

Analiza wpływu na budżet płatnika

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 WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	10
1 Cel analizy.....	11
2 Metodyka	11
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Firazyr oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	13
4 Perspektywa analizy	14
5 Horyzont czasowy	15
6 Porównywane scenariusze	15
7 Populacja docelowa.....	16
7.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej.....	16
7.2 Udziały rynkowe poszczególnych interwencji.....	20
7.2.1 Scenariusz istniejący.....	20
7.2.2 Scenariusz nowy	22
7.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	24
7.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	24
8 Analiza kosztów	24
9 Zestawienie parametrów modelu	31
10 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń	33
11 Wyniki analizy wpływu na budżet	33
11.1 Wariant podstawowy	34
11.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS.....	34
11.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS	35
11.2 Wariant minimalny	37
11.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS.....	37
11.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS	38

11.3	Wariant maksymalny.....	38
11.3.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	38
11.3.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	39
11.4	Analiza wrażliwości.....	40
11.4.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	41
11.4.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	42
12	Aspekty etyczne i społeczne.....	44
13	Dyskusja i ograniczenia.....	45
14	Wnioski końcowe.....	48
15	Załączniki.....	50
15.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	50
15.2	Rozkład wieku i masy ciała w badaniu <i>HGT-FIR-086</i>	50
15.3	Kalkulacja zużycia leków u indywidualnych pacjentów.....	51
15.4	Liczba zrefundowanych opakowań w populacji pediatrycznej w 2017-2018 roku.....	52
15.5	Struktura udziałów w wariantach skrajnych (scenariusz nowy).....	53
15.6	Wariant podstawowy – szczegółowe wyniki.....	54
15.7	Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej.....	57
	Spis Tabel.....	59
	Spis Wykresów.....	60
	Piśmiennictwo.....	61

Wykaz skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AW	analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd.	brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
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>)
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
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji 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.

Metodyka

Wpływ na budżet płatnika oszacowano przez porównanie wydatków płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- **scenariuszu istniejącym**, w którym refundowane są – w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę – dwa preparaty do stosowania w leczeniu ostrych napadów HAE w populacji pediatrycznej: osoczo pochodny koncentrat inhibitora C1-

esterazy: Berinert (bez ograniczeń wiekowych), oraz rekombinowany koncentrat inhibitora C1-esterazy: Ruconest (u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat). W scenariuszu istniejącym założono, że refundowane leki utrzymają aktualny status refundacyjny, natomiast produkt leczniczy Firazyr nie będzie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Scenariusz istniejący zakłada wzrost liczby leczonych, który został wyznaczony w oparciu o historyczne dane refundacyjne NFZ,

- **scenariuszu nowym**, w którym zakłada się wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Firazyr we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, a jako datę wprowadzenia refundacji przyjęto styczeń 2021 r. Refundowany produkt leczniczy Firazyr będzie stopniowo przejmował dotychczasowe udziały rynkowe technologii opcjonalnych (Berinert i Ruconest),

Wynikiem inkrementalnej analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym i wydatkami w scenariuszu istniejącym dla każdego roku horyzontu czasowego.

Horyzont czasowy objął pierwsze trzy lata kalendarzowe od prognozowanej daty rozszerzenia wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Firazyr (ustalanej na 1 stycznia 2021 r.), tj. przedział czasowy obejmujący lata kalendarzowe 2021-2023.

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), 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 Firazyr (██████████) przyjęto zgodnie 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 ██████████

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

Obliczenia przeprowadzono w alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii. Wariant podstawowy analizy uzupełniono o analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Firazyr ze środków publicznych.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.

w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012). Wszystkie obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2016.

Wyniki

Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z najnowszymi polskimi danymi epidemiologicznymi z 2017 roku, w krajowym rejestrze chorych na HAE zarejestrowanych było 53 dzieci i młodzieży w wieku 3-18 lat. Uwzględniając prognozowany wzrost liczebności populacji chorych na HAE oraz odsetek pacjentów objawowych (94%), szacowana liczebność dzieci i młodzieży z objawowym HAE wynosi 61-67 rocznie w latach 2021-2023, z czego ok. 64% (39-43 pacjentów rocznie) będzie wymagać leczenia objawowego ostrych, zagrażających życiu napadów. Prognozowana w oparciu o dane refundacyjne NFZ liczba leczonych ostrych, zagrażających życiu napadów w horyzoncie analizy 2021-2023 wynosi

██████████

Wpływ na budżet płatnika

Analiza z uwzględnieniem RSS

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Firazyr w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat (do ukończenia 18 roku życia), prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie objawowe ostrych, zagrażających życiu ataków HAE w populacji pediatrycznej

██████████
██████████

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

w wariantcie podstawowym z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Firazyr. [redacted]

[redacted]

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Firazyr w scenariuszu nowym wynosi kolejno [redacted] w latach 2021-2023.

W wariantcie minimalnym analizy,

[redacted]

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych – [redacted]

[redacted]

Analiza bez uwzględnienia RSS

W wariantcie podstawowym bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Firazyr, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** [redacted]

[redacted]

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Firazyr w scenariuszu nowym wynosi kolejno [redacted] w latach 2021-2023.

W wariantcie minimalnym analizy,

[redacted]

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych – [redacted]

[redacted]

Wnioski końcowe

[redacted]

[redacted]

[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

WPŁYWU

NA BUDŻET PŁATNIKA

AE

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego Firazyr (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, chorych na dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1, w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę, w warunkach polskich.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania leku Firazyr ze środków publicznych.

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 Metodyka

Analiza wpływu na budżet składa się z następujących etapów:

- Określenie liczebności populacji docelowej, tj. liczby pacjentów kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej interwencji,
- Oszacowane zapotrzebowania na leki stosowane w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów HAE, wyrażonego liczbą leczonych napadów i zużytych opakowań; prognozowana liczebność roczna została przedstawiona dla stanu obecnego oraz dla każdego roku horyzontu czasowego analizy,
- Określenie sytuacji rynkowej w zakresie technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, tj. udziałów mierzonych odsetkiem napadów leczonych daną technologią medyczną, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (będącym przedłużeniem stanu obecnego, w którym Firazyr nie jest refundowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu) oraz nowym (stan po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Firazyr o populację pediatryczną),

- Ustalenie kosztów jednostkowych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu,
- Wyznaczenie prognozy rocznych kosztów płatnika publicznego dla scenariuszy istniejącego i nowego; prognozowane roczne koszty zostały przedstawione dla każdego roku horyzontu czasowego,
- Wyznaczenie prognozy inkrementalnych wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu leczniczego Firazyru, dla każdego roku horyzontu czasowego analizy obliczono różnicę pomiędzy kosztem scenariusza nowego i kosztem scenariusza istniejącego.

Analiza została przeprowadzona zgodnie z następującymi wytycznymi przeprowadzania analiz HTA:

- 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*);
- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*).

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2016. Dla zwiększenia przejrzystości opisu, w niniejszym dokumencie wyniki (liczebność populacji, liczby leczonych napadów i zrefundowanych opakowań, wydatki całkowite) zostały przedstawione w postaci wartości zaokrąglonych, podczas gdy w arkuszu kalkulacyjnym wartości nie były zaokrąglane.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, alternatywne warianty skonstruowano w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii (prognozowane udziały rynkowe wnioskowanej technologii). Wariant podstawowy analizy uzupełniono o analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu.

W dokumencie analizy do określenia epizodów obrzęku naczynioruchowego, w których następuje pogorszenie stanu pacjenta związane z wystąpieniem obrzęków użyto sformułowania napad choroby. W publikacjach, zarówno naukowych jak i urzędowych, spotykane jest również określenie atak choroby. Oba te określenia są równoważne.

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Firazyr oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Na chwilę obecną produkt leczniczy Firazyr (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 Firazyr we wskazaniu: leczenie objawowe 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 Firazyr przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wnioskowane ceny urzędowe produktu Firazyr.

Prezentacja	Cena zbytu netto ¹⁾	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto ²⁾	Cena detaliczna ³⁾	Wysokość limitu finansowania	Kwota refundacji NFZ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Firazyr 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.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Firazyr w rozważanym wskazaniu klinicznym obejmują ponadto instrument dzielenia ryzyka (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

towymi), odstąpiono od oszacowania wyników z perspektywy pacjentów jak również ze wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (AOTMiT 2016).

5 Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy, w którym przewiduje się stabilizację sytuacji rynkowej po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Firazyr na populację pediatryczną.

