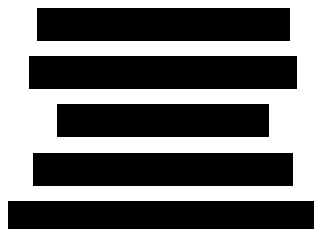




**Ocena opłacalności finansowania produktu leczniczego
Ruconest[®] (konestat alfa) w warunkach polskich w ramach
programu lekowego w leczeniu ostrych, zagrażających życiu,
napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny
obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora
esterazy C1**

Analiza ekonomiczna



Kraków, grudzień 2012



Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. Oddział w Polsce
ul. Wspólna 35 lok. 7
00-519 Warszawa

Adres korespondencyjny

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.
Os. Mozarta 1/29
31 - 232 Kraków
e-mail: centrumhta@centrumhta.com
telefon: 0 607 345 792

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Indeks akronimów wykorzystanych w opracowaniu	5
Kluczowe informacje z analizy	7
Streszczenie	8
1. Cel analizy ekonomicznej.....	13
2. Problem decyzyjny	14
2.1. Charakterystyka i wielkość populacji docelowej	15
2.2. Interwencja – produkt leczniczy Ruconest®	16
2.4. Efekty zdrowotne.....	17
3. Metody przeprowadzania analizy ekonomicznej (metodyka, założenia, źródła danych)	20
3.1. Strategia analityczna.....	20
3.2. Perspektywa ekonomiczna	20
3.3. Horyzont czasowy analizy	21
3.4. Technika analityczna.....	22
3.5. Modelowanie	28
3.5.1. Modelowanie – analiza minimalizacji kosztów, zestawienie kosztów	28
3.5.2. Modelowanie – analiza kosztów-użyteczności	32
3.6. Ocena efektów klinicznych	38
3.6.1. Ryzyko braku odpowiedzi na leczenie lub konieczności zastosowania terapii ratunkowej.....	38
3.6.2. Czas do pierwszych symptomów zmniejszenia intensywności objawów obrzęku. Czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów zmniejszenia intensywności objawów obrzęku	41
3.7. Częstotliwości występowania napadów w populacji docelowej	51
3.8. Ocena jakości życia.....	52
3.9. Ocena kosztów	54
3.9.1. Cena produktów leczniczych	55
3.9.3. Koszty świadczeń ambulatoryjnych oraz szpitalnych	58
3.9.4. Koszt badań diagnostycznych	61
3.10. Dyskontowanie.....	62
3.11. Zbiorcze zestawienie parametrów niepewnych uwzględnionych w opracowaniu wraz ze wskazaniem zakresu niepewności.....	62
3.11.1.Zestawienie kosztów	62
3.11.2.Analiza minimalizacji kosztów	65
3.11.3.Analiza kosztów-użyteczności	66
4. Wyniki analizy ekonomicznej	73
4.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji – wyniki podstawowe	73
4.1.1. Wariant 1. uwzględniający jedynie pierwsze podanie	73
4.1.2. Wariant 2. uwzględniający skuteczność bez adiustacji względem efektu placebo	74
4.2. Zestawienie kosztów – analiza wrażliwości.....	75
4.2.1. Analiza wrażliwości – wariant 1. uwzględniający jedynie pierwsze podanie	75
4.2.2. Analiza wrażliwości – wariant 2. uwzględniający skuteczność bez adiustacji względem efektu placebo	78

Indeks akronimów wykorzystanych w opracowaniu

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
50% CI	50% przedział ufności (CI, ang. <i>Confidence Interval</i>)
95% CI	95% przedział ufności (CI, ang. <i>Confidence Interval</i>)
amp.	ampułka
amp.-strz.	ampułko-strzykawka
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
DES	symulacja zdarzeń dyskretnych (ang. <i>Discrete Events Simulation</i>)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>Evidence-based Medicine</i>)
EVPI	oczekiwana wartość perfekcyjnej informacji współczynnika korzyści monetarnej netto (ang. <i>Expected Value of Perfect Information</i>)
FEM	model efektów stałych (ang. <i>Fixed Effect Model</i>)
fiol.	Fiolka
HAE	dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. <i>Hereditary Angioedema</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-utility Ratio</i>)
INMB	inkrementalna korzyść monetarna netto (ang. <i>Incremental Net Monetary Benefit</i>)
j.	jednostek
kg	kilogram
m.c.	masa ciała
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
nr	numer
PICO	schemat PICO, określający populację, interwencję, porównanie (komparatory), efekty kliniczne (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i>)
POZ	podstawowa opieka zdrowotna

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
PPA	analiza zgodna z protokołem badania klinicznego (ang. <i>Per Protocol Analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość życia (ang. <i>Quality-adjusted Life Years</i>)
QALYG	zyskane lata życia skorygowane o jakość życia (ang. <i>Quality-adjusted Life Years Gained</i>)
placebo (B)	placebo występujące w porównaniu Berinert® P (koncentrat inhibitora C1) vs placebo
placebo (F)	placebo występujące w porównaniu Firazyr® (ikatybant) vs placebo
placebo (R)	placebo występujące w porównaniu Ruconest® (konestat alfa) vs placebo
RCT	randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
rhC1NH	rekombinowany analog ludzkiego inhibitora esterazy C1
RO	równoważnik osocza
RR	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i>)
sc.	scenariusz
SE	błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i>)
VBA	język programowania oparty na języku Visual Basic zaimplementowany w aplikacjach Microsoft Excel (ang. <i>Visual Basic for Application</i>)
VOI	wartość uzyskanych informacji (ang. <i>Value of Information</i>)
WTP	próg opłacalności, skłonność płatnika do zapłaty za uzyskany efekt leczenia (ang. <i>Willingness to Pay</i>)
Wytyczne AOTM	Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych przeprowadzania oceny technologii medycznych

Kluczowe informacje z analizy

- ❖ Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika za świadczenia medyczne finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (substancja czynna: konestat alfa) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1 w warunkach polskich.
- ❖ Ustalono, że najbardziej prawdopodobną strategią refundacyjną jest finansowanie produktu leczniczego Ruconest® w ramach programu lekowego NFZ.

- [REDACTED]
- ❖ 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 adiestrowanego porównania pośredniego poprzez wspólny komparator - placebo;
- zestawienie kosztów, przedstawiające koszty leczenia pacjentów w rozważanym wskazaniu przy uwzględnieniu skuteczności na poziomie wyników badań klinicznych (z uwzględnieniem naiwnego porównania pośredniego);
- 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).

- ❖ 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.

- ❖ Wyniki analiz składających się na ocenę zasadności ekonomicznej stosowania produktu Ruconest® sugerują, że finansowanie konestatu alfa w ramach programu lekowego jest strategią optymalną. W ramach przeprowadzonej analizy ekonomicznej stwierdzono, że:

- [REDACTED]
- stosowanie produktu leczniczego Ruconest® wiąże się z największym prawdopodobieństwem osiągnięcia kosztowej-użyteczności w porównaniu z brakiem interwencji (por. wyniki analiz kosztów-użyteczności);
 - stosowanie produktu leczniczego Ruconest® wiąże się z najmniejszymi kosztami wyeliminowania niepewności odnośnie błędnej decyzji o wyborze optymalnej strategii postępowania w analizowanym wskazaniu.

Streszczenie

Cel

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

Metody

Niniejsza analiza jest zgodna z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. [6], Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [88] 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:

- (P) populację docelową stanowili dorośli z ostrymi, zagrażającymi życiu, napadami obrzęku naczynioruchowego ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 [23];
- (I) ocenianą interwencją było zastosowanie preparatu Ruconest® (konestat alfa) wśród pacjentów z analizowanej populacji [23];
- (C) komparatorami dla ocenianej technologii lekowej były: koncentrat inhibitora C1 (Berinert® P) i antagonistą receptora bradykininy typu 2 (ikatybant, Firazyr®); zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego produkty te składają się na aktualną praktykę; mając na uwadze brak bezpośrednich badań klinicznych porównujących ww. produkty lecznicze w opracowaniu rozważano również brak interwencji (placebo) jako komparator;
- (O) jako efekty kliniczne uwzględniono: 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 prawdopodobieństwem wystąpienia działań niepożądanych (dane dotyczące efektywności klinicznej pochodziły z badań klinicznych dla porównań: konestat alfa vs placebo [27], koncentrat inhibitora C1 vs placebo [32][33][35] oraz ikatybant vs placebo [31]).

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 (wariant 1.) oraz
- zestawienie kosztów, przedstawiające koszty leczenia pacjentów w rozważanym wskazaniu przy uwzględnieniu skuteczności na poziomie opisanym w wynikach badań klinicznych (wariant 2. uwzględniający skuteczność bez adiustacji względem efektu placebo);
- analiza minimalizacji kosztów, przyjmując skuteczność na poziomie opisanym w wynikach badań klinicznych z adiustacją względem efektu placebo;
- 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).

Wyniki analiz kosztów-użyteczności poddano ocenie według wartości uzyskanych informacji (ang. *Value of Information*; VOI) [73]. Wartość uzyskanych informacji mierzono oczekiwaną wartością informacji doskonałej inkrementalnego współczynnika korzyści monetarnej netto (ang. *Expected Value of Perfect Information*; EVPI) przy zakładanym progu kosztowej użyteczności na poziomie 105 801 PLN za zyskany rok życia w pełnym zdrowiu [6][86][87]. EVPI równe 0,0 oznacza bezbłędny wybór, im niższy parametr EVPI, tym wybór jest bardziej poprawny. 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.

