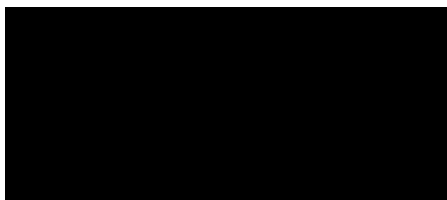




Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esteraazy C1

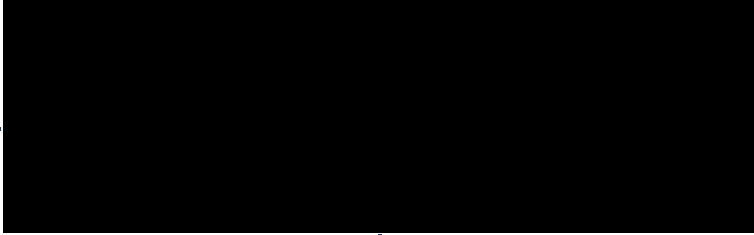
ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Wersja 1.1

Kraków, sierpień 2021

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	10
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	10
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA	11
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	16
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY	17
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	18
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	21
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE	30
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU	30
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	34
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	34
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	37
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO	37
3.2. WARIANT „PRAWDOPODOBNY”, „MINIMALNY” I „MAKSYMALNY”	37
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	42
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	45
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	47
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	47
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	47
8. OGRANICZENIA ANALIZY	48
9. DYSKUSJA	49
10. WNIOSKI KOŃCOWE	50
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ	51
12. BIBLIOGRAFIA	52
13. SPIS TABEL	57
14. SPIS RYSUNKÓW	58
15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	59

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
HAE	ang. <i>Hereditary Angioedema</i> ; Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- I. Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ podjęcia decyzji na system ochrony zdrowia w Polsce, dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest® (rekombinowany inhibitor esterazy C1, konestat alfa; 1 fiolel. proszku + 1 fiolel. rozp. + zestaw do podawania) w leczeniu chorych z ostrymi, zagrażającymi życiu napadami obrzęku naczynioruchowego w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE). Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii ([REDACTED] za fiolelkę zawierającą 2 100 jednostek inhibitora) oraz ceny refundowanych leków określone na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego od 1 lipca 2021 roku [37].
- II. W analizie porównywano koszty związane z realizacją dwóch scenariuszy sytuacyjnych:
- scenariusz istniejący, uwzględniający stosowanie wyłącznie ludzkiego, osoczowego inhibitora esterazy C1 (Berinert®) oraz ikatybantu (Firazyr®) w analizowanym wskazaniu (przedłużenie sytuacji istniejącej od 1 września 2020 roku na lata 2022 – 2023);
 - scenariusz nowy, w którym produkt leczniczy Ruconest® objęty zostaje finansowaniem ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej listy A1 Wykazu leków refundowanych w rozważanym wskazaniu.
- III. Przeprowadzono wielokierunkową ocenę liczebności populacji docelowej uwzględniając dostępne informacje na temat liczebności populacji w Polsce oraz dane sprzedażowe leków Ruconest®, Berinert® i Firazyr®, pozwalające określić liczbę napadów HAE w Polsce wśród pacjentów z analizowanej populacji. Ustalono, że w chwili obecnej około 400 pacjentów z HAE żyje w Polsce; w horyzoncie analizy oczekiwana liczba napadów HAE wymagająca leczenia z wykorzystaniem analizowanych leków wyniesie: 4 457 w 1. roku (od 4 033 do 4 882) oraz 4 985 w 2. roku (od 4 521 do 5 449). Opierając się na dotychczasowym zużyciu konestatu alfa (produkt Ruconest® bez zestawu do samodzielnego podawania był refundowany w Polsce do 1 września 2020 roku) ustalono, że oczekiwana liczba napadów HAE leczona z wykorzystaniem wnioskowanej technologii wyniesie: 476 w 1. roku (od 172 do 1 717) oraz 601 w 2. roku (od 407 do 2 311).
- IV. W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że koszt refundacji produktu leczniczego Ruconest® (koszt samego leku) wyniesie: [REDACTED]
[REDACTED]
Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Różnica w całkowitych wydatkach na realizację porównywanych scenariuszy wyniosła:
[REDACTED]
- V. Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Największy wpływ na wyniki analizy odnotowano w przypadku zmiany: kategorii odpłatności pacjenta za lek Ruconest®, założeń i źródeł informacji na temat liczebności populacji pacjentów, w tym przede wszystkim założeń dotyczących obecności leku Berinert® na rynku sprzedaży w Polsce. Żadna z pozostałych analiz wrażliwości nie spowodowała zmiany wyników analizy o więcej niż [REDACTED] w odniesieniu do wyników analizy podstawowej. Określona w ramach analizy wrażliwości maksymalna wysokość dodatkowych nakładów finansowych nie przekraczała wyników wariantu maksymalnego analizy podstawowej.
- VI. Przedstawione wyniki wskazały, że refundacja wnioskowanej technologii nie będzie miała istotnego wpływu na budżet płatnika publicznego i/lub portfele świadczeniobiorców. Spodziewany maksymalny wzrost całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego nie będzie przekraczał około [REDACTED] całkowitego budżetu na refundację. Refundacja leku Ruconest® nie będzie więc stanowić istotnego obciążenia budżetu płatnika publicznego.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.



STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu podjęcia decyzji na system ochrony zdrowia, dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik [osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili chorzy z ostrymi, zagrażającymi życiu napadami obrzęku naczynioruchowego w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *Hereditary Angioedema, HAE*) wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Ruconest® (rekombinowany inhibitor esterazy C1, konestat alfa; 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opcjonalnych technologii lekowych: ludzkiego, osoczowego inhibitora esterazy C1 (Berinert®) oraz ikatybantu (Firazyr®) (C),
- w opracowaniu przyjęto możliwość osiągnięcia takich samych wyników zdrowotnych w przypadku stosowania porównywanych technologii lekowych, ale przy uwzględnieniu różnego prawdopodobieństwa kolejnego podania analizowanych leków i/lub prawdopodobieństwa zastosowania leczenia ratunkowego uwzględniającego podawanie ludzkiego inhibitora esterazy C1 (O),
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w § 6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata refundacji wnioskowanej technologii, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

Uwzględniono sugerowaną przez Wnioskodawcę cenę zbytu netto produktu leczniczego Ruconest® na poziomie ██████████ za fiolkę zawierającą 2 100 jednostek inhibitora.

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie limitowej. Na podstawie art. 14 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi za odpłatnością ryczałtową.

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania leku Ruconest® ze środków publicznych w ramach programu lekowego) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W analizie porównywano koszty związane z realizacją dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusz istniejący, uwzględniający stosowanie wyłącznie ludzkiego, osoczowego inhibitora esterazy C1 (Berinert®) oraz ikatybantu (Firazyr®) w analizowanym wskazaniu (przedłużenie sytuacji istniejącej od 1 września 2020 roku na lata 2022 – 2023);
- scenariusz nowy, w którym produkt leczniczy Ruconest® objęty zostaje finansowaniem ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej listy A1 Wykazu leków refundowanych w rozważanym wskazaniu.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (perspektywy wspólnej).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant „minimalny” i wariant „maksymalny”.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej – zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Przeprowadzono wielokierunkową ocenę liczebności populacji docelowej uwzględniając dostępne informacje na temat liczebności populacji w Polsce oraz dane sprzedażowe leków Ruconest®, Berinert® i Firazyr® w całej Polsce, pozwalające określić liczbę napadów HAE wśród pacjentów z analizowanej populacji. Na podstawie rocznych danych NFZ za lata 2014 – 2020 [48], [55]-[59], [110] określono oczekiwaną liczbę napadów HAE leczonych z wykorzystaniem analizowanych leków w horyzoncie czasowym analizy (dane dotyczą również Ruconest®, który był refundowany w Polsce do 1 września 2020 roku). Następnie, opierając się na dotychczasowych udziałach w rynku leków Berinert® i Firazyr®, określono strukturę wykorzystania tych leków w ramach scenariusza istniejącego. Odsetek wykorzystania Ruconest® w nowym scenariuszu określono przy uwzględnieniu ekstrapolowanego na lata analizy udziału tego leku w rynku w latach 2014 – 2019 (z odrzuceniem roku 2020) oraz założenia niewielkiego wzrostu wykorzystania konestatu alfa, wynikającego z faktu udostępnienia pacjentom prezentacji produktu leczniczego Ruconest®, zawierającej zestaw do samodzielnego podawania (do 1 września 2020 roku refundacją objęta była prezentacja Ruconest® nie zawierająca zestawu do samodzielnego podawania). Uwzględnione informacje dotyczące liczebności populacji docelowej testowano w ramach wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) z uwzględnieniem szerokich zakresów niepewności.

