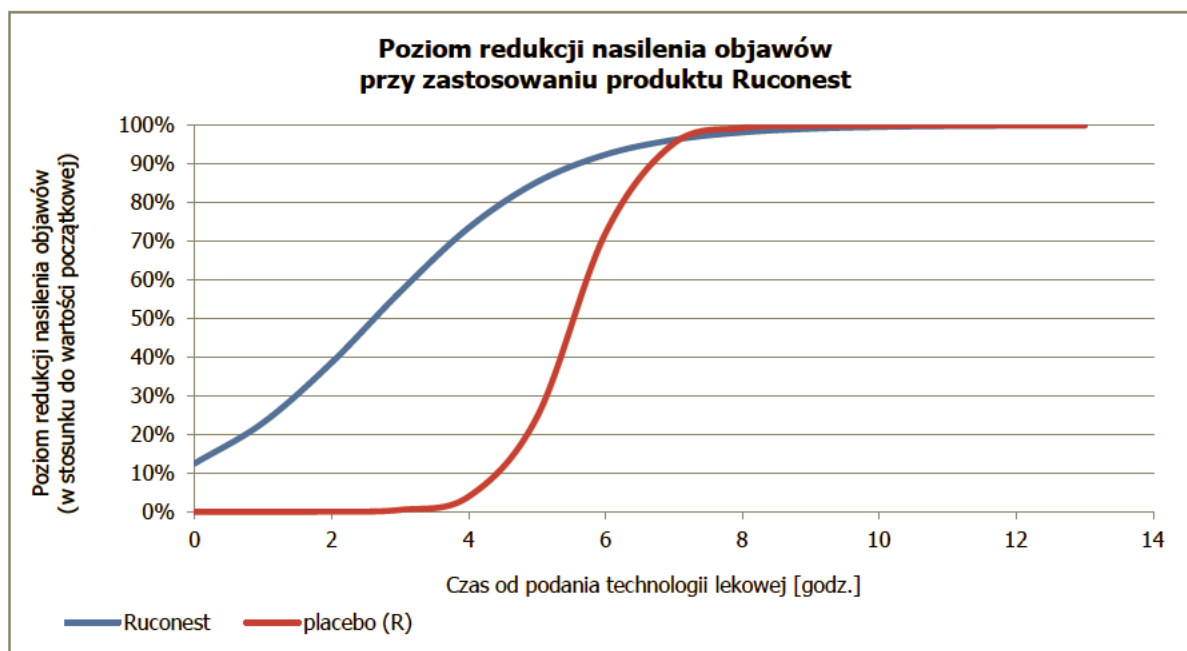
Poniższe wykresy przedstawiają funkcje logistyczne, odwzorowujące redukcję nasilenia objawów napadu, wyznaczone w oparciu o przyjętą metodykę. Przedstawione poniżej informacje dotyczą średnich wartości ponieważ ze względu na metodykę w DES uwzględniono cały zakres niepewności wszystkich parametrów i kształt przedstawionej krzywej w każdej symulacji będzie inny.



Wykres 1. Funkcja zależności redukcji poziomu intensywności napadu obrzęku naczynioruchowego od czasu, licząc od podania leku, dla porównania ikatybant vs placebo.



Wykres 2. Funkcja zależności redukcji poziomu intensywności napadu obrzęku naczynioruchowego od czasu, licząc od podania leku, dla porównania koncentrat inhibitora C1 vs placebo.



Wykres 3. Funkcja zależności redukcji poziomu intensywności napadu obrzęku naczynioruchowego od czasu, licząc od podania leku, dla porównania konestat alfa vs placebo.

Należy oczekiwać, że poziom redukcji intensywności objawów napadu obrzęku naczynioruchowego (wyrażony jako czas do wystąpienia zdarzenia) jest skorelowany z odpowiedzią na leczenie (wyrażony odsetkiem pacjentów, u których nastąpiła poprawa intensywności objawów napadu po czterech godzinach od podania leku; por. dane przedstawione w rozdziale 3.6.). Dane przedstawione jako wyniki badań klinicznych nie pozwalały na skorelowanie w modelu powyższych punktów końcowych (tj. skorelowanie czasu do zdarzenia z odsetkiem odpowiedzi).

3.6.3. CZĘSTOTLIWOŚCI WYSTĘPOWANIA NAPADÓW W POPULACJI DOCELOWEJ

[Redacted text block]

[Redacted text block] Uważa się, że szacunki dotyczące diagnozy schorzenia są wysoce zaniżone ze względu na fakt, iż wiele osób, które w rzeczywistości powinny zostać zdiagnozowane w kierunku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, nie przeszła

dotychczas wystarczająco silnego napadu (który pozwalałby na diagnozę choroby) albo została wykonana błędna interpretacja objawów (co wiąże się z błędnym zdiagnozowaniem chorego).

[REDACTED]

Poniższa tabela przedstawia wartości parametrów epidemiologicznych wykorzystanych w ramach symulacji zdarzeń dyskretnych, gdzie uwzględniono częstotliwość ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego (szczegóły wartości zawiera również Tabela 14.).

Tabela 7. Parametry wykorzystane przy szacowaniu częstotliwości występowania ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego.

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

^ wartości i zakresy podane w badaniu kwestionariuszowym lub wyznaczone na podstawie badania kwestionariuszowego;
^^ według zakresów zmienności.

3.7. OCENA JAKOŚCI ŻYCIA

W ramach analizy kosztów-użyteczności, w związku z wpływem jaki wywiera ostry napad obrzęku na jakość życia [43], [44], modelowano jakość życia pacjenta zarówno w stanie ostrego, zagrażającego życiu napadu obrzęku naczynioruchowego, jak i w okresie pomiędzy napadami. Przyjęto, że jakość życia może przyjmować wartości z przedziału 0-1, gdzie 0 (zero) oznacza zgon, natomiast 1 (jeden) oznacza pełnię zdrowia.

Wyniki przeglądu systematycznego publikacji dotyczących jakości życia w analizowanym wskazaniu przedstawiono w rozdziale 10.5.

W trakcie wyszukiwania baz publikacji medycznych oraz bazy *CEA Registry* [67] odnaleziono cztery publikacje przedstawiające wyniki badań dotyczących jakości życia chorych na obrzęk naczynioruchowy (skala SF-36 [41], [51], skala SF-12 [42], skala EQ-5D [21]). Z uwagi na brak wiarygodnych metod konwersji wartości SF-12 do wag użyteczności, w analizie nie uwzględniono wyników badania [42] (publikacja odrzucona na etapie weryfikacji pełnych tekstów).

Obniżenie jakości życia w trakcie trwania ostrego, zagrażającego życiu, napadu obrzęku naczynioruchowego modelowano na podstawie wyników badań klinicznych, wykorzystując pomiary w analogowej skali VAS (służącej w badaniach klinicznych pomiarowi intensywności objawów obrzęku naczynioruchowego). Powyższe dane uznano za najbardziej wiarygodne w związku z czym zostały one uwzględnione w ramach analizy podstawowej.

Intensywność objawów w skali VAS obejmuje skalę od 0 mm do 100 mm [31], gdzie 0 mm oznacza brak objawów (obrzęku), natomiast 100 mm oznacza największą możliwą intensywność objawów [31]. Przyjmując, że wartości 0 mm odpowiada zerowe zmniejszenie jakości życia (jakość życia równa 1), natomiast wartości 100 mm odpowiada pełne możliwe zmniejszenie jakości życia (jakość życia równa 0) można z wykorzystaniem wartości VAS z badań klinicznych modelować wpływ leczenia na jakość życia. Jakość życia w momencie podania leku ($U_{początkowe}$) można zatem wyrazić wzorem:

$$U_{początkowe} = \frac{100 - VAS_{początkowe}}{100}$$

Natomiast jakość życia po t godzinach można wyrazić wzorem:

$$U_t = U_{początkowe} + R(t) \times (U_{końcowe} - U_{początkowe}),$$

gdzie:

t – oznacza liczbę godzin od podania leku;

$U_{początkowe}$ – oznacza jakość życia w momencie rozpoczęcia napadu;

$U_{końcowe}$ – oznacza jakość życia w momencie pełnego ustąpienia objawów napadu;

$R(t)$ – oznacza poziom redukcji nasilenia intensywności napadu (por. rozdział 3.6.).

W badaniu [41] oceniono wpływ samodzielnego podawania dożylnego inhibitora C1 w domu na jakość życia pacjenta z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Uwzględniono pacjentów, którzy doznawali częstych lub ciężkich ataków. Jakość życia oceniono przed wprowadzeniem oraz w trakcie

samodzielnego podawania leku w domu (ocena na początku domowej terapii oraz po 3 do 48 miesiącach). Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz SF-36. W celu otrzymania wag użyteczności wyniki SF-36 przekonwertowana za pomocą metody opisanej w [12] i otrzymano wagę użyteczności równą 0,530 dla stanu przed samodzielnym podawaniem leku oraz 0,931 po wprowadzeniu samodzielnego podawania leku. Oszacowane wagi użyteczności nie odzwierciedlają w pełni uwzględnionych w analizie stanów w związku z czym nie zostały uwzględnione w opracowaniu.

W odnalezionym badaniu [51] oceniono jakość życia osób z Brazylii w wieku powyżej 15 lat z dowolnym dziedzicznym obrzękiem naczyń naczynioruchowym w dowolnym stopniu ciężkości, z niedoborem inhibitora C1 potwierdzonym w testach laboratoryjnych. Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz kliniczny oraz SF-36. W celu otrzymania wag użyteczności wyniki SF-36 przekonwertowana za pomocą metody opisanej w [12] i otrzymano wagę użyteczności równą 0,708 (95%CI: 0,419-0,924). W badaniu nie podano informacji w jakim momencie mierzona była jakość – czy dotyczyła ona stanów bez ataku, w trakcie ataku czy pomiędzy atakami, nie wiadomo też czy pacjenci uczestniczący w badaniu doznawali ostrych, zagrażających życiu napadów, w związku z powyższym nie została ona uwzględniona w analizie.

Badanie [21] przeprowadzono w Szwecji i dotyczyło ono dzieci i dorosłych z dziedzicznym obrzękiem naczyń naczynioruchowym. Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D dla dwóch stanów: bez ataku oraz w trakcie ataku. Waga użyteczności dla stanu bez ataku wyniosła 0,825 (SD = 0,207), natomiast w trakcie ataku (bez względu na jego nasilenie) waga użyteczności wyniosła 0,512 (SD = 0,299). W przypadku ciężkich ataków (ataki wymagające leczenia lub interwencji lub uniemożliwiające normalne funkcjonowanie; przykładowo opuchnięcie gardła powodujące trudności z oddychaniem, opuchnięcie ust uniemożliwiające jedzenie) waga użyteczności wyniosła 0,339. Powyższa wartość została uwzględniona w ramach analizy wrażliwości.

Nie odnaleziono dowodów na niższą jakość życia pacjentów w okresie pomiędzy ostrymi napadami, w związku z czym przyjęto, że jakość życia w okresie pomiędzy napadami wynosi 0,9 (przeciętna jakość życia osób z populacji ogólnej) [36], [39]. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartość zidentyfikowaną w ramach badania [21] dla populacji brazylijskiej (0,825).

3.8. OCENA KOSZTÓW

W celu identyfikacji kosztów związanych z leczeniem ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczyń naczynioruchowego, u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczyń naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1, przeprowadzono badanie kosztów z wykorzystaniem badania

kwestionariuszowego. Identyfikacja technologii medycznych składających się na obecną praktykę kliniczną została również oparta na przeglądzie literatury [4].

Wszystkie dane kosztowe są aktualne na dzień 25.11.2014 r.

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent) oraz płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) przy założeniu, że produkt leczniczy Firazyr® zostanie objęty współfinansowaniem ze środków publicznych w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych.

W opracowaniu uwzględniono zasady kalkulacji cen leków zgodne z ustawą o refundacji [6].

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego oraz badań źródłowych [48], [52], [53] zidentyfikowanych w ramach przeglądu literatury zidentyfikowano następujące kategorie kosztów:

- koszt produktu leczniczego Berinert®: obecnie produkt współfinansowany jest ze środków publicznych w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (grupa limitowa 241.1, odpłatność ryczałtowa pacjenta);
- koszt produktu leczniczego Ruconest®: obecnie produkt współfinansowany jest ze środków publicznych w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (grupa limitowa 241.0, odpłatność ryczałtowa pacjenta);
- koszt produktu leczniczego Firazyr® współfinansowanego w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (osobna grupa limitowa, odpłatność ryczałtowa pacjenta); obecnie produkt leczniczy nie jest stosowany przez pacjentów w Polsce;
- koszty świadczeń ambulatoryjnych oraz szpitalnych towarzyszących podaniu wyżej wymienionych produktów leczniczych; obecnie świadczenia te finansowane są przez płatnika publicznego w ramach świadczeń gwarantowanych (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [13]; Katalog grup [14]; Informator o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia [11]).

Wymienione powyżej kategorie kosztowe należą do kategorii kosztów bezpośrednich medycznych, które to kategorie stanowią najważniejsze składowe kosztów leczenia pacjentów w analizowanym wskazaniu.

W niniejszej analizie nie ujęto kosztów bezpośrednich niemedycznych (np. kosztów transportu chorego, kosztów specjalnej diety, kosztów utrzymania infrastruktury ochrony zdrowia) z powodu braku danych na temat tej kategorii kosztów. W niniejszym opracowaniu nie uwzględniono również kosztów pośrednich w obrębie sektora świadczeń zdrowotnych (np. koszty ponoszone w zyskanych latach życia), ani poza sektorem świadczeń zdrowotnych (np. koszty utraconej produktywności

z powodu występowania napadów). Nie odnaleziono informacji o wpływie choroby na innych niż sam chory członków społeczeństwa, ani wpływie choroby na produktywność (zarówno chorego, jak i innych członków społeczeństwa). W związku z brakiem danych, pozwalających na oszacowanie kosztów pośrednich, odstąpiono od przeprowadzenia analizy z perspektywy społecznej. Należy podkreślić, że liczebność populacji docelowej szacuje się na około 250 osób w skali roku w związku z czym wydaje się, że perspektywa społeczna nie jest kluczowa w ramach analizy ekonomicznej.

3.8.1. CENA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W Analizie Problemu Decyzyjnego [3] przedstawiono szczegółowe kalkulacje dotyczące ceny produktu leczniczego Firazyr® oraz informacje o cenie produktu Berinert® i Ruconest®, a także rozważania dotyczące produktu leczniczego Firazyr®, o których mowa w art. 6. ust. 1 pkt. 9, art. 6. ust. 5. oraz ust. 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [29]. Rozważania dotyczyły utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Firazyr®.

Poniższa tabela przedstawia zbiorcze zestawienie cen produktu leczniczego Firazyr®, Berinert® oraz Ruconest® współfinansowanych w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych.

Tabela 8. Informacje odnośnie ceny oraz sposobu finansowania produktu leczniczego Firazyr®, Berinert® oraz Ruconest® [82].

Produkt leczniczy	Sposób współfinansowania	Cena	Koszt dla płatnika publicznego oraz pacjenta
Firazyr® (1 amp. a 30 mg)	Lista A1 Wykazu leków refundowanych, nowa grupa limitowa	[REDACTED]	[REDACTED]
Berinert® (1 fiol. a 500 jednostek)	Lista A1 Wykazu leków refundowanych, grupa limitowa 241.1, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku nacynioruchowym – ludzki inhibitor C1-esterazy	Cena zbytu netto: 2 090,00 zł Cena detaliczna (limit finansowania): 2 428,19 zł	Koszt dla płatnika publicznego: 2 424,99 zł Koszt dla pacjenta: 3,20 zł
Ruconest® (1 fiol. a 2100 j.)	Lista A1 Wykazu leków refundowanych, grupa limitowa 241.0, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku nacynioruchowym - konestat alfa	Cena zbytu netto: 3 500 zł Cena detaliczna (limit finansowania): 4 047,11 zł	Koszt dla płatnika publicznego: 4 043,91 zł Koszt dla pacjenta: 3,20 zł

Firma Shire Polska Sp. z o.o. proponuje porozumienie podziału ryzyka oparte na zasadzie zwrotu części nakładów finansowych płatnika publicznego ponoszonych tytułem finansowania wnioskowanej technologii w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.8.2. ZUŻYCIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH FIRAZYR®, BERINERT® ORAZ RUCONEST®

Zużycie, w realnej praktyce klinicznej, produktów leczniczych Firazyr®, Berinert® oraz Ruconest® wyznaczono w oparciu o Charakterystyki Produktów Leczniczych, opublikowane wyniki badań klinicznych oraz wyniki badania kwestionariuszowego.

Tabela 9. Zużycie w praktyce klinicznej produktów leczniczych Firazyr®, Berinert® oraz Ruconest®.

	Firazyr®	Berinert®	Ruconest®
Opakowanie*	1 amp.-strz. a 30 mg	1 fiol. a 500 j.	1 fiol. a 2100 j.
Dawkowanie**	W większości przypadków jedno wstrzyknięcie preparatu Firazyr® jest wystarczające. W przypadku niewystarczającego ustąpienia lub nawrotu objawów po 6 godzinach można wykonać drugie wstrzyknięcie. Jeżeli drugie wstrzyknięcie nie spowoduje wystarczającego ustąpienia objawów lub w przypadku zaobserwowania nawrotu objawów, po dalszych 6 godzinach można wykonać trzecie wstrzyknięcie preparatu Firazyr®	20 j. / kg m.c.	- Dorośli o masie ciała do 84 kg Jedno wstrzyknięcie dożylnie 50 j./kg masy ciała - Dorośli o masie ciała 84 kg lub większej Jedno wstrzyknięcie dożylnie 4200 j. W przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej można podać dodatkową dawkę leku (50 j./kg masy ciała do 4200 j.)
Średnia masa ciała pacjenta	Wartość średnia: 78,10 kg (na podstawie [31]-[33]) minimum: 44,00 kg, maksimum: 136,80 kg (na podstawie [31]-[33])		
Zużycie w trakcie jednego podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* badanie kwestionariuszowe oraz Charakterystyki Produktów Leczniczych [25], [26], [81]; ** patrz Aneks – Charakterystyki Produktów Leczniczych; *** zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ruconest [81] dorośli o masie ciała do 84 kg otrzymują lek w dawce 50 j./kg, natomiast w przypadku wagi równej 84 kg lub większej wskazana jest dawka 4200 j.; zgodnie z powyższym schematem dawkowania graniczną wagą przy której podawana jest jedna ampułka (2100 j.) to 42 kg (=2100 j./50

j.), powyżej tej wagi powinny być podawane 2 ampułki; na podstawie średniej masy ciała z badania [31]-[33] oraz odchylenia standardowego dla masy ciała (21,39) obliczono odsetek pacjentów o wadze od 0 do 42 kg oraz powyżej 42 kg, który wyniósł odpowiednio 4,6% oraz 95,4%; na tej podstawie obliczono średnią ważoną liczbę zużytych ampulek produktu Ruconest®.