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 [52][53][54]):

- koszty świadczeń ambulatoryjnych oraz szpitalnych towarzyszących podaniu wyżej wymienionych produktów leczniczych: obecnie świadczenia te finansowane jest przez płatnika publicznego w ramach świadczeń gwarantowanych (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [13]; Katalog grup [14]; Informator o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia [11]);
- koszt badań diagnostycznych: obecnie świadczenia te finansowane jest przez płatnika publicznego w ramach świadczeń gwarantowanych.

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zestawienie wyników poszczególnych wariantów analizy składających się na ocenę zasadności ekonomicznej stosowania produktu Ruconest® w analizowanym wskazaniu sugeruje, że finansowanie konestatu alfa w ramach programu lekowego jest strategią optymalną.

W ramach przeprowadzonej analizy opłacalności stwierdzono, że:

- przy założeniu skuteczności na równym poziomie, spośród technologii Ruconest®, Berinert® P i Firazyr®, finansowanie konestatu alfa w ramach programu lekowego wiąże się z najmniejszymi kosztami (por. wyniki analizy minimalizacji kosztów);
- stosowanie produktu leczniczego Ruconest® wiąże się z większym prawdopodobieństwem osiągnięcia kosztowej użyteczności (por. wyniki analiz kosztów-użyteczności);
- stosowanie produktu leczniczego Ruconest® wiąże się z mniejszymi kosztami wyeliminowania niepewności odnośnie błędnej decyzji o wyborze optymalnej strategii postępowania w analizowanym wskazaniu.

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 [27][30][37] oraz publikacje [53][54]),
- cechuje ją oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa w odniesieniu do placebo [27],
- 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 Ruconest® w porównaniu do braku leczenia (odpowiednik placebo z badań klinicznych).

Dodatkowo za podjęciem decyzji o objęciu produktu leczniczego Ruconest® finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego w rozważanym wskazaniu przemawiają następujące argumenty:

- wprowadzenie programu lekowego zabezpieczy pacjentom, w sytuacji bezpośredniego zagrożenia życia, jakim może być ostry napad obrzęku naczynioruchowego, dostęp do skutecznej [4] technologii lekowej; obecnie chorzy z rozważanym wskazaniem stosują produkty lecznicze sprowadzone w ramach procedury importu docelowego;
- zgodnie z wytycznymi polskimi i zagranicznymi produkt leczniczy Ruconest® jest zalecany do stosowania w rozważanym wskazaniu [53][55][57][58][59].

Przedstawione wyniki analizy ekonomicznej jednoznacznie sugerują, że finansowanie produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) stosowanego w ramach programu lekowego (leczenie ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora C1) może stanowić optymalną strategię postępowania.

1. Cel analizy ekonomicznej

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

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

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 śródbłonka 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 wprowadzenie programu lekowego zakładającego finansowanie przez płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Ruconest® w analizowanym wskazaniu klinicznym. W poniższej tabeli przedstawiono propozycję kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów z rozważanego programu lekowego. Szczegółowe przedstawienie kryteriów wyboru optymalnej strategii refundacyjnej dla stosowania produktu Ruconest® zawarto w Analizie Problemu Decyzyjnego [3].

Kryterium	Opis
Kryterium włączenia	<p>[Redacted criteria text]</p>
Kryterium wyłączenia	<p>[Redacted criteria text]</p>

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:

- (P; populacja) populację docelową stanowili dorośli z ostrymi, zagrażającymi życiu, napadami obrzęku naczynioruchowego ze zdiagnozowanym dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1; zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [23];
- (I; interwencja) ocenianą interwencją było zastosowanie preparatu Ruconest® (konestat alfa) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1; zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [23];
- (C; porównanie, komparatory) komparatorami dla ocenianej technologii lekowej były: koncentrat inhibitora C1 (Berinert® P) i antagonistą receptora bradykininy typu 2 (ikatybant, Firazyr®); zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego produkty te składają się na aktualną praktykę; mając na uwadze brak bezpośrednich badań klinicznych porównujących ww. produkty lecznicze w opracowaniu rozważano również brak interwencji (placebo) jako komparator;
- (O; efekty kliniczne) 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.

2.1. Charakterystyka i wielkość populacji docelowej

Charakterystykę populacji docelowej określono zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ruconest® [23] (podstawowe informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego znajdują się w Aneksie).

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 [23].



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegóły dotyczące liczebności populacji docelowej oraz częstotliwości napadów przedstawiono w rozdziale 3.7 Częstotliwości występowania napadów w populacji docelowej, str. 51.

2.2. Interwencja – produkt leczniczy Ruconest®

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

Produkt Ruconest® zawiera konestat alfa będący rekombinowanym analogiem ludzkiego inhibitora esterazy C1 (rhC1NH) wytwarzanym za pomocą rekombinacji DNA w mleku transgenicznych królików. Aktywność jednej jednostki konestatu alfa jest określana, jako równoważnik aktywności hamującej esterazę C1 obecną w 1 ml zebranego zwykłego osocza.

Jedno opakowanie produktu leczniczego Ruconest® mieści jedną fiolkę, zawierającą 2100 jednostek konestatu alfa (w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

Szczegółowe informacje zawarte w Charakterystyce przedstawiono w Aneksie niniejszego opracowania (rozdział 10.2, Charakterystyka interwencji – produkt leczniczy Ruconest®, str. 127).

W niniejszej analizie ekonomicznej rozważano wprowadzenie programu lekowego zakładającego finansowanie przez płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Ruconest® w rozważanym

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

2.3. Komparatory – produkty lecznicze Berinert® P i Firazyr®

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 [52][53][54], 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 w Polsce nie jest dostępny refundowany preparat zawierający inhibitor esterazy C1. Powszechnie stosowany jest produkt leczniczy Berinert® P (inhibitor esterazy C1), dostępny w procedurze importu docelowego. W pojedynczych przypadkach stosowane jest świeżo mrożone osocze (w przypadku braku preparatów inhibitora esterazy C1) albo produkt leczniczy Firazyr® (w przypadku prowadzenia badań klinicznych). Należy zaznaczyć, że sprowadzanie z zagranicy produktów leczniczych w ramach procedury importu docelowego może być uciążliwe dla chorego. Chory po ewentualnym pozytywnym rozpatrzeniu (przez wojewódzki oddział Narodowego Funduszu Zdrowia) wniosku o import docelowy, dzięki pomocy apteki sprowadza lek ratujący życie z zagranicy. Cała procedura sprowadzenia leku może trwać nawet do kilku tygodni, co w sytuacji zagrożenia życia może stanowić realny problem dla chorego.

W ramach analizy ekonomicznej porównywano opłacalność ekonomiczną stosowania produktu leczniczego Ruconest® w odniesieniu do stosowania produktów leczniczych Berinert® P oraz Firazyr®, składających się na obecną praktykę kliniczną, zalecenia oraz rekomendacje odnośnie praktyki klinicznej.

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

2.4. Efekty zdrowotne

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

- konestat alfa (Ruconest®) vs placebo [27][29];
- ikatybant (Firazyr®) vs placebo [31][89];
- koncentrat inhibitora esterazy C1 (Berinert® P) vs placebo [32][33][35].

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 (różnice w kryteriach włączenia pacjentów do badania oraz różnice w kryteriach oceny przyjętych punktów końcowych).

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono ocenę zasadności ekonomicznej realizacji proponowanego programu lekowego z wykorzystaniem trzech technik analitycznych (szczegółowy opis technik analitycznych zamieszczono w rozdziale 3.4 Technika analityczna, str. 22):

- zestawienie kosztów uwzględniające jedynie pierwsze podanie rozważanych preparatów oraz zestawienie kosztów uwzględniające różnice w prawdopodobieństwach nieuzyskania zmniejszenia objawów napadu obrzęku naczyń ruchowego, które to nieuzyskanie efektu skutkuje podaniem następnej dawki preparatu (uwzględnienie skuteczności bez adiustacji względem efektu placebo);
- 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 z adiustacją względem efektu placebo);
- analizy kosztów-użyteczności zawierającej porównania: Ruconest[®] vs placebo, Berinert[®] P vs placebo oraz Firazyr[®] 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][27][31][33];
- prawdopodobieństwo zastosowania terapii ratunkowej w przypadku produktu Firazyr[®] [89];
- czas do pierwszej poprawy stanu pacjenta [22][27][31][33];
- czas do niemal całkowitego ustąpienia objawów [22][27][31][33].

Pierwsze dwa punkty końcowe badań klinicznych wykorzystano do oceny odsetka pacjentów, u których konieczne jest przeprowadzenie kolejnych aplikacji porównywanych leków [22][27][31][33][89]; dwa ostatnie punkty końcowe wykorzystano do oceny jakości życia pacjenta z analizowanej populacji w trakcie ostrego napadu HAE [22][27][31][33] (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.5. Modelowanie str. 28 oraz 3.6. Ocena efektów klinicznych str. 38).

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, str. 127), 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 Wytocznymi AOTM [1] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [88], w oparciu o przegląd systematyczny medycznych baz danych.

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

[REDACTED]

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 [63][64][65][66][67][68][69][70][71][72][73][74][75][76][77][78][79][80][81][82][83][84].

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.

3.2. Perspektywa ekonomiczna

Zgodnie z Ustawą o refundacji leków z dnia 12 maja 2011 r. [6] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [88] w ramach niniejszej analizy ekonomicznej wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent) oraz perspektywa płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia).

