

Analiza Ekonomiczna

Firazyr[®] (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Shire Polska Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 12 sierpnia 2020 r.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	6
ANALIZA EKONOMICZNA.....	10
1 Cel analizy.....	11
2 Problem decyzyjny	11
2.1 Populacja	11
2.2 Oceniana interwencja	12
2.3 Komparatory	13
2.4 Efekty zdrowotne.....	14
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Firazyry i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	14
4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	16
4.1 Metodyka.....	16
4.1.1 Cel	16
4.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	16
4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	16
4.2.1 Źródła danych wtórnych.....	17
4.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	18
4.3 Dodatkowe wyszukiwanie: zagraniczne agencje HTA	18
5 Metodyka analizy ekonomicznej	20
5.1 Strategia analityczna.....	20
5.2 Technika analityczna.....	20
5.1 Perspektywa analizy.....	21
5.2 Horyzont czasowy	21
5.3 Dyskontowanie	21
5.4 Schemat obliczeń w modelu	21
5.5 Analiza kosztów	22
5.6 Walidacja modelu	29
5.6.1 Walidacja wewnętrzna modelu.....	29
5.6.2 Walidacja konwergencji	29
5.6.3 Walidacja zewnętrzna	30

5.7	Zestawienie parametrów modelu	30
5.7.1	Analiza podstawowa.....	30
5.7.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	31
6	Wyniki analizy podstawowej	32
6.1	Analiza minimalizacji kosztów: ikatybant (Firazyr) vs ludzki inhibitor C1-esterazy (Berinert) ...	32
6.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	32
6.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	33
6.2	Analiza minimalizacji kosztów: ikatybant (Firazyr) vs konestat alfa (Ruconest)	34
6.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	34
6.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	35
6.3	Wyniki analizy progowej	36
6.4	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	38
6.4.1	Ikatybant (Firazyr) vs ludzki inhibitor C1-esterazy (Berinert).....	38
6.4.2	Ikatybant (Firazyr) vs konestat alfa (Ruconest).....	39
7	Ograniczenia analizy.....	41
8	Dyskusja.....	41
9	Wnioski końcowe	44
10	Załączniki.....	46
10.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	46
10.2	Rozkład wieku i masy ciała w badaniu <i>HGT-FIR-086</i>	47
10.3	Kalkulacja zużycia leków u indywidualnych pacjentów.....	48
	Spis Tabel	50
	Spis Wykresów	51
	Piśmiennictwo.....	52

Wykaz skrótów

AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	analiza problemu decyzyjnego
AW	analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i>)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (z ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
HAE	dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (z ang. <i>Hereditary Angioedema</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
j.	jednostka (rekombinowanego inhibitora C1-esterazy)
j.m.	jednostka międzynarodowa (inhibitora C1-esterazy, ludzkiego)
kg	kilogram
m.c.	masa ciała
mg	miligram
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Firazyry (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1, w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę, w warunkach polskich.

Analiza została wykonana na zlecenie Shire Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Firazyry 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (kod EAN: 05909990740635) we wskazaniu pediatrycznym.

Metodyka

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Firazyry 2020*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową analizy (P) stanowią dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z niedoborem inhibitora esterazy, wymagające objawowego leczenia ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE).

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie ikatybantu (produkt leczniczy Firazyry). Jako komparator (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto refundowane w Polsce – w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę – preparaty do stosowania w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów HAE w populacji pediatrycznej: Berinert (osoczopochodny koncentrat inhibitora C1-esterazy) oraz Ruconest (konestat alfa, rekombinowany koncentrat inhibitora C1-esterazy). Jednocześnie, ze względu na dominujący udział produktu Berinert w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów HAE w Polsce, Berinert – stanowiący obecnie istniejącą praktykę w rozważanym wskazaniu w Polsce – należy traktować jako główny komparator dla ocenianej interwencji w analizie ekonomicznej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów (CMA), co jest uzasadnione brakiem dowodów na różnice w skuteczności porównywanych interwencji (*AKL Firazyry 2020*). Ze względu na charakter analizy nie oceniano klinicznych punktów końcowych (O), zakładając równoważną efektywność porównywanych technologii.

W modelu przyjęto horyzont czasowy odpowiadający leczeniu jednego ostrego napadu HAE. Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P), uwzględniając koszty nabycia leków. W analizie pominięto inne (poza kosztami substancji czynnych) kategorie kosztów, uznając, że nie stanowią one istotnych kosztów różniących między porównywanymi technologiami.

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu produktu Firazyry ([REDACTED]) przyjęto zgodnie

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

z wnioskiem o objęcie refundacją w rozważanym wskazaniu. Ceny komparatorów zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (MZ 18/02/2020). W przypadku produktu Ruconest uwzględniono dodatkowo spodziewane w najbliższych miesiącach ustawowe obniżenie urzędowej ceny zbytu o 25% wskutek wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej.

Warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Firazyr obejmują ponadto instrument dzielenia ryzyka (RSS) [REDACTED]

Analizę podstawową, obejmującą analizę minimalizacji kosztów oraz analizę progową dla ceny zbytu netto produktu Firazyr, uzupełniono o deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012).

Wyniki analizy ekonomicznej

CMA, ikatybant (Firazyr) vs ludzki inhibitor C1-esterazy (Berinert)

Analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS

Średni koszt leczenia napadu HAE z zastosowaniem porównywanych interwencji oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED] w populacji dzieci i młodzieży w wieku 2-17 lat (PPP; PPP+P).

Zastosowanie ikatybantu zamiast koncentratu inhibitora C1 esterazy [REDACTED]

Progowa cena zbytu netto produktu Firazyr, przy której koszty stosowania porównywanych interwencji są jednakowe, wynosi [REDACTED]

Analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS

Średni koszt leczenia napadu HAE z zastosowaniem porównywanych interwencji oszacowano na odpowiednio [REDACTED] (PPP; PPP+P).

Zastosowanie ikatybantu zamiast koncentratu inhibitora C1 esterazy [REDACTED]

Progowa cena zbytu netto produktu Firazyr, przy której koszty stosowania porównywanych interwencji są jednakowe, wynosi [REDACTED]

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych – [REDACTED]

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

CMA, ikatybant (Firazyr) vs konestat alfa (Ruconest)

Analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS

Średni koszt leczenia napadu HAE z zastosowaniem porównywanych interwencji oszacowano na odpowiednio [REDACTED] [REDACTED] w populacji dzieci i młodzieży w wieku 2-17 lat (PPP; PPP+P).

Zastosowanie ikatybantu zamiast rekombinowanego inhibitora C1 [REDACTED]

Progowa cena zbytu netto produktu Firazyr, przy której koszty stosowania porównywanych interwencji są jednakowe, wynosi [REDACTED]

Analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS

Średni koszt leczenia napadu HAE z zastosowaniem porównywanych interwencji oszacowano na [REDACTED] [REDACTED] (PPP; PPP+P).

Koszt zastosowania ikatybantu [REDACTED]

Progowa cena zbytu netto produktu Firazyr, przy której koszty stosowania porównywanych interwencji są jednakowe, wynosi [REDACTED]

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości dla wariantu z uwzględnieniem RSS potwierdziła stabilność wyników podstawowych – [REDACTED]

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci w wieku 2 lat lub starszych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1, w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę, w warunkach polskich.

Analiza została wykonana na zlecenie Shire Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Firazyr 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (kod EAN: 05909990740635) we wskazaniu pediatrycznym.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Firazyr 2020*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Firazyr ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dzieci i młodzież w wieku 2 -17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z niedoborem inhibitora esterazy, wymagające objawowego leczenia ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE).

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu Firazyr w populacji pediatrycznej obejmują leczenie ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1, (*ChPL Firazyr*).

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie ikatybantu (produkt leczniczy Firazyr) w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów HAE u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.)

Obrzęk naczynioruchowy (HAE) jest wywołany przez brak lub zaburzenia czynności inhibitora esterazy C1. Napadom HAE towarzyszy wzrost uwalniania bradykininy, która jest kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych. Ikatybant jest selektywnym, kompetycyjnym antagonistą receptora bradykininy typu 2 (B2). Jest to syntetyczny decapeptyd o strukturze podobnej do bradykininy, lecz zawierający 5 aminokwasów niebiałkowych. W przebiegu HAE bradykinina występująca w zwiększonym stężeniu jest kluczowym mediatorem w rozwoju objawów klinicznych (*ChPL Firazyr*).

Produkt Firazyr jest podawany w formie wstrzyknięcia podskórnego, w dawce zależnej od masy ciała pacjentów. Zalecaną w *ChPL Firazyr* dawkę ikatybantu w pojedynczym wstrzyknięciu dla dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat) podano w poniższej tabeli.

Tabela 1. Schemat dawkowania produktu Firazyr dla dzieci i młodzieży.

Masa ciała	Dawka	Objętość roztworu
12 kg do 25 kg	10 mg	1,0 ml
26 kg do 40 kg	15 mg	1,5 ml
41 kg do 50 kg	20 mg	2,0 ml
51 kg do 65 kg	25 mg	2,5 ml
>65 kg	30 mg	3,0 ml

Produkt leczniczy Firazyr zawiera łącznie 30 mg ikatybantu (ampułko-strzykawka o pojemności 3 ml, każdy ml roztworu zawiera 10 mg substancji czynnej). Pojedyncza dawka ikatybantu wymaga zatem użycia (w części lub całości) jednego opakowania produktu Firazyr.

W badaniu klinicznym dla populacji pediatrycznej (badanie *HGT-FIR-086*; NCT01386658; główna publikacja *Farkas 2017*) podawano nie więcej niż jedno wstrzyknięcie produktu Firazyr na jeden atak HAE.

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Firazyr 2020*).

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012), w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator, jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Obecnie w Polsce refundowane są – w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę – dwa preparaty do stosowania w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów HAE w populacji pediatrycznej:

- osoczopochodny koncentrat inhibitora C1-esterazy: Berinert (bez ograniczeń wiekowych), oraz
- rekombinowany koncentrat inhibitora C1-esterazy: Ruconest (dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat).

W związku z powyższym, uwzględniając wnioskowane i obowiązujące wskazania refundacyjne dla poszczególnych leków, jako komparatory dla ocenianej interwencji przyjęto:

- Berinert (inhibitor C1-esterazy, ludzki)
- Ruconest (konestat alfa, rekombinowany koncentrat inhibitora C1-esterazy)

w całym zakresie wnioskowanych wskazań pediatrycznych dla ikatybantu (dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat, do ukończenia 18 r.ż.). Jednocześnie, ze względu na dominujący udział produktu Berinert w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów HAE w Polsce (zgodnie z danymi zamieszczonymi w portalu Statystyki NFZ, w latach 2017-2018 w populacji poniżej 18 r.ż. nie zrefundowano ani jednego opakowania produktu Ruconest), produkt Berinert – stanowiący obecnie istniejącą praktykę w rozważanym wskazaniu w Polsce – należy traktować jako główny komparator dla ocenianej interwencji w analizie ekonomicznej.