[REDACTED]

Należy zaznaczyć, że pacjent kupując lek współfinansowany w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych otrzyma wielokrotność 1 fiołki. Niewykorzystana część leku będzie wyrzucana (nie ma możliwości ponownego użycia niewykorzystanej części leku), jednak płatnik publiczny oraz pacjent poniosą koszt pełnych fiolek. Pomimo to, w analizie uwzględniono niepełnie fiołki ponieważ obserwacja dotyczy całej populacji a nie pojedynczego pacjenta i zużycie leków jest wartością średnią dla wszystkich pacjentów.

W ramach analizy wrażliwości (dotyczy zestawienia kosztów oraz analizy minimalizacji kosztów) wprowadzano zmianę wartości następujących parametrów służących obliczeniu zużycia rozważanych produktów leczniczych:

- średnia masa ciała pacjenta: wartość minimalna oraz wartość maksymalna;

[REDACTED]

3.8.3. KOSZTY ŚWIADCZEŃ AMBULATORYJNYCH ORAZ SZPITALNYCH

Koszty świadczeń ambulatoryjnych oraz szpitalnych odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej określono w oparciu o wyniki badania kwestionariuszowego.

Zgodnie z opinią eksperta, podawanie produktu Berinert® oraz Ruconest® w analizowanym wskazaniu odbywa się w ramach wizyty ambulatoryjnej, hospitalizacji lub pacjent przyjmuje lek samodzielnie w domu (pojedyncze przypadki). W przypadku przyjmowania leku w domu u pacjenta rozliczana jest jedna wizyta ambulatoryjna w miesiącu w celu otrzymania recepty na lek (por. tabela poniżej).

Tabela 10. Świadczenia rozliczane w ramach podania analizowanych leków – na podstawie opinii eksperta klinicznego, [11], [13], [14].

Sposób podania	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia [^]	Koszt świadczenia ^{^^}
Samodzielnie w domu	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	32,17 zł
Wizyta ambulatoryjna	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	32,17 zł
	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	64,35 zł
Hospitalizacja	S33 Choroby alergiczne > 17 r.ż.,	10	520,00 zł
	S52 Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS	49	2 548,00 zł

[^] na podstawie [13], [14]; ^{^^} przyjęto średni ważony liczbą kontraktów koszt 1 pkt AOS w 2014 r. (świadczenia w zakresie alergologii; uwzględniono po 3 ośrodki z każdego województwa o największej sumarycznej kwocie zobowiązań) równy 9,19 zł oraz koszt 1 pkt w lecznictwie szpitalnym równy 52,00 zł [11].

W przypadku podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji, produkt Firazyr® będzie podawany w taki sam sposób jak aktualnie finansowane leki, jednak większość pacjentów będzie przyjmować lek w domu z uwagi na jego postać – ampułko-strzykawka, umożliwiającą samodzielną iniekcję przez pacjenta (w przeciwieństwie do produktów Ruconest® i Berinert® które powinny być podawane przez personel medyczny [26], [81]).

W poniższej tabeli przedstawiono sposób podania uwzględnionych w opracowaniu leków.

Tabela 11. Sposób oraz koszt podania uwzględnionych w opracowaniu leków – na podstawie opinii eksperta klinicznego.

Sposób podania	Typ świadczenia	Koszt	Ruconest®, Berinert®	Firazyr®
Samodzielnie w domu	W11	32,17 zł	1%	60%
Wizyta ambulatoryjna	80% W11, 20% W12	38,61 zł	59%	10%
Hospitalizacja	90% S33, 10% S52	722,80 zł	40%	30%
Koszt podania	-	-	312,22 zł	240,00 zł

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, 80% pacjentów z analizowanej populacji średnio raz w roku poddanych jest hospitalizacji w celu monitorowania wskaźników układu dopełniacza i wykonania dodatkowych badań laboratoryjnych. Częstość oraz typ hospitalizacji nie zależą od przyjmowanego leku, dlatego zidentyfikowana kategoria kosztu nie stanowi kosztu różniącego oceniane interwencje i nie została uwzględniona w niniejszej analizie.

3.9. DYSKONTOWANIE

W niniejszej analizie ekonomicznej horyzont czasowy nie przekraczał jednego roku. W związku z powyższym dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych nie zostało uwzględnione (zgodnie z §5 ust 7 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [29]).

3.10. ZBIORCZE ZESTAWIENIE PARAMETRÓW NIEPEWNYCH UWZGLĘDNIONYCH W OPACOWANIU WRAZ ZE WSKAZANIEM ZAKRESU NIEPEWNOŚCI

W ramach niniejszej analizy zakres niepewności wszystkich parametrów uwzględnionych w opracowaniu został określony na podstawie danych literaturowych - nie przyjęto arbitralnych założeń dotyczących testowanego w opracowaniu zakresu niepewności.

Na uwagę zasługuje, że ze względu na specyfikę analizy kosztów-użyteczności uwzględniającej probabilistyczne narzędzie estymacji wyników w ramach analizy wrażliwości wyników wariantu kosztów-użyteczności testowano tylko zmianę podstawowego scenariusza dotyczącego źródła informacji klinicznych wykorzystanych w modelowaniu.

3.10.1. ZESTAWIENIE KOSZTÓW

Poniższa tabela przedstawia listę danych i założeń przyjętych w ramach zestawienia kosztów.

Tabela 12. Lista danych i założeń przyjętych w ramach zestawienia kosztów.

Parametr modelu	Wartość średnia parametru	Zakres zmienności (w analizie wrażliwości)	Komentarz/odwołanie do lokalizacji gdzie opisano szczegóły założeń [źródło]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Nie modyfikowano – dla Firazyru® cena ustalana jest na podstawie zapisów Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku; cena produktu Berinert® i Ruconest® określona na podstawie aktualnego Obwieszczenia [82]	por. Tabela 8
Cena detaliczna produktu Berinert®	2 428,19 zł		
Cena detaliczna produktu Ruconest®	4 047,11 zł		
Średnia masa ciała pacjenta	78,10 kg	wartość minimalna: 44,00 kg wartość maksymalna: 136,80 kg	Średnia masa ciała z badań klinicznych [31]-[33]
Tryb podania Firazyru®	tryb ambulatoryjny: 10% hospitalizacja: 30% samodzielnie w domu: 60%	Nie modyfikowano – wartości określone na podstawie opinii jednego eksperta klinicznego	Opinia eksperta klinicznego; Tabela 10, Tabela 11
Tryb podania Ruconest®, Berinert®	tryb ambulatoryjny: 59% hospitalizacja: 40% samodzielnie w domu: 1%		
Średnia liczba zużytych fiolek produktu Berinert® w przeliczeniu na jedno	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Wartość minimalna została określona na podstawie mediany masa ciała (równej 75 kg [31], [32]). Wartość maksymalna to modalna liczby

Parametr modelu	Wartość średnia parametru	Zakres zmienności (w analizie wrażliwości)	Komentarz/odwołanie do lokalizacji gdzie opisano szczegóły założeń [źródło]
podanie			zużytych fiolek (wartość najczęściej występująca) [31], [32]
Wariant minimalny	Nie dotyczy	Wartości minimalne parametrów zmiennych	Wartości przyjęte tak aby wyznaczyć minimalny koszt łączny.
Wariant maksymalny	Nie dotyczy	Wartości maksymalne parametrów zmiennych	Wartości przyjęte tak aby wyznaczyć maksymalny koszt łączny.

3.10.2. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Poniższa tabela przedstawia listę danych i założeń przyjętych w ramach analizy minimalizacji kosztów.

Tabela 13. Lista danych i założeń przyjętych w ramach analizy minimalizacji kosztów.

Parametr modelu	Wartość średnia parametru	Zakres zmienności (w analizie wrażliwości)	Komentarz/odwołanie do lokalizacji gdzie opisano szczegóły założeń [źródło]
Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie – Berinert®	18,60%	95% CI: 8,60%; 31,36%	por. rozdział 3.6
Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie – Ruconest®	9,09%	95% CI: 2,59%; 19,06%	
█	█	Nie modyfikowano – dla Firazyr® cena ustalana jest na podstawie zapisów Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku; cena produktu Berinert® i Ruconest® określona na podstawie aktualnego Obwieszczenia [82]	por. Tabela 8
Cena detaliczna produktu Berinert®	2 428,19 zł		
Cena detaliczna produktu Ruconest®	4 047,11 zł		
Średnia masa ciała pacjenta	78,10 kg	wartość minimalna: 44,00 kg wartość maksymalna: 136,80 kg	Średnia masa ciała z badań klinicznych [31]-[33]
Średnia liczba zużytych fiolek produktu Berinert® w przeliczeniu na jedno podanie	█	█	Wartość minimalna została określona na podstawie mediany masa ciała (równej 75 kg [31], [32]). Wartość maksymalna to modalna liczby zużytych fiolek (wartość najczęściej występująca) [31], [32]
Średnie zużycie Firazyr® na jeden atak	█	█	por. rozdział 3.6
Tryb podania Firazyr®	tryb ambulatoryjny: 10% hospitalizacja: 30% samodzielnie w domu: 60%	Nie modyfikowano – wartości określone na podstawie opinii jednego eksperta klinicznego	Opinia eksperta klinicznego; Tabela 10, Tabela 11

3.10. Zbiornicze zestawienie parametrów niepewnych uwzględnionych w opracowaniu wraz ze wskazaniem zakresu niepewności



Parametr modelu	Wartość średnia parametru	Zakres zmienności (w analizie wrażliwości)	Komentarz/odwołanie do lokalizacji gdzie opisano szczegóły założeń [źródło]
Tryb podania Ruconest®, Berinert®	tryb ambulatoryjny: 59% hospitalizacja: 40% samodzielnie w domu: 1%		

3.10.3. ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

Poniższa tabela przedstawia listę danych i założeń przyjętych w ramach analizy kosztów-użyteczności.

Tabela 14. Lista danych i założeń przyjętych w ramach analizy kosztów-użyteczności.

Parametr modelu	Wartość średnia parametru	Rozkład prawdopodobieństwa, zakres niepewności dla średniej	Komentarz/odwołanie do lokalizacji gdzie opisano szczegóły założeń/[źródło]
Cena detaliczna produktu Firazyr®	██████	Nie modyfikowano – dla Firazyr® cena ustalana jest na podstawie zapisów Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku; cena produktu Berinert® i Ruconest® określona na podstawie aktualnego Obwieszczenia [82]	por. Tabela 8
Cena detaliczna produktu Berinert®	2 428,19 zł		
Cena detaliczna produktu Ruconest®	4 047,11 zł		
Średnia masa ciała pacjenta	78,10 kg	Rozkład normalny (średnia, odchylenie standardowe); średnia: 78,10 kg odchylenie standardowe: 21,39	Średnia masa ciała oraz odchylenie standardowe z badań klinicznych [31]-[33]
Średnie zużycie Firazyr® na jeden atak	██████	Rozkład Dirichlet'a [72], [78]	Por. rozdział 3.6
Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie – Berinert®	18,60%	95% CI: 8,60%; 31,36% Rozkład prawdopodobieństwa beta	por. rozdział 3.6. [22], [33]
Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie – Ruconest®	9,09%	95% CI: 2,59%; 19,06% Rozkład prawdopodobieństwa beta	por. rozdział 3.6., [80]
Tryb podania Firazyr®	tryb ambulatoryjny: 10% hospitalizacja: 30% samodzielnie w domu: 60%	Nie modyfikowano	Wartości określone na podstawie odpowiedzi jednego eksperta klinicznego.

Parametr modelu	Wartość średnia parametru	Rozkład prawdopodobieństwa, zakres niepewności dla średniej	Komentarz/odwołanie do lokalizacji gdzie opisano szczegóły założeń/[źródło]
Tryb podania Ruconest [®] , Berinert [®]	tryb ambulatoryjny: 59% hospitalizacja: 40% samodzielnie w domu: 1%		
Śmiertelność w grupie placebo	30%	Rozkład beta o parametrach a=0,7; b=0,3	Przyjęto śmiertelność pacjentów z ostrym napadem HAE okolic krtani [61][62]; przyjęto rozkład beta [70]
Odsetek ostrych napadów, które zagrażają życiu	5%	Rozkład beta o parametrach a=0,95; b=0,05 [70]	Wartość przyjęta na podstawie wyników badania kwestionariuszowego; przyjęto rozkład beta [70]
Odsetki pacjentów z populacji docelowej w podziale na grupy ryzyka wystąpienia ostrego napadu	wysokie ryzyko: 40,7% umiarkowane ryzyko: 49,7% niskie ryzyko: 5% brak napadów: 4,6%	Rozkład Dirichlet'a [72], [78] o parametrach 69; 84; 9; 8	Wartości 69; 84; 9; 8 odpowiadają liczbie chorych znajdujących się w danej grupie ryzyka (łączna liczba chorych wynosi 170 [5] (przy odsetkach 40,7%, 49,7%, 5% i 4,6% - por. Tabela 7)
Liczba ostrych napadów w roku w przeliczeniu na pacjenta według grup ryzyka wystąpienia ostrego napadu	wysokie ryzyko: 13 umiarkowane ryzyko: 8,5 niskie ryzyko: 3 brak napadów: 0	W każdej z grup przyjęto rozkład jednostajny na przedziale, odpowiednio (od minimum do maksimum): wysokie ryzyko: od 12 do 14 umiarkowane ryzyko: od 6 do 11 niskie ryzyko: od 1 do 5	Wartość przyjęta na podstawie wyników badania kwestionariuszowego; por. Tabela 7
Jakość życia pacjenta w okresie pomiędzy napadami	0,9	Rozkład beta o parametrach a=0,9; b=0,1 [70]	Wartość przyjęta na poziomie jakości życia pacjentów z populacji ogólnej (w ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono danych dotyczących jakości życia opisanych na przedziale 0-1; por. rozdział 10.4.
Jakość życia pacjenta w momencie maksymalnej intensywności napadu	0,315	Rozkład beta o parametrach a=0,685; b=0,315 [70]	Wartość obliczona na podstawie średniej początkowej intensywności napadu w badaniach klinicznych; por. rozdział 3.7.
Czas do pierwszych symptomów zmniejszenia intensywności napadu – Firazyf [®]	2,50 h	Rozkład trójkątny (1. kwartyl, wartość średnia, 3. kwartyl) Rozstęp kwartylny: 1,10 h; 6,00 h	Czas do klinicznie istotnej poprawy objawów napadu zdefiniowano w badaniu jako zmniejszenie wyniku według skali VAS o od 20-30 mm (w porównaniu do

Parametr modelu	Wartość średnia parametru	Rozkład prawdopodobieństwa, zakres niepewności dla średniej	Komentarz/odwołanie do lokalizacji gdzie opisano szczegóły założeń/ [źródło]
Czas do pierwszych symptomów zmniejszenia intensywności napadu – placebo (vs Firazyr®)	4,60 h	Rozkład trójkątny (1. kwartyl, wartość podstawowa, 3. kwartyl) Rozstęp kwartylny: 1,80 h; 10,20 h	wartości wyjściowych). Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów zdefiniowany został w badaniu, jako czas jaki minął od podania do obniżenia wyniku w skali VAS do poziomu 0-10 mm [31]; por. rozdział 3.6.2.
Czas do pierwszych symptomów zmniejszenia intensywności napadu – Berinert®	0,50 h	Rozkład trójkątny (1. kwartyl, wartość podstawowa, 3. kwartyl) Rozstęp kwartylny: 0,10 h; 3,16 h	Ocena punktów końcowych dokonywana była przez pacjenta, odpowiadającego na pytania badacza. Nie podano informacji o wykorzystywaniu skali VAS [33]; por. rozdział 3.6.2.
Czas do pierwszych symptomów zmniejszenia intensywności napadu – placebo (vs Berinert®)	1,50 h	Rozkład trójkątny (1. kwartyl, wartość podstawowa, 3. kwartyl) Rozstęp kwartylny: 0,21 h; 2,16 h	
Czas do pierwszych symptomów zmniejszenia intensywności napadu – Ruconest®	1,25 h	Rozkład trójkątny (1. kwartyl, wartość średnia, 3. kwartyl) Rozstęp kwartylny: 1,00 h; 1,75 h	Czas do początku zmniejszania symptomów napadu zdefiniowano w badaniu jako zmniejszenie wyniku według skali VAS o co najmniej 20 mm w stosunku do wartości początkowej. Czas do minimalnych symptomów napadu zdefiniowano w badaniu jako osiągnięcie wyniku według skali VAS poniżej 20 mm [80]; por. rozdział 3.6.2.
Czas do pierwszych symptomów zmniejszenia intensywności napadu – placebo (vs Ruconest®)	5,05 h	Rozkład trójkątny (1. kwartyl, wartość średnia, 3. kwartyl) Rozstęp kwartylny: 1,35 h; 12,00 h	
Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu – Firazyr®	8,50 h	Rozkład trójkątny (1. kwartyl, wartość podstawowa, 3. kwartyl) Rozstęp kwartylny: 2,50 h; 31,50 h	Czas do klinicznie istotnej poprawy objawów napadu zdefiniowano w badaniu jako zmniejszenie wyniku według skali VAS o od 20-30 mm (w porównaniu do wartości wyjściowych). Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów zdefiniowany został w badaniu, jako czas jaki minął od podania do obniżenia wyniku w skali VAS do poziomu 0-10 mm [31]; por. rozdział 3.6.2.
Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu – placebo (vs Firazyr®)	19,40 h	Rozkład trójkątny (1. kwartyl, wartość podstawowa, 3. kwartyl) Rozstęp kwartylny: 10,20 h; 55,70 h	
Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu – Berinert®	4,92 h	Rozkład trójkątny (1. kwartyl, wartość podstawowa, 3. kwartyl) Rozstęp kwartylny: 1,05 h; 10,16 h	Ocena punktów końcowych dokonywana była przez pacjenta, odpowiadającego na pytania badacza. Nie podano informacji o wykorzystywaniu skali VAS [33]; por. rozdział 3.6.2.
Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu – placebo (vs Berinert®)	7,79 h	Rozkład trójkątny (1. kwartyl, wartość podstawowa, 3. kwartyl) Rozstęp kwartylny: 7,49 h; 15,23 h	

Parametr modelu	Wartość średnia parametru	Rozkład prawdopodobieństwa, zakres niepewności dla średniej	Komentarz/odwołanie do lokalizacji gdzie opisano szczegóły założeń/[źródło]
Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu – Ruconest®	4,00 h	Rozkład trójkątny (1. kwartyl, wartość średnia, 3. kwartyl) Rozstęp kwartylny: 2,95 h; 4,50 h	Czas do początku zmniejszania symptomów napadu zdefiniowano w badaniu jako zmniejszenie wyniku według skali VAS o co najmniej 20 mm w stosunku do wartości początkowej. Czas do minimalnych symptomów napadu zdefiniowano w badaniu jako osiągnięcie wyniku według skali VAS poniżej 20 mm [80]; por. rozdział 3.6.2
Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu – placebo (vs Ruconest®)	6,03 h	Rozkład trójkątny (1. kwartyl, wartość średnia, 3. kwartyl) Rozstęp kwartylny: 4,00 h; 14,34 h	
Próg opłacalności (WTP, <i>willingness to pay</i>)	119 577 zł	Nie wprowadzono zmienności	Wartość równa trzykrotności wielkości PKB <i>per capita</i> [6], [30], [37]

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI – WYNIKI PODSTAWOWE

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń w ramach zestawienia kosztów z oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS). Wartości reprezentują koszt jednego podania leków w ostrym, zagrażającym życiu, napadzie obrzęku naczyńioruchowego u chorego na dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.