[REDACTED]

[REDACTED]

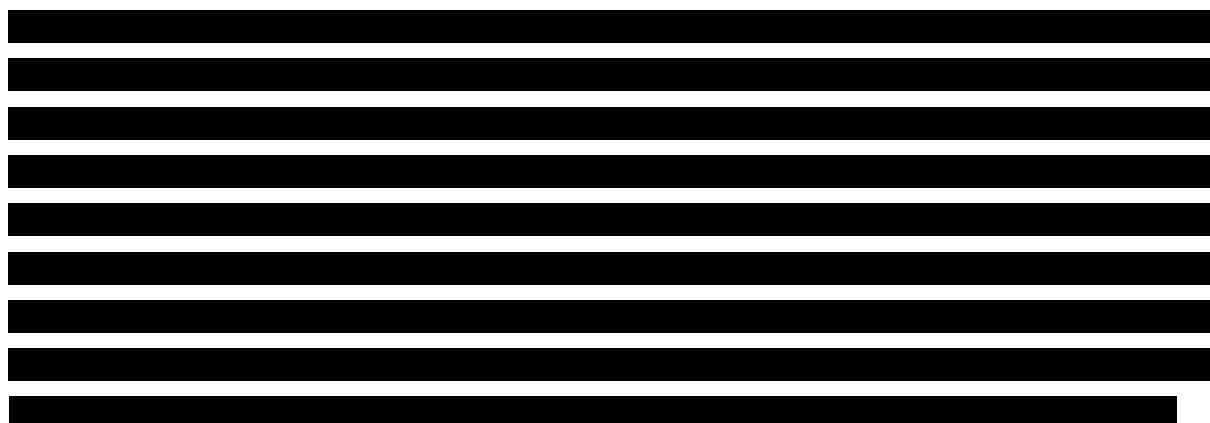
3.3. Horyzont czasowy analizy

Horyzont czasowy dla oczekiwanych kosztów przedstawionych w ramach zestawienia kosztów oraz analizy minimalizacji kosztów równy był czasowi trwania jednego ostrego, zagrażającego życiu, napadu obrzęku naczynioruchowego 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 [27][29][31][32][33][35][89]). 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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



3.4. Technika analityczna

Niniejsze opracowanie przygotowano zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [88] 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 Ruconest®. 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;
- zestawienie kosztów, przedstawiające koszty leczenia pacjentów w rozważanym wskazaniu przy uwzględnieniu skuteczności na poziomie opisanym w wynikach badań klinicznych (uwzględniając

skuteczność bez adiacji względem efektu placebo – naiwne porównanie pośrednie skuteczności);

- analiza minimalizacji kosztów, przyjmując, wobec braku możliwości porównania bezpośredniego lub pośredniego wyników badań klinicznych, skuteczność na poziomie opisanym w wynikach badań klinicznych z adiacją względem efektu placebo (inna wysokość ryzyka zastosowania kolejnych dawek leku – adiacowane porównanie pośrednie skuteczności klinicznej);
- analiza kosztów-użyteczności, ujmująca koszty oraz jakość życia wynikające z zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych (Ruconest®, Firazyr® i Berinert® P) 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).

[REDACTED]

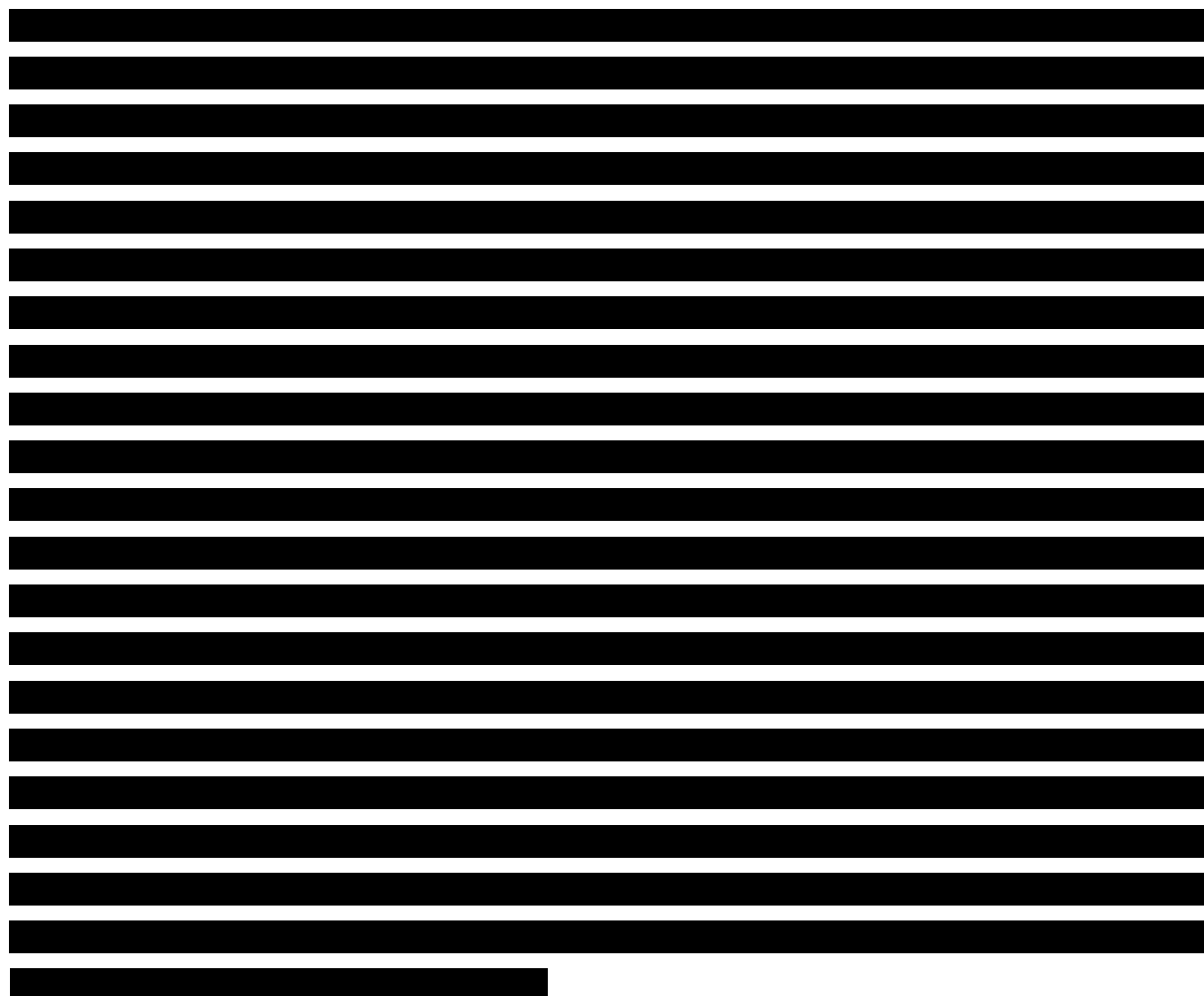
[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza minimalizacji kosztów rozważała skuteczność (mierzoną odsetkiem napadów, w trakcie których leczenia wymagane jest podanie kolejnych dawek leku ze względu na niezadowolającą odpowiedź na pierwszą dawkę) określoną na podstawie wyników badań klinicznych [22][27][32][33]. Przyjęto dane dotyczące skuteczności stosowania produktów leczniczych Ruconest®, Berinert® P

i Firazyr® na poziomie wyników badań klinicznych, przy czym skuteczności te skorygowano o efekt placebo (uwzględniając średni efekt placebo w badaniach klinicznych; przeprowadzono adiustowane porównanie pośrednie skuteczności, dalej zwane „adiustacją względem efektu placebo”). Ze względu na różnice w definicji punktów końcowych wykorzystanych badań w ramach analizy minimalizacji kosztów punkty końcowe badań klinicznych przekonwertowano na odsetek pacjentów, u których występuje konieczność zastosowania kolejnych dawek leku (por. rozdział 3.5.1. Modelowanie – analiza minimalizacji kosztów, zestawienie kosztów str. 28).