Mając na uwadze, iż częstotliwość napadów HAE jest bardzo zmienna wśród pacjentów z analizowanej populacji [40], [84], [87] oraz pacjent z analizowanej populacji może stosować różne leki w leczeniu kolejnych napadów, oceny liczebności populacji dokonano na poziomie liczby napadów HAE leczonych w danym roku w Polsce.

Ustalono, że w Polsce może żyć od 500 do 700 pacjentów z HAE [84], [87]; dane z Polskiego Rejestru HAE świadczą, że obecnie około 400 pacjentów z HAE objętych jest opieką medyczną w Polsce, z czego około 6% może być bezobjawowych (niedoznających napadów wymagających stosowania analizowanych leków). W horyzoncie analizy oczekiwana liczba napadów HAE wymagająca leczenia z wykorzystaniem analizowanych leków została określona na poziomie:

- 4 457 w 1. roku (od 4 033 do 4 882) oraz
- 4 985 w 2. roku (od 4 521 do 5 449).

Oczekiwana liczba napadów HAE leczona z wykorzystaniem wnioskowanej technologii w ramach nowego scenariusza wyniosła:

- 476 w 1. roku (od 172 do 1 717) oraz
- 601 w 2. roku (od 407 do 2 311).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [115].

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esteraazy C1.



Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

WYNIKI I WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych nie będzie miało istotnego wpływu na budżet płatnika publicznego i portfele świadczeniobiorców. Ustalono, że realizacja nowego scenariusza [REDACTED]

W ramach analizy ustalono, że sumaryczny koszt refundacji produktu leczniczego Ruconest® stosowanego w analizowanym wskazaniu (koszt samego leku) wyniesie:

- z perspektywy płatnika publicznego:

[REDACTED]

- z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców:

[REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych (różnica w całkowitych wydatkach z budżetu NFZ) na poziomie (**ujemne** wartości oznaczają oszczędności):

- z perspektywy płatnika publicznego:

[REDACTED]

- z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców:

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Największy wpływ na wyniki analizy odnotowano w przypadku zmiany: kategorii odpłatności pacjenta za lek Ruconest®, założeń i źródeł informacji na temat liczebności populacji pacjentów, w tym przede wszystkim założeń dotyczących obecności leku Berinert® na rynku sprzedaży w Polsce. Żadna z pozostałych analiz wrażliwości nie spowodowała zmiany wyników analizy o więcej niż [REDACTED] w odniesieniu do wyników analizy podstawowej.

Określony w analizie wrażliwości zakres zmienności wyników analizy wyniósł:

[REDACTED]

Określona w ramach analizy wrażliwości maksymalna wysokość dodatkowych nakładów finansowych nie przekraczała wyników wariantu maksymalnego analizy podstawowej.

Do 1 września 2020 roku konestat alfa był refundowany ze środków publicznych w ramach części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Po tym okresie pacjenci

zmuszeni byli do korzystania z ludzkiego inhibitora esterazy C1 lub ikatybantu z przyczyn niemedyycznych. Refundacja wnioskowanej technologii zapewni stosowanie skutecznej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z HAE – będzie więc odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby medyczne pacjentów z tą rzadką chorobą, którzy do września 2020 roku korzystali z tej opcji leczenia. Co więcej pozwoli na ciągłą dostępność inhibitora esterazy C1 nawet w sytuacji ograniczenia dostępności leku Berinert® (na rynkach często zgłaszane są niedobory tego leku z uwagi na sposób jego produkcji, wymagającego ludzkiego osocza).

Wnioskowana technologia cechuje się dłuższym okresem trwałości (48 miesięcy) niż opcjonalne technologie refundowane (Berinert®: 30 miesięcy; Firazyr®: 18 miesięcy). Pozwala to na dłuższe okresy przechowywania leku i lepsze zarządzanie zapasami apteki szpitalnej lub zapasów domowych pacjenta. Aspekt ten może przełożyć się na niższe straty leków (i niższe koszty terapii dla NFZ) wynikające z ich niewykorzystania w przypadku braku wystąpienia napadu HAE, szczególnie wśród pacjentów z niską częstotliwością napadów HAE.