Ze względu na przyjęte w analizie założenia o przejmowaniu udziałów rynkowych produktu leczniczego Firazyr, zakładające osiągnięcie zakładanych udziałów docelowych w trzecim roku od podjęcia decyzji refundacyjnej, przyjęty horyzont czasowy pozwala na przedstawienie wyników w sytuacji stabilizacji wielkości sprzedaży, zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

6 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet zestawiono dwa alternatywne scenariusze:

Scenariusz istniejący, stanowiący przedłużenie na lata 2021-2023 stanu istniejącego, w którym:

- 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:
 - osoczo pochodny koncentrat inhibitora C1-esterazy: Berinert (bez ograniczeń wiekowych), oraz
 - rekombinowany koncentrat inhibitora C1-esterazy: Ruconest (u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat).
- We wnioskowanym wskazaniu nie nastąpią zmiany w znaczeniu wprowadzenia refundacji nowych leków; w szczególności, produkt leczniczy Firazyr nie będzie podlegać finansowaniu ze środków publicznych,
- Przyjęto stopniowy wzrost rynku (tj. liczby leczonych ostrych, zagrażających życiu napadów HAE).

Scenariusz nowy przedstawia sytuację, w której:

- Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Firazyr we wskazaniu zgodnym z wnioskiem o objęcie refundacją,

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

- Przyjęto, że refundacja produktu leczniczego Firazyr będzie mieć miejsce od dnia 1 stycznia 2021,
- Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Firazyr skutkować będzie stopniowym, częściowym przejściem rynku leczenia objawowego napadów HAE przez ikatybant,
- Przyjęto stopniowy wzrost rynku (tj. liczby leczonych objawów ostrych, zagrażających życiu napadów HAE).

Szczegółowe założenia dotyczące porównywanych scenariuszy przedstawiono w dalszych rozdziałach analizy.

7 Populacja docelowa

7.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

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

Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto przede wszystkim na polskich danych epidemiologicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Szczegółowy opis epidemiologii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego przedstawiono w Załączniku 15.5 (str. 53).

Zgodnie z najnowszymi polskimi danymi epidemiologicznymi z 2017 roku, w krajowym rejestrze chorych na HAE zarejestrowanych było 53 dzieci i młodzieży w wieku 3-18 lat (*Czarnobilska 2018*). Pomimo faktu, że dane z rejestru nie dostarczają pełnej informacji o rzeczywistej liczebności polskich chorych na HAE, wydaje się, że oszacowanie liczebności populacji docelowej na danych z krajowego rejestru jest podejściem prawidłowym. Przede wszystkim w rejestrze znajdują się pacjenci, z potwierdzoną diagnozą dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, którzy znajdują się pod opieką ośrodków wyspecjalizowanych w leczeniu HAE w Polsce, a zatem są to chorzy, którzy w praktyce będą stosować leczenie objawowe napadów HAE w ramach wykazu leków refundowanych

Zakładając, że rocznie w Polsce diagnozowane są średnio 3 nowe przypadki zachorowań na HAE u dzieci (*Stobiecki 2016, Obtulowicz 2016, Czarnobilska 2018*), prognozowana liczebność populacji pediatrycznej wyniesie 65 dzieci w 2021 r.

U większości chorych dziedziczny obrzęk naczynioruchowy może manifestować się w postaci różnych objawów takich jak obwodowy obrzęk skóry, obrzęk żołądkowo-jelitowy czy obrzęk górnych dróg oddechowych. Jednak u części chorych możliwa jest sytuacja, że przez wiele lat nie będą zgłaszać żadnych objawów (przebieg bezobjawowy) (APD Firazyr 2020). Ponieważ ikatybant jest wskazany w leczeniu HAE o ciężkim przebiegu, oszacowano udział chorych, u których choroba ma przebieg objawowy. Dane dotyczące odsetka pacjentów objawowych w populacji pediatrycznej w Polsce odnaleziono w kilku publikacjach z polskiego rejestru HAE (Stobiecki 2016, Obtulowicz 2016, Czarnobilska 2018; zob. także Tabela 39 w Rozdziale 15.7). Zgodnie z pracą Stobiecki 2016, przedstawiającą charakterystykę polskiej populacji chorych na HAE z krajowego rejestru, u 94% (47 z 50) dzieci i młodzieży choroba ma przebieg objawowy; zbliżony odsetek chorych z objawami (91%, 40 z 44 dzieci) raportowano w pracy Czarnobilska 2018. Z kolei w publikacji Obtulowicz 2016 podano, że objawy występowały u 41 spośród 51 chorych w wieku <18 lat (80%). Przyjmując w dalszych oszacowaniach oszacowanie najbardziej konserwatywne, tj. 94% (Stobiecki 2016), prognozowana liczebność populacji pediatrycznej z objawowym HAE wynosi **61 pacjentów** (94% z 65) w 2021 roku.

Dane dotyczące odsetka pacjentów z objawowym HAE, którzy wymagają leczenia ciężkich zagrażających życiu napadów, nie są dostępne z polskiego rejestru. W badaniu klinicznym włączonym do analizy klinicznej, dotyczącym leczenia napadów obrzęku naczynioruchowego z zastosowaniem koncentratu inhibitora C1-esterazy w populacji pediatrycznej (Farkas 2013), odsetek pacjentów wymagających leczenia objawowego ostrych ataków HAE wyniósł 54% (27 z 50) w łącznej populacji dzieci z HAE (objawowych i bezobjawowych) oraz 64% (27 z 42) wśród chorych objawowych (tj. po odliczeniu 8 chorych, u których w okresie obserwacji w badaniu Farkas 2013 nie wystąpił napad HAE). W badaniu nie podano odsetka pacjentów z napadami zagrażającymi życiu, jednak biorąc pod uwagę, że leczone napady były zlokalizowane najczęściej w jamie brzusznej (32%) i górnych drogach oddechowych (30%), tj. spełniających kryteria napadów potencjalnie zagrażających życiu, przyjęto konserwatywnie, że odsetek ten będzie porównywalny do odsetka pacjentów objawowych wymagających leczenia koncentratem inhibitora C1-esterazy w badaniu (64%).

Oznacza to, że szacunkowo **39 pacjentów** (64% z 61 chorych z objawowym HAE) może kwalifikować się do zastosowania ocenianej interwencji w 2021 roku. Liczebność populacji docelowej chorych w wieku od 2 do 17 lat (do ukończenia 18 roku życia), wymagających leczenia objawowego ostrych, zagrażających życiu ataków HAE w Polsce, wynosi zatem 39 osób w pierwszym roku po zakładanym wprowadzeniu refundacji produktu Firazyr w rozważanym wskazaniu pediatrycznym.

Biorąc pod uwagę, że u jednego pacjenta w ciągu roku może wystąpić więcej niż jeden ostry atak HAE wymagający leczenia objawowego, a oszacowanie średniej liczby ataków przypadających na pacjenta jest obarczone znaczną niepewnością (wynikającą m.in. z asymetrycznego rozkładu częstości ataków w populacji), bardziej odpowiednią – niż liczba unikalnych pacjentów – jednostką obliczeniową w kalkulacjach wpływu na budżet jest liczba leczonych napadów. Z tego względu dalsze kalkulacje w analizie wpływu na budżet oparto na prognozach liczby leczonych objawowo ostrych, zagrażających życiu napadów, bez wyszczególnienia liczby chorych objętych leczeniem.