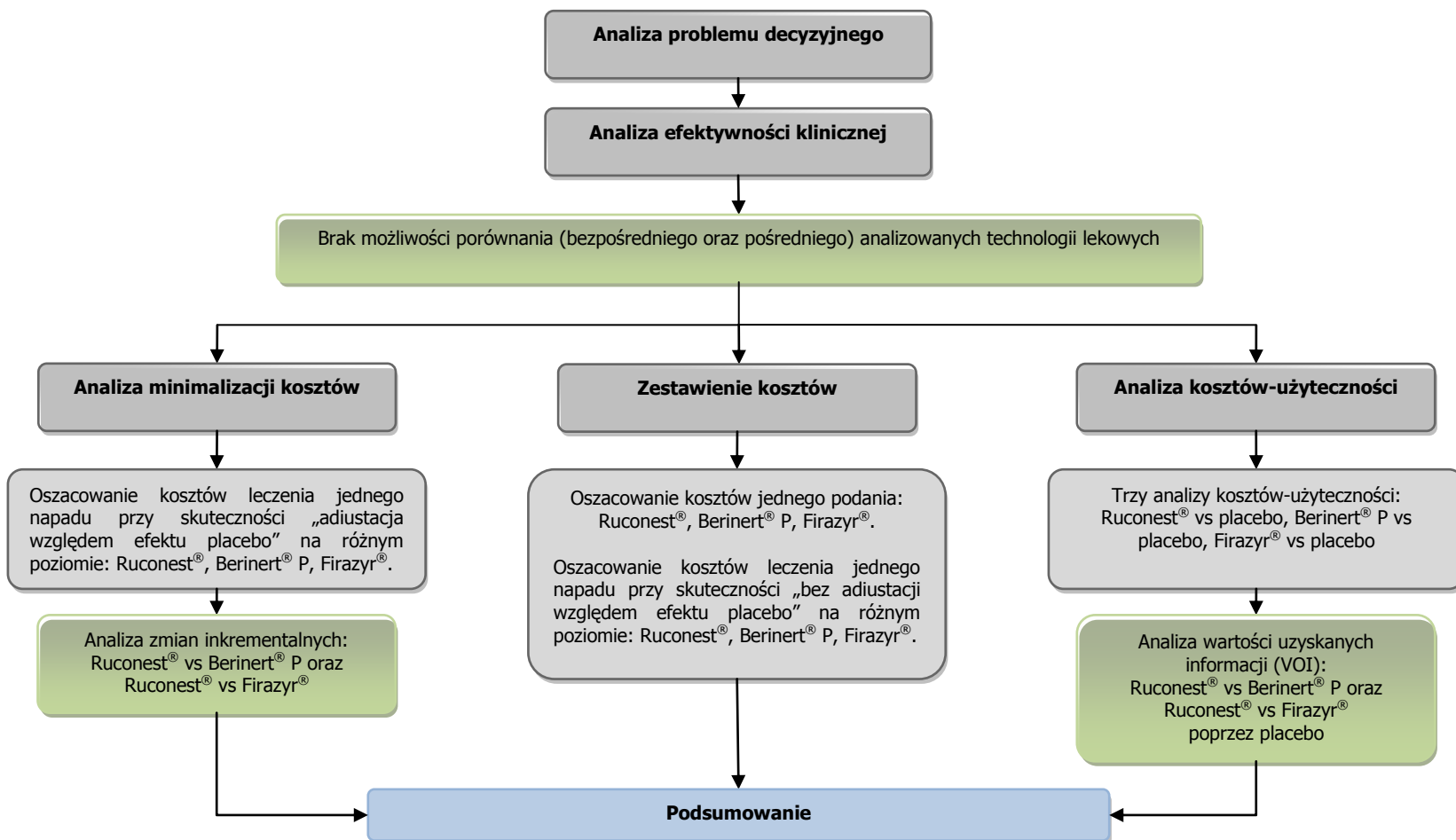
Analiza minimalizacji kosztów obejmowała koszt leczenia jednego ostrego, zagrażającego życiu, napadu obrzęku naczynioruchowego.



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



Rysunek 1. Schemat przeprowadzenia analizy ekonomicznej badającej opłacalność finansowania produktu leczniczego Ruconest[®] w ramach programu lekowego w leczeniu ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esteraazy 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 Ruconest® określonych zgodnie z kryteriami opisanymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [88].

Ze względu na specyfikę analizowanego problemu decyzyjnego i uwzględnionych technik analitycznych przy przedstawieniu wyników:

- zestawienia kosztów oraz analizy minimalizacji kosztów pominięto przedstawienie efektów zdrowotnych (QALY), zgodnie z §5 ust 3 i 4 Rozporządzenia [88],
- zestawienia kosztów oraz analizy minimalizacji kosztów, pomimo zajścia 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 [88]. 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 [88].
- 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 [88] ze względu na brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnej analizy inkrementalnej uwzględniającej efekty zdrowotne dla porównania Ruconest z Berinert P lub Firazyr 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 [88]).
- 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 Ruconest, Berinert P lub Firazyr 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 [88].

3.5. Modelowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.6. Ocena efektów klinicznych

3.6.1. Ryzyko braku odpowiedzi na leczenie lub konieczności zastosowania terapii ratunkowej

Zarówno w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ruconest[®] [23], 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[®] P [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 w wariantach 1.; por. rozdział 3.4. Technika analityczna), podana zostanie pacjentowi kolejna dawka preparatu [23][25][48], tj. pacjent otrzymujący koncentrat inhibitora C1, konestat alfa albo ikatybant w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie otrzyma drugą (kolejną) dawkę, odpowiednio koncentratu inhibitora C1, konestatu alfa albo ikatybantu.

Prawdopodobieństwo niezyskania odpowiedzi na leczenie dla produktu Firazyr[®] w ramach analizy podstawowej przyjęto na podstawie punktu końcowego: „brak klinicznie istotnego obniżenia nasilenia objawów napadu w ciągu 4 godzin od podania leku” (klinicznie istotne obniżenie nasilenia objawów zdefiniowano jako zmniejszenie wartości o od 20 do 30 mm według skali VAS, w porównaniu do wartości początkowej według skali VAS) [31]. W ramach analizy wrażliwości ze względu na brak danych dotyczących ww. punktu końcowego w badaniu FAST-3 rozważono także dodatkowo punkt końcowy - zastosowanie terapii ratunkowej w ciągu 5 dni od momentu pierwszego podania leku (odsetek pacjentów, u których konieczne jest zastosowanie farmakoterapii ratunkowej) [89]. Na terapię ratunkową składało się podanie produktu Firazyr[®]. W modelu przyjęto (w ramach analizy wrażliwości), że w przypadku konieczności zastosowania terapii ratunkowej w ciągu 5 dni od pierwszego podania ikatybantu, pacjent otrzyma kolejną dawkę ikatybantu.

W badaniu oceniającym skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania konestatu alfa (Ruconest[®]), punktem końcowym najbardziej zbliżonym, wobec tego przyjętym w niniejszej analizie ekonomicznej, do punktów ocenianych w badaniach dla koncentratu inhibitora C1 oraz ikatybantu było niepowodzenie leczenia (definiowane jako brak obniżenia nasilenia objawów według skali VAS w ciągu 4 godzin od podania leku, wzrost nasilenia według skali VAS w ciągu 4 godzin od podania leku lub podanie innego leku wpływającego na skuteczność konestatu alfa) [27].



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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-użyteczności.

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

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

[Redacted Title]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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.

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

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.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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):

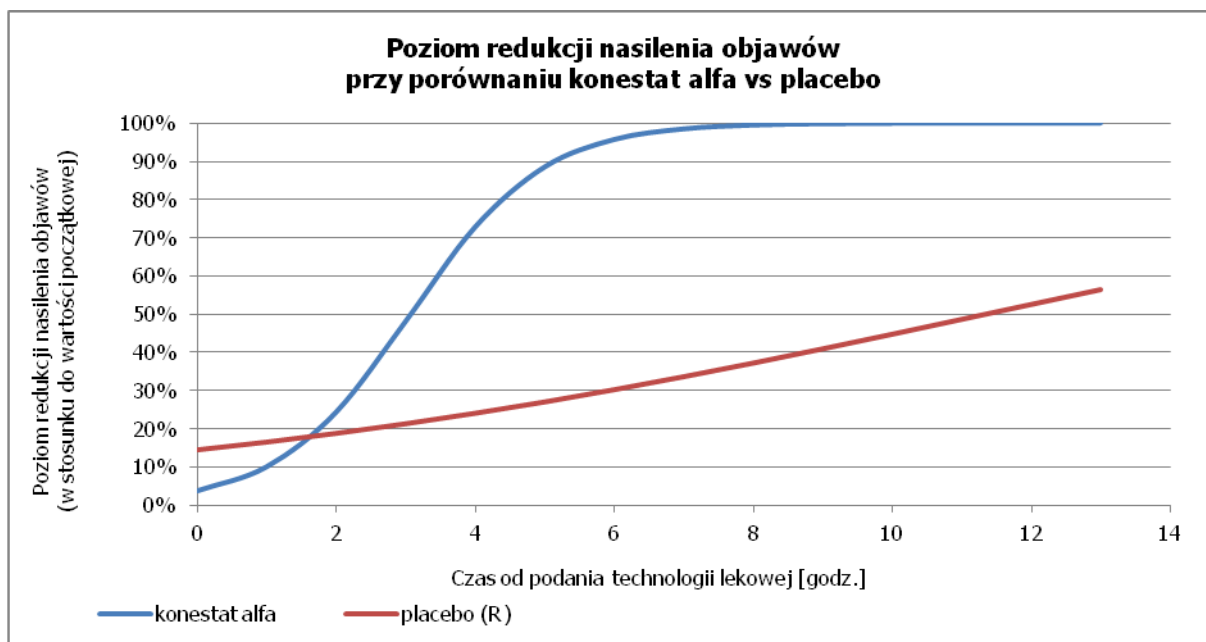
$$\ln\left(\frac{R(t)}{1 - R(t)}\right) = a + b \times t$$