Tabela 15. Wyniki zestawienia kosztów (jedynie pierwsze podanie); perspektywa płatnika za świadczenia medyczne oraz płatnika publicznego.

	Parametr	Firazyr® – z RSS	Firazyr® – brak RSS	Beriner®	Ruconest®
Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne	Łączny koszt leczenia w przeliczeniu na jeden ostry napad u pacjenta z HAE	██████████	██████████	██████████	██████████
	Koszt technologii lekowej zastosowanej w leczeniu jednego ostrego napadu u pacjenta z HAE	██████████	██████████	██████████	██████████
	Koszt podania preparatu zastosowanego w leczeniu jednego ostrego napadu u pacjenta z HAE	██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa płatnika publicznego	Łączny koszt leczenia w przeliczeniu na jeden ostry napad u pacjenta z HAE	██████████	██████████	██████████	██████████
	Koszt technologii lekowej zastosowanej w leczeniu jednego ostrego napadu u pacjenta z HAE	██████████	██████████	██████████	██████████
	Koszt podania preparatu zastosowanego w leczeniu jednego ostrego napadu u pacjenta z HAE	██████████	██████████	██████████	██████████
		██████████	██████████	██████████	██████████
		██████████	██████████	██████████	██████████
	Zużycie technologii lekowych w trakcie leczenia jednego ostrego napadu	██████████	██████████	██████████	██████████

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

Redacted content consisting of three groups of horizontal bars, each group starting with a yellow square marker.

4.2. ZESTAWIENIE KOSZTÓW – ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Poniższe tabele przedstawiają wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w ramach zestawienia kosztów (jedynie pierwsze podanie leków). Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono z oraz bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS) dla produktu Firazyr®.

Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w ramach zestawienia kosztów stosowania produktu leczniczego Firazyr® (jedynie pierwsze podanie); perspektywa płatnika za świadczenia medyczne oraz płatnika publicznego – z oraz bez uwzględnienia RSS.

Parametr	Perspektywa	Zakres zmienności wartości parametru		Łączny koszt leczenia jednego napadu		Zmiana względna (w stosunku do analizy podstawowej)	
		Wartość min.	Wartość maks.	Wartość min.	Wartość maks.	Wartość min.	Wartość maks.
[Redacted]							
Koszt podania w grupie Firazyr	Płatnik za świadczenia medyczne	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
Koszt podania w grupie Firazyr	Płatnik za świadczenia medyczne	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Płatnik publiczny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.3. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW – WYNIKI PODSTAWOWE

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki obliczeń dla analizy minimalizacji kosztów uwzględniające skuteczność bez adiuściej względem efektu placebo. Wyniki przedstawiono z oraz bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS) dla produktu Firazyr®.

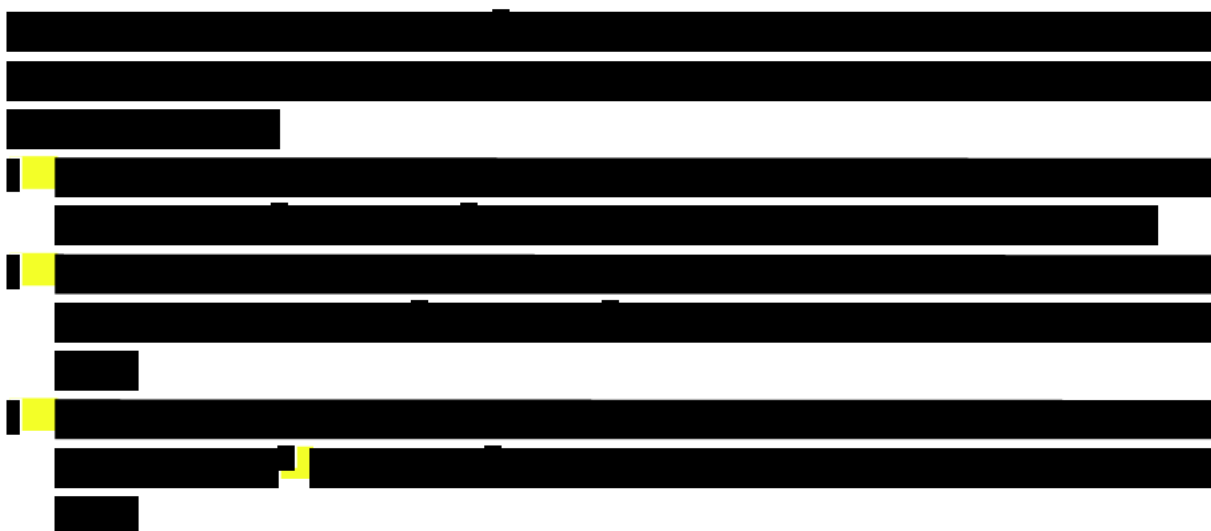
Założenia tworzące analizę minimalizacji kosztów przedstawiono w rozdziale 3.10.

Tabela 19. Wyniki analizy minimalizacji kosztów; perspektywa płatnika za świadczenia medyczne oraz płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS.

	Parametr	Firazyr®	Beriner®	Ruconest®	Zmiana inkrementalna: Firazyr® vs Beriner®	Zmiana inkrementalna: Firazyr® vs Ruconest®
Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne	Łączny koszt leczenia w przeliczeniu na jeden ostry napad u pacjenta z HAE	████████	████████	████████	████████	████████
	Koszt technologii lekowej zastosowanej w leczeniu jednego ostrego napadu u pacjenta z HAE	████████	████████	████████	████████	████████
	Koszt podania preparatu zastosowanego w leczeniu jednego ostrego napadu u pacjenta z HAE	████████	████████	████████	████████	████████
Perspektywa płatnika publicznego	Łączny koszt leczenia w przeliczeniu na jeden ostry napad u pacjenta z HAE	████████	████████	████████	████████	████████
	Koszt technologii lekowej zastosowanej w leczeniu jednego ostrego napadu u pacjenta z HAE	████████	████████	████████	████████	████████
	Koszt podania preparatu zastosowanego w leczeniu jednego ostrego napadu u pacjenta z HAE	████████	████████	████████	████████	████████
			████████		████████	████████
			████████	████████	████████	████████
Zużycie technologii lekowych w trakcie leczenia jednego ostrego napadu		████████	████████	████████		

Tabela 20. Wyniki analizy minimalizacji kosztów; perspektywa płatnika za świadczenia medyczne oraz płatnika publicznego – bez RSS.

	Parametr	Firazyr®	Berinert®	Ruconest®	Zmiana inkrementalna: Firazyr® vs Berinert®	Zmiana inkrementalna : Firazyr® vs Ruconest®
Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne	Łączny koszt leczenia w przeliczeniu na jeden ostry napad u pacjenta z HAE	████████	████████	████████	████████	████████
	Koszt technologii lekowej zastosowanej w leczeniu jednego ostrego napadu u pacjenta z HAE	████████	████████	████████	████████	████████
	Koszt podania preparatu zastosowanego w leczeniu jednego ostrego napadu u pacjenta z HAE	████████	████████	████████	████████	████████
Perspektywa płatnika publicznego	Łączny koszt leczenia w przeliczeniu na jeden ostry napad u pacjenta z HAE	████████	████████	████████	████████	████████
	Koszt technologii lekowej zastosowanej w leczeniu jednego ostrego napadu u pacjenta z HAE	████████	████████	████████	████████	████████
	Koszt podania preparatu zastosowanego w leczeniu jednego ostrego napadu u pacjenta z HAE	████████	████████	████████	████████	████████
Zużycie technologii lekowych w trakcie leczenia jednego ostrego napadu		████████	████████	████████		





4.4. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW – ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Poniższe tabele przedstawiają wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w ramach analizy minimalizacji kosztów. Założenia tworzące niniejszą analizę wrażliwości przedstawiono w rozdziale 3.10. Wyniki przedstawiono z oraz bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS) dla produktu Firazyr®.

Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w ramach analizy minimalizacji kosztów – porównanie Firazyr® vs Berinert®; perspektywa płatnika za świadczenia medyczne oraz płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS.

Perspektywa	Parametr modyfikowany w analizie wrażliwości	Zakres zmienności wartości parametru		Zmiana inkrementalna Firazyr® vs Berinert®		Progowa cena zbytu netto dla porównania Firazyr® vs Berinert®	
		Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Płatnika za świadczenia medyczne	Masa ciała pacjenta	44,00 kg	136,80 kg	■	■	■	■
	Koszt podania w grupie Firazyr	■	■	■	■	■	■
	Zużycie produktu Firazyr w trakcie jednego napadu	■	■	■	■	■	■
	Odsetek napadów nieskutecznie leczonych z zastosowaniem produktu Berinert	8,60%	31,36%	■	■	■	■
	Warianty skrajne (granice zakresów niepewności)	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	■	■	■	■
Płatnika publicznego	Masa ciała pacjenta	44,00 kg	136,80 kg	■	■	■	■
	Koszt podania w grupie Firazyr	■	■	■	■	■	■
	Zużycie produktu Firazyr w trakcie jednego napadu	■	■	■	■	■	■
	Odsetek napadów nieskutecznie leczonych z zastosowaniem produktu Berinert	8,60%	31,36%	■	■	■	■
	Warianty skrajne (granice zakresów niepewności)	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	■	■	■	■

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w ramach analizy minimalizacji kosztów – porównanie Firazyr® vs Berinert®; perspektywa płatnika/płatnika publicznego – bez RSS.

Perspektywa	Parametr modyfikowany w analizie wrażliwości	Zakres zmienności wartości parametru		Zmiana inkrementalna Firazyr® vs Berinert®		Progowa cena zbytu netto dla porównania Firazyr® vs Berinert®	
		Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Płatnika za świadczenia medyczne	Masa ciała pacjenta	44,00 kg	136,80 kg	■	■	■	■
	Koszt podania w grupie Firazyr	■	■	■	■	■	■
	Zużycie produktu Firazyr w trakcie jednego napadu	1,00	3,00	■	■	■	■
	Odsetek napadów nieskutecznie leczonych z zastosowaniem produktu Berinert	8,60%	31,36%	■	■	■	■
	Warianty skrajne (granice zakresów niepewności)	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	■	■	■	■
Płatnika publicznego	Masa ciała pacjenta	44,00 kg	136,80 kg	■	■	■	■
	Koszt podania w grupie Firazyr	■	■	■	■	■	■
	Zużycie produktu Firazyr w trakcie jednego napadu	■	■	■	■	■	■
	Odsetek napadów nieskutecznie leczonych z zastosowaniem produktu Berinert	8,60%	31,36%	■	■	■	■
	Warianty skrajne (granice zakresów niepewności)	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	■	■	■	■

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w ramach analizy minimalizacji kosztów – porównanie Firazyr® vs Ruconest®; perspektywa płatnika/płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS.

Perspektywa	Parametr modyfikowany w analizie wrażliwości	Zakres zmienności wartości parametru		Zmiana inkrementalna Firazyr® vs Ruconest®		Progowa cena zbytu netto dla porównania Firazyr® vs Ruconest®	
		Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Iad cz eni	Masa ciała pacjenta	44,00 kg	136,80 kg	■	■	■	■
	Koszt podania w grupie Firazyr	■	■	■	■	■	■

Perspektywa	Parametr modyfikowany w analizie wrażliwości	Zakres zmienności wartości parametru		Zmiana inkrementalna Firazyr® vs Ruconest®		Progowa cena zbytu netto dla porównania Firazyr® vs Ruconest®	
		Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
	Zużycie produktu Firazyr w trakcie jednego napadu	1,00	3,00	■	■	■	■
	Odsetek napadów nieskutecznie leczonych z zastosowaniem produktu Ruconest	2,59%	19,06%	■	■	■	■
	Warianty skrajne (granice zakresów niepewności)	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	■	■	■	■
Płatnika publicznego	Masa ciała pacjenta	44,00 kg	136,80 kg	■	■	■	■
	Koszt podania w grupie Firazyr	■	■	■	■	■	■
	Zużycie produktu Firazyr w trakcie jednego napadu	■	■	■	■	■	■
	Odsetek napadów nieskutecznie leczonych z zastosowaniem produktu Ruconest	2,59%	19,06%	■	■	■	■
	Warianty skrajne (granice zakresów niepewności)	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	■	■	■	■

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w ramach analizy minimalizacji kosztów – porównanie Firazyr® vs Ruconest®; perspektywa płatnika/płatnika publicznego – bez RSS.

Perspektywa	Parametr modyfikowany w analizie wrażliwości	Zakres zmienności wartości parametru		Zmiana inkrementalna Firazyr® vs Ruconest®		Progowa cena zbytu netto dla porównania Firazyr® vs Ruconest®	
		Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Świadczenia	Masa ciała pacjenta	44,00 kg	136,80 kg	■	■	■	■
	Koszt podania w grupie Firazyr	■	■	■	■	■	■
	Zużycie produktu Firazyr w trakcie jednego napadu	1,00	3,00	■	■	■	■

Perspektywa	Parametr modyfikowany w analizie wrażliwości	Zakres zmienności wartości parametru		Zmiana inkrementalna Firazyr® vs Ruconest®		Progowa cena zbytu netto dla porównania Firazyr® vs Ruconest®	
		Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
	Odsetek napadów nieskutecznie leczonych z zastosowaniem produktu Ruconest	2,59%	19,06%	■	■	■	■
	Warianty skrajne (granice zakresów niepewności)	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	■	■	■	■
Płatnika publicznego	Masa ciała pacjenta	44,00 kg	136,80 kg	■	■	■	■
	Koszt podania w grupie Firazyr	■	■	■	■	■	■
	Zużycie produktu Firazyr w trakcie jednego napadu	■	■	■	■	■	■
	Odsetek napadów nieskutecznie leczonych z zastosowaniem produktu Ruconest	2,59%	19,06%	■	■	■	■
	Warianty skrajne (granice zakresów niepewności)	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	■	■	■	■

[Redacted content]

4.5. WYNIKI ANALIZY KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI – WYNIKI PODSTAWOWE

Poniższe tabele przedstawiają wyniki symulacji przeprowadzonych w ramach analiz kosztów-użyteczności. Założenia tworzące analizę kosztów-użyteczności przedstawiono w rozdziale 3.11.2. Wyniki przedstawiono z oraz bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka dla produktu Firazyr®. Szczegółowe wyniki symulacji zdarzeń dyskretnych przedstawiono w arkuszu "Wyniki CUA" modelu dołączonego do opracowania.

Tabela 25. Wyniki analiz kosztów-użyteczności – analiza podstawowa; perspektywa płatnika za świadczenia medyczne oraz płatnika publicznego.

Perspektywa	Parametr	Firazyr® – z RSS	Firazyr® – bez RSS	Beriner®	Ruconest®
	Liczba zyskanych lat w pełnym zdrowiu (QALYG) przy porównaniu z placebo (mediana)*				
Płatnika za świadczenia medyczne	Inkrementalne koszty całkowite przy porównaniu z placebo (mediana)**				
	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR przy porównaniu z placebo (mediana)				
	Odsetek symulacji, w których technologia lekowa jest opłacalna przy porównaniu z placebo				
	Inkrementalny współczynnik korzyści monetarnej netto (INMB) przy porównaniu z				



Powyższe dane wskazują, że Firazyr® jest opłacalną opcją terapeutyczną w porównaniu do braku leczenia aktywnego (placebo) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1 – mediana wartości każdego z inkrementalnych współczynników kosztów-żyteczności jest niższa od przyjętego progu opłacalności, tj. 119 577 zł/QALY.

Powyższe wyniki osiągnięto z powodu krótkiego horyzontu czasowego (horyzont jednego roku).



[Redacted text block]

Dodatnia wartość inkrementalnego współczynników korzyści monetarnej netto (INMB) sugeruje kosztową-użyteczność ocenianej interwencji, a wartość ujemna brak kosztowej-użyteczności.

Dodatkowo, w ramach analiz kosztów-użyteczności przeprowadzono analizę wartości uzyskanych informacji, w której określono oczekiwaną wartość informacji doskonałej parametru INMB (EVPI) w sytuacji stosowania preparatu Firazyr® jako optymalnej strategii leczenia ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego oraz w sytuacji stosowania preparatu Berinert® lub Ruconest® jako optymalnej strategii leczenia pacjentów w analizowanym wskazaniu. Oszacowanie wartości współczynników EVPI pozwoliło ocenić koszty płatnika oraz płatnika publicznego, jakie powinien ponieść aby wyeliminować niepewność związaną z błędną decyzją odnośnie wyboru optymalnej strategii postępowania.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