Liczbę ostrych, zagrażających życiu napadów HAE leczonych objawowo w populacji pediatrycznej w Polsce oszacowano w oparciu o dane sprawozdawcze NFZ, dostępne w portalu Statystyki NFZ – Leki na stronach Funduszu (<https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund>). Statystyki dotyczące refundacji aptecznej umożliwiają wyznaczenie liczby zrefundowanych opakowań produktów leczniczych w podziale na grupy wiekowe, w tym kategorie: <1, 1-6 i 7-17 lat, dzięki czemu możliwe było wiarygodne oszacowanie zapotrzebowania na leki stosowane w HAE w populacji pediatrycznej. W momencie przeprowadzenia niniejszej analizy, zakres danych dostępnych w Statystykach NFZ - Leki obejmował lata 2017-2018; raportowane w tym okresie liczby zrefundowanych opakowań produktów Berinert, Ruconest i Firazyr w populacji pediatrycznej przedstawiono w Załączniku 15.4. Następnie, na podstawie średniej liczby zużytych opakowań każdego z produktów leczniczych podczas leczenia jednego napadu (zob. Tabela 12 w rozdziale 8 dotyczącym analizy kosztów), liczby zrefundowanych opakowań przeliczono na liczbę leczonych napadów rocznie. Jako że produkt leczniczy Berinert jest refundowany zarówno w leczeniu ostrych, zagrażających życiu ataków HAE, jak i w profilaktyce krótkookresowej (przedzabiegowej), w obliczeniach założono – zgodnie z oszacowaniem eksperta przedstawionym na potrzeby oceny zasadności refundacji produktu Firazyr w populacji dorosłych – że 70% podań produktu Berinert dotyczy wnioskowanego wskazania, a pozostałe 30% dotyczy profilaktyki przedzabiegowej (AWA Firazyr 2015). Oszacowana w ten sposób liczba napadów leczonych objawowo (z zastosowaniem produktów Berinert, Ruconest i Firazyr)

[Redacted text block]

Dane NFZ, zarówno dotyczące populacji pediatrycznej, jak i ogółem bez podziału na wiek, wskazują na systematyczny wzrost zużycia leków stosowanych w terapii ratunkowej ostrych, zagrażających życiu napadów HAE. [REDACTED]

Podsumowanie podstawowego oszacowania liczebności populacji docelowej 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 3. Liczebność populacji docelowej – zestawienie zbiorcze.

Populacja	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)	Rok 3 (2023 r.)
Liczba chorych w wieku 2-17 lat z objawowym HAE	61	64	67
Liczba chorych w wieku 2-17 lat, wymagająca leczenia objawowego ostrych napadów HAE	39	41	43
Liczba leczonych objawowo ostrych, zagrażających życiu napadów HAE u chorych w wieku 2-17 lat	■	■	■

Biorąc pod uwagę, że do niedawna produkt leczniczy Ruconest nie był refundowany u dzieci w wieku 2-12 lat (rozszerzenie wskazań pediatrycznych nastąpiło w marcu 2020 roku), udziały technologii opcjonalnych w porównywanych scenariuszach mogą różnić się w grupie dzieci (2-12 lat) i młodzieży (13-17 lat). W związku z powyższym, w modelu wpływu na budżet prognozowane liczby napadów podzielono na napady występujące w grupie wiekowej 2-12 lat oraz w grupie wiekowej 13-17 lat. W oparciu o strukturę wiekową chorych leczonych w badaniu klinicznym dla ikatybantu (badanie *HGT-FIR-086*; zob. Tabela 11 i Tabela 29) założono, że 50% napadów dotyczy populacji w wieku 2-12 lat, a pozostałe 50% - populacji w wieku 13-17 lat.

7.2 Udziały rynkowe poszczególnych interwencji

7.2.1 Scenariusz istniejący

Zgodnie z aktualnym statusem refundacyjnym produktów leczniczych stosowanych w leczeniu ratunkowym ostrych napadów HAE u dzieci i młodzieży, w scenariuszu istniejącym założono, że:

- w podgrupie wiekowej 13-17 lat stosowane są zarówno osoczopochodny (Berinert), jak i rekombinowany (Ruconest) koncentrat inhibitora C1-esterazy. Według danych NFZ, w 2017 i 2018 roku nie zanotowano refundacji leku Ruconest w populacji do 18 roku życia, jednak założenie na tej podstawie zerowego udziału leku Ruconest w przyszłych latach nie jest realistyczne oraz konserwatywne. Udział produktów Berinert i Ruconest w populacji młodzieży przyjęto zatem na poziomie aktualnego (wg najnowszych danych za okres od stycznia do maja 2020 r.; *DGL 04/08/2020*) udziału mierzonego liczbą zrefundowanych DDD w populacji bez względu na

- w podgrupie wiekowej 2-12 lat stosowany jest osoczopochodny koncentrat inhibitora C1-esterazy (Berinert) oraz – po niedawnym (2020 r.) rozszerzeniu wskazań refundacyjnych – rekombinowany (Ruconest) koncentrat inhibitora C1-esterazy. Ze względu na krótką obecność produktu Ruconest w tej grupie wiekowej założono, że

Podsumowanie założeń dotyczących udziałów poszczególnych interwencji (mierzonych liczbą napadów leczonych danym lekiem) przedstawia Tabela 4.

Tabela 4. Udziały (w liczbie leczonych napadów) w scenariuszu istniejącym.

Grupa wiekowa	Strategia leczenia	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)	Rok 3 (2023 r.)
2-12 lat	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■
13-17 lat	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■
Łącznie (2-17 lat)	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■

Liczbę napadów leczonych z zastosowaniem poszczególnych interwencji w scenariuszu istniejącym, obliczoną na podstawie omówionych założeń dotyczących liczebności populacji oraz prognozowanych udziałów rynkowych, przedstawiono w tabeli poniżej.

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 5. Liczba leczonych napadów z zastosowaniem poszczególnych leków w scenariuszu istniejącym.

Grupa wiekowa	Strategia leczenia	2-12 lat	13-17 lat	łącznie (2-17 lat)
Rok 1 (2021 r.)	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■
Rok 2 (2022 r.)	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■
Rok 3 (2023 r.)	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■

Wydatki budżetowe obliczono jako sumę iloczynów liczby napadów leczonych poszczególnymi produktami leczniczymi oraz kosztów leczenia pojedynczych napadów, oszacowanych w rozdziale 8 (zob. Tabela 13).

7.2.2 Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych ikatybant będzie przejmować udziały rynkowe dotychczas (tj. w scenariuszu istniejącym) przypadające lekom Berinert i Ruconest.

W wariantcie podstawowym przyjęto, że udział produktu Firazyr w populacji pediatrycznej osiągnie docelowo poziom obecnych udziałów ikatybantu w łącznej populacji bez względu na wiek. Na podstawie danych refundacyjnych NFZ za 2019 r. oszacowano, że udział ikatybantu w łącznej liczbie DDD produktów Firazyr, Ruconest i Berinert zrefundowanych w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów HAE wyniósł ■. Zgodnie z najnowszymi danymi DGL NFZ za okres od stycznia do maja 2020 r. (przeliczonymi z wielkości kwoty refundacji na liczbę opakowań i DDD), udział ten utrzymuje się na bardzo zbliżonym poziomie (■) ■.

■ Założono przy tym, że ikatybant będzie zastępował technologie opcjonalne proporcjonalnie do ich udziałów w scenariuszu istniejącym.

Podsumowanie założeń dotyczących udziałów poszczególnych interwencji (mierzonych liczbą napadów leczonych danym lekiem) w scenariuszu nowym przedstawia Tabela 6.

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 6. Udziały (w liczbie leczonych napadów) w scenariuszu nowym.

Grupa wiekowa	Strategia leczenia	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)	Rok 3 (2023 r.)
2-12 lat	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■
13-17 lat	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■
Łącznie (2-17 lat)	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■

Liczbę napadów leczonych z zastosowaniem poszczególnych interwencji w scenariuszu nowym, obliczoną na podstawie omówionych założeń dotyczących liczebności populacji oraz prognozowanych udziałów rynkowych, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Liczba leczonych napadów z zastosowaniem poszczególnych leków w scenariuszu nowym.

Grupa wiekowa	Strategia leczenia	2-12 lat	13-17 lat	Łącznie (2-17 lat)
Rok 1 (2021 r.)	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■
Rok 2 (2022 r.)	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■
Rok 3 (2023 r.)	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■

Wydatki budżetowe obliczono jako sumę iloczynów liczby napadów leczonych poszczególnymi produktami leczniczymi oraz kosztów leczenia pojedynczych napadów, oszacowanych w rozdziale 8 (zob. Tabela 13).

Poza wariantem podstawowym (najbardziej prawdopodobnym) analizę przeprowadzono w dwóch wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym. Założenia tych wariantów ustalono *a priori*, przed przeprowadzeniem analizy i dotyczą one parametrów analizy mających wpływ na udziały rynkowe zajmowane przez ocenianą technologię medyczną. [REDACTED]

Firazyr (ikatybant)

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

. Strukturę udziałów w wariantach skrajnych w scenariuszu nowym przedstawiono szczegółowo w załączniku 15.5.

7.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z najnowszymi danymi przedstawionymi w sprawozdaniu z działalności NFZ za IV kwartał 2019 roku (*UR NFZ 6/2020/III*), liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Firazyr wyniosła 2 077 w okresie od początku roku do końca grudnia 2019 roku. Przyjmując zgodnie z *ChPL Firazyr*, że w trakcie leczenia pojedynczego napadu zużywane jest jedno opakowanie produktu Firazyr, szacowana liczba napadów leczonych z zastosowaniem produktu Firazyr wynosi 2 077.