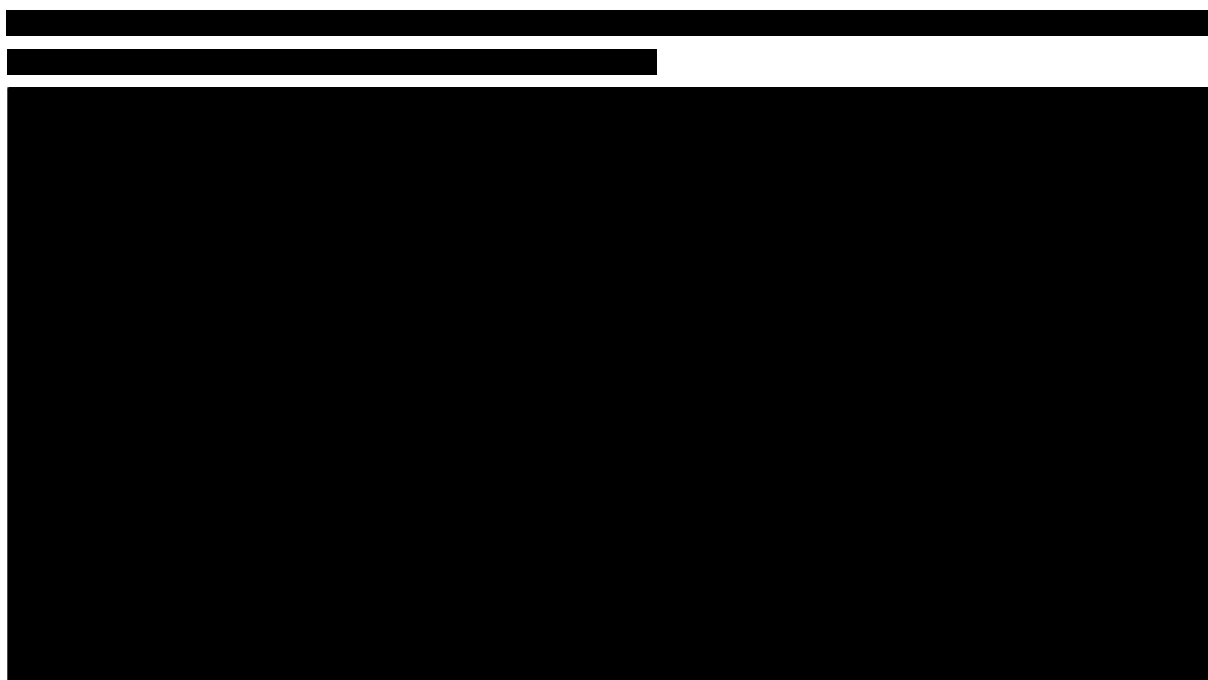
Powyższe przekształcenie pozwala wyznaczyć parametry funkcji logistycznej (a i b) z wykorzystaniem regresji liniowej (opartej na metodzie najmniejszych kwadratów wyznaczania parametrów). Poniższa tabela przedstawia obliczone parametry funkcji logistycznej dla interwencji oraz komparatorów.

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

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 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 3.6.1 Ryzyko braku odpowiedzi na leczenie, str. 38). Dane przedstawione jako wyniki badań klinicznych nie pozwalały na skorelowanie w modelu powyższych punktów końcowych (tj. skorelowanie czasu do zdarzenia z odsetkiem odpowiedzi).

3.7. Częstości występowania napadów w populacji docelowej

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

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

3.8. 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 10.6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności str. 150.

W trakcie wyszukiwania baz publikacji medycznych oraz bazy *CEA Registry* [67] odnaleziono dwie publikacje przedstawiające wyniki badań dotyczących jakości życia chorych na obrzęk naczynioruchowy. Odnaleziono dwie publikacje opisujące wyniki badania jakości życia wśród chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (skala SF-36 [41], skala SF-12 [42]).

Nie odnaleziono natomiast danych dotyczących jakości życia w trakcie napadów obrzęku w rozważanym wskazaniu. W związku z powyższym 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).

Intensywność objawów w skali VAS obejmuje skalę od 0 mm do 100 mm [27][31], gdzie 0 mm oznacza brak objawów (obrzęku), natomiast 100 mm oznacza skrajne obezwładnienie („*extremely disabling*” [27])¹. 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. Ocena efektów klinicznych, str. 38).

Nie odnaleziono danych mogących stanowić wartość jakości życia (z przedziału 0-1) w okresie pomiędzy ostrymi napadami, w związku z czym przyjęto arbitralnie, że jakość życia w okresie pomiędzy napadami wynosi 0,9 (przeciętna jakość życia osób z populacji ogólnej).

¹ W badaniu [31] wartość 100 mm określono jako największe możliwa intensywność objawów.

3.9. Ocena kosztów

W celu identyfikacji kosztów związanych z leczeniem ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych z dziedzicznym obrzękiem 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].

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent) oraz płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) przy założeniu, że produkt leczniczy Ruconest® zostanie objęty finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

[Redacted content]

[Redacted text block]

3.9.1. Cena produktów leczniczych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.9.2. Zużycie produktów leczniczych Ruconest[®], Berinert[®] P i Firazyr[®]

[Redacted text block]

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;
- odsetek pacjentów wymagających drugiego podania: wartości przyjęte zgodnie z granicami 95% CI;

3.9.3. Koszty świadczeń ambulatoryjnych oraz szpitalnych

Koszty świadczeń ambulatoryjnych oraz szpitalnych odpowiadających zarówno aktualnej praktyce klinicznej, jak i w przypadku potencjalnego wprowadzenia programu zdrowotnego, określono w oparciu o wyniki badania kwestionariuszowego.

Należy zaznaczyć, że podanie preparatów świeżo mrożonego osocza odbywa się w ramach hospitalizacji i dotyczy świadczenia „hospitalizacja dłuższa niż 1 dzień” (kod grupy JGP: S52; nazwa świadczenia: niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS /5.51.01.0016052).

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

3.9.4. Koszt badań diagnostycznych

Proces diagnostyczny u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym przedstawiono w rozdziale 2.8. Diagnostyka. Przy obecnym stanie refundacyjnym technologii lekowych stosowanych w rozważanym wskazaniu, badania diagnostyczne przeprowadzane są w ramach świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych związanych z podaniem leków w trakcie leczenia ostrego, zagrażającego życiu, napadu obrzęku naczynioruchowego (patrz: Tabela 12, str. 59).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

3.10. Dyskontowanie

[REDACTED]

3.11. Zbiorcze zestawienie parametrów niepewnych uwzględnionych w opracowaniu 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.

3.11.1. Zestawienie kosztów

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

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

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

3.11.2. Analiza minimalizacji kosztów

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

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

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

3.11.3. Analiza kosztów-użyteczności

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

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

3.11. Zbiorcze zestawienie parametrów niepewnych uwzględnionych w opracowaniu wraz ze wskazaniem zakresu niepewności



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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]

3.11. Zbiorcze zestawienie parametrów niepewnych uwzględnionych w opracowaniu wraz ze wskazaniem zakresu niepewności



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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	[REDACTED]	[REDACTED]

3.11. Zbiorcze zestawienie parametrów niepewnych uwzględnionych w opracowaniu wraz ze wskazaniem zakresu niepewności



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

4. Wyniki analizy ekonomicznej

4.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji – wyniki podstawowe

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



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

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

Należy zaznaczyć, że obliczone zakresy niepewności wyników analizy podstawowej są wartościami skrajnymi i ich wystąpienie w realnej praktyce jest mało prawdopodobne.

4.2.2. Analiza wrażliwości – wariant 2. uwzględniający skuteczność bez adiestacji względem efektu placebo

[Redacted text block]

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



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

Należy zaznaczyć, że przedstawione zakresy niepewności wyników analizy podstawowej są wartościami skrajnymi i ich wystąpienie w realnej praktyce jest mało prawdopodobne.

4.3. Analiza minimalizacji kosztów – wyniki podstawowe

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń dla analizy minimalizacji kosztów uwzględniające skuteczność „z adiustacją względem efektu placebo”.

Założenia tworzące analizę minimalizacji kosztów przedstawiono w rozdziale 3.11. Zbiorcze zestawienie parametrów niepewnych uwzględnionych w opracowaniu wraz ze wskazaniem zakresu niepewności str. 62.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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 3.11. Zbiorcze zestawienie parametrów niepewnych uwzględnionych w opracowaniu wraz ze wskazaniem zakresu niepewności str. 62.

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted Title]								
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

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

4.4. Analiza minimalizacji kosztów – analiza wrażliwości

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

4.4. Analiza minimalizacji kosztów – analiza wrażliwości



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



[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 content]

[Redacted content]

4.6. Wyniki analizy kosztów-użyteczności – wyniki analizy wrażliwości

[Redacted content]

[Redacted text block]

Analiza wartości uzyskanych informacji, w której określono oczekiwaną wartość informacji doskonałej parametru INMB (EVPI) w sytuacji stosowania preparatu Ruconest[®] jako optymalnej strategii leczenia ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczynioruchowego, w sytuacji stosowania preparatu Berinert[®] P jako optymalnej strategii leczenia pacjentów w analizowanym wskazaniu oraz w sytuacji stosowania preparatu Firazyr[®] P 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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

4.7. Estymacje progowej ceny urzędowej zbytu produktu leczniczego Ruconest®

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

[Redacted table content]

[Redacted table content]

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

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

4.8. 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 Ruconest® finansowanego w ramach programu lekowego dla pacjentów z analizowanej populacji;
- stosowanie produktu leczniczego Berinert® P dostępnego w ramach procedury importu docelowego;
- stosowanie produktu leczniczego Firazyr® obecnie nierefundowanego.

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

Poniższa tabela przedstawia zestawienie wyników analiz przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej.

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

Zestawienie wyników analizy ekonomicznej dotyczącej zasadności stosowania produktu Ruconest® jednoznacznie sugeruje, że **finansowanie konestatu alfa w ramach programu lekowego jest strategią optymalną.**

[Redacted text block]

Przeprowadzona wielokierunkowa analiza wrażliwości potwierdziła stabilność przedstawionych powyżej wniosków.

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) oraz wykorzystano również przeglądarkę Google (szczegóły zamieszczono w Aneksie, patrz rozdział 10.5 Strategia wyszukiwania w bazach , str. 147).

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych, których wyniki można byłoby porównać z wynikami niniejszego opracowania.