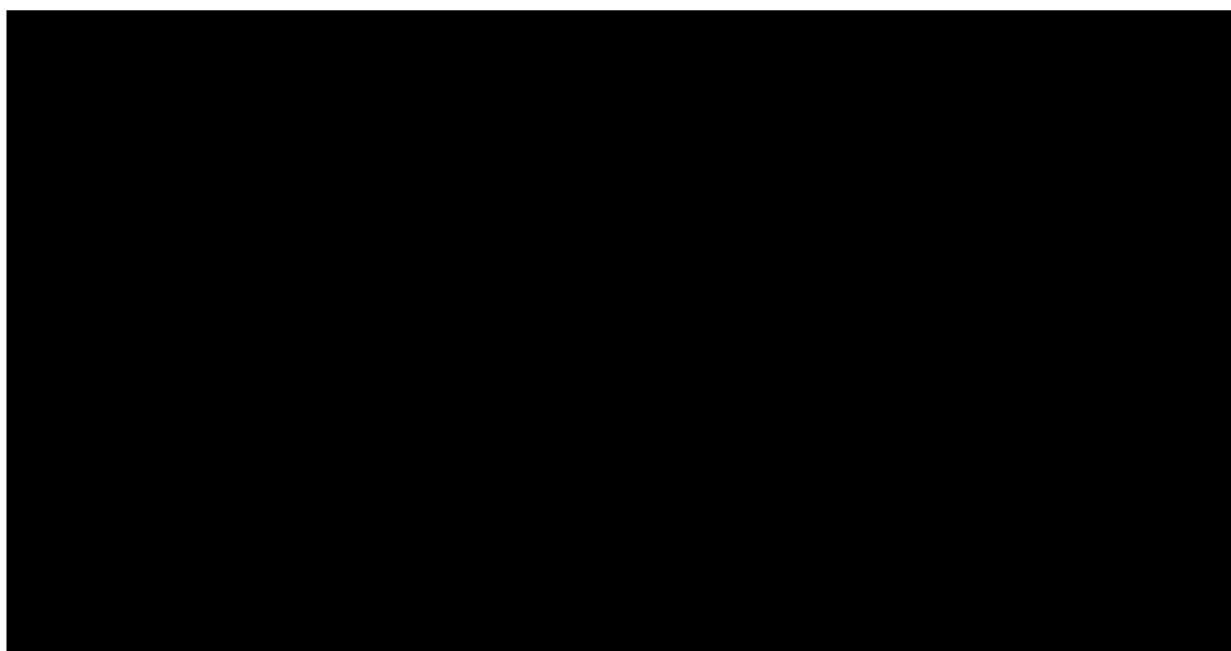
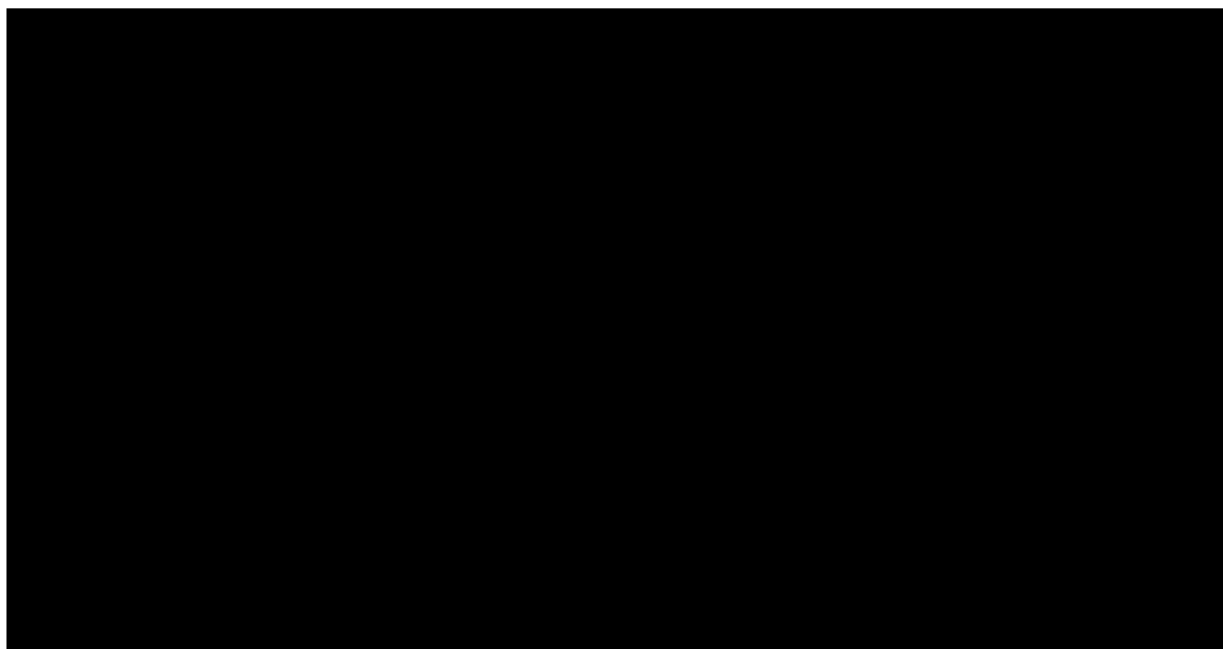
[Redacted text block]

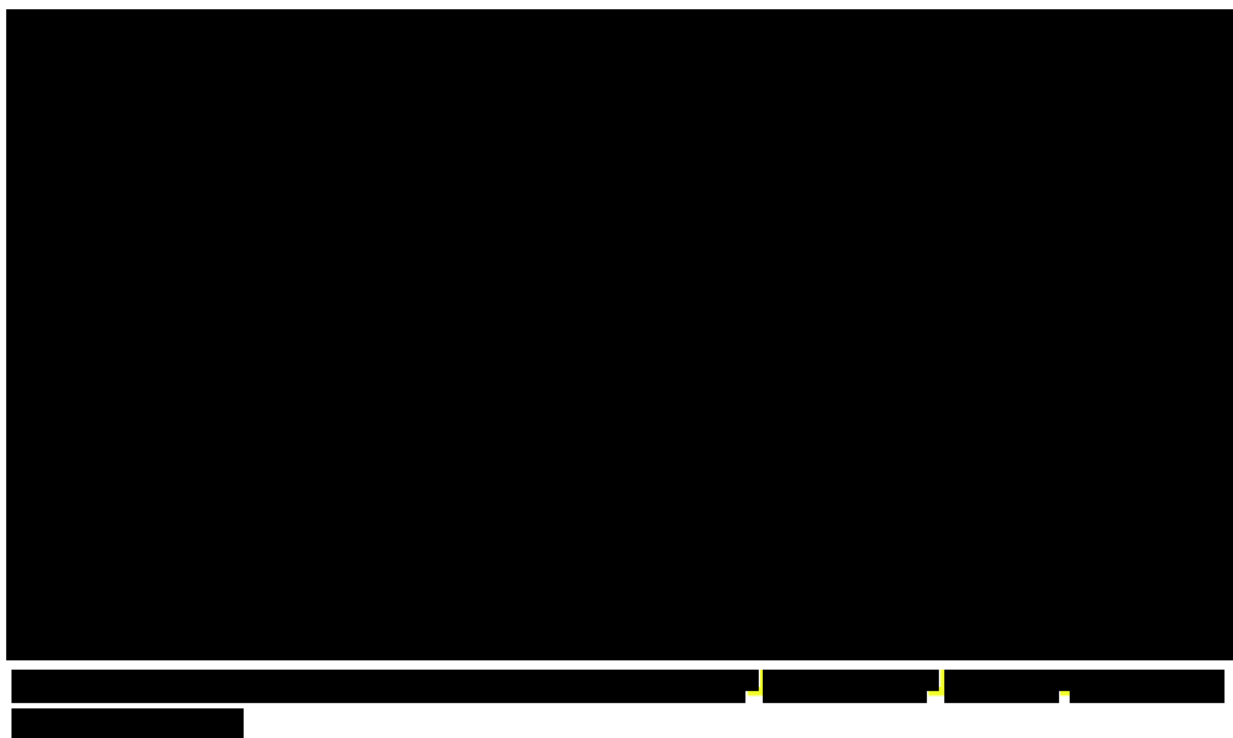
Wykazano, że strategia zastosowania produktu leczniczego Firazyr® współfinansowanego w ramach nowej, osobnej grupy limitowej listy A1 Wykazu leków refundowanych w miejsce placebo jest kosztowo-użyteczne przy zakładanym progu opłacalności równym 119 577 zł/QALYG.

W przypadku uwzględnienia RSS, inkrementalny współczynnik kosztowej użyteczności (ICUR) dla produktu Firazyr® okazał się niższy zarówno w odniesieniu do produktu Berinert® jak i Ruconest® i tym samym oceniana interwencja jest najbardziej optymalną strategią pod względem kosztowej użyteczności.

[Redacted text block]

[Large redacted text block]





4.6. ESTYMACJE PROGOWEJ CENY ZBYTU NETTO PRODUKTU LECZNICZEGO FIRAZYR®

W poniższych tabelach przedstawiono progowe ceny zbytu netto produktu leczniczego Firazyr® określone w ramach analizy podstawowej (średnie wartości przedstawione poniżej) oraz przy uwzględnieniu scenariuszy skrajnych wartości parametrów niepewnych testowanych w ramach analizy wrażliwości.

Wyniki progowej analizy wrażliwości przedstawione zostały dla każdej analizy podstawowej (zestawienie kosztów, analiza minimalizacji kosztów, analiza kosztów-użyteczności) niniejszego opracowania, w wariacie uwzględniającym oraz nieuwzględniającym RSS. Należy podkreślić, że oszacowane ceny zbytu netto produktu Firazyr® dla poszczególnych porównań są cenami maksymalnymi. Zakres niepewności cen zbytu netto produktu Firazyr® został określony w ramach analizy wrażliwości (założenia wrażliwości przedstawiono w rozdziale 3.10.).

Tabela 26. Wyniki progowej analiz wrażliwości ceny zbytu netto produktu leczniczego Firazyr®; perspektywa płatnika za świadczenia medyczne oraz płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS.

Zestawienie kosztów	<i>brak oceny skuteczności - pominięcie kolejnych podań leków</i>					
Komparator:	Berinert			Ruconest		
Perspektywa ekonomiczna	Cena progowa	Dolna granica ustalona w ramach analizy	Górna granica ustalona w ramach analizy	Cena progowa	Dolna granica ustalona w ramach analizy	Górna granica ustalona w ramach analizy

		wrażliwości	wrażliwości		wrażliwości	wrażliwości
płatnik publiczny	████████	████████	████████	████████	████████	████████
płatnik za świadczenia medyczne	████████	████████	████████	████████	████████	████████
kryterium dla ceny progowej:	dla ww. cen koszt stosowania Firazyri niższy lub równy kosztom stosowania komparatora					
Analiza minimalizacji kosztów (CMA)	<i>nałwne porównanie pośrednie efektywności (z uwzględnieniem kolejnych podań leku)</i>					
Komparator:	Berinert			Ruconest		
Perspektywa ekonomiczna	Cena progowa	Dolna granica ustalona w ramach analizy wrażliwości	Górna granica ustalona w ramach analizy wrażliwości	Cena progowa	Dolna granica ustalona w ramach analizy wrażliwości	Górna granica ustalona w ramach analizy wrażliwości
płatnik publiczny	████████	████████	████████	████████	████████	████████
płatnik za świadczenia medyczne	████████	████████	████████	████████	████████	████████
kryterium dla ceny progowej:	dla ww. cen koszt stosowania Firazyri niższy lub równy kosztom stosowania komparatora					
Analizy kosztów-użyteczności (CUA)						
Komparator:	Berinert			Ruconest		
Perspektywa ekonomiczna	Cena progowa	Dolna wartość IQR dla ceny progowej	Górna wartość IQR dla ceny progowej	Cena progowa	Dolna wartość IQR dla ceny progowej	Górna wartość IQR dla ceny progowej
płatnik publiczny	████████	████████	████████	████████	████████	████████
płatnik za świadczenia medyczne	████████	████████	████████	████████	████████	████████
kryterium dla ceny progowej:	<i>dla ww. cen iloraz kosztów-użyteczności stosowania Firazyri jest mniejszy lub równy ilorazowi kosztów-użyteczności określonego dla komparatora (§5. Ust. 6. pkt 3 [29])</i>					
Komparator:	Placebo					
Perspektywa ekonomiczna	Cena progowa	Dolna wartość IQR dla ceny progowej		Górna wartość IQR dla ceny progowej		
płatnik publiczny	████████	████████		████████		
płatnik za świadczenia medyczne	████████	████████		████████		
kryterium dla ceny progowej:	<i>dla ww. cen koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza progu wynoszącego 119 577 zł (§5. Ust. 4 [29])</i>					

* w przypadku zestawienia kosztów oraz analizy minimalizacji kosztów przedstawiono maksymalny zakres progowej ceny ustalony w ramach analizy wrażliwości; w przypadku analizy kosztów-użyteczności przedstawiono rozstęp kwartylny, IQR dla ceny progowej.

Tabela 27. Wyniki progowej analiz wrażliwości ceny urzędowej zbytu (cena zbytu brutto) produktu leczniczego Firazyr®; perspektywa płatnika za świadczenia medyczne oraz płatnika publicznego – bez uwzględnienia RSS.

Zestawienie kosztów	<i>brak oceny skuteczności - pominięcie kolejnych podań leków</i>					
Komparator:	Berinert			Ruconest		
Perspektywa ekonomiczna	Cena progowa	Dolna granica ustalona w ramach analizy wrażliwości	Górna granica ustalona w ramach analizy wrażliwości	Cena progowa	Dolna granica ustalona w ramach analizy wrażliwości	Górna granica ustalona w ramach analizy wrażliwości
płatnik publiczny	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
płatnik za świadczenia medyczne	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<i>kryterium dla ceny progowej:</i>	dla ww. cen koszt stosowania Firazyr niższy lub równy kosztom stosowania komparatora					
Analiza minimalizacji kosztów (CMA)	<i>nałwne porównanie pośrednie efektywności (z uwzględnieniem kolejnych podań leku)</i>					
Komparator:	Berinert			Ruconest		
Perspektywa ekonomiczna	Cena progowa	Dolna granica ustalona w ramach analizy wrażliwości	Górna granica ustalona w ramach analizy wrażliwości	Cena progowa	Dolna granica ustalona w ramach analizy wrażliwości	Górna granica ustalona w ramach analizy wrażliwości
płatnik publiczny	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
płatnik za świadczenia medyczne	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<i>kryterium dla ceny progowej:</i>	dla ww. cen koszt stosowania Firazyr niższy lub równy kosztom stosowania komparatora					
Analizy kosztów-użyteczności (CUA)						
Komparator:	Berinert			Ruconest		
Perspektywa ekonomiczna	Cena progowa	Dolna wartość IQR dla ceny progowej	Górna wartość IQR dla ceny progowej	Cena progowa	Dolna wartość IQR dla ceny progowej	Górna wartość IQR dla ceny progowej
płatnik publiczny	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
płatnik za świadczenia medyczne	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<i>kryterium dla ceny progowej:</i>	dla ww. cen oraz kosztów-użyteczności stosowania Firazyr jest mniejszy lub równy ilorazowi kosztów-użyteczności określonego dla komparatora (§5. Ust. 6. pkt 3 [29])					
Komparator:	Placebo					
Perspektywa ekonomiczna	Cena progowa	Dolna wartość IQR dla ceny progowej		Górna wartość IQR dla ceny progowej		
płatnik publiczny	██████████	██████████		██████████		
płatnik za świadczenia medyczne	██████████	██████████		██████████		

**kryterium dla
ceny progowej:**

dla ww. cen koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza progu wynoszącego 119 577 zł (§5. Ust. 4 [29])

* w przypadku zestawienia kosztów oraz analizy minimalizacji kosztów przedstawiono maksymalny zakres progowej ceny ustalony w ramach analizy wrażliwości; w przypadku analizy kosztów-użyteczności przedstawiono rozstęp kwartylny, IQR dla ceny progowej.

4.7. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem niniejszej analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej następujących strategii leczenia ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1:

- stosowanie produktu leczniczego Firazyr® współfinansowanego w ramach nowej, osobnej grupy limitowej listy A1 Wykazu leków refundowanych,
- stosowanie produktu leczniczego Berinert® współfinansowanego w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych,
- stosowanie produktu leczniczego Ruconest® współfinansowanego w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych.

W ramach analizy efektywności klinicznej [4] stwierdzono heterogeniczność badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania analizowanych produktów leczniczych, co uniemożliwiło porównanie efektywności klinicznej analizowanych technologii lekowych. W związku z powyższym, w ramach analizy ekonomicznej, zdecydowano o wykorzystaniu różnych technik analitycznych (opierających się na różnych założeniach odnośnie skuteczności porównywanych technologii), pozwalających w optymalnie szerokim, przy zachowaniu wiarygodności wniosków, zakresie ocenić porównywane technologie lekowe pod kątem ekonomicznym. W niniejszej analizie przeprowadzono następujące formy analiz:

- zestawienie kosztów, przedstawiające koszty leczenia pacjentów w rozważanym wskazaniu przy uwzględnieniu jedynie pierwszego podania;
- analiza minimalizacji kosztów, przyjmując, wobec braku możliwości porównania bezpośredniego lub pośredniego wyników badań klinicznych, skuteczność na poziomie opisanym w wynikach badań klinicznych (uwzględniając skuteczność bez adiustacji względem efektu placebo);
- analiza kosztów-użyteczności, ujmująca koszty oraz jakość życia wynikające z zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych.

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono z i bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka typu *payback* dla produktu Firazyr®.

Wyniki analiz składających się na ocenę zasadności ekonomicznej stosowania produktu Firazyr® współfinansowanego w ramach nowej, osobnej grupy limitowej listy A1 Wykazu leków refundowanych, bez uwzględnienia porozumienia podziału ryzyka sugerują, że:

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

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność przedstawionych powyżej wniosków.

⁴ jedynie w przypadku porównania Firazyr® i Ruconest® otrzymano niewielkie dodatkowe koszty wynoszące 1,63 zł z perspektywy płatnika publicznego

5. WALIDACJA

5.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Skonstruowany na potrzeby analizy model poddano walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu. Model systematycznie testowano, wprowadzając zerowe i skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji. Testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych – nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji. Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 analityków.

5.2. WALIDACJA KONWERGENCJI

Mając na uwadze ograniczenia analizy, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analiz ekonomicznych dla problemu decyzyjnego analogicznego, jak w niniejszej analizie. Uwzględniono bazę danych *Medline* (Pubmed), *Cochrane*, *EMBASE* oraz wykorzystano również przeglądarkę Google (szczegóły zamieszczono w Aneksie, patrz rozdział 10.4.).

Do analizy konwergencji włączono tylko te badania, które dotyczyły oceny opłacalności stosowania ikatybantu w analizowanym wskazaniu (analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub analizy minimalizacji kosztów).

Odnaleziono 6 analiz ekonomicznych dla ikatybantu, których wyniki opisano poniżej.

Tabela 28. Podsumowanie wyników analizy konwergencji.