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Firazyr 2020).

2.4 Efekty zdrowotne

Ze względu na przyjętą w analizie technikę analityczną w formie analizy minimalizacji kosztów (szczegóły opisano w rozdziale 5.2, str. 20), w analizie nie oceniano efektów zdrowotnych porównywalnych interwencji.

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Firazyry i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Na chwilę obecną produkt leczniczy Firazyry (ikatybant) jest finansowany systemowo ze środków publicznych w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę, w obrębie wskazania refundacyjnego: „Leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1” (MZ 18/02/2020, cz. A1).

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu Firazyry we wskazaniu leczenia objawowego ostrych, zagrażających życiu napadów HAE u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat (do ukończenia 18 roku życia).

Zestawienie wnioskowanych warunków refundacji leku Firazyry przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wnioskowane ceny urzędowe produktu Firazyry.

Prezentacja	Cena zbytu netto ¹⁾	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto ²⁾	Cena detaliczna ³⁾	Wysokość limitu finansowania	Kwota refundacji NFZ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Firazyry 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce							3,20 zł

¹⁾ Urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT (8%) naliczony od ceny zbytu netto.

²⁾ Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu)

³⁾ Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu) i urzędową marżę detaliczną.

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Firazyr w rozważanym wskazaniu klinicznym obejmują ponadto instrument dzielenia ryzyka (RSS) [REDACTED]

Założenia dotyczące warunków rozszerzenia wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Firazyr podsumowano w Tabeli 3.

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Firazyr w populacji pediatrycznej.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Substancja czynna	Ikatybant
Dawka	30 mg
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań,
Zawartość opakowania jednostkowego	1 ampułko-strzykawka à 3 ml, 10 mg/ml
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę
Cena zbytu netto ¹⁾	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto ²⁾	[REDACTED]
Cena detaliczna	[REDACTED]
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa „241.2, Leki stosowane w dziecięcym obręku naczynioruchowym – ikatybant”
Podstawa limitu	Tak
DDD	30 mg
Dzienny koszt terapii ³⁾	[REDACTED]
Wysokość limitu finansowania	[REDACTED]
Poziom odpłatności	Ryczałtowa
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	3,20 zł
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

¹⁾ Urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

²⁾ Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

³⁾ Średni dzienny koszt w skali rocznej na pacjenta leczonego ikatybantem w ciągu roku, przy przyjęciu ceny zbytu netto oraz założeniu 3,6 leczonych epizodów rocznie (na podst. BIA Firazyr 2020).

4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

4.1 Metodyka

4.1.1 Cel

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

4.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: dzieci i młodzież z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE),
- Interwencja: ikatybant,
- Komparator: dowolny,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów lub abstraktów konferencyjnych. Nie zastosowano ograniczeń ze względu na język publikacji.

Kryteria wyłączenia badań:

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Interwencja i komparator: inne niż określona w kryteriach włączania badań,
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

4.2.1 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono dnia 3 sierpnia 2020 r. zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Embase, Pubmed oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji, populacji oraz rodzaju analizy), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie publikacji medycznych Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	icatibant or Firazyr	1 374
2	cost or economic or pharmacoeconomic	1 253 365
3	children or adolescent* or pediatric or paediatric	4 021 607
4	#1 AND #2 AND #3	3
Data przeszukania: 03.08.2020		

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie publikacji medycznych Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	icatibant or Firazyr	3 144
2	cost or economic or pharmacoeconomic	1 210 216
3	children or adolescent* or pediatric or paediatric	3 698 519
4	#1 AND #2 AND #3	14
Data przeszukania: 03.08.2020		

Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	icatibant or Firazyr	100
2	cost or economic or pharmacoeconomic	68 040
3	children or adolescent* or pediatric or paediatric	258 182
4	#1 AND #2 AND #3	4
Data przeszukania: 03.08.2020		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 21 publikacji, które zostały podane analizie.

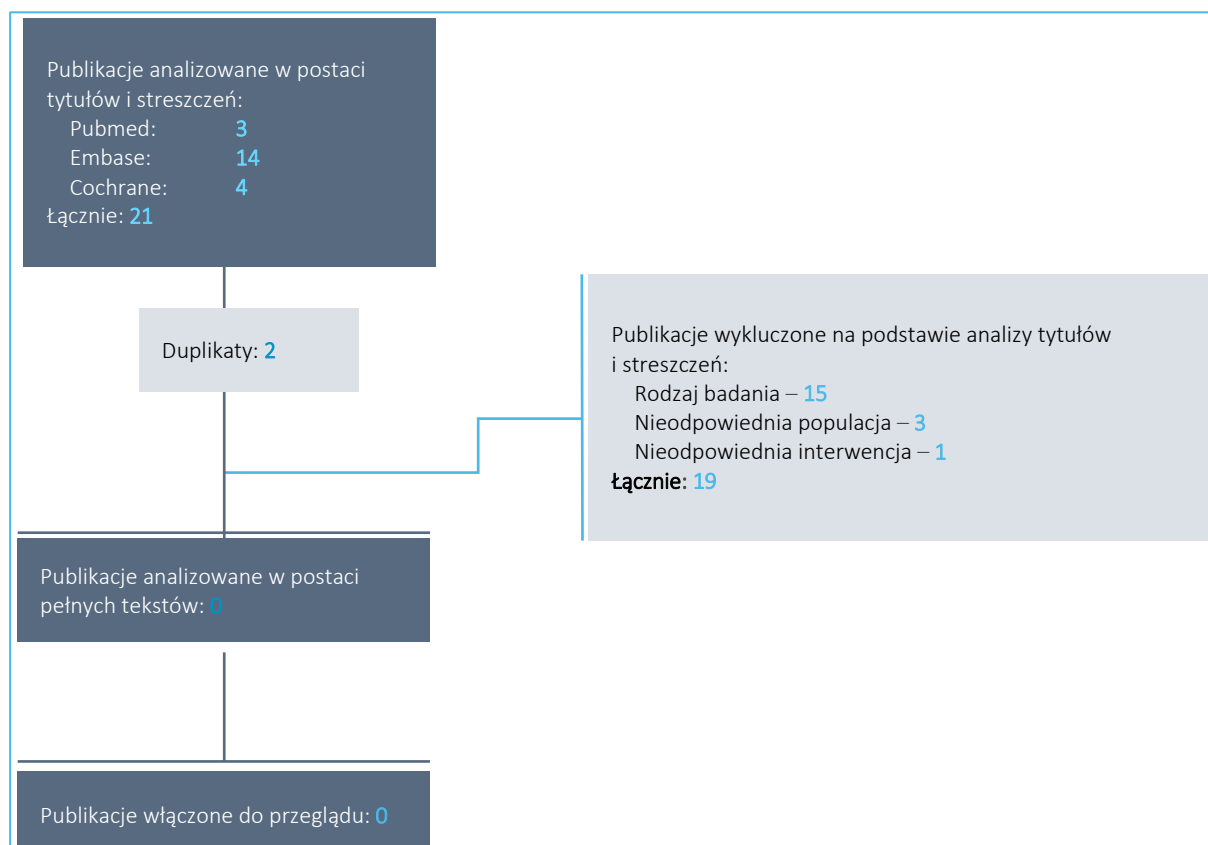
Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

4.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 21 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu.

4.3 Dodatkowe wyszukiwanie: zagraniczne agencje HTA

W ramach uzupełnienia przeglądu systematycznego przeprowadzono szybki przegląd opublikowanych materiałów na portalach zagranicznych agencji HTA:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;

- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).*

Data ostatniego wyszukiwania: 13.07.2020 r.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania ikatybantu odnaleziono na 6 stronach agencji HTA: PTAC, PBAC, AWMSG, CADTH, HAS oraz SMC, przy czym analizę ekonomiczną ikatybantu w populacji pediatrycznej przedstawiono jedynie na stronach agencji AWMSG. Zestawienie najważniejszych informacji dotyczących metodyki oraz wyniki analizy zamieszczono w poniższej tabeli (zob. Tabela 7).

Tabela 7. Zestawienie wyników analiz ekonomicznych odnalezionych na stronach zagranicznych agencji HTA.

Agencja; kraj	Podstawowe informacje	Technika analityczna; modelowanie	Porównanie	Wyniki
AWMSG 2017 (Walia)	Horyzont czasowy: czas trwania 1 ataku HAE	Technika: Analiza minimalizacji kosztów (CMA) Modelowanie: proste drzewo decyzyjne	Ikatybant (Firazyr) vs osoczopochodny koncentrat inhibitora C1-esterazy (Berinert)	<u>Analiza podstawowa:</u> Średni koszt: Firazyr: 1 579,71 £ Berinert: 1 754,44 £
	Perspektywa: płatnika Dyskontowanie: brak			Inkrementalny koszt (Firazyr vs Berinert): -593,26 £ <u>Analiza dodatkowych scenariuszy:</u> Scenariusz 1. Dawka Berinertu na podstawie opinii eksperta: Inkrementalny koszt (Firazyr vs Berinert): -177,06 £ Scenariusz 2. Dawka Berinertu na podstawie danych lokalnych: Inkrementalny koszt (Firazyr vs Berinert): +198,88 £
	Uwzględnione koszty: koszty leku, podania i monitorowania leczenia, koszty szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby, koszty przeszkolenia w celu samodzielnego podania leku			
	Zużycie leków wyznaczono w oparciu o rozkład masy ciała z badań dla Berinertu (FAST)			
	Efekty zdrowotne: -			

W analizie AWMSG 2017 przeprowadzono proste porównanie kosztów ikatybantu i osoczopochodnego koncentratu inhibitora C1-esterazy (Berinert) w horyzoncie trwania jednego ataku HAE. Wybór techniki CMA uzasadniono brakiem dowodów na różnice w skuteczności między porównywanymi interwencjami. W analizie podstawowej wnioskodawcy, średni koszt leczenia jednego ataku był niższy o 593 £ w ramieniu ikatybantu. Uzyskane oszczędności wynikały przede wszystkim z niższego kosztu leku (różnica 408 £) oraz w mniejszym stopniu z redukcji kosztów podania, monitorowania, szczepienia

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby oraz przeszkolenia w celu samodzielnego podania leku. W dodatkowych scenariuszach analizy z założeniem alternatywnych źródeł danych dla rozkładu masy ciała pacjentów uzyskano niższe oszczędności niż w analizie podstawowej (scenariusz 1) oraz wyższe koszty ikatybantu (scenariusz 2). Wysoka wrażliwość analizy na ten parametr wynika z faktu, że rozkład masy ciała jest ściśle powiązany z zużyciem produktu Berinert, podczas gdy liczba zużytych fiolek ikatybantu jest stała niezależnie od masy ciała pacjentów.

5 Metodyka analizy ekonomicznej

5.1 Strategia analityczna

Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Firazyr wykonano w oparciu o kalkulator obliczeniowy skonstruowany w programie Microsoft Excel® 2016.

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*).