5.3. Walidacja zewnętrzna

Przedmiotem niniejszej analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania produktu leczniczego Ruconest® w leczeniu ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esteraazy 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.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

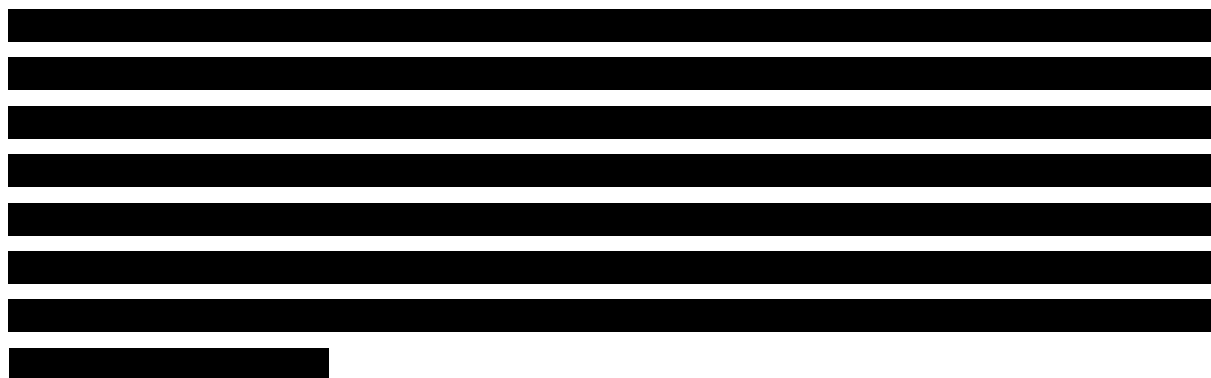
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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]. Występowania napadów może charakteryzować się różną częstością i nasileniem [49].



Wyniki badania kwestionariuszowego oraz szereg publikacji [52][53][54] 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 nie jest dostępny refundowany preparat zawierający inhibitor esterazy C1. Powszechnie stosowany jest produkt leczniczy Berinert® P (zawierający koncentrat inhibitora C1), dostępny w procedurze importu docelowego. W pojedynczych przypadkach stosowane są preparaty świeżo mrożonego osocza (w przypadku braku preparatów inhibitora esterazy C1) albo produkt leczniczy Firazyr® (w przypadku prowadzenia badań klinicznych). Obecny status refundacyjny technologii wykorzystywanych w leczeniu ostrych, zagrażających życiu może stawić obciążenie dla pacjenta, którego zadaniem jest złożenie wniosku o import docelowy produktu Berinert® P. W sytuacji wystąpienia ostrego napadu przy jednoczesnym braku leku pojawić może się bezpośrednie zagrożenie życia chorego. Wprowadzenie programu lekowego, w ramach którego pacjentowi w sytuacji zagrożenia życia, byłby podawany lek, stanowiłoby optymalne rozwiązanie aktualnego problemu z dostępnością leku.

W niniejszej analizie oceniano opłacalność finansowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w ramach programu lekowego.

[REDACTED]

[REDACTED] Udostępniony model zawierał analizę minimalizacji kosztów ze skutecznością ustaloną w wyniku naiwnego porównania pośredniego; model w dużej mierze nie uwzględniał wszystkich aspektów związanych z analizowanym problemem decyzyjnym, skutkiem czego model zmodyfikowano przeprowadzając rozszerzone modelowanie.

Przeprowadzone w niniejszej analizie ekonomicznej obliczenia wskazują, że podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest[®] jest opłacalne z perspektywy płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent) oraz płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przeprowadzoną, w ramach analizy kosztów-użyteczności, symulację zdarzeń dyskretnych oparto na założeniach, których ograniczenia przedstawiono w rozdziale 6. Ograniczenia analizy ekonomicznej (str. 109).

8. Wnioski końcowe

W niniejszej analizie oceniano zasadność ekonomiczną stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) finansowanego w ramach programu lekowego w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.

[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]

Wnioski

Zestawienie wyników poszczególnych wariantów analizy składających się na ocenę zasadności ekonomicznej stosowania produktu Ruconest® w analizowanym wskazaniu sugeruje, że finansowanie konestatu alfa w ramach programu lekowego jest strategią optymalną.

[REDACTED]

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 [27][30][37] oraz publikacje [53][54]),

-
- cechuje ją oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa w odniesieniu do placebo [27],
 - 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 Ruconest® w porównaniu do braku leczenia (odpowiednik placebo z badań klinicznych).

Dodatkowo za podjęciem decyzji o objęciu produktu leczniczego Ruconest® finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego w rozważanym wskazaniu przemawiają następujące argumenty:

- wprowadzenie programu lekowego zabezpieczy pacjentom, w sytuacji bezpośredniego zagrożenia życia, jakim może być ostry napad obrzęku naczynioruchowego, dostęp do skutecznej [4] technologii lekowej; obecnie chorzy z rozważanym wskazaniem stosują produkty lecznicze sprowadzone w ramach procedury importu docelowego;
- zgodnie z wytycznymi polskimi i zagranicznymi produkt leczniczy Ruconest® jest zalecany do stosowania w rozważanym wskazaniu [53][55][57][58][59].

9. Bibliografia

- [1] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznej, <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=13> (ostatni dostęp: 05.12.2012 r.).
- [2] Agencja Oceny Technologii Medycznych, Zlecenie Ministra Zdrowia, luty 2010, <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=206> (ostatni dostęp: 05.12.2012 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] Narodowy Fundusz Zdrowia, Katalog świadczeń do sumowania - załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 11/2012/DZOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r.
- [11] Strony internetowe Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19> (ostatni dostęp: 05.12.2012 r.).
- [12] Narodowy Fundusz Zdrowia, Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe). Załącznik 1 do Zarządzenia Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [13] Narodowy Fundusz Zdrowia, Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik 5a do Zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- [14] Narodowy Fundusz Zdrowia, Katalog grup - załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 11/2012/DZOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 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: 05.12.2012 r.).
- [16] Narodowy Fundusz Zdrowia, Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- [17] Portal internetowy Rynek Zdrowia, <http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Rekomendacja-dla-ikatybantu-jeszcze-w-tym-roku,102475,6.html> (ostatni dostęp: 05.12.2012 r.).
- [18] Narodowy Bank Polski, Archiwalne kursy walut, Kursy średnie miesięczne 1993-2012, http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursy_archiwum.html (ostatni dostęp 4.12.2012 r.).
- [19] Naczelna Izba Lekarska, BAROMETR PHARMAEXPERTA. Średnia marża apteczna, dane za lipiec-październik 2012 r., <http://www.nia.org.pl> (ostatni dostęp 4.12.2012 r.).
- [20] IMS Health Incorporated (or its affiliates), Polska na tle innych krajów EU. Analiza skutków wprowadzenia nowej ustawy na rynek farmaceutyczny. <http://www.senat.gov.pl/k7/kom/kgn/305b/2.pdf> (ostatni dostęp: 05.12.2012 r.).
- [21] Wypowiedź rzeczniczki Małopolskiego Oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia, notatka prasowa <http://dziennikpolski24.pl/pl/aktualnosci/kraj/1058342-puchna-i-miesiacami-czekaja-na-leki.html> (ostatni dostęp: 05.12.2012 r.).
- [22] CSL Behring. Berinert US Package Insert Revised: November 2009. 2009. Ref Type: Report, <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedPr oductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM186268.pdf> (ostatni dostęp: 05.12.2012 r.).
- [23] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ruconest®.
- [24] Community register of medicinal products for human use, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001223/human_med_001382.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (ostatni dostęp: 05.12.2012 r.).
- [25] Charakterystyka Produktu Leczniczego Firazyr®.
- [26] Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert® P.
- [27] Wyniki dla badania C1 1205-01 dostarczone przez Zamawiającego (data on file); RhC1INH (Ruconest®) vs placebo.
- [28] Badanie C1 1205-01: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00225147> (ostatni dostęp: 05.12.2012 r.).
- [29] Wyniki dla badania C1 1304-01 dostarczone przez Zamawiającego (data on file); RhC1INH (Ruconest®) vs placebo.
- [30] Badanie C1 1304-01: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00262301> (ostatni dostęp: 05.12.2012 r.).
- [31] Cicardi at 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 T. J. i Levy R. J., Wasserman R.L. 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, F.S. Rosen, MM Frank; Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *The New England Journal of Medicine* . 1996, 334(25).
- [36] Choi G, Soeters M.R. i Farkas H. et al. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. *Transfusion* 2007, 46(7).
- [37] Wyniki z otwartej fazy badania C1 1205-01 OLE dostarczone przez Zamawiającego (data on file).
- [38] Wyniki z otwartej fazy badania C1 1304-01 OLE dostarczone przez Zamawiającego (data on file).
- [39] Baboeram A., Relan A., Hack E., et al. Immunogenicity assessment of recombinant human C1INH (rhC1INH).
- [40] Porębski G., Bilo B., Obtulowicz K.; Rekombinowany C1-inhibitor jest skuteczny w leczeniu ostrych napadów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego – opis przypadków. *Przegląd lekarski* 2005, 62, 5.
- [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 A.M. 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 A.M. 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: 05.12.2012 r.).
- [51] Obtulowicz K. Hereditary angioedema (HAE) w Polsce. Diagnostyka, rejestr i ośrodki leczenia. *Alergologia Immunologia.* 2006, 3:, 76-77.
- [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.
- [53] Obtulowicz K. Sprawozdanie z konferencji międzynarodowej ekspertów ds. Hereditary Angioedema. *AlergologiaImmunologia*, 2010, 7,3/4.
- [54] Muszyńska A., Fal A.M. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – leczenie. *Pol Merk Lek.* 2008; 145: 94-96.