Dane dotyczące unikalnej liczby dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wnioskowaną technologię, nie są dostępne w statystykach NFZ. Biorąc pod uwagę wysoką częstość rzutów przypadających na jednego chorego w skali rocznej jak również liczbę wszystkich chorych objętych rejestrem HAE w Polsce (341 w 2016 roku (291 dorosłych), w tym 324 (277 dorosłych) chorych z objawami; *Stobiecki 2016*), liczba pacjentów leczonych rocznie ikatybantem jest co najmniej kilkukrotnie niższa od przedstawionej liczby napadów leczonych z użyciem produktu Firazyr.

7.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Produkt leczniczy Firazyr jest wskazany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1 (*ChPL Firazyr*). Zgodnie z najnowszymi polskimi danymi epidemiologicznymi w Polsce w 2016 roku w krajowym rejestrze chorych na HAE zarejestrowanych było łącznie 341 chorych na HAE typu I lub II w wieku, z czego 324 to chorzy objawowi (*Stobiecki 2016*).

8 Analiza kosztów

Metodyka oszacowania kosztów w analizie wpływu na budżet jest zgodna z przeprowadzoną analizą ekonomiczną dla wnioskowanej terapii (*AE Firazyr 2019*). Wydatki w całej populacji wyznaczone zostały jako sumę iloczynów kosztów pojedynczego napadu oraz oszacowanej liczebności leczonych napa-

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

dów HAE. Średnie koszty leczenia jednego napadu oraz liczby leczonych napadów wyznaczono oddzielnie dla dwóch grup wiekowych: dzieci (od 2 do 12 lat) oraz młodzieży (od 13 do 17 lat), co było uzasadnione różną strukturą udziałów rynkowych w ww. subpopulacjach (zob. Rozdział 7.2).

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), 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. Szczegółowe uzasadnienie przyjętego podejścia przedstawiono w analizie ekonomicznej (*AE Firazyr 2019*).

Ceny jednostkowe

Cenę jednostkową produktu Firazyr przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją w rozważanej populacji (zob. Tabela 1 w Rozdziale 3). Koszt za opakowanie jednostkowe zawierające 30 mg ikatybantu z perspektywy płatnika publicznego wynosi [REDACTED] bez uwzględnienia RSS [REDACTED] oraz [REDACTED] w wariantcie z RSS.

Ceny jednostkowe technologii opcjonalnych 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. Założenie obniżenia ceny konestatu alfa jest poparte skróconym (vs wynikający z ustawy refundacyjnej) okresem obowiązywania decyzji refundacyjnej produktu Ruconest (10 miesięcy, począwszy od wykazu na 1 listopada 2019 r.).

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 założeniem obniżki ceny dopiero od drugiego roku horyzontu analizy.

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).

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 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, a co za tym idzie wysokości kwoty zwrotu konieczne było oparcie się w analizie na najbardziej aktualnych cenach urzędowych.

Koszty leków z perspektywy płatnika publicznego przyjęto na poziomie kwoty refundacji NFZ, tj. różnicy między cenami detalicznymi a wysokością dopłaty świadczeniobiorcy; zestawienie zbiorcze przyjętych cen jednostkowych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Koszty jednostkowe produktów leczniczych – zestawienie zbiorcze.

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

Dawkowanie leków

Dawkowanie ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych w populacji pediatrycznej jest zależne od masy ciała pacjentów. Schematy dawkowania zalecane w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych (*ChPL Firazyr*, *ChPL Berinert*, *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 (fiolek / 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
Berinert (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

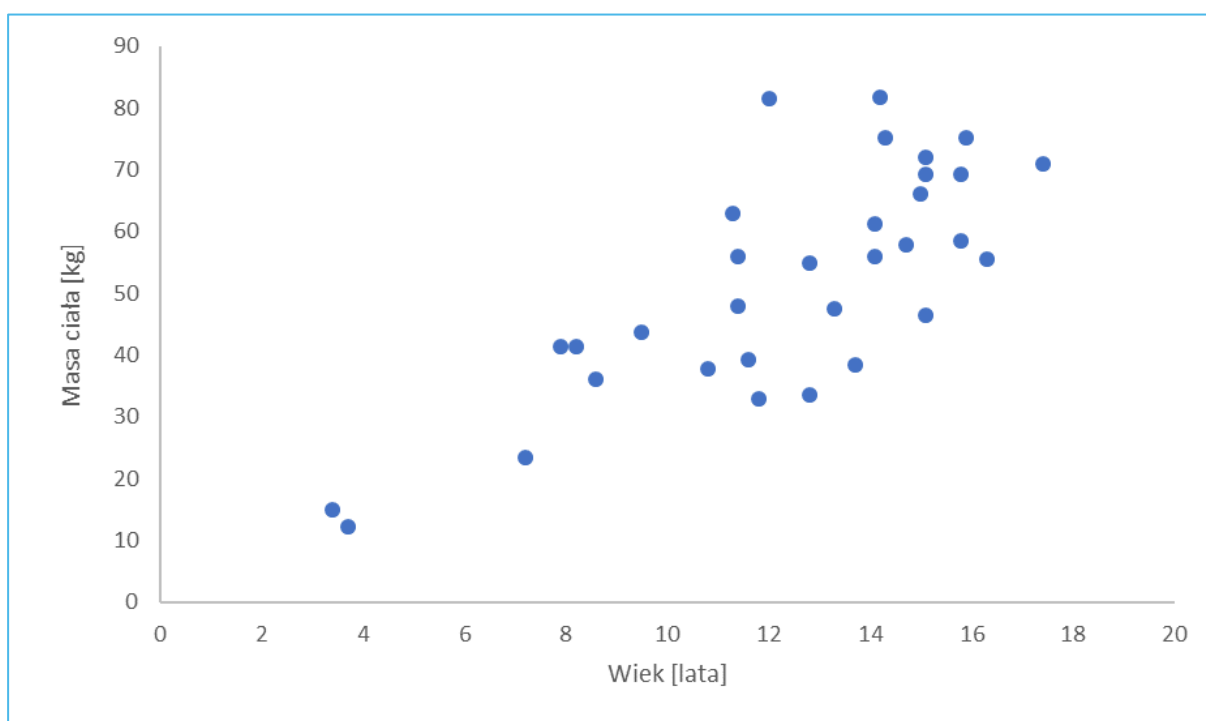
Dane dotyczące rozkładu masy ciała pacjentów zaczerpnięto z badania *HGT-FIR-086* (główna publikacja *Farkas 2017*), jedyne włączonego do analizy klinicznej badania dotyczącego stosowania ikatybantu w populacji pediatrycznej. Badanie *HGT-FIR-086* było próbą otwartą, nierandomizowaną z jedną

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

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 29 w Rozdziale 15.2) oraz na poniższym wykresie.

Wykres 1. Rozkład masy ciała i wieku pacjentów w badaniu *HGT-FIR-086*.



Uśrednione statystyki dotyczące wieku i masy ciała w poszczególnych grupach wiekowych (2-12 lat; 13-17 lat) oraz w populacji łącznej badania przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Grupa wiekowa	N	Wiek, Średnia (SD), zakres [lata]	Masa ciała, 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 (Firazyry, Berinert i Ruconest) w rozważanych grupach wiekowych (2-12 i 13-17 lat) oszacowano w następujący sposób:

- W oparciu o szczegółowy rozkład masy ciała wg wieku w badaniu *HGT-FIR-086* (zob. Tabela 29 i Wykres 1), dla każdego indywidualnego pacjenta obliczono zależną od masy ciała dawkę należną każdego z porównywanych leków (Firazyry, 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 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.
- 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. skalibrowano 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; <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

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

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 Firazyr. 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 technologii opcjonalnych (Berinert, Ruconest), co jest uzasadnione następującymi przesłankami:

- W charakterystyce produktu leczniczego nie wskazano na możliwość zastosowania powtórnych 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 wyróżnionych grupach wiekowych przedstawia Tabela 12. Szczegółową kalkulację dawek należnych i indywidualnych pacjentów przedstawiono w załączniku 15.3 (Tabela 30).

Tabela 12. Średnie zużycie leków w wyróżnionych grupach wiekowych.