5.2 Technika analityczna

Ze względu na brak wykazania w analizie klinicznej różnic w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami (*AKL Firazyr 2020*), za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej uznano analizę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *Cost-Minimization Analysis*). W ramach przyjętej techniki oceniane są wyłącznie koszty porównywanych technologii medycznych.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Firazyr, dla której koszty porównywanych interwencji są równe.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Nie odnaleziono badań RCT, w których dokonano bezpośredniego porównania ikatybantu z preparatami koncentratu inhibitora C1-esterazy. Oznacza to, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w związku z czym w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 02/04/2012). Jednocześnie, ze względu na przyjętą technikę analityczną, wyniki powyższych obliczeń (ustalone ceny progowe) są równe wyznaczonym w przeprowadzonej analizie progowej (Rozdział 6.3, str. 36).

5.1 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na współpłacenie pacjentów za leki stosowane w rozważanym wskazaniu (odpłatność ryczałtowa), analizę przeprowadzono również ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców (PPP+P).

5.2 Horyzont czasowy

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto horyzont czasowy równy czasowi trwania jednego ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego w rozważanej populacji. Horyzont ten uznano za odpowiedni do porównania kosztów rozważanych technologii lekowych, gdyż nie wykazano różnic w śmiertelności pomiędzy porównywanymi technologiami, jak również wpływu leczenia na częstotliwość i nasilenie przyszłych napadów.

5.3 Dyskontowanie

Ze względu na przyjęty horyzont czasowy o długości nie przekraczającej 1 roku, koszty nie podlegały dyskontowaniu.

5.4 Schemat obliczeń w modelu

Na potrzeby analizy przygotowano arkusz kalkulacyjny w programie Microsoft Excel® 2016, w którym przeprowadzono obliczenia. Podstawą obliczeń było zidentyfikowanie kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego i świadczeniobiorców na leczenie objawowe pojedynczego ostrego, zagra-

żającego życia napadu dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego z wykorzystaniem ocenianej interwencji oraz komparatorów.

5.5 Analiza kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP) oraz wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P), uwzględniając koszty nabycia leków. W analizie pominięto inne (poza kosztami substancji czynnych) kategorie kosztów, uznając, że nie stanowią one istotnych kosztów różniących między porównywanymi technologiami. W szczególności:

- Nie uwzględniono kosztów zdarzeń niepożądanych, gdyż w analizie klinicznej wykazano, że częstość i nasilenie AEs były niewielkie i porównywalne dla ocenianych interwencji (*AKL Firazyr 2020*). W badaniu oceniającym ikatybant oraz w żadnym z ocenianych badań dla komparatorów nie raportowano żadnych ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych. Również w żadnej z ocenianych prób nie odnotowano AEs prowadzących do zakończenia udziału pacjenta w badaniu. Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia stwierdzono u 28,1% pacjentów w badaniu dla ikatybantu, 14,3-33,3% w badaniach dla preparatu Berinert (*IMPACT1/2*; publikacja *Schneider 2013*), oraz u 37,5-55,0% pacjentów leczonych produktem Ruconest (*Baker 2017, Reshef 2019*). W przypadku ikatybantu (*Farkas 2017*), odsetek zdarzeń niepożądanych, które mogły być związane z podawanym lekiem, był najniższy w porównaniu z komparatorami (3,1% chorych vs 14,3-33,3% dla Berinertu i 6,3-10% dla Ruconestu). Ikatybant jest preparatem podawanym podskórnie, co może mieć wpływ na rodzaj występujących zdarzeń niepożądanych. Warto zaznaczyć, że wszystkie reakcje w miejscu podania, raportowane w *Farkas 2017*, miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia.
- Nie uwzględniono kosztów podania leków; podejście to można uznać za konserwatywne, gdyż Firazyr – w odróżnieniu od podawanych dożylnie produktów Berinert i Ruconest – jest przeznaczony do podawania podskórnego i w związku z tym może być (po odpowiednim przeszkoleniu) podawany samodzielnie lub przez opiekuna (dla porównania, Ruconest powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia, natomiast Berinert może być w ograniczonym zakresie stosowany w warunkach domowych; *ChPL Berinert, ChPL Ruconest*). Biorąc jednak pod uwagę, że podanie leku przez pracowników służby zdrowia odbywa się w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), a świadczenia z zakresu POZ są rozliczane poprzez roczną stawkę kapitulacyjną za każdego pacjenta z aktywnej listy, potencjalne zmniejsz-

szenie zużycia zasobów nie przekłada się w prosty sposób na oszczędności płatnika, stąd w analizie przyjęto konserwatywnie brak różnic w kosztach wizyt między ikatybantem a komparatorami.

W niektórych przypadkach w dokumencie analizy podawane są wartości zaokrąglone kosztów bądź cen przyjętych w analizie. W modelu ekonomicznym w skoroszybie Microsoft Excel® używano wartości niezaokrąglonych.

Ceny jednostkowe

Cenę jednostkową produktu Firazyry przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją w rozważanej populacji (zob. Tabela 2 w Rozdziale 3). Koszt za opakowanie jednostkowe zawierające 30 mg ikatybantu wynosi odpowiednio:

- W wariantcie bez uwzględnienia RSS: [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego (kwota refundacji NFZ) oraz [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (cena detaliczna)
- W wariantcie z uwzględnieniem RSS: [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego ([REDACTED]) oraz [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy ([REDACTED]).

Ceny jednostkowe komparatorów oparto na aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r. (MZ 18/02/2020). W przypadku produktu Ruconest uwzględniono dodatkowo spodziewane w najbliższych miesiącach ustawowe obniżenie urzędowej ceny zbytu o 25% wskutek wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej. Ze względu na niepewność związaną z dokładną datą wprowadzenia przewidywanej obniżki ceny, wynikającą z możliwości dodatkowego przedłużenia okresu wyłączności danych ze względu na niedawne rozszerzenie wskazań refundacyjnych na populację dzieci w wieku 2-12 lat, w wariantcie analizy wrażliwości testowano wariant z aktualną (zgodną z MZ 18/02/2020) ceną produktu Ruconest.

Produkty lecznicze Berinert 500, Berinert 1500 i Ruconest są refundowane w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę (cz. A1) i wydawane za odpłatnością ryczałtową do określonego limitu finansowania (zob. Tabela 8).

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Tabela 8. Ceny jednostkowe komparatorów (MZ 18/02/2020; z uwzględnieniem obniżki ceny Ruconest o 25%).

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Kwota refundacji NFZ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Berinert 1500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	6 117,00 zł	6 606,36 zł	6 936,68 zł	7 051,89 zł	7 051,89 zł	7 048,69 zł	3,20 zł
Berinert 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m.	2 039,00 zł	2 202,12 zł	2 312,23 zł	2 369,63 zł	2 350,41 zł	2 347,21 zł	22,42 zł
Ruconest, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2100 j. *	2 287,50 zł	2 470,50 zł	2 594,03 zł	2 654,96 zł	2 654,96 zł	2 651,76 zł	3,20 zł

* Ceny produktu Ruconest obniżone o 25% względem cen urzędowych z wykazu MZ 18/02/2020

Ceny podawane w Obwieszczeniu MZ są cenami urzędowymi, a zatem nie uwzględniają ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka. Analiza historycznych danych z komunikatów DGL oraz sprawozdań NFZ dotyczących rzeczywistej liczby i wartości zrefundowanych opakowań produktów Berinert i Ruconest wskazuje, że średnie kwoty refundacji z komunikatów DGL pokrywają się z cenami urzędowymi, co oznacza, że produkty te nie są najprawdopodobniej objęte indywidualnymi instrumentami dzielenia ryzyka innymi niż ew. mechanizm *payback* (który nie jest widoczny w danych DGL). Jako że na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić obecności instrumentu *payback* dla produktów Berinert i Ruconest, konieczne było oparcie się w analizie na najbardziej aktualnych cenach urzędowych.

Koszty leków w analizie z perspektywy płatnika publicznego przyjęto na poziomie kwoty refundacji NFZ, tj. różnicy między cenami detalicznymi a wysokością dopłaty świadczeniobiorcy, natomiast w analizie z perspektywy wspólnej uwzględniono ceny detaliczne; zestawienie zbiorcze przyjętych cen jednostkowych z obu perspektyw ekonomicznych zamieszczono w tabeli poniżej.

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Tabela 9. Koszty jednostkowe produktów leczniczych – zestawienie zbiorcze.

Produkt leczniczy	Koszt z perspektywy płatnika publicznego (PPP)	Koszt z perspektywy wspólnej (PPP+P)
Firazyr 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce		
Beriner 1500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	7 048,69 zł	7 051,89 zł
Beriner 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m.	2 347,21 zł	2 369,63 zł
Ruconest, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2100 j.	2 651,76 zł	2 654,96 zł

Dawkowanie leków

Dawkowanie ocenianej interwencji oraz komparatorów w populacji pediatrycznej jest zależne od masy ciała pacjentów. Schematy dawkowania zalecane w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych (*ChPL Firazyr*, *ChPL Beriner*, *ChPL Ruconest*) przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Schemat dawkowania produktu Firazyr dla dzieci i młodzieży.

Masa ciała	Masa ciała	Dawka	Liczba wykorzystanych opakowań produktu leczniczego (fiolki / ampułek)
Firazyr (ikatybant)	12 kg do 25 kg	10 mg	1
	26 kg do 40 kg	15 mg	1
	41 kg do 50 kg	20 mg	1
	51 kg do 65 kg	25 mg	1
	>65 kg	30 mg	1
Beriner (inhibitor C1-esterazy, ludzki)	dowolna	20 j.m./kg .m.c.	Możliwe różne kombinacje stosowania fiolek 500 j.m. i 1500 j.m. zależne od masy ciała
Ruconest (konestat alfa)	do 84 kg	50 j./kg m.c.	1 (m.c. do 42 kg.) lub 2 (m.c. >42 kg)
	≥84 kg	4 200 j.	2

W celu precyzyjnego wyznaczenia średniej liczby zużytych opakowań podczas leczenia jednostkowego napadu HAE, konieczne było określenie rozkładu masy ciała pacjentów w rozważanej populacji.