Co więcej, będąc lekiem rekombinowanym, Ruconest® ma istotną przewagę nad inhibitorami pochodzenia osoczowego (np. Berinert®) – w przeciwieństwie do leku Berinert® wnioskowana technologia nie cechuje się potencjalnym ryzykiem przeniesienia patogenów obecnych w osoczu.

W opracowaniu ustalono, że wzrost całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego nie będzie przekraczał [REDACTED] rocznie. Przedstawiona kwota maksymalnych dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego stanowi [REDACTED] niewykorzystanych środków finansowych z budżetu przeznaczonego na refundację leków w 2021 roku (na podstawie stopnia wykonania budżetu w okresie styczeń – czerwiec 2021 roku). Świadczy to o tym, że refundacja wnioskowanej technologii nie będzie stanowiła istotnego obciążenia budżetu płatnika publicznego.

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu podjęcia decyzji na system ochrony zdrowia, dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili chorzy z ostrymi, zagrażającymi życiu napadami obrzęku naczynioruchowego w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *Hereditary Angioedema*, HAE) wywołanego niedoborem inhibitora esterazy C1 (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Ruconest® (rekombinowany inhibitor esterazy C1, konestat alfa; 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opcjonalnych technologii lekowych: ludzkiego, osoczowego inhibitora esterazy C1 (Berinert®) oraz ikatybantu (Firazyr®) (C),
- w opracowaniu przyjęto możliwość osiągnięcia takich samych wyników zdrowotnych w przypadku stosowania porównywanych technologii lekowych, ale przy uwzględnieniu różnego prawdopodobieństwa kolejnego podania analizowanych leków i/lub prawdopodobieństwa zastosowania leczenia ratunkowego uwzględniającego podawanie ludzkiego inhibitora esterazy C1 (O),
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w § 6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata refundacji wnioskowanej technologii, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania leku Ruconest® ze środków publicznych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu refundacji ceny ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej i zużycie zasobów medycznych zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet, wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [115].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

Do 1 września 2020 roku konestat alfa był refundowany ze środków publicznych w ramach części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w osobnej grupie limitowej („241.0, Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym - konestat alfa”) i przy odpłatności ryczałtowej pacjenta.

Pharming Group N.V. wnioskuje o objęcie refundacją innej prezentacji produktu leczniczego Ruconest® (rekombinowany inhibitor esterazy C1, konestat alfa; 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.



podawania) w ramach części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”), umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu ostrych, zagrażających życiu ataków obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1 [40].

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie.

Za utworzeniem nowej, osobnej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego przemawiają przede wszystkim następujące aspekty:

- inne wskazania rejestracyjne konestatu alfa w porównaniu z ludzkim inhibitorem esterazy C1 (ludzki inhibitor esterazy C1 zarejestrowany dodatkowo w leczeniu i przedzabiegowym zapobieganiu stanom ostrym) [37];
- prawdopodobny odmienny mechanizm działania i wynikające z tego inne działanie terapeutyczne względem ikatybantu (ikatybant to selektywny, kompetycyjny antagonist receptoru bradykininy typu 2);
- potencjalny nieznacznie odmienny profil populacji docelowej względem komparatorów: umieszczenie leków stosowanych w chorobie ultraradkiej we wspólnej grupie limitowej powodowałoby ograniczenie dostępności niektórych z tych opcji (np. poprzez zwiększenie odpłatności pacjenta), co z kolei ograniczałoby możliwość dostosowania odpowiedniej terapii do indywidualnych wymagań chorego;
- z dużym prawdopodobieństwem brak jest możliwości wiarygodnego porównania skuteczności klinicznej stosowania konestatu alfa oraz aktualnie refundowanych opcji terapeutycznych [41];
- praktyka Ministerstwa Zdrowia dotycząca refundacji każdej substancji stosowanej w analizowanym wskazaniu (ikatybant, ludzki inhibitor esterazy C1) w ramach osobnej grupy limitowej [37].