Badanie	Podstawowe zagadnienia dotyczące metodologii	Wyniki / wnioski	Interpretacja ewentualnych różnic we wnioskowaniu
Tilden D, et al. [23]	<ul style="list-style-type: none">analiza kosztów-użyteczności w warunkach australijskich,porównanie ikatybantu z aktualną praktyką tj. najlepsza dostępna opieka (ang. <i>best supportive care</i>; BSC) z opóźnionym podaniem koncentratu inhibitora C1,perspektywa płatnika publicznego,horyzont: 52 tygodnie	<ul style="list-style-type: none">inkrementalny koszt za QALY (ICUR): \$71 026,akceptowalny poziom kosztowej-użyteczności ikatybantu w kontekście całej populacji pacjentów i sierociego wskazania	<ul style="list-style-type: none">porównywalne wnioski w odniesieniu do niniejszej analizy (analiza CUA),technika analityczna zgodna z jedną z technik zastosowanych w niniejszym opracowaniu

Badanie	Podstawowe zagadnienia dotyczące metodologii	Wyniki / wnioski	Interpretacja ewentualnych różnic we wnioskowaniu
Helbert M, et al. [27]	<ul style="list-style-type: none"> analiza kosztów-użyteczności w Wielkiej Brytanii, porównanie ikatybantu z koncentratem inhibitora C1, porównanie pośrednie horyzont: 96 godzin (czas trwania pojedynczego ostrego ataku) 	<ul style="list-style-type: none"> brak statystycznie istotnej różnicy w redukcji czasu do ustąpienia objawów pomiędzy interwencjami, brak statystycznie istotnej różnicy w QALY na jeden atak pomiędzy interwencjami, całkowity koszt na atak wyniósł GBP 1 577 dla ikatybantu oraz GBP 2 139 dla koncentratu inhibitora C1, oszczędności równe GBP 592 w wyniku zastosowania ikatybantu zamiast koncentratu inhibitora C1 	<ul style="list-style-type: none"> porównywalne wnioski w odniesieniu do niniejszej analizy (analiza CMA), technika analityczna zgodna z jedną z technik zastosowanych w niniejszym opracowaniu
SMC [28]	<ul style="list-style-type: none"> analiza kosztów-użyteczności (z uwagi na bardzo małą różnicę w QALY można analizę potraktować jako minimalizacji kosztów), porównanie ikatybantu z koncentratem inhibitora C1, porównanie pośrednie, horyzont: 96 godzin (czas trwania pojedynczego ostrego ataku) 	<ul style="list-style-type: none"> brak statystycznie istotnej różnicy w QALY na jeden atak pomiędzy interwencjami, oszczędności równe GBP 813 na pacjenta w wyniku zastosowania ikatybantu zamiast koncentratu inhibitora C1 	<ul style="list-style-type: none"> porównywalne wnioski w odniesieniu do niniejszej analizy (analiza CMA), technika analityczna zgodna z jedną z technik zastosowanych w niniejszym opracowaniu
AWMSG [83]	<ul style="list-style-type: none"> analiza kosztów-użyteczności (z uwagi na bardzo małą różnicę w QALY można analizę potraktować jako minimalizacji kosztów), porównanie ikatybantu z koncentratem inhibitora C1, porównanie pośrednie, horyzont: 96 godzin (czas trwania pojedynczego ostrego ataku) 	<ul style="list-style-type: none"> brak statystycznie istotnej różnicy w QALY na jeden atak pomiędzy interwencjami, oszczędności równe GBP 593 na pacjenta w wyniku zastosowania ikatybantu zamiast koncentratu inhibitora C1 	<ul style="list-style-type: none"> porównywalne wnioski w odniesieniu do niniejszej analizy (analiza CMA), technika analityczna zgodna z jedną z technik zastosowanych w niniejszym opracowaniu
Sabharwal G, et al. 2013 [60]	<ul style="list-style-type: none"> analiza minimalizacji kosztów w Stanach Zjednoczonych, porównanie ikatybantu, koncentratu inhibitora C1 oraz ecalantyd, porównanie pośrednie czas trwania pojedynczego ostrego ataku 	<ul style="list-style-type: none"> oszczędności na atak równe \$79,29-\$4 659 oraz \$2 628-\$7 208 w wyniku zastosowania koncentratu inhibitora C1 (dawkowanie w wysokości od 2 do 5 fiolek) zamiast odpowiednio ikatybantu i ecalantyd 	<ul style="list-style-type: none"> porównywalne wnioski w odniesieniu do niniejszej analizy (analiza CMA), technika analityczna zgodna z jedną z technik zastosowanych w niniejszym opracowaniu
Panahloo, et al. [56]	<ul style="list-style-type: none"> analiza minimalizacji kosztów w Wielkiej Brytanii, porównanie ikatybantu, koncentratu inhibitora C1 (Berinert, Cinryze) oraz konestatu alfa, porównanie pośrednie czas trwania pojedynczego ostrego ataku 	<ul style="list-style-type: none"> najtańszym lekiem okazał się Berinert przy założeniu dawkowania w wysokości 2 lub 3 fiolek; w przypadku dawkowania Berinert na poziomie 4 fiolek, tańszy okazał się konestat alfa 	<ul style="list-style-type: none"> porównywalne wnioski w odniesieniu do niniejszej analizy (analiza CMA, dawkowanie Berinert 4,30 fiol. na atak), technika analityczna zgodna z jedną z technik zastosowanych w niniejszym opracowaniu

Wyniki zidentyfikowanych badań potwierdzają wnioski z niniejszej analizy. W większości odnalezionych analiz zastosowano technikę minimalizacji kosztów na podstawie pośredniego porównania ikatybantu oraz koncentratu inhibitora C1, co jest zgodne z podejściem uwzględnionym w niniejszej analizie.

5.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Przedmiotem niniejszej analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania produktu leczniczego Firazyr[®] w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1. Nie odnaleziono danych empirycznych mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszego opracowania.

6. OGRANICZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

Przeprowadzone w niniejszej analizie ekonomicznej modelowanie, stanowiące odwzorowanie realnej praktyki klinicznej, opierało się na szeregu założeń, które mogą stanowić ograniczenia niniejszej analizy.

Zidentyfikowano następujące ograniczenia:

1. Dane dotyczące skuteczności klinicznej zaczerpnięto z randomizowanych badań z grupą kontrolną (placebo) [24], [31]-[34], [80]. W ramach analizy efektywności klinicznej nie odnaleziono publikacji opisujących wyniki badań bezpośrednio porównujących ikatybant, koncentrat inhibitora C1 oraz konestat alfa [4]. W ramach analizy efektywności klinicznej stwierdzono, że heterogeniczność pomiędzy kryteriami włączenia oraz ocenianymi punktami końcowymi nie pozwoliła na porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator, jakim w badaniach klinicznych było placebo. W związku z powyższym w niniejszej analizie ekonomicznej nie było możliwe w pełni wiarygodne bezpośrednie porównanie skuteczności oraz kosztów porównywanych opcji terapeutycznych, co skutkowało przeprowadzeniem trzech form analiz opartych na różnych założeniach odnośnie skuteczności poszczególnych technologii lekowych.
2. W badaniu klinicznym, z którego zaczerpnięto dane dotyczące skuteczności konestatu alfa lokalizacja obrzęku obejmowała wszystkie lokalizacje, natomiast w badaniach dla koncentratu inhibitora C1 oraz ikatybantu, z badań wyłączeni byli pacjenci z napadami krtaniowymi, które to napady stanowią największe zagrożenie dla życia chorego. Jednocześnie w badaniu porównującym konestat alfa vs placebo [80] pacjenci z zagrożeniem życia byli wyłączani z badania. W niniejszej analizie oceniano, zgodnie ze zdefiniowanym problemem decyzyjnym [4], opłacalność stosowania technologii lekowych w leczeniu ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczynioruchowego, co skutkowało przyjęciem skuteczności leczenia zagrażających życiu napadów na poziomie skuteczności dotyczącej wszystkich lokalizacji narządowych. Tym samym

założono, że skuteczność kliniczna ocenianych technologii lekowych nie zależy od umiejscowienia napadu HAE (taka sama skuteczność w przypadku zagrażających życiu jak i pozostałych, ostrych napadów HAE).

3. Nie odnaleziono danych na temat użyteczności stanu zdrowia w analizowanym wskazaniu, wobec czego wartość określającą jakość życia w okresie pomiędzy napadami obrzęku przyjęto arbitralnie na poziomie 0,9. Natomiast jakość życia w trakcie trwania napadu modelowano z wykorzystaniem pomiarów w wizualnej skali analogowej VAS, mierzącej intensywność napadu. Takie podejście wydaje się być wiarygodnym przybliżeniem wobec dostępnych danych.
4. Dla żadnego z uwzględnionych w analizie leków nie odnaleziono danych na temat ich zużycia w praktyce klinicznej. W związku z powyższym w ramach analizy uwzględniono rzeczywiste zużycie ikatybantu z badań klinicznych RCT FAST-1, FAST-2 [17], [54], które z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla zużycie w praktyce klinicznej. W przypadku produktu Berinert®, z uwagi na odmienny projekt badania, odsetek pacjentów przyjmujących drugie podanie leku określono na podstawie informacji o odsetku pacjentów nieuzyskujących odpowiedzi na leczenie. W przypadku produktu Ruconest® odsetek pacjentów przyjmujących drugie podanie leku określono na podstawie informacji o odsetku pacjentów, którzy przyjęli terapię ratunkową lub inną terapię towarzyszącą przed rozpoczęciem ustępowania objawów ataku.
5. W przypadku produktu Berinert® uwzględniono tylko jedno dodatkowe podanie leku u wszystkich pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie pierwszą dawką. W praktyce, prawdopodobnie nie u wszystkich tych pacjentów byłaby zastosowana druga dawka, niemniej jednak u części z nich wymagane byłoby podanie więcej niż jednej dodatkowej dawki.

7. DYSKUSJA

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) jest chorobą o podłożu genetycznym, która występuje na skutek niedoboru lub braku inhibitora składowej dopełniacza – białka C1 [45]. Charakterystycznymi objawami choroby są ostre napady wolno (do 24 godzin) rosnącego obrzęku, występującego w tkance podskórnej i podśluzówkowej, bóle brzucha oraz epizody obrzęku górnych dróg oddechowych, mogące stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia chorego [45]. Występowanie napadów może charakteryzować się różną częstością i nasileniem [49].

Uważa się, że szacunki dotyczące diagnozy schorzenia mogą być zaniżone ze względu na fakt, iż wiele osób, które w rzeczywistości powinny zostać zdiagnozowane w kierunku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, nie przeszła dotychczas wystarczająco silnego napadu, który pozwalałby postawić odpowiednią diagnozę, albo została wykonana błędna interpretacja objawów, co wiąże się z błędnym zdiagnozowaniem chorego.

Wyniki badania kwestionariuszowego oraz szereg publikacji [48], [52], [53] wskazują, że w Polsce aktualną praktykę kliniczną leczenia ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego (u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1) stanowi podawanie pacjentowi inhibitora esterazy C1. Obecnie w Polsce dostępny jest refundowany preparat zawierający inhibitor esterazy C1 – produkt leczniczy Berinert[®] oraz preparat zawierający konestat alfa – Ruconest[®]. Oba preparaty współfinansowane są ze środków publicznych w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych i dostępne dla pacjenta po uiszczeniu opłaty ryczałtowej w wysokości 3,20 zł. W chwili obecnej produkt leczniczy Firazyr[®] nie jest stosowany w Polsce z uwagi na brak refundacji i wysoki koszt dla pacjenta. Należy podkreślić, że produkt Firazyr[®] to jedyny lek dostępny w postaci ampułko-strzykawki umożliwiającej samodzielny iniekcję przez pacjenta. W przypadku pozostałych preparatów, aktualnie refundowanych ze środków publicznych – Ruconest[®] i Berinert[®], konieczna jest pomoc personelu medycznego podczas podania leku, co może wydłużyć czas do podania leku. Posiadanie przez pacjenta leku do samodzielnego podania wpłynie również na obniżenie stresu, którego nadmiar może być przyczyną kolejnego obrzęku.

W niniejszej analizie oceniano opłacalność współfinansowania produktu leczniczego Firazyr[®] (ikatybant) w ramach nowej, osobnej grupy limitowej listy A1 Wykazu leków refundowanych.

Przeprowadzone w niniejszej analizie ekonomiczne obliczenia wskazują, że podjęcie decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Firazyr[®] jest opłacalne z perspektywy płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent) oraz płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia). Stosowanie współfinansowanego ze środków publicznych produktu Firazyr[®] oraz realizacja proponowanego porozumienia podziału ryzyka będzie się wiązać z oszczędnościami w odniesieniu do stosowania produktu Berinert[®] oraz Ruconest[®] (por. wyniki zestawienia kosztów, analiza minimalizacji kosztów⁵). Również w przypadku braku uwzględnienia proponowanego RSS stosowanie produktu Firazyr[®] okazało się tańsze w odniesieniu do stosowania produktu Berinert[®] (zestawienie kosztów, analiza minimalizacji kosztów).

⁵ jedynie w przypadku porównania Firazyr[®] i Ruconest[®] otrzymano niewielkie dodatkowe koszty wynoszące 1,63 zł z perspektywy płatnika publicznego

Jak sugerują wyniki modelowania opartego na symulacji zdarzeń dyskretnych uwzględniających wpływ leczenia na jakość życia **wprowadzenie współfinansowania ikatybantu jest strategią kosztowo-użyteczną, przy progu kosztowej-użyteczności na poziomie 3×PKB *per capita* (tj. 119 577 zł za rok życia skorygowany o jakość życia) w porównaniu do braku interwencji.** Dodatkowo, inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej dla porównania ocenianej interwencji z uwzględnieniem RSS z placebo okazał się niższy w odniesieniu do wartości ICUR dla produktu Berinert® vs placebo oraz w odniesieniu do wartości ICUR dla produktu Ruconest® vs placebo, co świadczy o tym, że stosowanie produktu Firazyr® z uwzględnieniem RSS jest najbardziej opłacalną strategią.

[REDACTED]

INMB) pozwoliło ocenić jakie koszty powinien ponieść płatnik oraz płatnik publiczny, aby wyeliminować niepewność związaną z błędną decyzją odnośnie wyboru optymalnej strategii postępowania. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzoną, w ramach analizy kosztów-użyteczności, symulację zdarzeń dyskretnych oparto na założeniach, których ograniczenia przedstawiono w rozdziale 5.

8. WNIOSKI KOŃCOWE

W niniejszej analizie oceniano zasadność ekonomiczną stosowania produktu leczniczego Firazyr® (ikatybant) współfinansowanego w ramach nowej, osobnej grupy limitowej listy A1 Wykazu leków refundowanych w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wprowadzenie współfinansowania ikatybantu jest strategią kosztowo-użyteczną w porównaniu do braku interwencji oraz jest strategią najbardziej opłacalną spośród uwzględnionych (Berinert[®], Ruconest[®]) w przypadku uwzględnienia RSS.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznej, <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=13> (ostatni dostęp: listopad 2014 r.).
- [2] Agencja Oceny Technologii Medycznych, Zlecenie Ministra Zdrowia, luty 2010, <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=206> (ostatni dostęp: listopad 2014 r.).
- [3] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Firazyr®. Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa, Kraków, listopad 2014 r.
- [4] Analiza kliniczna dla produktu leczniczego Firazyr®. Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa, Kraków, listopad 2014 r.
- [5] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Firazyr®. Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa, Kraków, listopad 2014 r.
- [6] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 Poz. 696, z późn. zm.
- [7] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. 2004 nr 210 poz. 2135.
- [8] Ustawa z dnia 25 czerwca 2009 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach. Dziennik Ustaw nr 118. Poz. 989.
- [9] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [10] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 1c do zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r.
- [11] Strony internetowe Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19> (ostatni dostęp: listopad 2014 r.).
- [12] Ara R, Brazier J. Deriving an algorithm to convert the eight mean SF-36 dimension scores into a mean EQ-5D preference-based score from published studies (where patient level data are not available). Value Health. 2008 Dec;11(7):1131-43. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00352.x. Epub 2008 May 16.
- [13] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r.
- [14] Katalog grup. Załącznik 1a do Zarządzenia nr 23/2014/DSOZ. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r.
- [15] Narodowy Fundusz Zdrowia, Informacje o działalności Narodowego Funduszu Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11> (ostatni dostęp: listopad 2014 r.).
- [16] Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych - załącznik nr 7 do zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [18] Średnie kursy według Narodowego Banku Polskiego za styczeń-lipiec 2014 r., <http://www.nbp.pl/home.aspx?c=/ascx/archa.ascx> (ostatni dostęp: listopad 2014 r.).

- [19] Naczelna Izba Lekarska, BAROMETR PHARMAEXPERTA. Średnia marża apteczna, dane za lipiec-październik 2014 r., <http://www.nia.org.pl> (ostatni dostęp listopad 2014 r.).
- [20] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817.
- [21] Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, et al. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc.* 2014 Mar-Apr;35(2):185-90.
- [22] CSL Behring. Berinert US Package Insert Revised: November 2009. 2009. Ref Type: Report, <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM186268.pdf> (ostatni dostęp: listopad 2014 r.).
- [23] Tilden D, Cottrell S, Tocchini L, et al. A modelled economic evaluation of firazyr® (icatibant) for symptomatic treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults with C1-esterase-inhibitor (C1-INH) deficiency. *Value in Health* 2011 14:7 (A322-A323).
- [24] Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B₂ receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2011;107: 529-537.
- [25] Charakterystyka Produktu Leczniczego Firazyr®.
- [26] Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert®.
- [27] Helbert M, Pang F, Alvarez-Reyes M, et al. 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 in Health* 2012 15:7 (A513).
- [28] Icatibant acetate, 30mg, solution for injection in pre-filled syringe (Firazyr®). SMC No. 476/08. Scottish Medicines Consortium, 10 February 2012.
- [29] 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. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (data aktualizacji: listopad 2014 r.).
- [30] Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html> (data aktualizacji: listopad 2014 r.).
- [31] Cicardi et al. Icatibant, a New Bradykinin-Receptor Antagonist, in Hereditary Angioedema, *N Engl J Med* 2010; 363:532-541 August 5, 2010 (badania FAST-1 i FAST-2).
- [32] Kunschak M, et al. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion*, 1998; 38: 540:549.
- [33] Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *Journal of Allergy Clinical Immunology.* 2009,124(4).

- [34] Supplement do: Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363:532-41.
- [35] Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *The New England Journal of Medicine* . 1996, 334(25).
- [36] Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health*. 2010 Mar-Apr;13(2):289-97. Epub 2009 Sep 10.
- [37] Informacja w sprawie wysokości prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, Agencja Oceny Technologii Medycznych, <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=909> (dostęp: listopad 2014).
- [38] Tan-Torres, Edejer T, et al. *Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis*. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.
- [39] Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol Arch Med Wewn*. 2010 Jul;120(7-8):276-81.
- [40] Stuart A, Ord JK. *Kendall's Advanced Theory of Statistics* (6th edition). London: Edward Arnold 1994.
- [41] Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol*. 2009 Mar-Apr; 19(2):147-51.
- [42] Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc*. 2010 Sep-Oct; 31(5):407-14.
- [43] Dagen C, Craig TJ. Treatment of Hereditary Angioedema: items that need to be addressed in practice parameter. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010 May 25; 6(1):11.
- [44] Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion*. 2009 Sep; 49(9):1987-95. Epub 2009 May 20.
- [45] Muszyńska A, Janocha E, Fal AM. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – patofizjologia, genetyka, objawy kliniczne. *Pol. Merk. Lek.*, 2008, XXV, 145, 90-93.
- [46] Obtulowicz K. Alergiczny obrzęk naczynioruchowy: patomechanizm, rozpoznawanie i leczenie *Alergologia. Immunologia* 2007, tom 4, nr 3-4, 70-73.
- [47] Nowicki R. Obrzęk naczynioruchowy – angioedema. *AAI* 2006, 11(3), 115-121.
- [48] Muszyńska A, Fal AM. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – leczenie. *Pol Merk Lek*. 2008; 145: 94-96.
- [49] Obtulowicz K. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy. *Alergia, choroby alergiczne, astma. tom 2*. W: Fal A (red). Kraków: Wyd. Medycyna Praktyczna; 2011. s. 313-320.
- [50] Strona internetowa Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym, <http://www.hae.org.pl/> (ostatni dostęp: listopad 2014 r.).
- [51] Gomide MA, Toledo E, Valle SO, et al. Hereditary angioedema: quality of life in Brazilian patients. *Clinics*. 2013;68(1):81-83.
- [52] Obtulowicz K. Obrzęk wrodzony na tle niedoboru C1 inhibitora. *Problemy diagnostyczne i aktualne zasady leczenia. Alergol. Immunol*. 2010 T. 7 nr 3-4, 86-88.

-
- [73] Ades AE, Lu G, Claxton K. Expected value of sample information calculations in medical decision modeling. *Med Decis Making*. 2004 Mar-Apr;24(2):207-27.
- [74] Materiały informacyjne kursu "Pharmacoeconomic modeling – Advanced". ISPOR 12th Annual European Congress.
- [75] Materiały informacyjne kursu "Discrete event simulation for economic analyses". ISPOR 12th Annual European Congress.
- [76] Caro JJ. Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(4):323-32.
- [77] Elizandro D, Taha H. *Simulation of Industrial Systems: Discrete Event Simulation Using Excel/VBA*. Auerbach Publications; 1 edition (17 Dec 2007).
- [78] Briggs AH, Ades AE, Price MJ. Probabilistic sensitivity analysis for decision trees with multiple branches: use of the Dirichlet distribution in a Bayesian framework. *Med Decis Making*. 2003 Jul-Aug;23(4):341-50.
- [79] Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, et al. 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. – Analiza zbiorcza.
- [80] Riedl MA, Bernstein JA, Li H, et al. Recombinant human C1- esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: Phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2014; 112(2): 163–169.
- [81] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ruconest®.
- [82] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz. Urz. Min. Zdrow.* 14.71.
- [83] Icatibant acetate (Firazyr®) for symptomatic treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults (with C1-esterase-inhibitor deficiency). Final Appraisal Report, advice no: 0512. All Wales Medicines Strategy Group.