Rozkład masy ciała pacjentów

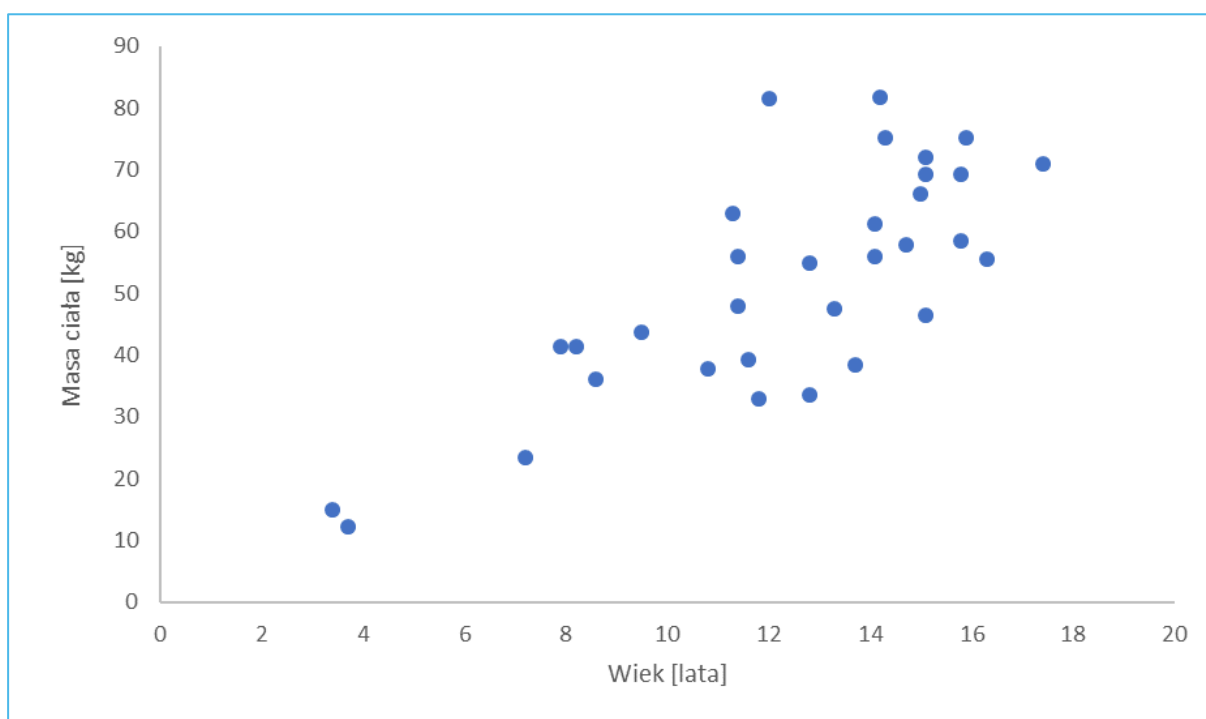
Dane dotyczące rozkładu masy ciała pacjentów zaczerpnięto z badania *HGT-FIR-086* (główna publikacja *Farkas 2017*), jedyne włączonego do analizy klinicznej badania dotyczącego stosowania ikatyban-

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

tu w populacji pediatrycznej. Badanie *HGT-FIR-086* było próbą otwartą, nierandomizowaną z jedną grupą pacjentów, do której włączono 32 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 17 lat. Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę ikatybantu (0,4 mg/ kg masy ciała do maksymalnie 30 mg w dawce) i większość z nich była monitorowana przez co najmniej 6 miesięcy. Jedenastu pacjentów było w fazie prepubertalnej (stadium I w skali Tannera), a 21 pacjentów było w fazie pubertalnej lub postpubertalnej (st. II-V w skali Tannera). Szczegółowe dane dotyczące wieku i masy ciała indywidualnych pacjentów (N=32) przedstawiono w formie graficznej w raporcie *EPAR Firazyr 2017*. Odczytane z wykresu charakterystyki indywidualnych pacjentów (N=32) przedstawiono w załączniku (zob. Tabela 24 w Rozdziale 10.2) oraz na poniższym wykresie.

Wykres 2. Rozkład masy ciała i wieku pacjentów w badaniu *HGT-FIR-086*.



Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania poszczególnych leków, porównanie ikatybantu z ludzkim inhibitorem C1-esterazy (Berinert) i konestatem alfa przeprowadzono w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat, W związku z powyższym, w obu porównaniach wykorzystano rozkład masy ciała w całkowitej populacji badania *HGT-FIR-086* (2-17 lat)

Uśrednione statystyki dotyczące wieku i masy ciała w łącznej populacji pediatrycznej (2-17 lat), jak również w podziale na podgrupy dzieci (2-12 lat) i młodzieży (13-17 lat) przedstawiono w poniższej tabeli.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Tabela 11. Statystyki rozkładu wieku i płci pacjentów w badaniu HGT-FIR-086.

Grupa wiekowa	N	Wiek,	Masa ciała,
		Średnia (SD), zakres [lata]	Średnia (SD), zakres [kg]
2-12 lat	16	9,7 (2,9), 3,4-12,8	41,2 (16,9), 12,3-81,5
13-17 lat	16	15,0 (1,0), 13,3-17,4	62,6 (11,6), 38,4-81,8
łącznie (2-17 lat)	32	12,3 (3,4), 3,4-17,4	51,9 (18,0), 12,3-81,8

Zużycie leków podczas leczenia pojedynczego napadu

Średnią liczbę zużytych jednostek i opakowań leków (Firazyr, Berinert i Ruconest) oszacowano w następujący sposób:

- W oparciu o szczegółowy rozkład masy ciała wg wieku w badaniu HGT-FIR-086 (zob. Tabela 24 i Wykres 2), dla każdego indywidualnego pacjenta obliczono zależną od masy ciała dawkę należną każdego z porównywanych leków (Firazyr, Berinert i Ruconest), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Tabeli 10
- Dawki należne wyrażone w jednostkach dawkowania (ikatybant – miligramy; ludzki inhibitor C1-esterazy – j.m., konestat alfa – j.) przeliczono na liczbę wykorzystanych opakowań produktów leczniczych (ikatybant – ampułkostrzykawek, ludzki inhibitor C1-esterazy i konestat alfa – fiolek). W analizie podstawowej przyjęto, że płatnik ponosi koszt pełnych fiolek/ampułek, łącznie z niewykorzystaną częścią leku. Założenie to jest zgodne z warunkami refundacji leków dostępnych w ramach wykazu aptecznego jak również z faktem, że rozważane leki są przeznaczone do jednorazowego stosowania, przez co w praktyce nie ma możliwości dzielenia fiolek pomiędzy pacjentów. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono koszty wyłącznie części leków podanej pacjentowi (bez *wastage*).
- Preparaty ludzkiego inhibitora C1-esterazy (Berinert) obejmują dwie prezentacje – w dawce 500 j.m. i 1 500 j.m. W kalkulacjach zużycia produktu Berinert przyjęto, że pacjenci wymagający łącznej dawki poniżej 1 000 j.m. otrzymają jedną lub dwie fiołki produktu Berinert 500, natomiast w przypadku dawki powyżej 1 000 j.m. możliwe jest zastosowanie trzech fiolek Berinert 500 lub alternatywnie jednej fiołki Berinert 1 500. Progowe zużycie leku, powyżej którego przyjęto stosowanie fiołki 1500 j.m. oszacowano w ten sposób, by średni udział fiolek 500 i 1500 j.m. odpowiadał udziałowi poszczególnych prezentacji leku Berinert w populacji pediatrycznej w Polsce w 2018 roku (77% - Berinert 500 i 23% - Berinert 1500; dane na podstawie Statystyki NFZ – Leki, dostępnej na stronach Funduszu;

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

<https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund>). Ze względu na objęcie obu produktów wspólną grupą limitową, założona struktura udziałów Berinert 500 i Berinert 1500 ma niewielki wpływ na koszty płatnika, niemniej jednak w analizie wrażliwości przetestowano dodatkowo dwa skrajne warianty z założeniem stosowania wyłącznie fiolek 500 j.m. oraz (w przypadku dawki powyżej 1 000 j.m.) fiolek 1500 j.m.

W analizie podstawowej przyjęto, że w leczeniu jednego napadu HAE podawane jest jedno wstrzyknięcie produktu Firazyzr. Założenie to jest zgodne z ChPL oraz z badaniem klinicznym *HGT-FIR-086*, w którym podawano nie więcej niż jedno wstrzyknięcie na jeden atak.

Analogiczne założenie przyjęto dla komparatorów (Berinert, Ruconest), co jest uzasadnione następującymi przesłankami:

- W charakterystyce produktu leczniczego nie wskazano na możliwość zastosowania powtórnich wstrzyknięć lub wlewów produktu Berinert
- W *ChPL Ruconest* zalecane jest podanie dodatkowej dawki 50 j./kg m.c. w przypadku braku odpowiedzi na pierwszą dawkę; w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania konestatu alfa w dawce 50 j./kg m.c. u młodzieży, odsetek napadów wymagających zastosowania dodatkowej dawki leku, był niski (2 spośród 25 napadów, tj. 8%; *Baker 2017*). W związku z powyższym przyjęto konserwatywnie, że jeden atak HAE wymaga jednego wstrzyknięcia konestatu alfa.

Obliczone na tej podstawie średnie zużycie leków w populacji dzieci i młodzieży (2-17 lat) przedstawia Tabela 12. Szczegółową kalkulację dawek należnych i indywidualnych pacjentów przedstawiono w załączniku 10.3 (Tabela 25).

Tabela 12. Średnie zużycie leków w wyróżnionych grupach wiekowych.

Grupa wiekowa	Masa ciała [kg]	dawka należna Firazyzr (mg)	Liczba opakowań Firazyzr (amp. 30 mg)	dawka należna Berinert (j.m.)	Liczba opakowań Berinert (fiołki 500 j.m.)	Liczba opakowań Berinert (fiołki 1500 j.m.)	dawka należna Ruconest (j.)	Liczba opakowań Ruconest (fiołki 2100 j.)
2-17 lat	■	■	■	■	■	■	■	■

W analizie podstawowej, zgodnie z założeniem rozliczania kosztów pełnych fiolek/ampułek, średnia liczba wykorzystanych opakowań podczas leczenia jednego napadu HAE wynosi:

Firazyzr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant z założeniem, że 8% pacjentów będzie wymagać dodatkowego wstrzyknięcia każdego z porównywanych leków (odsetek na podstawie badania dla konstatu alfa; *Baker 2017*).

Koszty leczenia pojedynczego napadu

Średnie koszty leczenia jednego napadu z zastosowaniem produktów Firazyry, Berinert i Ruconest obliczono jako iloczyn liczby wykorzystanych opakowań leków (zob. Tabela 25) oraz cen jednostkowych poszczególnych produktów leczniczych w zależności od perspektywy ekonomicznej (zob. Tabela 9).

5.6 Walidacja modelu

5.6.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów.

5.6.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania ikatybantu w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów HAE u dzieci i młodzieży (Rozdział 4, str. 16). W wyniku przeglądu odnaleziono jedną analizę spełniającą kryteria włączenia; do wyników analizy odniesiono się szerzej w Dyskusji (zob. Rozdział 8).

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

5.6.3 Walidacja zewnętrzna

Ze względu na charakter niniejszej analizy (minimalizacja kosztów w horyzoncie leczenia jednego napadu HAE), przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie była zasadne.

5.7 Zestawienie parametrów modelu

5.7.1 Analiza podstawowa

Poniższa tabela zawiera tabelaryczne zestawienie wszystkich parametrów modelu farmakoekonomicznego. Podane wartości dotyczą analizy podstawowej.