Grupa wiekowa	Masa ciała [kg]	dawka należna Firazyr (mg)	Liczba opakowań Firazyr (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.)
2-12 lat	■	■	■	■	■	■	■	■
13-17 lat	■	■	■	■	■	■	■	■
łącznie (2-17 lat)	■	■	■	■	■	■	■	■

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

■

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



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 w danej populacji (grupie wiekowej; zob. Tabela 12 i Tabela 30) oraz cen jednostkowych poszczególnych produktów leczniczych (zob. Tabela 9). Zestawienie obliczonych kosztów pojedynczego napadu z perspektywy płatnika przedstawia Tabela 13.

Tabela 13. Koszty leczenia pojedynczego napadu HAE z perspektywy płatnika publicznego (PPP).

Grupa wiekowa	Firazyr [zł]	Berinert [zł]	Ruconest [zł]
2-12 lat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13-17 lat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9 Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zebrano parametry, ich wartości oraz źródła oszacowania, wykorzystane na potrzeby obliczenia wpływu refundacji ikatybantu na budżet płatnika publicznego, w wariantcie podstawowym analizy.

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 14. Zestawienie parametrów modelu (wariant podstawowy BIA).

Parametr	Wartość	Źródło/uzasadnienie
Parametry epidemiologiczne		
Liczba leczonych objawowo ostrych zagrażających życiu napadów HAE w populacji pediatrycznej (2-17 lat) rocznie	[REDACTED]	Oszacowanie własne na podstawie historycznych danych NFZ
Udziały rynkowe w scenariuszu istniejącym	[REDACTED]	Założenie własne na podstawie historycznych danych NFZ
Udziały rynkowe w scenariuszu nowym	[REDACTED]	Założenie własne na podstawie historycznych danych NFZ
Koszty jednostkowe leków (perspektywa NFZ)		
Firazyr (opakowanie 30 mg)	[REDACTED]	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3)
Berinert 1500 (opakowanie 1500 j.m.)	7 048,69 zł	MZ 18/02/2020
Berinert 500 (opakowanie 500 j.m.)	2 347,21 zł	MZ 18/02/2020
Ruconest (opakowanie 2100 j.)	2 651,76 zł	MZ 18/02/2020, z uwzględnieniem przewidywanego w najbliższych miesiącach ustawowego obniżenia ceny o 25%
Parametry związane z zużyciem 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
	Berinert	20 j.m./kg m.c.
	Ruconest	m.c. do 84 kg: 50 j./kg m.c. m.c. ≥84 kg: 4 200 j.
Liczba wstrzyknięć podczas leczenia jednego napadu	Firazyr	1
	Berinert	1
	Ruconest	1

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/uzasadnienie
Rozkład masy ciała pacjentów	Zob. Tabela 29	Dane z poziomu pacjentów z badania HGT-FIR-086
Uwzględnienie kosztu pełnych fiolek / ampułek (wraz z niewykorzystaną częścią leku)	Tak	Zgodnie z zasadami refundacji leków w ramach wykazu aptecznego

10 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń

W związku z brakiem refundacji ikatybantu w populacji pediatrycznej, aktualne wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Firazyr we wnioskowanym wskazaniu wynoszą 0 zł.

Aktualne wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów HAE w populacji docelowej oszacowano w oparciu o prognozowaną na 2020 rok liczbą leczonych napadów w populacji pediatrycznej (■), przy założeniu udziałów rynkowych jak w pierwszym roku scenariusza istniejącego oraz cen leków zgodnych z aktualnym obwieszczeniem MZ 18/02/2020.

Tabela 15. Aktualne na 2020 rok wydatki płatnika publicznego związane z HAE w populacji docelowej.

Kategoria	Wydatki płatnika [zł]
Firazyr	■
Berinert	■
Ruconest	■
Łącznie	■

Łączne wydatki płatnika na refundację leków stosowanych w leczeniu ostrych napadów HAE u dzieci i młodzieży oszacowano na ■ w 2020 roku.

11 Wyniki analizy wpływu na budżet

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy w wariacie podstawowym, minimalnym i maksymalnym.

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

11.1 Wariant podstawowy

11.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 16 przedstawia wyniki podstawowego wariantu analizy wpływu na budżet, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Firazyry.

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)	Rok 3 (2023 r.)
Wydatki budżetowe [zł]			
Scenariusz nowy	████████	████████	████████
Scenariusz istniejący	████████	████████	████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████	██████	██████
Wydatki na refundację produktu Firazyry [zł]			
Scenariusz nowy	██████	██████	██████
Scenariusz istniejący	█	█	█
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████	██████	██████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Firazyry w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat z HAE, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie objawowe ostrych, zagrażających życiu ataków HAE w populacji pediatrycznej ██████████

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Firazyry w scenariuszu nowym wynosi kolejno ██████████ w latach 2021-2023.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); z uwzględnieniem RSS.

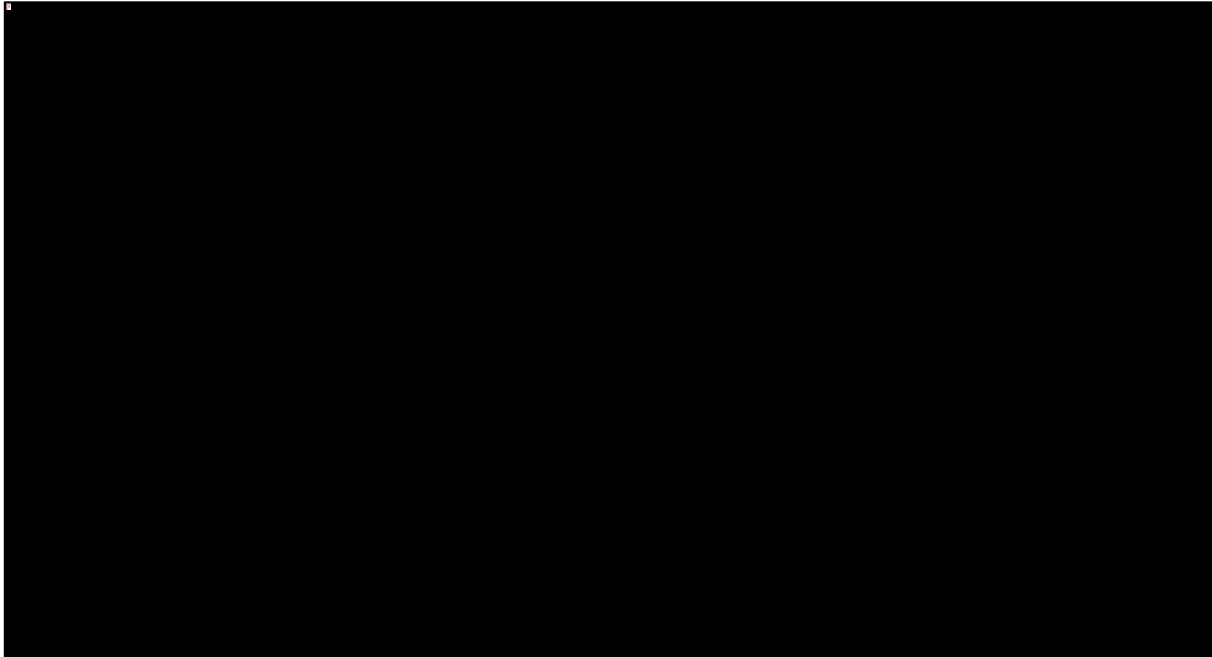


Tabela 17 przedstawia prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu Firazyry we wnioskowanym wskazaniu pediatrycznym w scenariuszu nowym.

Tabela 17. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Firazyry w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Produkt leczniczy	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)	Rok 3 (2023 r.)
Firazyry 30 mg, amp.-strz.	■	■	■

Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu Firazyry w pierwszych trzech latach refundacji we wskazaniu pediatrycznym wynosi kolejno ■ opakowań.

Szczegółowe wyniki analizy w podziale na kategorie wiekowe i substancje czynne przedstawiono w załączniku 15.6 (zob. Tabela 37).

11.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Tabela 16 przedstawia wyniki podstawowego wariantu analizy wpływu na budżet, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Firazyry.

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 esteraazy C1

Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu Firazyry w pierwszych trzech latach refundacji we wskazaniu pediatrycznym wynosi kolejno [REDACTED].

Szczegółowe wyniki analizy w podziale na kategorie wiekowe i substancje czynne przedstawiono w załączniku 15.6 (zob. Tabela 38).

11.2 Wariant minimalny

11.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy w wariantcie minimalnym z uwzględnieniem RSS przedstawia Tabela 19.