10. ANEKS

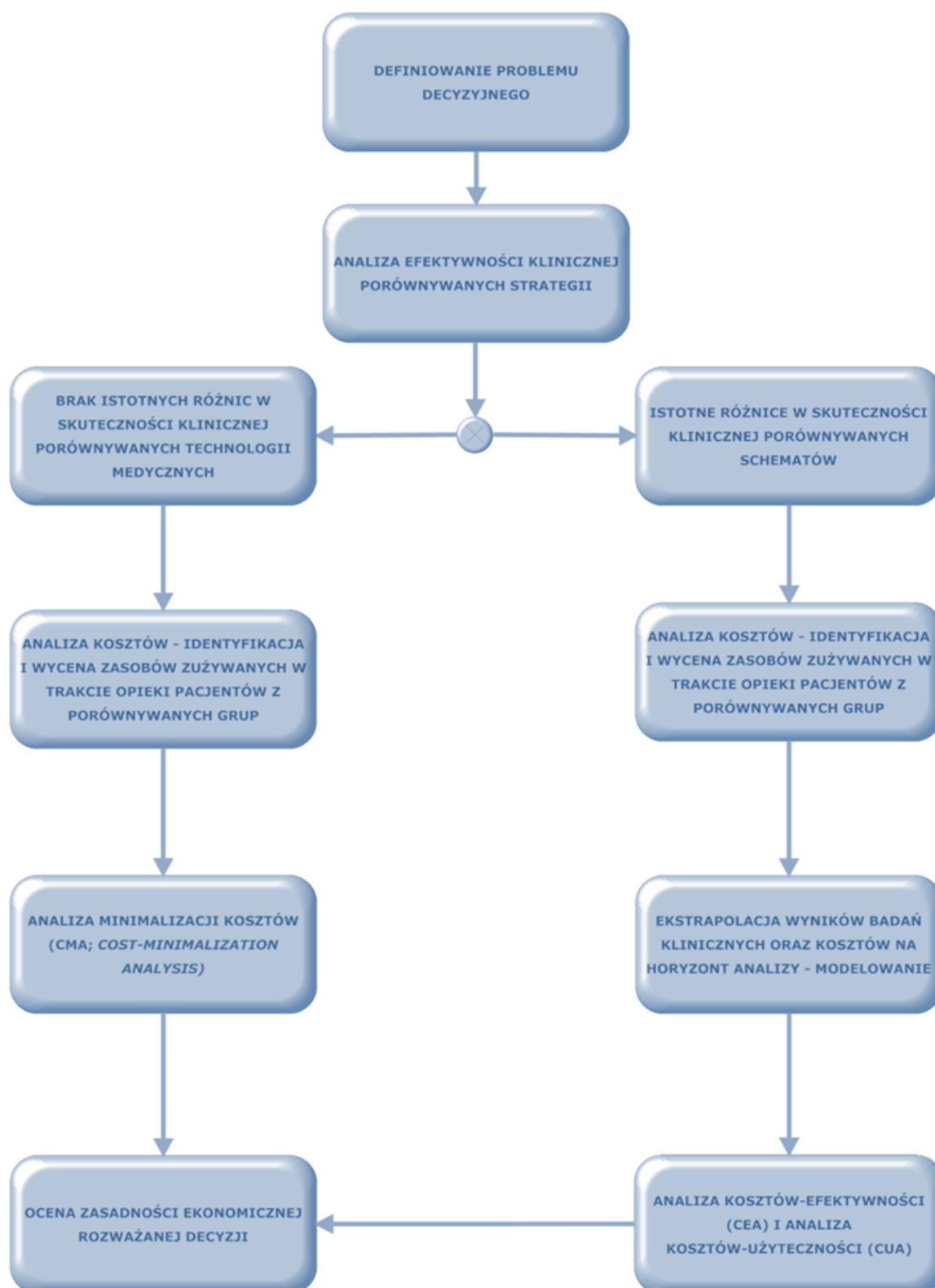
10.1. OGÓLNY OPIS TECHNIK ANALITYCZNYCH

Przy braku różnic w skuteczności klinicznej porównywanych technologii medycznych, przeprowadza się analizę minimalizacji kosztów (ang. *Cost-Minimization Analysis; CMA*), umożliwiającą określenie dodatkowego kosztu lub oszczędności wynikającej z zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów, przeprowadza się analizę kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis; CEA*) i/albo kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis; CUA*), umożliwiającą obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia lub dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów zestawia się wyłącznie koszty związane z podawaniem porównywanych preparatów.

Omówiony schemat procesu decyzyjnego przedstawiono poniżej.



Rysunek 4. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.

10.1.1. ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

Analiza kosztów-efektywności ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem - innym, w celu uzyskania dodatkowej korzyści klinicznej. W analizie kosztów-efektywności jednostką wyniku jest efektywność, a miarą efektywności są zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*; LYG); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER).

Specyficznym rodzajem analizy kosztów-efektywności jest analiza kosztów-użyteczności, w której jednostką wyniku jest użyteczność, a miarą użyteczności są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*; QALY) lub równoważniki lat życia w pełnym zdrowiu (ang. *Healthy-Year Equivalent*; HYE); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego, związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Analizę ekonomiczną przeprowadza się w celu określenia kosztu marginalnego pacjentów z rozpatrywanej populacji w przeliczeniu na zyskany rok życia (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER) lub zyskany rok życia skorygowany o jakość (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Technologię medyczną uznaje się za opłacalną lub kosztowo-użyteczną, jeżeli inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY), w wyniku zastąpienia komparatora przez oceniany schemat, jest niższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest wyższy w grupie oceniają interwencji) lub wyższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest niższy w grupie oceniają interwencji) [38].

Matematycznie warunek kosztowej-użyteczności można przedstawić w formie:

$$\text{jeżeli } \Delta E > 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda$$

$$\text{jeżeli } \Delta E < 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} > \lambda$$

gdzie:

ICUR – inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [6] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. Zgodnie z ustawą z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [20] Prezes Głównego Urzędu Statystycznego oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

Mając na uwadze ww. przepisy oraz obwieszczenie [30], zgodnie z którym szacunek wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012 w Polsce określony został na kwotę 39 859 PLN, obowiązująca do 31.10.2015 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 119 577 PLN (3 x 39 859 PLN) [37].

Tym samym, oceniany schemat jest wysoce kosztowo-użyteczny w przypadku w którym ICUR jest mniejszy od 3 x 39 859 PLN [38].

Oceniany schemat terapeutyczny jest kosztowo-użyteczny, jeżeli: jest skuteczniejszy klinicznie (QALYG>0) oraz ICUR < 3 x 39 859 (119 577 PLN) lub jeżeli jest gorszy klinicznie (QALYG<0) oraz ICUR > 3 x 39 859 (119 577 PLN).

Miarą kosztowej-użyteczności może być również współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje kosztową-użyteczność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej.

Na podstawie wartości parametru INMB w ramach probabilistycznej analizy określono prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia, że oceniana interwencja jest kosztowo-użyteczna w odniesieniu do komparatora.

Takie podejście ma tą przewagę nad oceną ICUR, iż w przypadku QALYG = 0 nadal istnieje rozwiązanie dla oceny zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej interwencji w miejsce komparatora.

10.1.2. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Przy braku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych opcji terapeutycznych istnieją warunki do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. Analiza minimalizacji kosztów ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem innym, w przypadku zbliżonej skuteczności klinicznej.

10.2. METODY PRZEPROWADZENIA BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO



W części I ekspert kliniczny na podstawie krajowej bazy danych udzieliła odpowiedzi na postawione pytania. Osoby kierowane z podejrzeniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z całego kraju mają zbierany wywiad według specjalnego kwestionariusza, wykonane badania diagnostyczne niezbędne do potwierdzenia tego schorzenia, otrzymują tzw. HAE-pass z rozpoznaniem, wynikami badań oraz zaleceniami postępowania w groźnym napadzie obrzęku. Otrzymują pisemną konsultację dla lekarza podstawowej opieki zdrowotnej oraz zalecenie konsultacji minimum jeden raz w roku. W oparciu o tak gromadzone od ponad trzydziestu lat dane powstała „własna krajowa baza danych”.

Część I kwestionariusza składała się z pięciu części, dotyczących różnych aspektów leczenia ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego:

1. Epidemiologia ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych w warunkach polskich.
2. Istniejąca praktyka leczenia ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niską aktywnością inhibitora esterazy C1) w warunkach polskich.
3. Leczenie działań niepożądanych związanych z leczeniem ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niską aktywnością inhibitora esterazy C1) (zidentyfikowane na podstawie badań klinicznych RCT).

-
4. Potencjalne przyszłe zmiany w praktyce leczenia ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niską aktywnością inhibitora esterazy C1) w warunkach polskich.
 5. Pytania dodatkowe.

Poniżej przedstawiono szczegóły powyższych punktów, składających się na część I badania kwestionariuszowego.

1. Epidemiologia ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych w warunkach polskich

Proszę o podanie odpowiedzi na poniższe pytania lub wskazanie wiarygodnego źródła informacji (publikacja, rejestr, portal internetowy), do którego się odnoszą.

Pytanie	Odpowiedź respondenta	Uwagi respondenta
Ilu dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym zidentyfikowano w Polsce? Proszę pominąć w obliczeniach pacjentów z HAE typu III (jeśli to możliwe, proszę o podanie referencji).		
Jaki odsetek stanowi HAE typu I, a jaki typu II? Proszę pominąć w obliczeniach pacjentów z HAE typu III (jeśli to możliwe, proszę o podanie referencji)		
U ilu pacjentów ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym nie występują objawowe napady obrzęku?		
Czy liczebność grupy pacjentów z HAE typu I i II rośnie (albo maleje) w zestawieniach rok do roku? Jeśli tak, proszę podać o ile zmieniała się liczebność grupy pacjentów na przestrzeni kilku ostatnich lat.		
Proszę podać średnią liczbę wystąpień ostrych napadów w ciągu roku wśród pacjentów ze zdiagnozowanym HAE (łącznie typ I i II).		
Proszę podać średnią liczbę wystąpień ostrych napadów w ciągu roku wśród pacjentów ze zdiagnozowanym HAE typu I.		
Proszę podać średnią liczbę wystąpień ostrych napadów w ciągu roku wśród pacjentów ze zdiagnozowanym HAE typu II.		

Pytanie	Odpowiedź respondenta	Uwagi respondenta
Proszę podać odsetek ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego zagrażających życiu pacjenta (ostra niewydolność oddechowa).		
Proszę podać lokalizacje ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego stwarzających zagrożenie dla życia chorego.		
Czy w Pani/Pana opinii wśród pacjentów z HAE występuje zwiększona śmiertelność w odniesieniu do osób z populacji ogólnej?		

Dodatkowe uwagi:

2. Istniejąca praktyka leczenia ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niską aktywnością inhibitora esterazy C1) w warunkach polskich

Proszę o wskazanie schematów leczenia ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

L.p.	Preparat	Zużycie preparatu w leczeniu jednego ostrego napadu HAE ⁷	Koszt z perspektywy NFZ (w przeliczeniu na leczenie jednego ostrego napadu HAE lub w przeliczeniu na jednostkę zużycia)	Odsetek napadów poddawanych danemu schematowi leczenia (wartości powinny sumować się do 100%)	Uwagi respondenta
1					
2					
3					
4					
5					
6					

⁷ Dawka preparatu; liczba jednostek w przeliczeniu na 1 epizod.

Jakie schematy farmakoterapii ratunkowej są stosowane w przypadku niepowodzenia ww. schematu leczenia (pogorszenie napadu HAE)?					
1					
2					
3					
4					
5					
<p>W jakich warunkach aktualnie pacjenci z analizowanej populacji (HEA I lub II z zagrożeniem życia – czyli populacja dla leku Firazyr®) są leczeni? Czy poddawani są hospitalizacji (grupa S52), czy również leczeni są w warunkach ambulatoryjnych? Jeśli tak, to proszę podać, jaki odsetek ostrych ataków HAE leczony jest w warunkach ambulatoryjnych, proszę również przedstawić opis tego postępowania ambulatoryjnego.</p>					
Odpowiedź:					
<p>W jakich warunkach podawane są ww. preparaty w leczeniu ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, tj. ambulatoryjnych, szpitalnych, domowych (pacjent sam przyjmuje preparat)? Jaki koszt podawania preparatu generowany jest dla płatnika publicznego (koszt wizyty specjalistycznej, hospitalizacji, inny)? Proszę podać nr świadczenia, jeżeli występuje.</p> <p>W przypadku hospitalizacji, proszę podać liczbę (średnią) dni hospitalizacji (z uwzględnieniem podziału na świadczenia szpitalne).</p>					
Odpowiedź:					

Dodatkowe uwagi:

3. Leczenie działań niepożądanych związanych z leczeniem ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niską aktywnością inhibitora esterazy C1) (zidentyfikowane na podstawie badań klinicznych RCT)

Czy działania niepożądane związane z leczeniem ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niską aktywnością inhibitora esterazy C1) generują koszty z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia)? Jeśli tak, uprzejmie prosimy o zapoznanie się z poniższymi objaśnieniami a następnie wypełnienie tabeli dotyczącej kosztów leczenia działań niepożądanych.

Objaśnienia do tabeli dotyczącej kosztów leczenia działań niepożądanych.

„Standardowy schemat leczenia” powinien obejmować:

- nazwę handlową lub substancję czynną preparatu uwzględnionego w leczeniu (zarówno preparaty wydawane na receptę, jak i OTC),
- dawkę dzienną preparatu i okres jego przyjmowania,
- liczba dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, jeśli występują (wraz z podaniem rodzaju poradni),
- rodzaj dodatkowej wizyty: POZ (podstawowa opieka zdrowotna), recepturowa, specjalistyczna lub kompleksowa,
- w przypadku wymaganej hospitalizacji pacjenta proszę o podanie na grupy wg JGP, w ramach której rozliczane jest świadczenie szpitalne.

Jeśli wskazane jest kilka schematów, proszę o podanie odsetka pacjentów poddawanych każdemu z nich (suma musi wynosić 100%).

Działanie niepożądane	Standardowy schemat leczenia	Czy Pani/Pana zdaniem działanie niepożądane istotnie wpływa na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji?
Nudności		TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
Zawroty głowy		TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
Ból/dyskomfort przy dotyku miejsca iniekcji		TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
Ból gardła		TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
Ból głowy		TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
Zapalenie skóry rąk		TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>
Ostre swędzenie w miejscu iniekcji		TAK <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/>

Dodatkowe uwagi:

4. Potencjalne przyszłe zmiany w praktyce leczenia ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niską aktywnością inhibitora esterazy C1) w warunkach polskich

Pytanie	Odpowiedź respondenta	Uwagi respondenta
Jaka strategia refundacyjna jest najodpowiedniejsza dla finansowania produktu leczniczego Firazyr® w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.*		

* w przypadku propozycji wprowadzenia programu lekowego, proszę w podanie kryteriów włączenia oraz wyłączenia pacjentów z programu.

Proszę wypełnić poniższą tabelę, zakładając, że preparaty w pozycjach 2-4 (ewentualnie dopisane inne) są finansowane w ramach programu lekowego (program obejmujący leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym) albo finansowane (przez NFZ) w innych warunkach oraz zakładając, że wymienione preparaty są dostępne w Polsce.

L.p.	Preparat	Zużycie preparatu w leczeniu jednego ostrego napadu HAE ⁸	Odsetek napadów poddawanych danemu schematowi leczenia (wartości powinny sumować się do 100%)	Uwagi respondenta
1	Świeżo mrożone osocze			
2	Firazyr®			
3	Beriner [®]			
4	Ruconest [®]			
5	(inny...)			
6	(inny...)			
7	(inny...)			

Dodatkowe uwagi:

⁸ Dawka preparatu; liczba jednostek w przeliczeniu na 1 epizod.

5. Pytania dodatkowe

W miarę możliwości, proszę o udzielenie odpowiedzi na następujące pytania dodatkowe.

Pytanie	Odpowiedź respondenta	Uwagi respondenta
Czy kryteria włączenia do ewentualnego programu lekowego wymagają testów diagnostycznych? Jeśli tak, to jakich? Czy zastosowanie tych testów wiąże się obecnie z dodatkową refundacją przez NFZ?		
W jaki sposób w obecnej chwili nabywane są preparaty stosowane w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego? Czy obecnie przy zakupie przez szpital koszt ww. preparatów pokrywany jest bezpośrednio przez NFZ czy w ramach procedur szpitalnych?		
W jaki sposób obecnie rozliczany jest koszt osocza podawanego pacjentom z analizowanej populacji? Ile jednostek osocza otrzymuje standardowy pacjent?		
Czy po ewentualnym wprowadzeniu programu terapeutycznego długość hospitalizacji ulegnie zmianie (tj. czy w chwili obecnej hospitalizacja jest czasami przedłużana w celu osiągnięcia jej wyższej wyceny)?		

Dodatkowe uwagi:

Część II kwestionariusza składała się z dodatkowych pytań przedstawionych poniżej.