Tabela 13. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz	
Parametry ogólne			
Horyzont czasowy	Czas trwania jednego napadu HAE	Założenie własne	
Rozkład masy ciała pacjentów	Zob. Tabela 24	Dane z poziomu pacjentów z badania HGT-FIR-086	
Ceny jednostkowe leków			
Firazyr (opakowanie 30 mg)	Płatnik publiczny: ██████████ Płatnik publiczny + pacjent: ██████████	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3)	
Berinert 500 (opakowanie 500 j.m.)	Płatnik publiczny: 2 347,21 zł Płatnik publiczny + pacjent: 2 369,63 zł	MZ 18/02/2020	
Berinert 1500 (opakowanie 1500 j.m.)	Płatnik publiczny: 7 048,69 zł Płatnik publiczny + pacjent: 7 051,89 zł	MZ 18/02/2020	
Ruconest (opakowanie 2100 j.)	Płatnik publiczny: 2 651,76 zł Płatnik publiczny + pacjent: 2 654,96 zł	Z założeniem obniżenia aktualnej (zgodnej z MZ 18/02/2020) ceny urzędowej o 25% wskutek wygaśnięcia wyłączności rynkowej	
Zużycie leków			
Dawka w pojedynczym wstrzyknięciu	Firazyr	m.c. 12 kg do 25 kg: 10 mg m.c. 26 kg do 40 kg: 15 mg m.c. 41 kg do 50 kg: 20 mg m.c. 51 kg do 65 kg: 25 mg m.c. >65 kg: 30 mg	Zgodnie z ChPL Firazyr
	Berinert	20 j.m./kg m.c.	Zgodnie z ChPL Berinert 500, ChPL Berinert 1500
	Ruconest	m.c. do 84 kg: 50 j./kg m.c. m.c. ≥84 kg: 4 200 j.	Zgodnie z ChPL Ruconest
Liczba wstrzyknięć podczas leczenia jednego napadu	Firazyr	1	Zgodnie z ChPL Firazyr oraz badaniem HGT-FIR-086

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Berinert	1	ChPL Berinert
Ruconest	1	Założenie jak dla ikatybantu
Uwzględnienie kosztu pełnych fiolek / ampulek (wraz z niewykorzystaną częścią leku)	Tak	Zgodnie z zasadami refundacji leków w ramach wykazu aptecznego

5.7.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Rozważane w deterministycznej analizie wrażliwości scenariusze przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło/komentarz
1	Uwzględnienie kosztu pełnych fiolek/ampulek (wraz z niewykorzystaną częścią leku)	Tak	Nie	Założenie własne
2	Masa ciała pacjentów	Zgodnie z rozkładem masy ciała pacjentów w badaniu HGT-FIR-086	Stała masa ciała zgodnie ze średnią w badaniu HGT-FIR-086 (51,9 kg)	Uproszczona kalkulacja kosztów dla „uśrednionego” pacjenta
3	Liczba wstrzyknięć podczas leczenia jednego napadu	1 (wszystkie leki)	1,08 (wszystkie leki)	W oparciu o dane z badania dla konstatu alfa (8% wymaga dodatkowej dawki; Baker 2017)
4	Berinert - stosowanie fiolek 500 i 1 500 j.m.	Stosowanie fiolek 500 lub 1 500 j.m. u pacjentów z dawką >1000 j.m., zgodnie z aktualnymi udziałami rynkowymi	Berinert – stosowanie wyłącznie fiolek 500 j.m.	Wariant skrajny
5			Berinert – stosowanie fiolek 1500 j.m. u wszystkich pacjentów z dawką >1000 j.m.	Wariant skrajny
6	Cena produktu Ruconest	Obniżona o 25% względem ceny z aktualnego obwieszczenia MZ 18/02/2020 2 651,76 zł (PPP) 2 654,96 zł (PPP+P)	Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ 18/02/2020: 3 527,23 zł (PPP) 3 530,43 zł (PPP+P)	Wariant rozważono w związku z niepewnością odnośnie dokładnej daty wprowadzenia ustawowego obniżenia ceny Ruconest

6 Wyniki analizy podstawowej

6.1 Analiza minimalizacji kosztów: ikatybant (Firazyr) vs ludzki inhibitor C1-esterazy (Berinert)

6.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

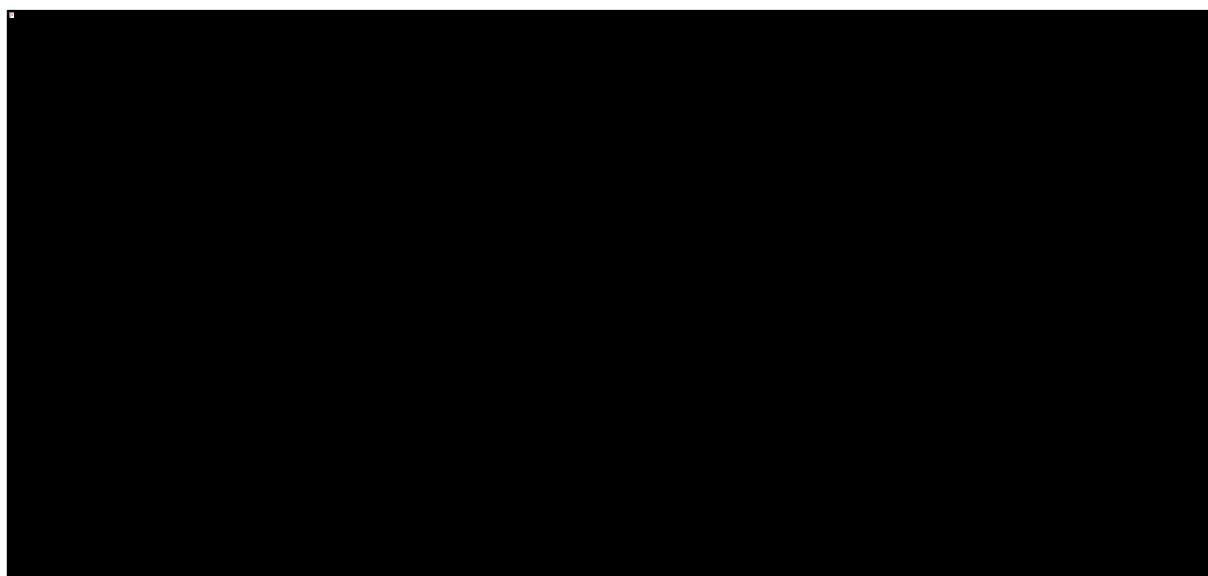
Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania ikatybantu z koncentratem inhibitora C1 esterazy (Berinert) w populacji dzieci i młodzieży w wieku 2-17 lat (do ukończenia 18 roku życia), w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawia Tabela 15.

Tabela 15. Analiza minimalizacji kosztów, Firazyr vs Berinert (populacja w wieku od 2 do 17 lat); z uwzględnieniem RSS.

Populacja	Koszty - Firazyr (ikatybant)	Koszty - Berinert (inhibitor C1-esterazy)	Różnica kosztów (Firazyr vs Berinert)	% zmiana kosztów (Firazyr vs Berinert)
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)				
Dzieci i młodzież (2-17 lat)	██████	██████	██████	██████
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P)				
Dzieci i młodzież (2-17 lat)	██████	██████	██████	██████

Inkrementalne wyniki analizy z perspektywy wspólnej przedstawia Wykres 3.

Wykres 3. Analiza minimalizacji kosztów, Firazyr vs Berinert (populacja w wieku od 2 do 17 lat); perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P); z uwzględnieniem RSS.



Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Średni koszt leczenia ostrego, zagrażającego życiu napadu HAE z zastosowaniem porównywanych interwencji oszacowano na odpowiednio [REDACTED] w łącznej populacji dzieci i młodzieży w wieku 2-17 lat, zarówno z perspektywy płatnika publicznego (PPP) jak i perspektywy wspólnej (PPP+P). Zastosowanie ikatybantu zamiast koncentratu inhibitora C1 esterazy [REDACTED]

6.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

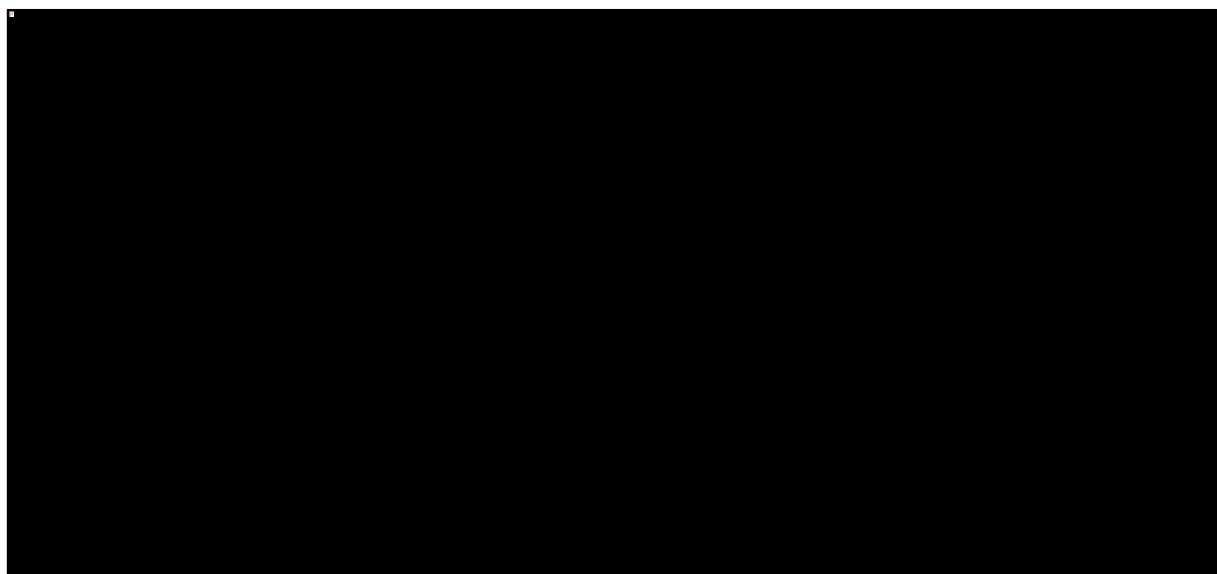
Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania ikatybantu z koncentratem inhibitora C1 esterazy (Berinert) w populacji dzieci i młodzieży w wieku 2-17 lat (do ukończenia 18 roku życia), w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawia Tabela 15.

Tabela 16. Analiza minimalizacji kosztów, Firazyr vs Berinert (populacja w wieku od 2 do 17 lat); bez uwzględnienia RSS.

Populacja	Koszty - Firazyr (ikatybant)	Koszty - Berinert (inhibitor C1-esterazy)	Różnica kosztów (Firazyr vs Berinert)	% zmiana kosztów (Firazyr vs Berinert)
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)				
Dzieci i młodzież (2-17 lat)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P)				
Dzieci i młodzież (2-17 lat)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Inkrementalne wyniki analizy z perspektywy wspólnej przedstawia Wykres 3.

Wykres 4. Analiza minimalizacji kosztów, Firazyr vs Berinert (populacja w wieku od 2 do 17 lat); perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P); bez uwzględnienia RSS.



Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Średni koszt leczenia ostrego, zagrażającego życiu napadu HAE z zastosowaniem porównywanych interwencji oszacowano na odpowiednio [REDAKTOWANE] w łącznej populacji dzieci i młodzieży w wieku 2-17 lat, zarówno z perspektywy płatnika publicznego (PPP) jak i perspektywy wspólnej (PPP+P). Zastosowanie ikatybantu zamiast koncentratu inhibitora C1 esterazy [REDAKTOWANE]

6.2 Analiza minimalizacji kosztów: ikatybant (Firazyr) vs konestat alfa (Ruconest)

6.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania ikatybantu z rekombinowanym inhibitorem C1 esterazy (Ruconest) w populacji dzieci i młodzieży w wieku 2-17 lat (do ukończenia 18 roku życia), w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawia Tabela 17.

Tabela 17. Analiza minimalizacji kosztów, Firazyr vs Ruconest (populacja w wieku od 2 do 17 lat); z uwzględnieniem RSS.

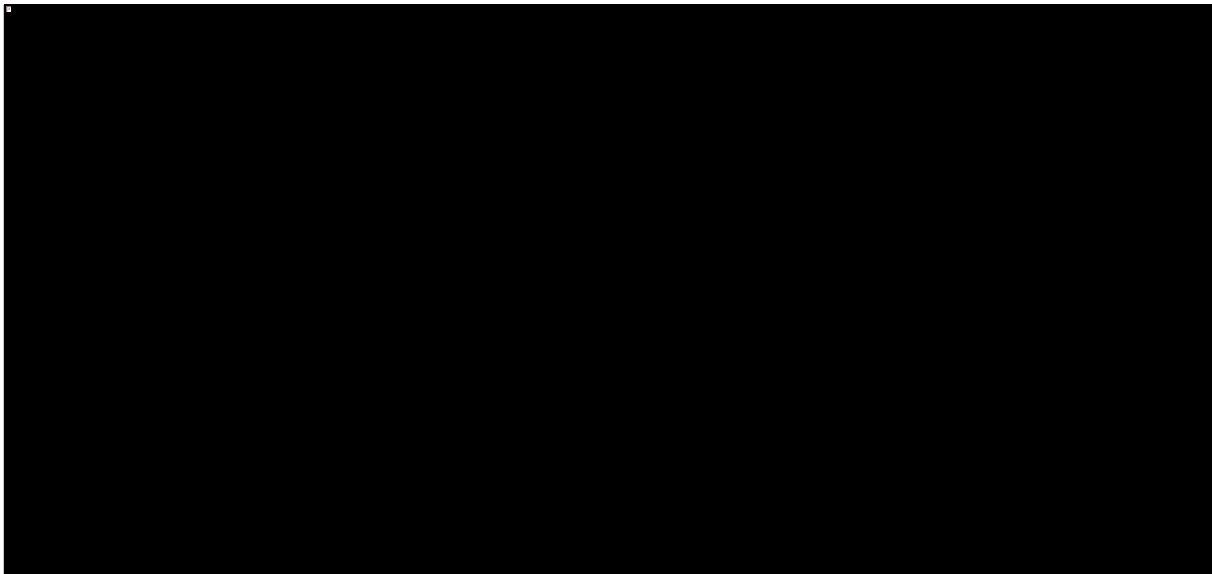
Populacja	Koszty - Firazyr (ikatybant)	Koszty - Ruconest (konestat alfa)	Różnica kosztów (Firazyr vs Ruconest)	% zmiana kosztów (Firazyr vs Ruconest)
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)				
Dzieci i młodzież (2-17 lat)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P)				
Dzieci i młodzież (2-17 lat)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Inkrementalne wyniki analizy z perspektywy wspólnej przedstawia Wykres 5.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Wykres 5. Analiza minimalizacji kosztów, Firazyr vs Ruconest (populacja w wieku od 2 do 17 lat); perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P); z uwzględnieniem RSS.



Średni koszt leczenia ostrego, zagrażającego życiu napadu HAE z zastosowaniem porównywanych interwencji oszacowano na odpowiednio [czarna klatka] w populacji pediatrycznej w wieku 2-17 lat, zarówno z perspektywy płatnika publicznego (PPP) jak i perspektywy wspólnej (PPP+P). Zastosowanie ikatybantu zamiast rekombinowanego inhibitora C1 esterazy [czarna klatka]

6.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania ikatybantu z rekombinowanym inhibitorem C1 esterazy (Ruconest) w populacji dzieci i młodzieży w wieku 2-17 lat (do ukończenia 18 roku życia), w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawia Tabela 17.

Tabela 18. Analiza minimalizacji kosztów, Firazyr vs Ruconest (populacja w wieku od 2 do 17 lat); bez uwzględnieniem RSS.

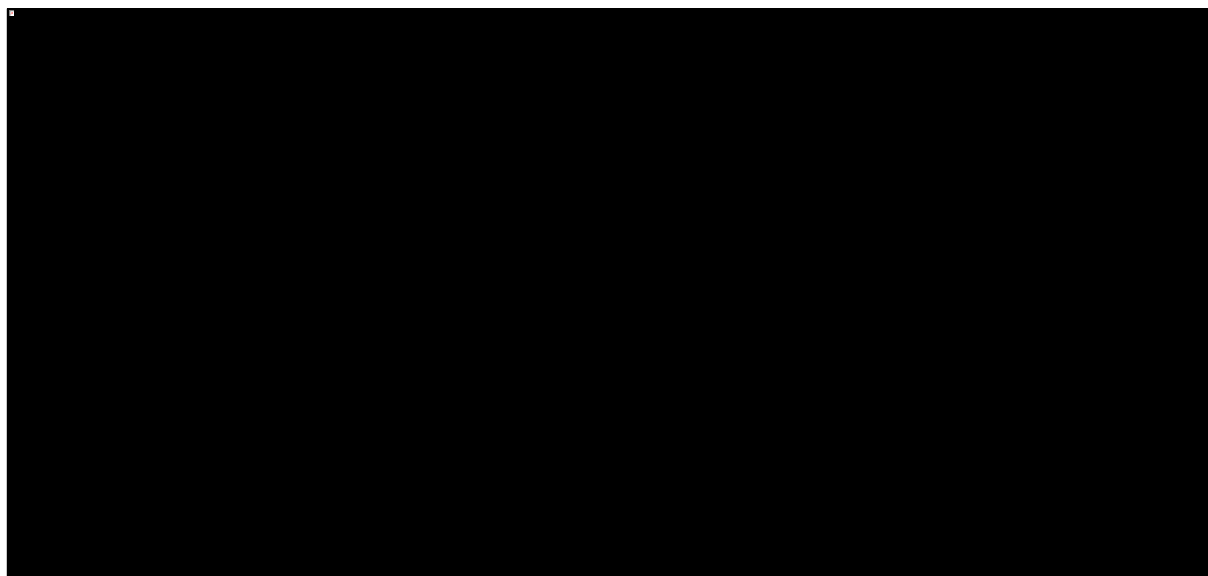
Populacja	Koszty - Firazyr (ikatybant)	Koszty - Ruconest (konestat alfa)	Różnica kosztów (Firazyr vs Ruconest)	% zmiana kosztów (Firazyr vs Ruconest)
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)				
Dzieci i młodzież (2-17 lat)	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P)				
Dzieci i młodzież (2-17 lat)	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]

Inkrementalne wyniki analizy z perspektywy wspólnej przedstawia Wykres 5.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

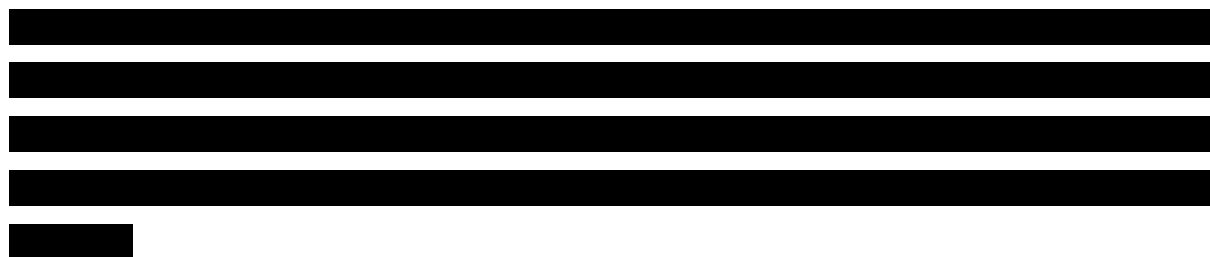
Wykres 6. Analiza minimalizacji kosztów, Firazyr vs Ruconest (populacja w wieku od 2 do 17 lat); perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P); bez uwzględnienia RSS.



Średni koszt leczenia ostrego, zagrażającego życiu napadu HAE z zastosowaniem porównywanych interwencji oszacowano na odpowiednio [redacted] w populacji pediatrycznej w wieku 2-17 lat, zarówno z perspektywy płatnika publicznego (PPP) jak i perspektywy wspólnej (PPP+P). Koszt zastosowania ikatybantu [redacted]

6.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Firazyr, przy której inkrementalny koszt pomiędzy porównywanymi technologiami wynosi 0 zł (zob. Tabela 19).



Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Tabela 19. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Firazyr.

Populacja	Porównanie	Progowa cena zbytu netto produktu Firazyr – wariant z RSS	Progowa cena zbytu netto produktu Firazyr – wariant bez RSS
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)			
Dzieci i młodzież (2-17 lat)	vs Berinert	████████	████████
Dzieci i młodzież (2-17 lat)	vs Ruconest	████████	████████
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P)			
Dzieci i młodzież (2-17 lat)	vs Berinert	████████	████████
Dzieci i młodzież (2-17 lat)	vs Ruconest	████████	████████

W analizie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, jednocześnie w związku z przeprowadzeniem analizy w formie minimalizacji kosztów, wyniki obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 02/04/2012), czyli wyznaczone na ich podstawie ceny progowe produktu Firazyr, są równe przedstawionym powyżej cenom progowym obliczonym w ramach CMA.

6.4 Deterministyczna analiza wrażliwości

6.4.1 Ikatybant (Firazyr) vs ludzki inhibitor C1-esterazy (Berinert)

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Firazyr vs Berinert w populacji dzieci i młodzieży w wieku 2-17 lat przedstawiono kolejno w wariantach z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (Tabela 20) i bez uwzględnienia RSS (Tabela 21). Listę testowanych wariantów AW przedstawiono w Rozdziale 5.7.2.

Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości, Firazyr vs Berinert (populacja w wieku od 2 do 17 lat); z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Koszty - Firazyr (ikatybant)	Koszty - Berinert (inhibitor C1-esterazy)	Różnica kosztów (Firazyr vs Berinert)	% zmiana kosztów (Firazyr vs Berinert)	Cena progowa netto Firazyr
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)					
Podstawowy	██████	██████	██████	██	██████
1	██████	██████	██████	██	██████
2	██████	██████	██████	██	██████
3	██████	██████	██████	██	██████
4	██████	██████	██████	██	██████
5	██████	██████	██████	██	██████
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P)					
Podstawowy	██████	██████	██████	██	██████
1	██████	██████	██████	██	██████
2	██████	██████	██████	██	██████
3	██████	██████	██████	██	██████
4	██████	██████	██████	██	██████
5	██████	██████	██████	██	██████

Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości, Firazyr vs Berinert (populacja w wieku od 2 do 17 lat); bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Koszty - Firazyr (ikatybant)	Koszty - Berinert (inhibitor C1-esterazy)	Różnica kosztów (Firazyr vs Berinert)	% zmiana kosztów (Firazyr vs Berinert)	Cena progowa netto Firazyr
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)					
Podstawowy	██████	██████	██████	██	██████
1	██████	██████	██████	██	██████
2	██████	██████	██████	██	██████
3	██████	██████	██████	██	██████

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Scenariusz	Koszty - Firazyry (ikatybant)	Koszty - Berinert (inhibitor C1-esterazy)	Różnica kosztów (Firazyry vs Berinert)	% zmiana kosztów (Firazyry vs Berinert)	Cena progowa netto Firazyry
4	██████	██████	██████	██	██████
5	██████	██████	██████	██	██████
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P)					
Podstawowy	██████	██████	██████	██	██████
1	██████	██████	██████	██	██████
2	██████	██████	██████	██	██████
3	██████	██████	██████	██	██████
4	██████	██████	██████	██	██████
5	██████	██████	██████	██	██████

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych ██████████

6.4.2 Ikatybant (Firazyry) vs konestat alfa (Ruconest)

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania Firazyry vs Ruconest w populacji pediatrycznej w wieku 2-17 lat przedstawiono kolejno w wariantach z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (Tabela 22) i bez uwzględnienia RSS (Tabela 23). Listę testowanych wariantów AW przedstawiono w Rozdziale 5.7.2.

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości, Firazyry vs Ruconest (populacja w wieku od 2 do 17 lat); z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Koszty - Firazyry (ikatybant)	Koszty - Ruconest (konestat alfa)	Różnica kosztów (Firazyry vs Ruconest)	% zmiana kosztów (Firazyry vs Ruconest)	Cena progowa netto Firazyry
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)					
Podstawowy	██████	██████	██████	██	██████
1	██████	██████	██████	██	██████
2	██████	██████	██████	██	██████
3	██████	██████	██████	██	██████
6	██████	██████	██████	██	██████
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P)					
Podstawowy	██████	██████	██████	██	██████
1	██████	██████	██████	██	██████

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Scenariusz	Koszty - Firazyry (ikatybant)	Koszty - Ruconest (konestat alfa)	Różnica kosztów (Firazyry vs Ruconest)	% zmiana kosztów (Firazyry vs Ruconest)	Cena progowa netto Firazyry
2					
3					
6					

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości, Firazyry vs Ruconest (populacja w wieku od 2 do 17 lat); bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Koszty - Firazyry (ikatybant)	Koszty - Ruconest (konestat alfa)	Różnica kosztów (Firazyry vs Ruconest)	% zmiana kosztów (Firazyry vs Ruconest)	Cena progowa netto Firazyry
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)					
Podstawowy					
1					
2					
3					
6					
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P)					
Podstawowy					
1					
2					
3					
6					

Analiza wrażliwości dla wariantu z uwzględnieniem RSS potwierdziła stabilność wyników podstawowych

Firazyry (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

7 Ograniczenia analizy

Potencjalnym ograniczeniem analizy jest brak danych dotyczących rozkładu masy ciała polskich pacjentów pediatrycznych leczonych z powodu ostrych napadów HAE. Dostępność indywidualnych danych pacjentów z głównego badania klinicznego dotyczącego stosowania ikatybantu i dzieci i młodzieży umożliwiła precyzyjną kalkulację zużycia substancji czynnych, z uwzględnieniem obserwowanej w rzeczywistych warunkach zmienności dawkowania pomiędzy pacjentami, jednakże wykorzystanie rozkładu masy ciała z badania *HGT-FIR-086* wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Idealnie, struktura masy ciała w populacji docelowej powinna uwzględniać częstość napadów u poszczególnych chorych, tj. pacjenci z większą liczbą leczonych napadów rocznie powinni mieć odpowiednio większy udział w rozkładzie masy ciała. Tymczasem pacjenci w badaniu klinicznym otrzymywali pojedynczą dawkę leku i z tego powodu byli uwzględnieni jednokrotnie w rozkładzie masy ciała. Biorąc pod uwagę, że ryzyko wystąpienia ostrych napadów wzrasta wraz z wiekiem, wydaje się, że średni wiek (i w konsekwencji masa ciała) pacjenta leczonego z powodu ostrych ataków HAE może być nieco wyższy niż w badaniu *HGT-FIR-086*.

W związku z powyższym można uznać, że przyjęty w analizie rozkład masy ciała jest konserwatywny.

8 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu Firazyr (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci w wieku 2 lat lub starszych w Polsce. Ikatybant jest obecnie finansowany ze środków budżetowych wyłącznie w leczeniu dorosłych pacjentów z HAE; niniejszą analizę wykonano w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Firazyr we wskazaniu pediatrycznym. Zgodnie z obecnymi warunkami refundacji leków stosowanych w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów HAE w Polsce zakłada się, że Firazyr będzie finansowany we wnioskowanym wskazaniu za odpłatnością ryczałtową w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W populacji pediatrycznej w Polsce refundowane są obecnie produkty lecznicze: Berinert (ludzki inhibitor C1-esterazy; stosowany bez ograniczeń wiekowych), oraz Ruconest (konestat alfa - rekombinowany inhibitor C1-esterazy; stosowany u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat), które przyjęto za kompa-

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

ratory dla ocenianej interwencji w całym zakresie wnioskowanych wskazań pediatrycznych (populacja w wieku 2-17 lat).

W związku z brakiem wykazania istotnych różnic w efektywności klinicznej między ocenianą interwencją a komparatorami (*AKL Firazyr 2020*), w analizie przyjęto technikę minimalizacji kosztów. Horyzont analizy, odpowiadający czasowi leczenia jednego napadu HAE, uznano za wystarczający dla oceny różnic w kosztach, gdyż nie wykazano różnic w śmiertelności pomiędzy porównywanymi technologiami, jak również wpływu leczenia na częstotliwość i nasilenie przyszłych napadów.

Analizę kosztów ograniczono do kosztów nabycia leków, pomijając pozostałe kategorie kosztów. Nieuwzględnienie kosztów zdarzeń niepożądanych jest uzasadnione niewielką częstością występowania oraz umiarkowanym nasileniem AEs w badaniach klinicznych dla porównywanych interwencji. Pomińnięcie kosztów podania leku wynika z faktu, że podanie leków przez pracowników służby zdrowia odbywa się w ramach podstawowej opieki zdrowotnej i rozliczane poprzez stawkę kapitulacyjną. Należy jednak podkreślić, że produkt Firazyr, będąc jedynym dostępnym preparatem podawanym we wstrzyknięciach podskórnych, może być stosowany samodzielnie lub podawany przez opiekuna w warunkach domowych, w związku z czym zastosowane podejście można uznać za konserwatywne.

Ponadto, w związku ze spodziewanym w najbliższych miesiącach obniżeniem urzędowej ceny produktu Ruconest wskutek wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej, w analizie założono konserwatywnie, że cena leku Ruconest będzie niższa o 25% od ceny urzędowej aktualnej na chwilę przeprowadzenia analizy (zgodnie z Obwieszczeniem *MZ 18/02/2020*). Założenie oparto o skrócony do 10 miesięcy okres obowiązywania aktualnej decyzji refundacyjnej. Wariant z założeniem dotychczasowej ceny konestatu alfa testowano w ramach analizy wrażliwości.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu ostrych napadów HAE są dawkowane zależnie od masy ciała pacjenta, w związku z czym parametr ten jest kluczowy do wiarygodnej oceny kosztów terapii. Rozkład wieku i masy ciała pacjentów zaczerpnięto z badania klinicznego dla ikatybantu w populacji pediatrycznej (*HGT-FIR-086*; główna publikacja *Farkas 2017*). Mocną stroną ww. źródła jest dostępność danych dla indywidualnych pacjentów, co pozwoliło na skorelowanie wieku i masy ciała oraz uwzględnienie zmienności zużycia leków między pacjentami. W publikacjach dotyczących polskiego rejestru chorych na HAE (*Czarnobilska 2018, Obtulowicz 2016*) nie przedstawiono danych dotyczących masy ciała, natomiast struktura wieku w rejestrze pediatrycznym różniła się istotnie od badania *HGT-FIR-086*: w badaniu klinicznym, pacjenci w wieku 13 lat i starsi stanowili 50% wszystkich leczonych, natomiast w

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

rejestrze HAE w Polsce chorzy w porównywalnej grupie wiekowej (14-18 r.ż.) stanowili zaledwie ok. 20% chorych pediatrycznych (Czarnobilska 2018). Różnice te można tłumaczyć faktem, że częstość ostrych, zagrażających życiu napadów HAE jest wyższa w starszych grupach wiekowych (napady HAE rzadko pojawiają się przed 7 r.ż.; wg statystyk NFZ, zaledwie 3% opakowań leku Berinert zrefundowanych pacjentom pediatrycznym w 2018 roku dotyczyło osób <7 r.ż.), w związku z czym średni wiek pacjentów wymagających leczenia ataków jest istotnie wyższy niż średni wiek chorych w rejestrze. Biorąc pod uwagę, że populacja niniejszej analizy odnosi się do pacjentów wymagających leczenia ostrych ataków, wykorzystanie struktury wiekowej chorych z rejestru HAE w Polsce nie jest uzasadnione gdyż prowadziłoby do znaczącego niedoszacowania średnich kosztów leczenia napadu w łącznej populacji pediatrycznej (2-17 lat).

W analizie podstawowej z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Firazyr, [REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że wyniki analizy podstawowej są stabilne. [REDACTED]

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych, a także dodatkowe

przeszukiwanie na portalach internetowych zagranicznych agencji HTA (Rozdział 4.3, str. 14). W ramach przeprowadzonego przeszukiwania odnaleziono jedną analizę ekonomiczną dotyczącą zastosowania ikatybantu w populacji pediatrycznej, ocenianą przez walijską agencję HTA (AWMSG 2017). Podobnie jak w niniejszej analizie, przeprowadzono proste porównanie kosztów ikatybantu i technologii opcjonalnych, przy czym zakres komparatorów ograniczono wyłącznie do osoczopochodnego koncentratu inhibitora C1-esterazy (Berinert). Horyzont CMA był zgodny w obu analizach (czas trwania jednego ataku HAE). W analizie walijskiej, poza kosztami terapii uwzględniono koszty nielekkowe związane z podaniem leków, monitorowaniem, szczepieniem przeciwko zapaleniu wątroby oraz przeszkoleniem chorych lub opiekunów w celu samodzielnego podania leku. [REDACTED]

[REDACTED] W analizie podstawowej ocenianej przez AWMSG, średni koszt leczenia jednego ataku był niższy o 593 £ w ramieniu ikatybantu, przy czym uzyskane oszczędności wynikały w większości z niższego kosztu leku (408 £) oraz w mniejszym stopniu ze zmniejszenia zużycia zasobów nielekkowych. Wyniki te potwierdzają, że uwzględnienie w niniejszej analizie wyłącznie kosztów substancji czynnych można uznać za podejście konserwatywne.