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant minimalny); z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)	Rok 3 (2023 r.)
Wydatki budżetowe [zł]			
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki na refundację produktu Firazyry [zł]			
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W wariantcie minimalnym analizy, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Firazyry w populacji dzieci i młodzieży z HAE w wieku od 2 do 17 lat, prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie objawowe ostrych, zagrażających ataków HAE w populacji pediatrycznej [REDACTED].

W poniższej tabeli przedstawiono prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu Firazyry we wnioskowanym wskazaniu pediatrycznym w scenariuszu nowym.

Tabela 20. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Firazyry w scenariuszu nowym (wariant minimalny).

Produkt leczniczy	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)	Rok 3 (2023 r.)
Firazyry 30 mg, amp.-strz.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Firazyry (ikatybant)

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

Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu Firazyry w pierwszych trzech latach refundacji we wskazaniu pediatrycznym wynosi kolejno [REDACTED].

11.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki analizy w wariantcie minimalnym bez uwzględnienia RSS przedstawia Tabela 19.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant minimalny); bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)	Rok 3 (2023 r.)
Wydatki budżetowe [zł]			
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki na refundację produktu Firazyry [zł]			
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W wariantcie minimalnym analizy, w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Firazyry o populację dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat, prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie objawowe ostrych ataków HAE w populacji pediatrycznej [REDACTED].

Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu Firazyry w pierwszych trzech latach refundacji we wskazaniu pediatrycznym wynosi kolejno [REDACTED].

11.3 Wariant maksymalny

11.3.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy w wariantcie maksymalnym z uwzględnieniem RSS przedstawia Tabela 22.

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny); z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)	Rok 3 (2023 r.)
Wydatki budżetowe [zł]			
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Firazyry (ikatybant)

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

Kategoria	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)	Rok 3 (2023 r.)
Wydatki na refundację produktu Firazyr [zł]			
Scenariusz nowy	■	■	■
Scenariusz istniejący	■	■	■
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	■	■	■

W wariantcie maksymalnym analizy, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Firazyr w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat z HAE, prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie objawowe ostrych, zagrażających życiu ataków HAE w populacji pediatrycznej ■.

Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu Firazyr w pierwszych trzech latach refundacji we wskazaniu pediatrycznym wynosi kolejno ■.

11.4 Analiza wrażliwości

Zestawienie wariantów testowanych w ramach AW zamieszczono w poniższej tabeli (zob. Tabela 25).

Tabela 25. Testowane warianty analizy wrażliwości.

Oznaczenie wariantu AW	Parametr / założenie modyfikowane w AW	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w AW
AW 1	Tempo wzrostu rynku	Prognoza w oparciu o zużycie leków w populacji bez względu na wiek (dane NFZ z 2016-2019)	Zgodne z zakładanym tempem wzrostu liczebności populacji docelowej
AW 2			Prognoza w oparciu o zużycie leków w populacji pediatrycznej (dane NFZ z 2017-2018)
AW 3	Liczba wstrzyknięć podczas leczenia jednego napadu	1 (wszystkie leki)	1,08 (wszystkie leki)
AW 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.
AW 5			Berinert – stosowanie fiolek 1500 j.m. u wszystkich pacjentów z dawką >1000 j.m.
AW 6	Obniżenie ceny produktu Ruconest o 25%	Tak (od pierwszego roku)	Tak (od drugiego roku)
AW 7	Udział leczenia ostrych napadów w zużyciu Berinertu	■	■
AW 8	Udział Ruconestu w scenariuszu istniejącym	■	0% (zgodnie z danymi NFZ dla populacji pediatrycznej w 2017-2018 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

Oznaczenie wariantu AW	Parametr / założenie modyfikowane w AW	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w AW
AW 9	Cena zbytu netto produktu Firazyry		
AW 10			

Wyniki AW przedstawiono kolejno w wariantach z uwzględnieniem (Rozdział 11.4.1) i bez uwzględnienia (Rozdział 11.4.2) instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Firazyry.

11.4.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli (Tabela 26) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantach z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Firazyry.

Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.

Wariant analizy	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)	Rok 3 (2023 r.)
Wydatki inkrementalne płatnika [zł]			
Podstawowy			
AW 1			
AW 2			
AW 3			
AW 4			
AW 5			
AW 6			
AW 7			
AW 8			
AW 9			
AW 10			
Wydatki płatnika na refundację produktu Firazyry [zł]			
Podstawowy			
AW 1			
AW 2			
AW 3			
AW 4			
AW 5			
AW 6			
AW 7			

Firazyry (ikatybant)

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

Wariant analizy	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)	Rok 3 (2023 r.)
AW 8	████	████	████
AW 9	████	████	████
AW 10	████	████	████

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

11.4.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli (Tabela 27) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Firazyr.

Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.

Wariant analizy	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)	Rok 3 (2023 r.)
Wydatki inkrementalne płatnika [zł]			
Podstawowy	████	████	████
AW 1	████	████	████
AW 2	████	████	████
AW 3	████	████	████
AW 4	████	████	████
AW 5	████	████	████
AW 6	████	████	████
AW 7	████	████	████
AW 8	████	████	████
AW 9	████	████	████
AW 10	████	████	████
Wydatki płatnika na refundację produktu Firazyr [zł]			
Podstawowy	████	████	████
AW 1	████	████	████
AW 2	████	████	████
AW 3	████	████	████
AW 4	████	████	████
AW 5	████	████	████

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 esterazy C1

Wariant analizy	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)	Rok 3 (2023 r.)
AW 6			
AW 7			
AW 8			
AW 9			
AW 10			

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych – [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

12 Aspekty etyczne i społeczne

Rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Firazyry o populację pediatryczną nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Firazyry ze środków publicznych nie oddziałuje w jakikolwiek sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, nie wiąże się również ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 28).

Tabela 28. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Firazyry.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla pacjentów z ciężkim przebiegiem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

13 Dyskusja i ograniczenia

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego Firazyr 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych, zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci w wieku 2 lat lub starszych, w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę, w warunkach polskich. 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 w populacji pediatrycznej. Zgodnie z obecnymi warunkami refundacji leków stosowanych w leczeniu napadów HAE w Polsce zakłada się, że Firazyr będzie refundowany 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 komparatory dla ocenianej interwencji w całym zakresie wnioskowanych wskazań pediatrycznych (populacja w wieku 2-17 lat). Oba leki refundowane są w przerywaniu ostrych, zagrażających życiu atakach HAE, zatem we wskazaniu zbieżnym z wnioskowanym dla produktu leczniczego Firazyr.

W analizie dokonano oszacowania liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do zastosowania ikatybantu w rozważanym wskazaniu, opierając się m.in. na danych z Polskiego Rejestru Pacjentów z Wrodzonym Obrzękiem Naczynioruchowym prowadzonym w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ. Pomimo dostępności szczegółowych danych dotyczących chorobowości HAE w populacji pediatrycznej, oszacowanie epidemiologiczne jest obciążone niepewnością ze względu na trudność w określeniu odsetka dzieci wymagających corocznie leczenia objawowego ciężkich, zagrażających życiu napadów. Z tego też powodu wykonano niezależnie oszacowanie liczby leczonych napadów HAE w populacji pediatrycznej w Polsce, opierając się na historycznych danych refundacyjnych NFZ. Biorąc pod uwagę ograniczenia oszacowania epidemiologicznego, jak również fakt, że u jednego pacjenta w ciągu roku może wystąpić więcej niż jeden ostry atak HAE wymagający leczenia objawowego, a oszacowanie średniej liczby ataków przypadających na pacjenta jest obciążone znaczną niepewnością ze względu na asymetryczny rozkład liczby napadów w populacji (u niewielkiego odsetka chorych napady mogą występować wielokrotnie częściej niż u pozostałych pacjentów), kalkulacje wydatków w

analizie wpływu na budżet oparto na prognozach liczby leczonych objawowo ostrych napadów, bez wyszczególnienia liczby pacjentów.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Firazyr w populacji pediatrycznej, [REDACTED]

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 prognozy wydatków płatnika. 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 precyzyjną kalkulację zużycia leków w podziale na grupy wiekowe. W publikacjach dotyczących polskiego rejestru chorych na HAE (*Czarnobilska 2018*, *Obtułowicz 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 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 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, zagrażających życiu 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).