Nr	Pytanie	Odpowiedź respondenta
1.	Ile ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego obserwowanych jest rocznie w Polsce? Proszę o informacje w oparciu o wiarygodne źródło danych w Polsce (np. dane z rejestru) lub o oszacowanie własne	

Nr	Pytanie	Odpowiedź respondenta			
2.	Ile ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego przypada rocznie na jednego pacjenta? Proszę o informacje w oparciu o wiarygodne źródło danych w Polsce (np. dane z rejestru) lub o oszacowanie własne				
3.	Czy każdy pacjent z HAE kupuje lek (Ruconest lub Berinert współfinansowane ze środków publicznych), czy tylko pacjenci po ostrym, zagrażającym życiu napadzie (lub predysponowani do takiego napadu)? Jeżeli każdy pacjent z HAE, proszę o podanie odsetka pacjentów którzy są po ostrym, zagrażającym życiu napadzie (lub są predysponowani do takiego napadu) – za 100% proszę przyjąć pacjentów z HAE.				
4.	Czy pacjent kupuje lek (Ruconest, Berinert) na zapas lub stałą ilość leku w regularnych odstępach czasu (np. jedno opakowanie w miesiącu) czy w zależności od potrzeb (tzn. po zużyciu opakowania kupuje następne)? Jeżeli regularnie/na zapas, proszę o wskazanie co jaki okres czasu i w jakiej ilości.				
5.	Jaki jest średni termin ważności wskazanych leków (przed otwarciem) – proszę podać okres czasu (np. 12 miesięcy):	Ruconest: Berinert:			
6.	Czy wszyscy pacjenci stosujący wskazany lek stosują go wyłącznie w przypadku ostrego, zagrażającego życiu napadu? Jeżeli nie, proszę o podanie odsetka pacjentów stosujących go w tym wskazaniu.	Ruconest współfinansowany w ramach listy: Berinert współfinansowany w ramach listy:			
7.	Proszę o podanie odsetka pacjentów, którzy przyjmują wskazany lek w określony sposób (wartości w poszczególnych wierszach powinny się sumować do 100%). Proszę założyć, że wszystkie wskazane leki współfinansowane są w ramach listy leków refundowanych i dostępne w aptece na receptę.	Lek	Samodzielnie w domu	W ramach wizyty ambulatoryjnej	W ramach hospitalizacji jednodniowej
		Ruconest:	%	%	%
		Berinert:	%	%	%
Firazyr:	%	%	%		
8.	Jeżeli w pytaniu 7. wskazano możliwość podawania leku w ramach wizyty ambulatoryjnej lub w ramach hospitalizacji proszę o informację kto ponosi w takiej sytuacji koszt leku – <u>szpital</u> (pacjent otrzymuje lek w szpitalu) <u>czy pacjent</u> (pacjent kupuje lek samodzielnie w aptece i następnie jest mu on podawany w ramach wizyty ambulatoryjnej lub hospitalizacji).	Wizyta ambulatoryjna: Hospitalizacja:			

Nr	Pytanie	Odpowiedź respondenta		
9.	Jeżeli w pytaniu 7. wskazano możliwość podawania leku w ramach wizyty ambulatoryjnej lub w ramach hospitalizacji proszę o informację jaki typ wizyty ambulatoryjnej (np. W11, W12, ...) oraz jaki typ hospitalizacji (nr JGP) jest w takim przypadku rozliczany.	Wizyta ambulatoryjna: Hospitalizacja:		
10.	W przypadku przyjmowania leku samodzielnie przez pacjenta w domu jak często pacjent odbywa wizyty w celu otrzymania recepty na lek? Jaki typ wizyty jest wtedy rozliczany (POZ, W11, W12, inna, jaka?)	Częstotliwość: Typ wizyty:		
11.	Czy występują dodatkowe koszty opieki nad pacjentem z analizowanej populacji (np. monitorowanie stanu pacjentów poprzez regularne wizyty ambulatoryjne inne niż związane z podaniem). Jeżeli tak, proszę o podanie częstotliwości rozliczania dodatkowych świadczeń, numeru / nazwy świadczenia oraz odsetka pacjentów u których jest ono rozliczane (zakładając że 100% stanowią pacjenci z analizowanej populacji).			
12.	Jaki odsetek pacjentów z analizowanej populacji stosujących wskazany lek w przypadku ostrego, zagrażającego życiu napadu wymaga drugiego podania leku (brak skuteczności po podaniu pierwszej dawki)?	Ruconest	Berinert	Firazyr
13.	Jaka jest średnia dawka na jedno podanie wskazanego leku stosowanego w ostrym, zagrażającym życiu napadzie?	Ruconest	Berinert	Firazyr

10.3. WYNIKI BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO

Poniżej przedstawiono wyniki części I badania kwestionariuszowego.

1. Epidemiologia ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych w warunkach polskich

Pytanie	Odpowiedź respondenta	Uwagi respondenta
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Pytanie	Odpowiedź respondenta	Uwagi respondenta
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

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

⁹ Dawka preparatu; liczba jednostek w przeliczeniu na 1 epizod.

[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 text]

Dodatkowe uwagi respondenta:

Świadczenia związane z podaniem produktów leczniczych:

1. Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu /kod świadczenia: 5.08.06.000 0004/wycena punktowa: 2 pkt (1 pkt = 52 zł),
2. Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu / kod świadczenia: 5.08.06.000 0003/wycena punktowa: 9 pkt (1 pkt = 52 zł),
3. Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (hospitalizacja powyżej jednego dnia) / kod świadczenia: 5.08.06.000 0001/wycena punktowa: 9 pkt (1 pkt = 52 zł).

Udział poszczególnych świadczeń: 20% hospitalizacja - 80% tryb ambulatoryjny; Wizyta diagnostyczna – np. rocznie ryczałt: 10 pkt (1 pkt = 52 zł).

Wg posiadanej bazy można przewidywać, że rocznie ok. 5% pacjentów może wymagać prewencji krótkoterminowej (zabiegi chirurgiczne, stomatologiczne, porody).
 Odsetek chorych z groźnymi częstymi napadami HAE, którzy winni mieć stosowaną prewencję przewlekłą wynosi ok. 5%. Obecnie nie jest ona stosowana, ze względu na ograniczony dostęp do leku.
 W przypadku możliwości jej stosowania dorosły chory winien stosować lek 1-2 razy tygodniowo w przypadku Berinert® lub Ruconest® 1-2 op.
 Ceny wg informacji uzyskanej od producenta cena zawiera wartość netto (należy doliczyć VAT 8% i marżę apteczną).

¹⁰ Dawka preparatu; liczba jednostek w przeliczeniu na 1 epizod.

5. Pytania dodatkowe

Pytanie	Odpowiedź respondenta	Uwagi respondenta
Czy kryteria włączenia do ewentualnego programu lekowego wymagają testów diagnostycznych? Jeśli tak, to jakich? Czy zastosowanie tych testów wiąże się obecnie z dodatkową refundacją przez NFZ?	[Redacted]	
W jaki sposób w obecnej chwili nabywane są preparaty stosowane w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego? Czy obecnie przy zakupie przez szpital koszt ww. preparatów pokrywany jest bezpośrednio przez NFZ czy w ramach procedur szpitalnych?	[Redacted]	
W jaki sposób obecnie rozliczany jest koszt osocza podawanego pacjentom z analizowanej populacji? Ile jednostek osocza otrzymuje standardowy pacjent?	[Redacted]	
Czy po ewentualnym wprowadzeniu programu terapeutycznego długość hospitalizacji ulegnie zmianie (tj. czy w chwili obecnej hospitalizacja jest czasami przedłużana w celu osiągnięcia jej wyższej wyceny)?	[Redacted]	

Dodatkowe uwagi respondenta:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Poniżej przedstawiono wyniki części II badania kwestionariuszowego.

Nr	Pytanie	Odpowiedź respondenta			
1.	Ile ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego obserwowanych jest rocznie w Polsce? Proszę o informacje w oparciu o wiarygodne źródło danych w Polsce (np. dane z rejestru) lub o oszacowanie własne	[REDACTED]			
2.	Ile ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego przypada rocznie na jednego pacjenta? Proszę o informacje w oparciu o wiarygodne źródło danych w Polsce (np. dane z rejestru) lub o oszacowanie własne	[REDACTED]			
3.	Czy każdy pacjent z HAE kupuje lek (Ruconest lub Berinert współfinansowane ze środków publicznych), czy tylko pacjenci po ostrym, zagrażającym życiu napadzie (lub predysponowani do takiego napadu)? Jeżeli każdy pacjent z HAE, proszę o podanie odsetka pacjentów którzy są po ostrym, zagrażającym życiu napadzie (lub są predysponowani do takiego napadu) – za 100% proszę przyjąć pacjentów z HAE.	[REDACTED]			
4.	Czy pacjent kupuje lek (Ruconest, Berinert) na zapas lub stałą ilość leku w regularnych odstępach czasu (np. jedno opakowanie w miesiącu) czy w zależności od potrzeb (tzn. po zużyciu opakowania kupuje następne)? Jeżeli regularnie/na zapas, proszę o wskazanie co jaki okres czasu i w jakiej ilości.	[REDACTED]			
5.	Jaki jest średni termin ważności wskazanych leków (przed otwarciem) – proszę podać okres czasu (np. 12 miesięcy):	[REDACTED]			
6.	Czy wszyscy pacjenci stosujący wskazany lek stosują go wyłącznie w przypadku ostrego, zagrażającego życiu napadu? Jeżeli nie, proszę o podanie odsetka pacjentów stosujących go w tym wskazaniu.	[REDACTED]			
7.	Proszę o podanie odsetka pacjentów, którzy przyjmują wskazany lek w określony sposób (wartości w poszczególnych wierszach powinny się sumować do 100%). Proszę założyć, że wszystkie wskazane leki współfinansowane są w ramach listy leków refundowanych i dostępne w aptece na receptę.	Lek	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		Ruconest:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		Berinert:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		Firazyr:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Nr	Pytanie	Odpowiedź respondenta						
8.	Jeżeli w pytaniu 7. wskazano możliwość podawania leku w ramach wizyty ambulatoryjnej lub w ramach hospitalizacji proszę o informację kto ponosi w takiej sytuacji koszt leku – <u>szpital</u> (pacjent otrzymuje lek w szpitalu) <u>czy pacjent</u> (pacjent kupuje lek samodzielnie w aptece i następnie jest mu on podawany w ramach wizyty ambulatoryjnej lub hospitalizacji).	[Redacted]						
9.	Jeżeli w pytaniu 7. wskazano możliwość podawania leku w ramach wizyty ambulatoryjnej lub w ramach hospitalizacji proszę o informację jaki typ wizyty ambulatoryjnej (np. W11, W12, ...) oraz jaki typ hospitalizacji (nr JGP) jest w takim przypadku rozliczany.	[Redacted]						
10.	W przypadku przyjmowania leku samodzielnie przez pacjenta w domu jak często pacjent odbywa wizyty w celu otrzymania recepty na lek? Jaki typ wizyty jest wtedy rozliczany (POZ, W11, W12, inna, jaka?)	[Redacted]						
11.	Czy występują dodatkowe koszty opieki nad pacjentem z analizowanej populacji (np. monitorowanie stanu pacjentów poprzez regularne wizyty ambulatoryjne inne niż związane z podaniem). Jeżeli tak, proszę o podanie częstotliwości rozliczania dodatkowych świadczeń, numeru / nazwy świadczenia oraz odsetka pacjentów u których jest ono rozliczane (zakładając że 100% stanowią pacjenci z analizowanej populacji).	[Redacted]						
12.	Jaki odsetek pacjentów z analizowanej populacji stosujących wskazany lek w przypadku ostrego, zagrażającego życiu napadu wymaga drugiego podania leku (brak skuteczności po podaniu pierwszej dawki)?	<table border="1"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]						
13.	Jaka jest średnia dawka na jedno podanie wskazanego leku stosowanego w ostrym, zagrażającym życiu napadzie?	<table border="1"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]						

10.4. STRATEGIA WYSZUKIWANIA W BAZACH ANALIZ EKONOMICZNYCH I KOSZTÓW

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR (www.cearegistry.org), portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Anglia, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, KCE (kce.fgov.be), Belgia oraz inne, zgodnie z informacjami na stronie www.ispor.org/htaroadmaps/.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA, itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [55]) zastosowania ocenianej interwencji (ikatybant); uwzględniono zarówno abstrakty konferencyjne jak i publikacje pełnotekstowe i oceny technologii medycznych,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych,
- komentarze i odpowiedzi autorów analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd.) lub analizy wpływu na budżet porównywanych interwencji.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji od wnioskowanej (np. osób z grup ryzyka),
- analizy ekonomiczne dla innych interwencji,
- analizy ekonomiczne nie uwzględniające stosowanych komparatorów dla ocenianej interwencji (innych komparatorów niż uwzględnionych w opracowaniu),
- inne badania nie spełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowana metodą ciągu prób i korekt. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję

(ikatybant) oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [55] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

Przy konstruowaniu kwerendy nie zastosowano ograniczeń do problemu zdrowotnego (populacji) – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości.

W bazie CRD nie uwzględniono rekordów typu *Systematic Reviews* (ze względu na specyfikę bazy z wysoką pewnością rekordy tego typu nie zawierają wyników analizy ekonomicznej).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim).

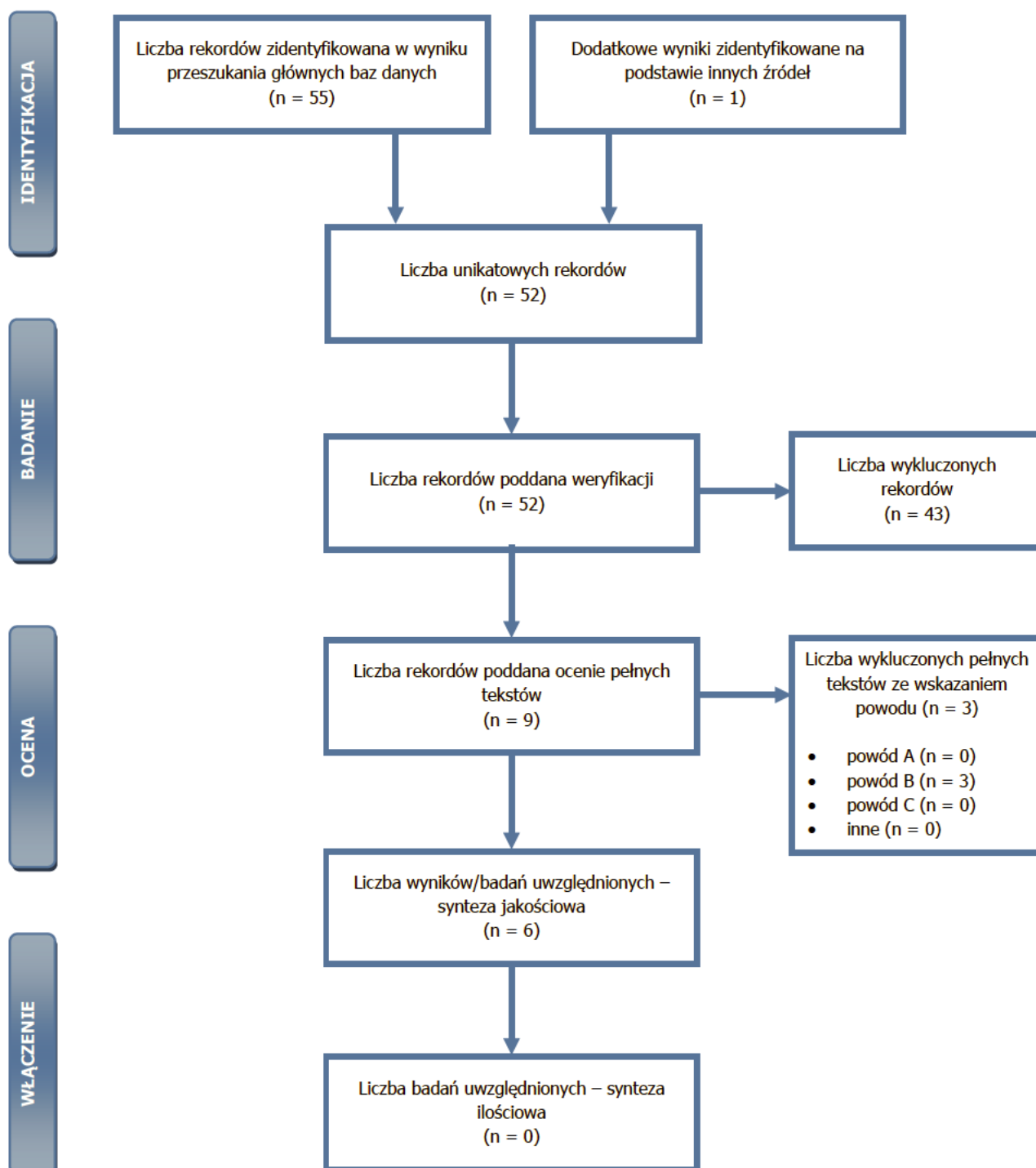
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

Tabela 29. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych pomocnych przy walidacji wyników niniejszego opracowania. Data przeszukania: 25.11.2014.

	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)
#1	Interwencja (<i>icatibant</i>) OR (<i>bradykinin-receptor antagonist</i>) OR (<i>bradykinin B₂ receptor antagonist</i>) OR (<i>HOE-140</i>) OR (<i>JE-049</i>)	4	3 127	3 481
#2	Punkty końcowe / typ badania (<i>cost AND (effectiveness OR benefit OR efficacy OR utility OR comparison OR consequence OR of-illness OR minimization)</i>) OR (<i>economic AND (evaluation OR assessment OR analysis)</i>) OR HTA OR (<i>health technology assessment</i>)	34 589	336 645	326 084
#3	#1 AND #2	4	8	43
Suma rekordów		4 + 8 + 43 = 55		
Liczba unikatowych rekordów:		4 + 4 + 43 = 51		
Dodatkowe źródła informacji*:		1		
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		4 + 4 + 43 + 1 = 52		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		4 + 4 + 43 + 1 = 52		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		4 + 0 + 4 + 1 = 9		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	3 + 0 + 0 + 0 = 3		
	- z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	0		
	- z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego nie wnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	3		
	- z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	0		
	- inne:	0		

Liczba wyników uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:

$$1 + 0 + 4 + 1 = 6$$



Rysunek 5. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie

Zidentyfikowano 6 opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania ikatybantu we wnioskowanym wskazaniu.

10.5. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ DOTYCZĄCYCH UŻYTECZNOŚCI

Poniżej przedstawiono wyniki przeglądu wraz ze stosowanymi kwerendami bazy danych. Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR (www.cearegistry.org), zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012), oraz dodatkowo przeszukano zasoby DIMDI (www.dimdi.de), portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE Ireland, www.ncpe.ie), Irlandia, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Anglia, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, KCE (kce.fgov.be), Belgia, www.gencat.cat, Katalonia, www.sukl.eu, Czechy, www.pharmac.health.nz, Nowa Zelandia oraz inne zgodnie z informacjami na stronie www.ispor.org/htaroadmaps/.