9 Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci w wieku 2 lat lub [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

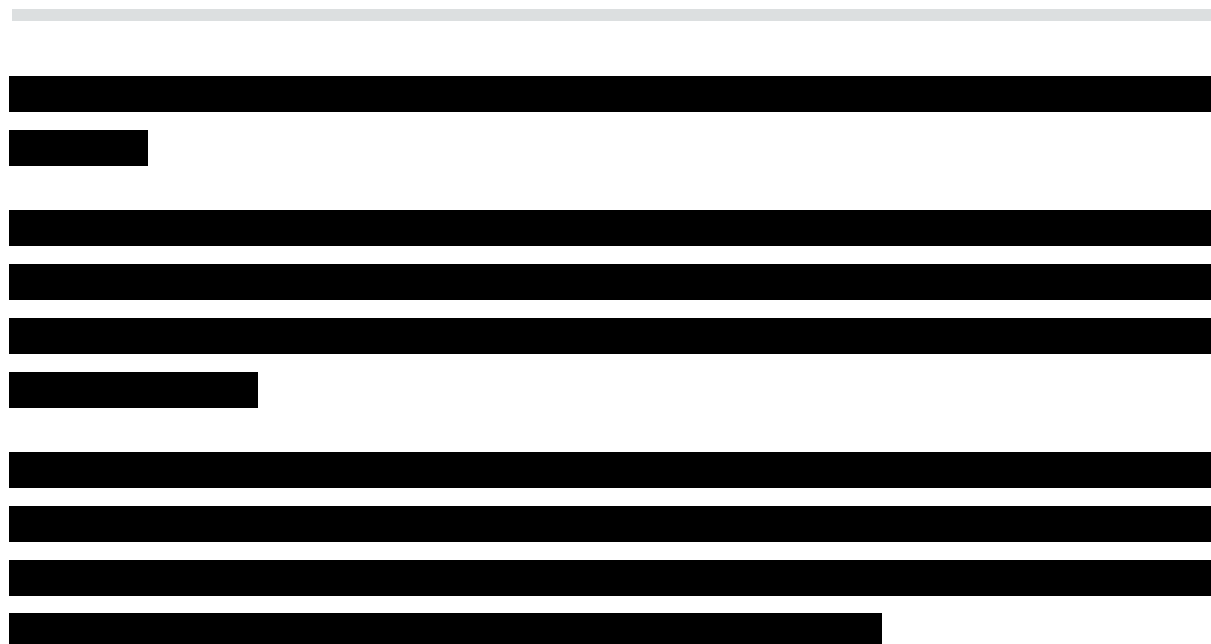
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1



Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

10 Załączniki

10.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

10.2 Rozkład wieku i masy ciała w badaniu HGT-FIR-086

Tabela 24. Rozkład masy ciała i wieku pacjentów w badaniu HGT-FIR-086.

L.P.	Grupa wiekowa	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]
1	Od 2 do 12 lat	■	■
2		■	■
3		■	■
4		■	■
5		■	■
6		■	■
7		■	■
8		■	■
9		■	■
10		■	■
11		■	■
12		■	■
13		■	■
14		■	■
15		■	■
16		■	■
17	Od 13 do 17 lat	■	■
18		■	■
19		■	■
20		■	■
21		■	■
22		■	■
23		■	■
24		■	■
25		■	■
26		■	■
27		■	■
28		■	■
29		■	■
30		■	■
31		■	■
32		■	■

10.3 Kalkulacja zużycia leków u indywidualnych pacjentów

Tabela 25. Kalkulacja zużycia leków u indywidualnych pacjentów w badaniu HGT-FIR-086.

L.P.	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	dawka należna Firazyr (mg)	dawka należna Firazyr (amp. 30 mg)	dawka należna Berinert (j.m.)	dawka należna Berinert (fiolki 500 j.m.)	dawka należna Berinert (fiolki 1500 j.m.)	dawka należna Ruconest (j.)	dawka należna Ruconest (fiolki 2100 j.)
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■	■	■
25	■	■	■	■	■	■	■	■	■
26	■	■	■	■	■	■	■	■	■
27	■	■	■	■	■	■	■	■	■
28	■	■	■	■	■	■	■	■	■
29	■	■	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esteraazy C1

L.P.	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	dawka należna Firazyr (mg)	dawka należna Firazyr (amp. 30 mg)	dawka należna Berinert (j.m.)	dawka należna Berinert (fiolki 500 j.m.)	dawka należna Berinert (fiolki 1500 j.m.)	dawka należna Ruconest (j.)	dawka należna Ruconest (fiolki 2100 j.)
31	■	■	■	■	■	■	■	■	■
32	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

Spis Tabel

Tabela 1. Schemat dawkowania produktu Firazyry dla dzieci i młodzieży.	12
Tabela 2. Wnioskowane ceny urzędowe produktu Firazyry.	14
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Firazyry w populacji pediatrycznej.	15
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie publikacji medycznych Pubmed.	17
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie publikacji medycznych Embase.	17
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library.	17
Tabela 7. Zestawienie wyników analiz ekonomicznych odnalezionych na stronach zagranicznych agencji HTA.	19
Tabela 8. Ceny jednostkowe komparatorów (MZ 18/02/2020; z uwzględnieniem obniżki ceny Ruconest o 25%).	24
Tabela 9. Koszty jednostkowe produktów leczniczych – zestawienie zbiorcze.	25
Tabela 10. Schemat dawkowania produktu Firazyry dla dzieci i młodzieży.	25
Tabela 11. Statystyki rozkładu wieku i płci pacjentów w badaniu HGT-FIR-086.	27
Tabela 12. Średnie zużycie leków w wyróżnionych grupach wiekowych.	28
Tabela 13. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.	30
Tabela 14. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.	31
Tabela 15. Analiza minimalizacji kosztów, Firazyry vs Berinert (populacja w wieku od 2 do 17 lat); z uwzględnieniem RSS.	32
Tabela 16. Analiza minimalizacji kosztów, Firazyry vs Berinert (populacja w wieku od 2 do 17 lat); bez uwzględnienia RSS.	33
Tabela 17. Analiza minimalizacji kosztów, Firazyry vs Ruconest (populacja w wieku od 2 do 17 lat); z uwzględnieniem RSS.	34
Tabela 18. Analiza minimalizacji kosztów, Firazyry vs Ruconest (populacja w wieku od 2 do 17 lat); bez uwzględnieniem RSS.	35
Tabela 19. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Firazyry.	37
Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości, Firazyry vs Berinert (populacja w wieku od 2 do 17 lat); z uwzględnieniem RSS.	38
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości, Firazyry vs Berinert (populacja w wieku od 2 do 17 lat); bez uwzględnienia RSS.	38
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości, Firazyry vs Ruconest (populacja w wieku od 2 do 17 lat); z uwzględnieniem RSS.	39
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości, Firazyry vs Ruconest (populacja w wieku od 2 do 17 lat); bez uwzględnienia RSS.	40
Tabela 24. Rozkład masy ciała i wieku pacjentów w badaniu HGT-FIR-086.	47
Tabela 25. Kalkulacja zużycia leków u indywidualnych pacjentów w badaniu HGT-FIR-086.	48

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	18
Wykres 2. Rozkład masy ciała i wieku pacjentów w badaniu <i>HGT-FIR-086</i>	26
Wykres 3. Analiza minimalizacji kosztów, Firazyr vs Berinert (populacja w wieku od 2 do 17 lat); perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P); z uwzględnieniem RSS.....	32
Wykres 4. Analiza minimalizacji kosztów, Firazyr vs Berinert (populacja w wieku od 2 do 17 lat); perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P); bez uwzględnienia RSS.....	33
Wykres 5. Analiza minimalizacji kosztów, Firazyr vs Ruconest (populacja w wieku od 2 do 17 lat); perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P); z uwzględnieniem RSS.....	35
Wykres 6. Analiza minimalizacji kosztów, Firazyr vs Ruconest (populacja w wieku od 2 do 17 lat); perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P); bez uwzględnienia RSS.....	36

Piśmiennictwo

- AKL Firazyr 2020** ██████████ Firazyr® (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci w wieku 2 lat lub starszych. Analiza kliniczna. Wersja 1.0, Kraków 2020.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD Firazyr 2020** ██████████ Firazyr® (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci w wieku 2 lat lub starszych. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0, Kraków 2020.
- AWMSG 2017** All Wales Medicines Strategy Group. AWMSG Secretariat Assessment Report. Icatibant acetate (Firazyr®). 19 October 2017.
- Baker 2017** Baker JW, Reshef A, Moldovan D, Harper JR, Relan A, Riedl MA. Recombinant Human C1-Esterase Inhibitor to Treat Acute Hereditary Angioedema Attacks in Adolescents. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Jul - Aug;5(4):1091-1097.
- ChPL Berinert** Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert z dnia 28.08.2017 r.
Data ostatniego dostępu: 11.07.2020 r.
- ChPL Firazyr** Charakterystyka produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) z dnia 20 grudnia 2019 r.
Data ostatniego dostępu: 11.07.2020 r.
- ChPL Ruconest** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ruconest z dnia 18.05.2020 r.
Data ostatniego dostępu: 11.07.2020 r.
- Czarnobilska 2018** Czarnobilska E, Bulanda M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u dzieci. *Alergia Astma Immunologia* 2018, 23 (4): 193-198.
- DGL 28/06/2019** Komunikat DGL z dnia 28 czerwca 2019 dotyczący wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN za miesiąc marzec 2019 r.
- EPAR Firazyr 2017** Assessment report EMA/702004/2017. Firazyr, procedure No. EMEA/H/C/000899/II/0034/G. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 14 September 2017. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/firazyr-h-c-899-ii-0034-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- Farkas 2017** Farkas H, Reshef A, Aberer W, Caballero T, McCarthy L, Hao J, Nothaft W, Schranz J, Bernstein JA, Li HH. Treatment Effect and Safety of Icatibant in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Nov - Dec;5(6):1671-1678.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 18/02/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.
- Obtułowicz 2016** Obtułowicz K. Current status of diagnosis, registry and management of hereditary angioedema (HAE) in Poland. *Alergologia Immunologia* 2016; 13(3-4): 19-21.

Firazyr (ikatybant)

w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1

-
- Reshef 2019** Reshef A, Grivcheva-Panovska V, Kessel A, Kivity S, Klimaszewska-Rembiasz M, Moldovan D, Farkas H, Gutova V, Fritz S, Relan A, Giannetti B, Magerl M. Recombinant human C1 esterase inhibitor treatment for hereditary angioedema attacks in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 30(5):562-568
- Schneider 2013** Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, Obtulowicz K, Machnig T, Moldovan D, Reshef A, Craig TJ. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24(1):54-60
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.