Na podstawie ww. aspektów i przy uwzględnieniu sposobu finansowania konestatu alfa do 1 września 2020 roku należy stwierdzić, że refundacja w nowej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Na podstawie art. 14 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi za odpłatnością ryczałtową (3,20 PLN) do wysokości limitu finansowania. Wnioskowany lek nie wymaga stosowania dłużej niż przez 30 dni – stosowany jest w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego. Analizowany stan trwa z reguły do kilku dni [93], [101] [redacted] [89] (por. informacje przedstawione w badaniach uwzględniających zalecany schemat dawkowania: Riedl 2014 [60], [redacted]

██████████ Riedl 2013 [65], Li 2015 [66], Reshef 2019 [88], Bernstein 2017 [61], Andrés 2020 [64], Hakl 2017 [67] i ██████████

Przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii nawet koszt 1 podania 1 fiołki wnioskowanej technologii (zawartość wystarczająca na leczenie chorego o masie ciała nieprzekraczającej 42 kg) świadczy o zasadności uwzględnienia odpłatności ryczałtowej w przypadku wnioskowanej technologii, gdyż ██████████

██████████ 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2021 roku (30% x 2 800 PLN = 840 PLN). Uwzględnienie podania 2 fiołek wnioskowanej technologii i/lub prawdopodobieństwa konieczności kolejnego jej podania (dotyczy od 0% do 10% pacjentów, w zależności od źródła) jeszcze bardziej zwiększy kwotę odpłatności pacjenta za leczenie 1 napadu obrzęku naczynioruchowego.

Uwzględniono sugerowaną przez Wnioskodawcę cenę zbytu netto produktu leczniczego Ruconest® na poziomie ██████████ za fiołkę zawierającą 2 100 jednostek inhibitora esterazy C1.

Podsumowanie uwzględnionego sposobu refundacji wnioskowanej technologii przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.

	Cena zbytu netto	Lista	Grupa limitowa	Kategoria
Ruconest® (1 fioł. proszku + 1 fioł. rozp. + zestaw do podawania)	██████████	Część A1	Nowa grupa limitowa	Odpłatność ryczałtowa pacjenta

Wnioskowaną technologię stanowił produkt leczniczy Ruconest® (rekombinowany inhibitor esterazy C1, konestat alfa; 1 fioł. proszku + 1 fioł. rozp. + zestaw do podawania) stosowany w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy.

W opracowaniu uwzględniono zalecane dawkowanie wnioskowanej technologii na poziomie 50 jednostek leku Ruconest® na każdy kg masy ciała wśród chorych o masie ciała nieprzekraczającej 84 kg oraz 2 fiołki leku Ruconest® wśród chorych o masie ciała powyżej 84 kg [89].

Mając na uwadze, iż wnioskowana technologia będzie dostępna pacjentom na receptę w aptece i nie ma możliwości dzielenia fiołki leku między pacjentami, w ramach analizy podstawowej uwzględniono zużycie pełnych fiołek leku Ruconest®. Oznacza to, że jeżeli pacjent wymaga podania niecałej fiołki danego leku w opracowaniu uwzględniono koszt pełnej fiołki łącznie z niewykorzystaną jej częścią podlegającą utylizacji. W chwili obecnej w Polsce nie ma możliwości bardziej racjonalnego wykorzystania leków stosowanych w analizowanym wskazaniu. W większości przypadków pacjent zakupuje lek przed wystąpieniem napadu obrzęku naczynioruchowego, odpowiednio go przechowuje i w przypadku

wystąpienia napadu obrzęku naczynioruchowego przyjmuje lek samodzielnie lub pod opieką medyczną w ośrodku medycznym. Możliwy jest również zakup leku bezpośrednio w aptece przyszpitalnej w trakcie wizyty pacjenta z napadem obrzęku naczynioruchowego.

Mając na uwadze powyższe, w analizie podstawowej zużycie leku Ruconest® określono w ramach wariantu, w którym kalkulacja kosztu leków opierała się na zużyciu pełnych fiolek, a odsetek pacjentów wymagających każdej kombinacji liczby całych fiolek obliczono za pomocą funkcji skumulowanego rozkładu normalnego sparametryzowanego z uwzględnieniem średniej masy ciała i SD (dostępne informacje na temat masy ciała analizowanych pacjentów przedstawiono w rozdziale 2.5.1.). Kalkulacje zakładały zużycie minimalnej liczby fiolek, przy jak najmniejszej niewykorzystanej części ostatniej fiołki u danego pacjenta* [115].

W analizie wrażliwości testowano wariant uwzględniający wyłącznie koszt wykorzystanej części fiolek [115].