Potencjalnym ograniczeniem analizy jest brak danych dotyczących rozkładu wieku i masy ciała polskich pacjentów pediatrycznych. Dostępność indywidualnych danych pacjentów z głównego badania klinicz-

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

nego dotyczącego stosowania ikatybantu i dzieci i młodzieży umożliwiła jednak precyzyjną kalkulację zużycia substancji czynnych, z uwzględnieniem kategorii wiekowych (2-12 i 13-17 lat) i obserwowanej w rzeczywistych warunkach zmienności dawkowania pomiędzy pacjentami. Niemniej jednak, wykorzystanie rozkładu masy ciała z badania *HGT-FIR-086* wiąże się również 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*. Warto jednak podkreślić, że w takim przypadku [REDACTED] [REDACTED], gdyż liczba zużytych opakowań produktu Firazyr jest stała bez względu na masę ciała chorego (1 opakowanie), natomiast wyższa masa ciała może wymagać podania dodatkowych fiolek inhibitorów C1-esterazy (Berinert, Ruconest). W związku z powyższym można uznać, że przyjęty w analizie rozkład masy ciała jest konserwatywny.

14 Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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

15 Załączniki

15.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

15.2 Rozkład wieku i masy ciała w badaniu *HGT-FIR-086*

Tabela 29. 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		■	■

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 esteraazy C1

L.P.	Grupa wiekowa	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]
17	Od 13 do 17 lat	■	■
18		■	■
19		■	■
20		■	■
21		■	■
22		■	■
23		■	■
24		■	■
25		■	■
26		■	■
27		■	■
28		■	■
29		■	■
30		■	■
31		■	■
32		■	■

15.3 Kalkulacja zużycia leków u indywidualnych pacjentów

Tabela 30. 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	■	■	■	■	■	■	■	■	■

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

L.P.	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	dawka należna Firazyzr (mg)	dawka należna Firazyzr (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.)
13	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■	■	■
25	■	■	■	■	■	■	■	■	■
26	■	■	■	■	■	■	■	■	■
27	■	■	■	■	■	■	■	■	■
28	■	■	■	■	■	■	■	■	■
29	■	■	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■	■	■
31	■	■	■	■	■	■	■	■	■
32	■	■	■	■	■	■	■	■	■

15.4 Liczba zrefundowanych opakowań w populacji pediatrycznej w 2017-2018 roku

Tabela 31. Liczba zrefundowanych opakowań w populacji pediatrycznej w 2018 roku.

Produkt leczniczy	wiek <1	wiek 1-6	wiek 7-17	populacja pediatryczna - łącznie
Firazyzr	0	0	7	7
Ruconest	0	0	0	0
Berinert 500	0	8	213	221
Berinert 1500	0	0	66	66

Firazyzr (ikatybant)

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

Tabela 32. Liczba zrefundowanych opakowań w populacji pediatrycznej w 2017 roku.

Produkt leczniczy	wiek <1	wiek 1-6	wiek 7-17	populacja pediatryczna - łącznie
Firazyr	0	0	11	11
Ruconest	0	0	0	0
Berinert 500	0	5	159	164
Berinert 1500	0	0	59	59

15.5 Struktura udziałów w wariantach skrajnych (scenariusz nowy)

Tabela 33. Udziały (w liczbie leczonych napadów) w scenariuszu nowym (wariant minimalny).

Grupa wiekowa	Strategia leczenia	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)	Rok 3 (2023 r.)
2-12 lat	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■
13-17 lat	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■
Łącznie (2-17 lat)	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■

Tabela 34. Liczba leczonych napadów z zastosowaniem poszczególnych leków w scenariuszu nowym (wariant minimalny).

Grupa wiekowa	Strategia leczenia	2-12 lat	13-17 lat	Razem (2-17 lat)
Rok 1 (2021 r.)	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■
Rok 2 (2022 r.)	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■
Rok 3 (2023 r.)	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■

Tabela 35. Udziały (w liczbie leczonych napadów) w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).

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 esterazy C1

Grupa wiekowa	Strategia leczenia	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)	Rok 3 (2023 r.)
2-12 lat	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■
13-17 lat	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■
Łącznie (2-17 lat)	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■

Tabela 36. Liczba leczonych napadów z zastosowaniem poszczególnych leków w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).

Grupa wiekowa	Strategia leczenia	2-12 lat	13-17 lat	Łącznie (2-17 lat)
Rok 1 (2021 r.)	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■
Rok 2 (2022 r.)	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■
Rok 3 (2023 r.)	Firazyr	■	■	■
	Berinert	■	■	■
	Ruconest	■	■	■

15.6 Wariant podstawowy – szczegółowe wyniki

Tabela 37. Szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)	Rok 3 (2023 r.)
Wydatki budżetowe [zł] – Populacja łączna dzieci i młodzieży (2-17 lat)			
Scenariusz nowy, w tym:	■	■	■
Firazyr	■	■	■
Berinert	■	■	■
Ruconest	■	■	■
Scenariusz istniejący, w tym:	■	■	■
Firazyr	■	■	■
Berinert	■	■	■

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

Kategoria	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)	Rok 3 (2023 r.)
Ruconest	■	■	■
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	■	■	■
Firazyr	■	■	■
Berinert	■	■	■
Ruconest	■	■	■
Wydatki budżetowe [zł] – Populacja dzieci (2-12 lat)			
Scenariusz nowy, w tym:	■	■	■
Firazyr	■	■	■
Berinert	■	■	■
Ruconest	■	■	■
Scenariusz istniejący, w tym:	■	■	■
Firazyr	■	■	■
Berinert	■	■	■
Ruconest	■	■	■
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	■	■	■
Firazyr	■	■	■
Berinert	■	■	■
Ruconest	■	■	■
Wydatki budżetowe [zł] – Populacja młodzieży (13-17 lat)			
Scenariusz nowy, w tym:	■	■	■
Firazyr	■	■	■
Berinert	■	■	■
Ruconest	■	■	■
Scenariusz istniejący, w tym:	■	■	■
Firazyr	■	■	■
Berinert	■	■	■
Ruconest	■	■	■
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	■	■	■
Firazyr	■	■	■
Berinert	■	■	■
Ruconest	■	■	■

Firazyr (ikatybant)

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

Tabela 38. Szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)	Rok 3 (2023 r.)
Wydatki budżetowe [zł] – Populacja łączna dzieci i młodzieży (2-17 lat)			
Scenariusz nowy, w tym:			
Firazyr			
Berinert			
Ruconest			
Scenariusz istniejący, w tym:			
Firazyr			
Berinert			
Ruconest			
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:			
Firazyr			
Berinert			
Ruconest			
Wydatki budżetowe [zł] – Populacja dzieci (2-12 lat)			
Scenariusz nowy, w tym:			
Firazyr			
Berinert			
Ruconest			
Scenariusz istniejący, w tym:			
Firazyr			
Berinert			
Ruconest			
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:			
Firazyr			
Berinert			
Ruconest			
Wydatki budżetowe [zł] – Populacja młodzieży (13-17 lat)			
Scenariusz nowy, w tym:			
Firazyr			
Berinert			
Ruconest			
Scenariusz istniejący, w tym:			
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

Kategoria	Rok 1 (2021 r.)	Rok 2 (2022 r.)	Rok 3 (2023 r.)
Berinert	■	■	■
Ruconest	■	■	■
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	■	■	■
Firazyr	■	■	■
Berinert	■	■	■
Ruconest	■	■	■

15.7 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (z ang. *hereditary angioedema*, HAE) to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny, typowo zlokalizowany w obrębie powiek, czerwieni wargowej, okolic narządów płciowych i dystalnych części kończyn, a także błony śluzowej górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego (Nowicki 2018). Choroba ta zalicza jest do grona chorób rzadkich (Orphanet 2019). Wyróżnia się trzy typy HAE, natomiast produkt leczniczy Firazyr wskazany jest do stosowania u chorych z typem I i II:

- typ I – charakteryzuje się zmniejszeniem stężenia C1-inhibitora, wynikającym z mutacji genu zlokalizowanego na chromosomie 11 (dziedziczenie autosomalne dominujące albo nowa mutacja); obrzęk pojawia się po urazie, zabiegu chirurgicznym lub stomatologicznym, w związku z toczącym się zakażeniem, w stresie emocjonalnym, po przyjęciu estrogenów lub leków z grupy ACEi, po nadużyciu alkoholu lub bez uchwytnej przyczyny; 85% wszystkich przypadków;
- typ II – charakteryzuje się zmniejszoną aktywnością C1-inhibitora (stężenie jest prawidłowe) – objawy tak jak w typie I;

U większości chorych z typem I i II HAE stwierdza się mutację genu *SERPING1* (APD Firazyr 2020).