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjenta z analizowanej populacji, u którego wystąpił ostry, zagrażający życiu napad.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat jakości życia pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, u których wystąpił ostry, zagrażający życiu napad,
- wtórne opracowania (w tym opublikowane analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich, syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej,

- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

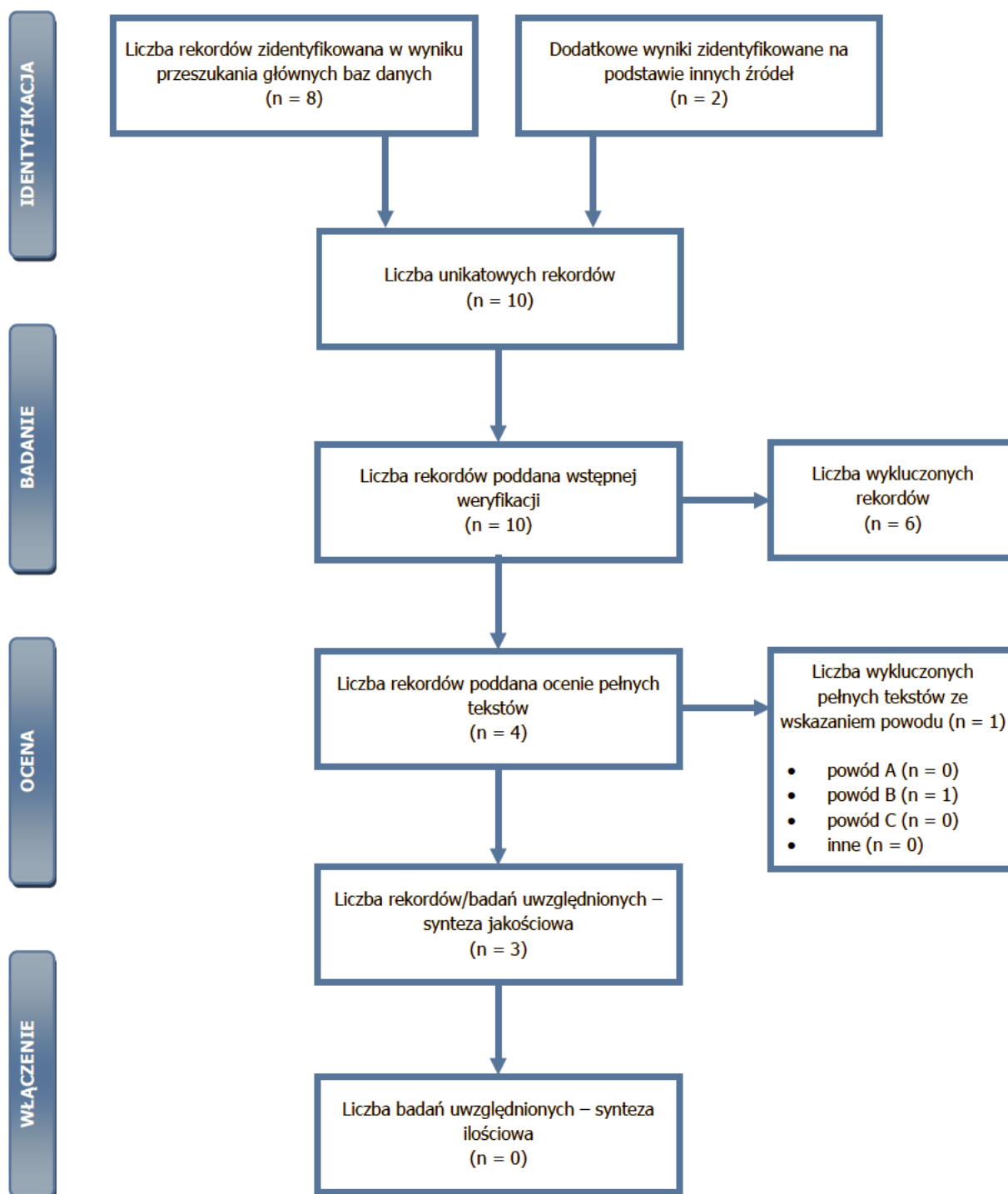
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 30. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 25.11.2014).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)\$
#1	Rozpoznanie (Hereditary Angioedema) OR (Hereditary Angioedemas) OR (Angioneurotic Edema) OR (Angioneurotic Edemas) OR (Hereditary Angioneurotic) OR (Hereditary angio- oedema) OR (HAE)	7 343	23 125
#2	Interwencja (Icatibant) OR (bradykinin-receptor antagonist) OR (bradykinin B ₂ receptor antagonist) OR (HOE-140) OR (JE-049)	3 127	3 481
#3	Punkty końcowe qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))	292 436	359 943
#4	#3 AND (#1 OR #2)	142	1 034
#5	Metoda pomiaru hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq- 5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))	75 440	4 288

#6	Kwerendy	Wynik	
	#4 AND #5	6	2
	Suma rekordów	6 + 2 = 8	
	Liczba unikatowych rekordów:	6 + 2 = 8	
	Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> oraz <i>Cochrane Library</i> (tylko: <i>Technology Assessments</i> i <i>Economic Evaluations</i>) dla poszczególnych składowych zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:	1	
	Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska) dla wyrażenia „obrzęk naczynioruchowy”	1	
	Summaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:	6 + 2 + 1 + 1 = 10	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:	6 + 2 + 1 + 1 = 10	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):	3 + 0 + 1 + 0 = 4	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	summarycznie**:	0 + 0 + 1 + 0 = 1	
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu, (powód A):	0	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	1	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	0	
	inne:	0	
	Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:	3 + 0 + 0 + 0 = 3	

\$ *Also search as free text* (ang.); * Przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** Tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 6. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (PRISMA).

Odnaleziono 3 publikacje dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.7.

10.6. MARŻA APTECZNA

W poniższej tabeli przedstawiono średnie miesięczne wartości marż aptecznych z okresu od lipca 2014 r. do października 2014 r. według danych dostępnych na stronach internetowych Naczelnej Izby Aptekarskiej [19].

Tabela 31. Marża apteczna w okresie lipiec-październik 2014.

Grupa leków	Lipiec 2014	Sierpień 2014	Wrzesień 2014	Październik 2014
Ogółem	26,42%	26,65%	26,76%	28,25%
Leki refundowane	18,72%	18,70%	18,71%	19,79%
Leki pełnopłatne	29,03%	28,83%	28,68%	29,88%

10.7. WYNIKI KLINICZNE DOTYCZĄCE ANALIZOWANYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH

W poniższej tabeli przedstawiono raportowane w wynikach badań klinicznych prawdopodobieństwo braku odpowiedzi lub konieczności zastosowania terapii ratunkowej.

Tabela 32. Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie po 4 godzinach od podania przy stosowaniu produktów leczniczych Berinert[®] oraz Ruconest[®].

Produkt leczniczy /schemat postępowania	Brak odpowiedzi na leczenie	Kryterium oceny punktu końcowego	Porównanie /źródło
Koncentrat inhibitora C1 (Berinert[®])	8/43 pacjentów	brak wystarczającego obniżenia nasilenia objawów w ciągu 4 godzin od podania leku; ocena nasilenia objawów dokonywana była przez pacjenta, w formie odpowiedzi na pytania badającego	Koncentrat inhibitora C1 vs placebo [22], [33]
Placebo	24/42 pacjentów		
Konestat alfa (Ruconest[®])	4/44 pacjentów	liczba pacjentów, u których zastosowano terapię ratunkową lub inną terapię towarzyszącą po 4 godzinach od podania leku, przed rozpoczęciem ustępowania objawów ataku	Konestat alfa vs placebo [80]
Placebo	11/31 pacjentów		

Poniższa tabela przedstawia obliczone prawdopodobieństwa braku odpowiedzi oraz ryzyka względne braku odpowiedzi pomiędzy interwencją i grupą kontrolną dla każdego z porównań.

Tabela 33. Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie po 4 godzinach od podania przy stosowaniu produktów leczniczych Berinert[®], Ruconest[®] (bez adiustacji względem efektu placebo).

Produkt leczniczy	Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi (95% CI)*	Porównanie /źródło
Koncentrat inhibitora C1	0,19 (0,09; 0,31)	Koncentrat inhibitora C1 vs placebo [22][33]
Konestat alfa	0,09 (0,03; 0,19)	Konestat alfa vs placebo [80]

* zakres określony z uwzględnieniem rozkładu beta

10.7.1. WYNIKI KLINICZNE DOTYCZĄCE BADANIA KUNSCHAK [32]

Poniżej przedstawiono wyniki dla populacji PPA tj. zgodnej z protokołem badania (porównanie koncentrat ludzkiego inhibitora C1 w dawce 25 RO/kg vs placebo).

Tabela 34. Analiza skuteczności klinicznej koncentratu ludzkiego inhibitora C1 względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (analiza PPA).

Analizowany parametr kliniczny	Źródło	Koncentrat ludzkiego inhibitora C1 w dawce 25 RO/kg		placebo		Wartość p pomiędzy analizowanymi grupami*
		Liczebność badanej grupy	Mediana [rozstęp kwartylny]**	Liczebność badanej grupy	Mediana [CI 95%]**	
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku [godziny]	[32]	11	0,83 [0,17 – 5,25]	11	17,0 [2,42; 24,5]	P<0,05
Czas do całkowitego ustąpienia obrzęku [godziny]			14,08 [3,0 – 29,08]		26,0 [25,0; 50,83]	P<0,05

* obliczono na podstawie dostępnych danych [4]; ** wartość podana przez autorów referencji [32]

10.8. ZUŻYCIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH

10.8.1. ZUŻYCIE PRODUKTU LECZNICZEGO BERINERT®

Zużycie produktu leczniczego Berinert® obliczono z wykorzystaniem rozkładu pacjentów według cechy masa ciała (na podstawie danych demograficznych z badania klinicznego RCT [27]).

Tabela 35. Kalkulacja zużycia produktu leczniczego Berinert®.

Liczba zużytych fiolek*	Masa ciała [kg]		Udział w grupie pacjentów**
	od*	do*	
1	0,000	25,000	0,6%
2	25,001	50,000	8,8%
3	50,001	75,000	34,8%
4	75,001	100,000	40,5%
5	100,001	125,000	13,9%
6	125,001	150,000	1,4%
7	150,001	175,000	0,0%

Liczba zużytych fiolek*	Masa ciała [kg]		Udział w grupie pacjentów**
	od*	do*	
Średnia liczba zużytych fiolek ważona udziałami w grupie pacjentów			3,6238

* obliczone według przedziałów masy ciała wyznaczonych dawkowaniem (20 jedn. * masa ciała / 1500 jedn.) – według Charakterystyki Produktu Leczniczego Berinert® [26] oraz badania RCT [32]; ** według rozkładu normalnego o wartości średniej 78,1 kg i odchyleniu standardowym 21,39 kg [31].

10.8.2. ZUŻYCIE PRODUKTU LECZNICZEGO FIRAZYR®

10.9. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI (W RAMACH PODSTAWOWEJ ANALIZY KOSZTÓW UŻYTECZNOŚCI)

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące kosztów oraz konsekwencji w ramach analizy kosztów-użyteczności.

Tabela 37. Zestawienie kosztów i konsekwencji w ramach analizy kosztów-użyteczności dla porównania Firazyr® vs placebo.

Perspektywa	Jednostka pomiaru						
Płatnik	Koszty całkowite						
	Koszty technologii lekowej						
Płatnik publiczny	Koszty całkowite						
	Koszty technologii lekowej						
Płatnik/płatnik publiczny	Koszty świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych						
Liczba ostrych napadów							

Perspektywa	Jednostka pomiaru	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Liczba ostrych napadów zakończonych zgonem		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Liczba lat życia skorygowanych o jakość życia		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Iloraz kosztów-użyteczności (CUR) - płatnik		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
Iloraz kosztów-użyteczności (CUR) - płatnik publiczny		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	

Tabela 38. Zestawienie kosztów i konsekwencji w ramach analizy kosztów-użyteczności dla porównania Berinert® vs placebo.

Perspektywa	Jednostka pomiaru	Berinert®		placebo (B)	
		Średnia	SE	Średnia	SE
Płatnik	Koszty całkowite	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Koszty technologii lekowej	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Płatnik publiczny	Koszty całkowite	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Koszty technologii lekowej	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Płatnik/płatnik publiczny	Koszty świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Liczba ostrych napadów		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Liczba ostrych napadów zakończonych zgonem		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Liczba lat życia skorygowanych o jakość życia		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Iloraz kosztów-użyteczności (CUR) - płatnik		[Redacted]		[Redacted]	
Iloraz kosztów-użyteczności (CUR) - płatnik publiczny		[Redacted]		[Redacted]	

Tabela 39. Zestawienie kosztów i konsekwencji w ramach analizy kosztów-użyteczności dla porównania Ruconest® vs placebo.

Perspektywa	Jednostka pomiaru	Ruconest®		placebo (B)	
		Średnia	SE	Średnia	SE
Płatnik	Koszty całkowite	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Koszty technologii lekowej	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Płatnik publiczny	Koszty całkowite	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Koszty technologii lekowej	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Płatnik/płatnik publiczny	Koszty świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Perspektywa	Jednostka pomiaru	Ruconest®		placebo (B)	
		Średnia	SE	Średnia	SE
Liczba ostrych napadów		■	■	■	■
Liczba ostrych napadów zakończonych zgonem		■	■	■	■
Liczba lat życia skorygowanych o jakość życia		■	■	■	■
Iloraz kosztów-użyteczności (CUR) - płatnik		■		■	
Iloraz kosztów-użyteczności (CUR) - płatnik publiczny		■		■	

SPIS TABEL

Tabela 1. Dane dotyczące skuteczności produktów leczniczych Berinert® oraz Ruconest®; analiza minimalizacji kosztów.....	38
Tabela 2. Zużycie produktu Firazyr® w trakcie jednego ataku [17], [54].....	39
Tabela 3. Czas do pierwszych symptomów zmniejszenia nasilenia objawów napadu obrzęku oraz czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu obrzęku.	40
Tabela 4. Początkowy poziom nasilenia objawów według skali VAS w poszczególnych badaniach klinicznych.....	41
Tabela 5. Kalkulacja względnej redukcji nasilenia objawów.	42
Tabela 6. Kalkulacja względnej redukcji nasilenia objawów.	43
Tabela 7. Parametry wykorzystane przy szacowaniu częstotliwości występowania ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego.	46
Tabela 8. Informacje odnośnie ceny oraz sposobu finansowania produktu leczniczego Firazyr®, Berinert® oraz Ruconest® [82].	50
Tabela 9. Zużycie w praktyce klinicznej produktów leczniczych Firazyr®, Berinert® oraz Ruconest®.....	51
Tabela 10. Świadczenia rozliczane w ramach podania analizowanych leków – na podstawie opinii eksperta klinicznego, [11], [13], [14]......	53
Tabela 11. Sposób oraz koszt podania uwzględnionych w opracowaniu leków – na podstawie opinii eksperta klinicznego.	53
Tabela 12. Lista danych i założeń przyjętych w ramach zestawienia kosztów.	54
Tabela 13. Lista danych i założeń przyjętych w ramach analizy minimalizacji kosztów.	55
Tabela 14. Lista danych i założeń przyjętych w ramach analizy kosztów-użyteczności.	57
Tabela 15. Wyniki zestawienia kosztów (jedynie pierwsze podanie); perspektywa płatnika za świadczenia medyczne oraz płatnika publicznego.	61
Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w ramach zestawienia kosztów stosowania produktu leczniczego Firazyr® (jedynie pierwsze podanie); perspektywa płatnika za świadczenia medyczne oraz płatnika publicznego – z oraz bez uwzględnienia RSS.	62
Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w ramach zestawienia kosztów stosowania produktu leczniczego Berinert® (jedynie pierwsze podanie); perspektywa płatnika za świadczenia medyczne oraz płatnika publicznego.....	63
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w ramach zestawienia kosztów stosowania produktu leczniczego Ruconest® (jedynie pierwsze podanie); perspektywa płatnika za świadczenia medyczne oraz płatnika publicznego.....	63
Tabela 19. Wyniki analizy minimalizacji kosztów; perspektywa płatnika za świadczenia medyczne oraz płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS.....	64
Tabela 20. Wyniki analizy minimalizacji kosztów; perspektywa płatnika za świadczenia medyczne oraz płatnika publicznego – bez RSS.	65
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w ramach analizy minimalizacji kosztów – porównanie Firazyr® vs Berinert®; perspektywa płatnika za świadczenia medyczne oraz płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS.	67
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w ramach analizy minimalizacji kosztów – porównanie Firazyr® vs Berinert®; perspektywa płatnika/płatnika publicznego – bez RSS.	68
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w ramach analizy minimalizacji kosztów – porównanie Firazyr® vs Ruconest®; perspektywa płatnika/płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS.	68
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w ramach analizy minimalizacji kosztów – porównanie Firazyr® vs Ruconest®; perspektywa płatnika/płatnika publicznego – bez RSS.	69
Tabela 25. Wyniki analiz kosztów-użyteczności – analiza podstawowa; perspektywa płatnika za świadczenia medyczne oraz płatnika publicznego.	71
Tabela 26. Wyniki progowej analiz wrażliwości ceny zbytu netto produktu leczniczego Firazyr®; perspektywa płatnika za świadczenia medyczne oraz płatnika publicznego – z uwzględnieniem RSS.....	77

Tabela 27. Wyniki progowej analizy wrażliwości ceny urzędowej zbytu (cena zbytu brutto) produktu leczniczego Firazyr®; perspektywa płatnika za świadczenia medyczne oraz płatnika publicznego – bez uwzględnienia RSS.	79
Tabela 28. Podsumowanie wyników analizy konwergencji.	82
Tabela 29. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych pomocnych przy walidacji wyników niniejszego opracowania. Data przeszukania: 25.11.2014.	118
Tabela 30. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 25.11.2014).	121
Tabela 31. Marża apteczna w okresie lipiec-październik 2014.	124
Tabela 32. Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie po 4 godzinach od podania przy stosowaniu produktów leczniczych Berinert® oraz Ruconest®.	124
Tabela 33. Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie po 4 godzinach od podania przy stosowaniu produktów leczniczych Berinert®, Ruconest® (bez adiacji względem efektu placebo).	124
Tabela 34. Analiza skuteczności klinicznej koncentratu ludzkiego inhibitora C1 względem placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym (analiza PPA).	125
Tabela 35. Kalkulacja zużycia produktu leczniczego Berinert®.	125
Tabela 36. Kalkulacja zużycia produktu leczniczego Firazyr® w trakcie jednego ataku [17], [54].	126
Tabela 37. Zestawienie kosztów i konsekwencji w ramach analizy kosztów-użyteczności dla porównania Firazyr® vs placebo.	126
Tabela 38. Zestawienie kosztów i konsekwencji w ramach analizy kosztów-użyteczności dla porównania Berinert® vs placebo.	127
Tabela 39. Zestawienie kosztów i konsekwencji w ramach analizy kosztów-użyteczności dla porównania Ruconest® vs placebo.	127

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat przeprowadzenia analizy ekonomicznej badającej opłacalność współfinansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Firazyr® w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esteraazy C1.	27
Rysunek 2. Struktura modelu decyzyjnego wykorzystanego w obliczeniach na potrzeby analizy minimalizacji kosztów; * w przypadku produktu Firazyr® możliwe podanie maksymalnie 3 dawek.	31
Rysunek 3. Struktura modelu symulacji zdarzeń dyskretnych wykorzystanego w ramach analizy kosztów-użyteczności.	36
Rysunek 4. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.	96
Rysunek 5. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	119
Rysunek 6. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (PRISMA).	123

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Funkcja zależności redukcji poziomu intensywności napadu obrzęku naczynioruchowego od czasu, licząc od podania leku, dla porównania ikatybant vs placebo.	44
Wykres 2. Funkcja zależności redukcji poziomu intensywności napadu obrzęku naczynioruchowego od czasu, licząc od podania leku, dla porównania koncentrat inhibitora C1 vs placebo.	45
Wykres 3. Funkcja zależności redukcji poziomu intensywności napadu obrzęku naczynioruchowego od czasu, licząc od podania leku, dla porównania konestat alfa vs placebo.	45

Wykres 4. Krzywe akceptowalności dla technologii lekowych Firazyr® bez RSS, Berinert® i Ruconest®; perspektywa płatnika... 76	76
Wykres 5. Krzywe akceptowalności dla technologii lekowych Firazyr® bez RSS, Berinert® i Ruconest®; perspektywa płatnika publicznego..... 76	76
Wykres 6. Krzywe akceptowalności dla technologii lekowych Firazyr® z RSS, Berinert® i Ruconest®; perspektywa płatnika..... 76	76
Wykres 7. Krzywe akceptowalności dla technologii lekowych Firazyr® z RSS, Berinert® i Ruconest®; perspektywa płatnika publicznego..... 77	77

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytocznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.