- [55] Obtulowicz K., Porębski G., Stobiecki M.: Wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1 inhibitora. Diagnostyka, leczenie oraz opieka medyczna nad chorymi w Polsce. *Alergologia Immunologia* 2009,6, 166-171.
- [56] Agostoni A., Aygoren-Pursun E., Binkley K.E. i wsp. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004; 114 (3): 51–131.
- [57] Bowen T., Brosz J., Brosz K., Hebert J., Ritchie B. Management of hereditary angioedema: 2010 Canadian approach. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010, 6:20.
- [58] Caballero T., et al. European consensus for gynecological and obstetric management of women with hereditary angioedema due to C1-Inhibitor deficiency (HAE): PREHAEAT. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; S12.
- [59] Bowen T., Cicardi M., Farkas H., et al; 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010, 28, 6(1):24.
- [60] Hughes D.A., Tunnage B., Yeo S.T. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *QJM.* 2005 Nov;98(11):829-36. Epub 2005 Oct 3.
- [61] Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE et al.: Hereditary and acquired angioedema: problems and progress. Proceedings of the third C1 Esterase Inhibitor Deficiency Workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:S51-131.
- [62] Bork K, Ressel N: Sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci.* 2003 Dec;29(3):235-8.
- [63] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [64] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [65] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [66] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [67] The Cost Effectiveness Analysis Registry Database. Center for the Evaluation of Value and Risk in Health (CEVR); <https://research.tufts-nemc.org/cear/> (ostatni dostęp: 05.12.2012 r.).
- [68] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993, 13: 322-329.
- [69] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health* 2002. 23:377-401.
- [70] Benbassat J, Baumal R: The time horizons of formal decision analyses. *Q J Med*, 2007. doi:10.1093/qjmed/hcm030.
- [71] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in *Statistical Distributions*, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [72] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. *Bioscience* 51 (5), 341-352.
- [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] Neapolitan RE: The principle of interval constraints: a generalization of the symmetric Dirichlet distribution. *Math Biosci*. 1991 Feb;103(1):33-44.
- [80] Newcombe, Robert G. "Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods," *Statistics in Medicine*, 17, 857-872 (1998).
- [81] Wilson, E. B. "Probable Inference, the Law of Succession, and Statistical Inference," *Journal of the American Statistical Association*, 22, 209-212 (1927).
- [82] Nicas M: Modeling respirator penetration values with the beta distribution: an application to occupational tuberculosis transmission. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1994 Jun;55(6):515-24.
- [83] StatsDirect, <http://www.statsdirect.com/help/statsdirect.htm> (ostatni dostęp: 05.12.2012 r.).
- [84] Stuart A, Ord JK. *Kendall's Advanced Theory of Statistics* (6th edition). London: Edward Arnold 1994.
- [85] Tan-Torres Edejer T et al.: *Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis*. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.
- [86] Komunikaty Agencji Oceny Technologii Medycznych z 5 marca 2012 roku w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=56>.
- [87] Główny Urząd Statystyczny, Informacja Głównego Urzędu Statystycznego w sprawie zaktualizowanego szacunku PKB w latach 2008-2010. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_13488_PLK_HTML.htm (ostatni dostęp 04.12.2012 r.).
- [88] 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: 05.12.2012 r.).
- [89] Lumry W.R., Li H.H., Levy R.J. 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.
- [90] Narodowy Fundusz Zdrowia, Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).

10. Aneks

10.1. Ogólny opis technik analitycznych

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 mniejszy od progu opłacalności. Przy założeniu pozytywnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii medycznej, matematycznie można przedstawić powyższe w formie:

$$ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda \text{ [66][69]},$$

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.

[REDACTED]

[REDACTED]

Miarą kosztowej-użyteczności może być również współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *Incremental Net Monetary Benefit*, INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C [66][69]$$

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.

[REDACTED]

Wartość obliczono ze wzoru:

$$EVPI = \frac{1}{N} \cdot \sum_{n=1}^N (\max(INMB_{i,n}) - INMB_n^{i=1}),$$

gdzie:

EVPI - oczekiwana wartość perfekcyjnej informacji wyboru strategii 1 (i=1),

N - liczba etapów symulacji,

i - numer strategii,

$INMB_n^{i=1}$ - inkrementalny współczynnik korzyści monetarnej netto przy n-tego etapu symulacji dla porównania strategii nr 1

(i=1) z placebo,

$\max(INMB_{in})$ - maksymalna wartość INMB n-tego etapu symulacji (dla $i=1$ lub $i=2$)

Wartość parametru EVPI określa średnią utraconą korzyść monetarną wynikającą z wyboru jednej z porównywanych strategii [73][74].

[REDACTED]

10.1.2. Analiza minimalizacji kosztów

Przy braku istotnej statystycznie różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych opcji profilaktycznych 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. Charakterystyka interwencji – produkt leczniczy Ruconest® oraz interwencji alternatywnych

Charakterystyki Produktów Leczniczych: Ruconest®, Berinert® P oraz Firazyr® przedstawione zostały w analizie problemu decyzyjnego [3].

10.3. Metody przeprowadzenia oraz wyniki badania kwestionariuszowego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

Dodatkowe uwagi:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



■					
■					
■					
■					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					

Dodatkowe uwagi:

[Redacted text block]

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

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

Dodatkowe uwagi:

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

³ Dawka preparatu; liczba jednostek w przeliczeniu na 1 epizod.

■	■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■	■■■■■■■■■■			
■	■■■■■■■■■■			
■	■■■■■■■■■■			
■	■■■■■■■■■■			

Dodatkowe uwagi:

5. Pytania dodatkowe

[Redacted text]

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

Dodatkowe uwagi:

10.4. Wyniki badania kwestionariuszowego

Poniżej przedstawiono wyniki badania kwestionariuszowego.

[Redacted text block]

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

<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	

[REDACTED]

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

⁴ Dawka preparatu; liczba jednostek w przeliczeniu na 1 epizod.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⁵ Dawka preparatu; liczba jednostek w przeliczeniu na 1 epizod.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

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

10.5. Strategia wyszukiwania w bazach analiz ekonomicznych i kosztów

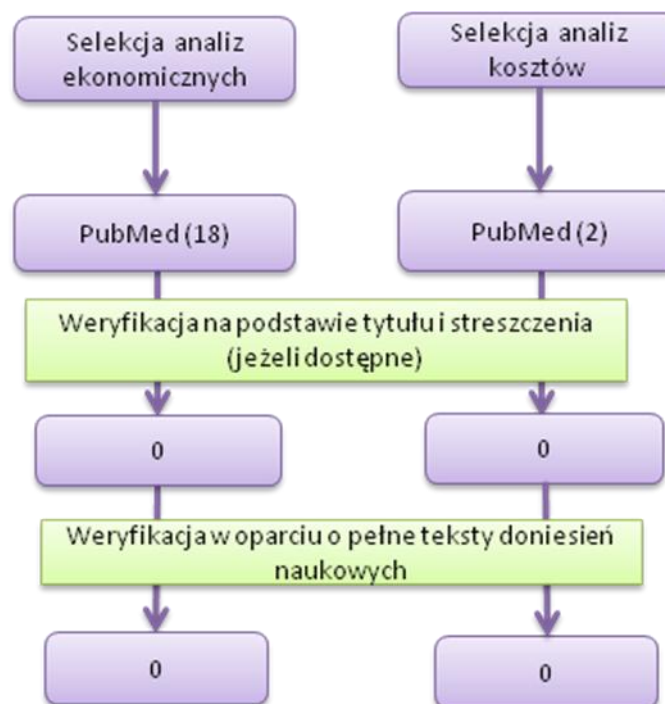
Tabela 35 przedstawia strategię oraz wyniki wyszukiwania (w bazie PubMed przez Medline) analiz ekonomicznych oraz analiz kosztów w analizowanej jednostce chorobowej (kryterium zgodne z §5. Ust. 12. [88]). Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 04.12.2012 roku.

Tabela 35. Strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych pomocnych przy walidacji wyników niniejszego opracowania.