Częstość występowania HAE w populacji polskiej nie jest znana (Nowicka 2005). Dane dotyczące liczebności polskiej populacji chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy pochodzą głównie z Polskiego Rejestru Pacjentów z Wrodzonym Obrzękiem Naczynioruchowym prowadzonym w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ. Należy jednak zauważyć, że dane te nie dostarczają

pełnej informacji o rzeczywistej liczebności polskich chorych na HAE, gdyż rejestr nie obejmuje wszystkich ośrodków prowadzących terapię HAE, a ponadto duża liczba chorych nie jest objęta leczeniem, gdyż objawy u nich występujące nie były na tyle charakterystyczne i dotkliwe by podjęto poszerzoną diagnostykę. W poniższej tabeli zebrano odnalezione dane odnoszące się do liczebności populacji pediatrycznej polskich chorych na HAE.

Tabela 39. Liczba chorych na HAE w wieku <18 lat Polsce.

Źródło	Rok	Liczba chorych < 18 lat	Liczba chorych z objawami
<i>Nowicka 2005</i>	bd.	18 osób (27,27%*), w tym: • 10 osób w wieku < 12 lat	dzieci: 14/15 (93,33%*)
<i>Nowicka 2009</i>	Bd.	15 osób w wieku 7-18 lat	bd.
<i>AWA Firazyr 2015</i>	2011	46 osób (21,30%*)	bd.
<i>AWA Firazyr 2015</i>	maj 2012	około 50 osób (21,55%*)	bd.
<i>APD Firazyr 2015</i>	2012	52 osoby	bd.
<i>AWA Firazyr 2015</i>	2014	44 osób (14,57%*)	bd.
<i>Stobiecki 2016</i>	2016	50 osób (14,66%*)	dzieci: 47/50 (94,00%*)
<i>Obtułowicz 2016</i>		51 osób (14,96%*)	dzieci: 41/51 (80,39%*)
<i>Czarnobilska 2018</i>	2017	53 osób (wiek 3-18 lat), w tym: • 43 osób w wieku 3-13 lat, • 10 osób w wieku 14-18 lat	dzieci w wieku 4-18 lat: 40/44 (90,91%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Zgodnie z najnowszymi danymi (z 2017 roku) w polskim rejestrze chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy zarejestrowanych jest 53 dzieci i młodzieży (*Czarnobilska 2018*), co stanowi blisko 15% wszystkich chorych (*Stobiecki 2016, Obtułowicz 2016*). W tej populacji u zdecydowanej większości chorych występuje objawowy przebieg choroby: 80-94% (*Stobiecki 2016, Obtułowicz 2016*).

Spis Tabel

Tabela 1. Wnioskowane ceny urzędowe produktu Firazyr.	13
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Firazyr w populacji pediatrycznej.	14
Tabela 3. Liczebność populacji docelowej – zestawienie zbiorcze.	20
Tabela 4. Udziały (w liczbie leczonych napadów) w scenariuszu istniejącym.	21
Tabela 5. Liczba leczonych napadów z zastosowaniem poszczególnych leków w scenariuszu istniejącym.	22
Tabela 6. Udziały (w liczbie leczonych napadów) w scenariuszu nowym.	23
Tabela 7. Liczba leczonych napadów z zastosowaniem poszczególnych leków w scenariuszu nowym.	23
Tabela 8. Ceny jednostkowe komparatorów (MZ 18/02/2020; z uwzględnieniem obniżki ceny Ruconest o 25%).	26
Tabela 9. Koszty jednostkowe produktów leczniczych – zestawienie zbiorcze.	27
Tabela 10. Schemat dawkowania produktu Firazyr dla dzieci i młodzieży.	27
Tabela 11. Statystyki rozkładu wieku i płci pacjentów w badaniu HGT-FIR-086.	29
Tabela 12. Średnie zużycie leków w wyróżnionych grupach wiekowych.	30
Tabela 13. Koszty leczenia pojedynczego napadu HAE z perspektywy płatnika publicznego (PPP).	31
Tabela 14. Zestawienie parametrów modelu (wariant podstawowy BIA).	32
Tabela 15. Aktualne na 2020 rok wydatki płatnika publicznego związane z HAE w populacji docelowej.	33
Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); z uwzględnieniem RSS.	34
Tabela 17. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Firazyr w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	35
Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); bez uwzględnienia RSS.	36
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant minimalny); z uwzględnieniem RSS.	37
Tabela 20. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Firazyr w scenariuszu nowym (wariant minimalny).	37
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant minimalny); bez uwzględnienia RSS.	38
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny); z uwzględnieniem RSS.	38
Tabela 23. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Firazyr w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).	39
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny); z uwzględnieniem RSS.	39
Tabela 25. Testowane warianty analizy wrażliwości.	40
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.	41
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.	42
Tabela 28. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Firazyr.	44
Tabela 29. Rozkład masy ciała i wieku pacjentów w badaniu HGT-FIR-086.	50
Tabela 30. Kalkulacja zużycia leków u indywidualnych pacjentów w badaniu HGT-FIR-086.	51
Tabela 31. Liczba zrefundowanych opakowań w populacji pediatrycznej w 2018 roku.	52
Tabela 32. Liczba zrefundowanych opakowań w populacji pediatrycznej w 2017 roku.	53

Tabela 33. Udziały (w liczbie leczonych napadów) w scenariuszu nowym (wariant minimalny).....	53
Tabela 34. Liczba leczonych napadów z zastosowaniem poszczególnych leków w scenariuszu nowym (wariant minimalny).....	53
Tabela 35. Udziały (w liczbie leczonych napadów) w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).....	53
Tabela 36. Liczba leczonych napadów z zastosowaniem poszczególnych leków w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).....	54
Tabela 37. Szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); z uwzględnieniem RSS.....	54
Tabela 38. Szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); bez uwzględnienia RSS.....	56
Tabela 39. Liczba chorych na HAE w wieku <18 lat Polsce.....	58

Spis Wykresów

Wykres 1. Rozkład masy ciała i wieku pacjentów w badaniu <i>HGT-FIR-086</i>	28
Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); z uwzględnieniem RSS.....	35
Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); bez uwzględnienia RSS.....	36

Piśmiennictwo

- AE Firazyr 2020** [redacted] i wsp. Firazyr® (ikatybant) w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dzieci w wieku 2 lat lub starszych. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0, Kraków 2020.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- APD Firazyr 2020** [redacted] i wsp. 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.
- APD Firazyr 2015** Analiza Problemu Decyzyjnego. Firazyr (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).
Dostępne on-line pod adresem:
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/003/AW/003_AW_2_OT_4350_3_APD_%20Firazyr_HAE_2015.03.13.pdf
- AWA Firazyr 2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Firazyr (ikatybant) we wskazaniu: leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4350-3/2015
Dostępne on-line pod adresem:
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/003/AWA/003_AWA_OT-4350-3_Firazyr_HAE_13.03.2015.pdf
- 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.
- Czarnobilska 2018** Czarnobilska E, Bulanda M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u dzieci. *Alergia Astma Immunologia* 2018, 23 (4): 193-198.
- DGL 04/08/2020** Informacja o wielkości kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń - maj 2020 r.
<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7782.html>
- 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 2013** Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Szabó E, Czaller I, Varga L, Fejes J, Füst G, Harmat G. Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Mar;131(3):909-11.
- 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 uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego

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

- 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 1 marca 2020 r.
- Nowicka 2005** Nowicka E, Najberg E, Madaliński K, Gregorek H. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – obraz kliniczny (rejestr warszawski). *Alergia Astma Immunologia* 2005; 10(1): 27-31.
- Nowicka 2009** Nowicka E., Najberg E., Gregorek H. dziedziczny obrzęk naczynioruchowy u dzieci (rejestr warszawski). *Alergia Astma Immunologia* 2009, 15(2):00-00.
- Nowicki 2018** Nowicki RJ. Obrzęk naczynioruchowy. W: *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2018: 2182-2188.
- 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.
- Orphanet 2019** Orphanet Repost Series. Rare Diseases collection. List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order. January 2019.
Dostęp on-line pod adresem:
https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf
- Stobiecki 2016** Stobiecki M, Czarnobilska E, Obtułowicz K. Nabyty obrzęk naczynioruchowy – kliniczna charakterystyka chorych diagnozowanych w kierunku nabytego niedoboru C1 inhibitora w latach 2012-2016. *Przegląd Lekarski* 2016;73; 12
- UR NFZ 6/2020/III** UCHWAŁA Nr 6/2020/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.
<https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-362019iii,6520.html>
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.