W większości przypadków podanie jednej dawki preparatu Ruconest® wystarcza do opanowania ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej można podać dodatkową dawkę (u dorosłych i młodzieży w przypadku niewystarczającej odpowiedzi po 120 minutach; u dzieci – po 60 minutach) [89].

W opracowaniu uwzględniono do maksymalnie 2 podań leku Ruconest®. W żadnym ze źródeł informacji na temat zużycia konestatu alfa podawanego w dawce 50 jednostek na kg m.c.[†] nie raportowano podawania więcej niż 2 dawek leku – por. dane w publikacjach: Riedl 2014 [60], Riedl 2013 [65], Li 2015 [66], Reshef 2019 [88], Bernstein 2017 [61], Andrási 2020 [64], Hakl 2017 [67], [REDACTED]

Rozpatrywano 10 wariantów odsetka kolejnych podań leku Ruconest® (tabela poniżej).

Tabela 2. Dane na temat prawdopodobieństwa powtórnego podawania konestatu alfa.

Wariant. Badanie	Lek	Typ badania	Liczba ataków	Punkt końcowy	Liczba zdarzeń	% zdarzeń
R1. Riedl 2014 [60]*	Ruconest	RCT, fazy III (1310)	44	Napady z podaniem więcej niż 1 dawki / Leczenie ratunkowe Ruconest®	4	9,09%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Przykładowo, jeżeli zużycie leku Berinert® u danego pacjenta wynosiło 1 800 jednostek, wówczas uwzględniono zużycie: 1 fiołki Berinert® 1 500 i 1 fiołki Berinert® 500 w miejsce opcjonalnych zestawów (2 fiołki Berinert® 1 500 lub 4 fiołki Berinert® 500).

[†] Z oceny odrzucono badania nieuwzględniające dawki 50 jedn. na kg m.c., tj. badania oparte na dawce 100 jedn. na kg m.c. [REDACTED] lub badania określające efekty podawania 1 lub kilku fiolek leku wszystkim pacjentom [41].

Wariant. Badanie	Lek	Typ badania	Liczba ataków	Punkt końcowy	Liczba zdarzeń	% zdarzeń
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
R4. Riedl 2013 [65]	Ruconest	Faza przedłużona 1205	168	Napady z podaniem więcej niż 1 dawki	17	10,12%
R5. Li 2015 [66]	Ruconest	Faza przedłużona RCT 1310	224	Napady z podaniem więcej niż 1 dawki	9	4,02%
R6. Reshef 2019 [88]	Ruconest	Faza przedłużona RCT	73	Napady z podaniem więcej niż 1 dawki	3	4,11%
R7. Bernstein 2017 [61]	Ruconest	2 RCT (1205 i 1310) + ich fazy przedłużone	446	Napady z podaniem więcej niż 1 dawki	30	6,73%
R8. Andrási 2020 [64]	Ruconest	1 ośrodek, Węgry	544	Napady z podaniem więcej niż 1 dawki	17	3,13%
R9. Haki 2017 [67]	Ruconest	Rejestr międzynarodowy	1548	Napady z podaniem więcej niż 1 dawki	2	0,13%
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

* wariant analizy podstawowej;

** manuskrypt z aktualnymi wynikami rejestru przesłany do redakcji – dane udostępnione przez Zamawiającego.

W analizie podstawowej uwzględniono dane na temat odsetka pacjentów wymagających kolejnej dawki wnioskowanej technologii, określone na podstawie wyników badania randomizowanego II fazy (Riedl 2014 [60]). Uwzględniono jeden z najwyższych odsetków wśród wszystkich zidentyfikowanych.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opcjonalnych technologii lekowych: ludzkiego, osoczowego inhibitora esterazy C1 (Berinert®) oraz ikatybantu (Firazyr®).

Również w przypadku komparatorów uwzględniono: zalecane dawkowanie (1 ampułko-strzykawki leku Firazyr® na każde podanie leku [90]; 20 jednostek leku Berinert® na każdy kg masy ciała [91]), zużycie na poziomie pełnych fiolek (dotyczy Berinert®; zużycie Firazyr® zawsze na poziomie pełnych ampułko-strzykawek) oraz możliwość podawania kolejnych dawek leków (do 2 dawek Berinert® i do 3 dawek Firazyr® na leczenie 1 napadu HAE).