Obszar	Nr	Kwerendy	Wynik
			PubMed
Interwencja	#1	Search ("conestat alfa"[all]) OR ("complement C1 inhibitor protein"[mh]) OR ("C1 inhibitor protein"[tiab]) OR ("C1-inhibitor protein"[tiab]) OR ("recombinant human C1 inhibitor"[tiab]) OR ("recombinant human C1-inhibitor"[tiab]) OR ("esterase inhibitor"[tiab]) OR ("Serpin"[tiab]) OR ("plasma protease C1 inhibitor"[tiab]) OR ("plasma protease C1-inhibitor"[tiab]) OR (Ruconest[all]) OR (Rhucin[all]) OR (rhC1INH[tiab]) OR ("C1-INH"[tiab]) OR ("C1 INH"[tiab])	4 051
Analizy ekonomiczne	#2	Search (("Cost-Benefit Analysis"[mh]) OR (economic*[tiab]) OR (cost[tiab]) OR (costs[tiab]) OR ("cost-effectiveness"[tiab]) OR (CEA[tiab]) OR (ICER[tiab]) OR (LYG[tiab]) OR (QALY[tiab]) OR ("quality-adjusted life year"[tiab]) OR ("life-years gained"[tiab]) OR (cost-utility[tiab]) OR (CUA[tiab]) OR (ICUR[tiab]) OR (cost-benefit[tiab]) OR (CBA[tiab]) OR (Cost-minimization[tiab]) OR (CMA[tiab]) OR (pharmacoeconomic*[tiab]) OR (pharmaco-economic*[tiab]) OR (finance*[tiab]) OR (budget*[tiab])) OR ((BIA[tiab]) OR (model*[tiab]) OR ("decision tree"[tiab]) OR (deterministic[tiab]) OR (probabilistic[tiab]) OR (Markov[tiab]) OR (simulation[tiab]) OR (microsimulation[tiab]) OR ("Monte Carlo"[tiab]) OR (DES[tiab]) OR (willingness-to-pay[tiab]))	1 611 338
Analizy kosztów	#3	Search ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]) OR ("Cost"[tiab]) OR ("Costs"[tiab]) OR ("Pricing"[tiab]) OR ("Expenditure"[tiab]) OR ("Expenditures"[tiab]) OR ("Illness Burdens"[tiab]) OR ("Illness Burden"[tiab]) OR ("Burden of Illness"[tiab])	310 492
Wskazanie (dziedziczny obrzęk naczynioruchowy)	#4	Search ("Angioedemas, Hereditary"[mh]) OR ("Hereditary Angioedema"[tiab]) OR ("Hereditary Angioedemas"[tiab]) OR ("Hereditary Angioedemas") OR ("Angioneurotic Edema"[tiab]) OR ("Angioneurotic Edemas"[tiab]) OR ("Hereditary Angioneurotic"[tiab]) OR ("Hereditary angio-oedema"[tiab]) OR (HAE[tiab])	2 544
Wyniki dla analizy ekonomicznej	#5	#1 AND #2 AND #4	18
Weryfikacja na podstawie tytułu i streszczenia (jeśli dostępne):			0
Weryfikacja w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych:			0
Wyniki dla analizy	#5	#1 AND #3 AND #4	2

kosztów		
Weryfikacja na podstawie tytułu i streszczenia (jeśli dostępne):		0
Weryfikacja w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych:		0

Data ostatniego wyszukiwania: 04.12.2012 roku.



Rysunek 4. Diagram selekcji doniesień naukowych do oceny konwergencji wyników niniejszej analizy.

Podsumowując, nie odnaleziono analiz ekonomicznych ani analiz kosztów, których wyniki można by porównać z niniejszym opracowaniem. Powodem wykluczenia doniesień naukowych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych był brak oceny ekonomicznej w wyszukanych publikacjach.

10.6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności

Przeprowadzono strategię wyszukiwania oraz wyniki wyszukiwania (kryterium zgodne z §5. Ust. 12. [88]) publikacji dotyczących jakości życia. W poniższej tabeli przedstawiono zastosowane kwerendy podczas wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w niniejszej analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 04.12.2012 roku.

Tabela 36. Strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w analizowanym wskazaniu.

Obszar	Nr	Kwerendy	Wynik	
			CEAR	PubMed
Interwencja	#1	Search ("conestat alfa"[all]) OR ("complement C1 inhibitor protein"[mh]) OR ("C1 inhibitor protein"[tiab]) OR ("C1-inhibitor protein"[tiab]) OR ("recombinant human C1 inhibitor"[tiab]) OR ("recombinant human C1-inhibitor"[tiab]) OR ("esterase inhibitor"[tiab]) OR ("Serpin"[tiab]) OR ("plasma protease C1 inhibitor"[tiab]) OR ("plasma protease C1-inhibitor"[tiab]) OR (Ruconest[all]) OR (Rhucin[all]) OR (rhC1INH[tiab]) OR ("C1-INH"[tiab]) OR ("C1 INH"[tiab])	2	4 051
Analizy ekonomiczne	#2	Search (("Cost-Benefit Analysis"[mh]) OR (economic*[tiab]) OR (cost[tiab]) OR (costs[tiab]) OR ("cost-effectiveness"[tiab]) OR (CEA[tiab]) OR (ICER[tiab]) OR (LYG[tiab]) OR (QALY[tiab]) OR ("quality-adjusted life year"[tiab]) OR ("life-years gained"[tiab]) OR (cost-utility[tiab]) OR (CUA[tiab]) OR (ICUR[tiab]) OR (cost-benefit[tiab]) OR (CBA[tiab]) OR (Cost-minimization[tiab]) OR (CMA[tiab]) OR (pharmacoeconomic*[tiab]) OR (pharmaco-economic*[tiab]) OR (finance*[tiab]) OR (budget*[tiab])) OR ((BIA[tiab]) OR (model*[tiab]) OR ("decision tree"[tiab]) OR (deterministic[tiab]) OR (probabilistic[tiab]) OR (Markov[tiab]) OR (simulation[tiab]) OR (microsimulation[tiab]) OR ("Monte Carlo"[tiab]) OR (DES[tiab]) OR (willingness-to-pay[tiab]))	0	1 611 338
Wskazanie (dziedziczny obrzęk naczynioruchowy)	#3	Search ("Angioedemas, Hereditary"[mh]) OR ("Hereditary Angioedema"[tiab]) OR ("Hereditary Angioedemas"[tiab]) OR ("Hereditary Angioedemas") OR ("Angioneurotic Edema"[tiab]) OR ("Angioneurotic Edemas"[tiab]) OR ("Hereditary Angioneurotic"[tiab]) OR ("Hereditary angio-oedema"[tiab]) OR (HAE[tiab])	2	2 544
Wyniki	#4	#1 AND #2 AND #3	0	18
Weryfikacja na podstawie tytułu i streszczenia (jeśli dostępne):			0	0
Weryfikacja w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych:			0	0

Data ostatniego wyszukiwania: 04.12.2012 roku.



Rysunek 5. Diagram selekcji doniesień naukowych dotyczących jakości życia w analizowanym wskazaniu.

Podsumowując, nie odnaleziono publikacji dotyczących jakości życia, których wyniki można by wykorzystać w niniejszym opracowaniu. Powodem wykluczenia doniesień naukowych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych był brak informacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia w wyszukanych publikacjach.

10.7. Marża apteczna (z okresu lipiec 2012 – październik 2012)

W poniższej tabeli przedstawiono średnie miesięczne wartości marż aptecznych z okresu od lipca 2012 r. do października 2012 r. według danych dostępnych na stronach internetowych Naczelnej Izby Aptekarskiej [19].

Tabela 37. Marża apteczna w okresie lipiec 2012 – październik 2012.

Grupa leków	Lipiec 2012	Sierpień 2012	Wrzesień 2012	Październik 2012
Ogółem	26,23%	27,15%	27,31%	27,05%
Leki refundowane	18,10%	18,22%	18,25%	18,20%
Pozostałe leki	32,10%	33,14%	33,19%	32,84%
Średnia z wartości miesięcznych lipiec 2012 – październik 2012				
Grupa leków	średnia	Min	max	
Ogółem	26,94%	27,31%	26,23%	
Leki refundowane	18,19%	18,25%	18,10%	
Pozostałe leki	32,82%	33,19%	32,10%	

10.8. Wyniki kliniczne dotyczące analizowanych punktów końcowych

10.8.1. Brak odpowiedzi na leczenie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

10.8.2. Zastosowanie terapii ratunkowej

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

10.8. Wyniki kliniczne dotyczące badania Kunschak [32]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

10.10. Szczegółowe wyniki symulacji zdarzeń dyskretnych – analiza podstawowa

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki symulacji zdarzeń dyskretnych.

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

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

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

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

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

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

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

Ocena opłacalności finansowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa) w warunkach polskich w ramach programu lekowego w leczeniu ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1



10.11. Zestawienie kosztów i konsekwencji (w ramach podstawowej analizy kosztów użyteczności)

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]



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

[Redacted Title]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	



Spis tabel

[Redacted content]

.....	170
-------	-----

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat przeprowadzenia analizy ekonomicznej badającej opłacalność finansowania produktu leczniczego Ruconest® w ramach programu lekowego w leczeniu ostrych, zagrażających życiu, napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.	26
Rysunek 2. Struktura modelu decyzyjnego wykorzystanego w obliczeniach na potrzeby zestawienia kosztów (wariant 2.) oraz analizy minimalizacji kosztów.	31
Rysunek 3. Struktura modelu symulacji zdarzeń dyskretnych wykorzystanego w ramach analizy kosztów-użyteczności.	36
Rysunek 4. Diagram selekcji doniesień naukowych do oceny konwergencji wyników niniejszej analizy.	149
Rysunek 5. Diagram selekcji doniesień naukowych dotyczących jakości życia w analizowanym wskazaniu.	153

Spis wykresów

Wykres 1. Funkcja zależności redukcji poziomu intensywności napadu obrzęku naczynioruchowego od czasu, licząc od podania leku, dla porównania konestat alfa vs placebo.	49
--	----

.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz efektywności kosztowej procedur medycznych. Centrum skupia się na ocenie wartości klinicznej i konsekwencji finansowych stosowanych procedur medycznych, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się oceną efektywności klinicznej na podstawie wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych (EBM), Oceną Technologii Medycznych (HTA) bądź ekonomiką; głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad ośmiu lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 300 projektów, głównie dotyczących oceny efektywności klinicznej oraz opłacalności leków.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz ekonomicznych oraz analiz finansowych zgodnie z **Wytocznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Założone we wrześniu 2005 roku Centrum HTA zajmuje się usługami konsultingowymi dotyczącymi rynku farmaceutycznego w Polsce. Działalność firmy obejmuje szerokie spektrum usług doradczych dotyczących efektywności leków oraz produktów medycznych a także rynku farmaceutycznego w Polsce.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę efektywności klinicznej określonego produktu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę efektywności kosztów (opłacalności) określonego produktu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce.
- **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.