Charakterystyka produktu leczniczego Firazyr® [90] nie wspomina o konieczności leczenia ratunkowego z wykorzystaniem inhibitora esterazy C1. Niemniej jednak, dostępne informacje z fazy randomizowanej badań klinicznych (Cicardi 2010 [76], [77] i Lumry 2011 [78]), fazy przedłużonej badań klinicznych

(Malbran 2014 [79]), jak i praktyki klinicznej (Aberer 2017 [81] i Caballero 2018 [101]) potwierdzają konieczność zastosowania Berinert® wśród niektórych pacjentów z analizowanej populacji.

Niemniej jednak, niniejsza analiza opiera się na osobnej analizie napadów HAE leczonych z wykorzystaniem każdej z analizowanej opcji terapeutycznej (por. rozdział 2.5.2.). Oznacza to, że leki Berinert® stosowane wśród pacjentów leczonych nieskutecznie Firazyr® traktowane są jako osobne napady HAE.

Powyższe uproszczenie należy traktować jako konserwatywne, gdyż pomija potencjalne oszczędności związane z zastąpieniem leku Firazyr® przez wnioskowaną technologię (około 1,2 tys. PLN na każdy napad HAE [115]).

Podsumowując, w ramach analizy podstawowej uwzględniono:

- w przypadku pacjentów stosujących lek Ruconest®: stosowanie 2. dawki u 9,1% pacjentów (wariant R1. Riedl 2014 [60]);
- w przypadku pacjentów stosujących lek Berinert®: stosowanie 2. dawki u 18,6% pacjentów (wariant B1. Craig 2009 [69]) i stosowanie 3. dawki u 0%;
- w przypadku pacjentów stosujących lek Firazyr®: stosowanie 2. dawki u 33,3% pacjentów (wariant B1. Craig 2009 [69]) i stosowanie 3. dawki u 2,2%.

Szczegółowe informacje na temat ww. danych zamieszczono w Analizie ekonomicznej [115].

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu Ruconest® w ramach części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [40] (por. rozdział 2.1.).

Proponowany sposób refundacji uwzględnia współpłacenie świadczeniobiorcy na poziomie ryczałtu [30].

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej. Różnica w koszcie inkrementalnym stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów różniła się pomiędzy rozpatrywanymi perspektywami ekonomicznymi o kilka punktów procentowych (vs Firazyr® o około 0,3%; vs Berinert® o około 2,8%); koszt całkowity wnioskowanej technologii różnił się o około ██████ a koszt komparatorów – o ██████ [115].

Mając na uwadze obecność współpłacenia pacjenta za analizowane leki, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych, opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu

zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

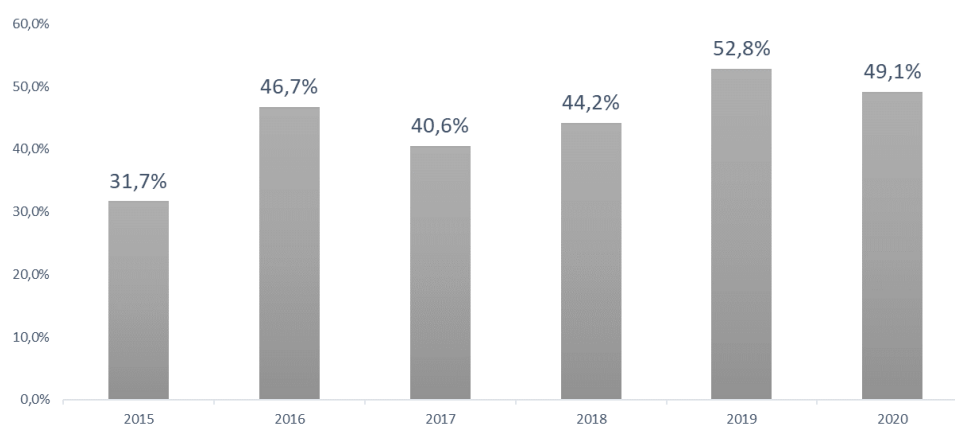
W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego leku Ruconest® w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii i inicjalizacji proponowanego programu lekowego).

Ustalono, że ze względu na obecność konestatu alfa będącego substancją czynną wchodzącą w skład wnioskowanej technologii na rynku do 1 września 2020 roku (do tego terminu refundowana była inna prezentacja leku Ruconest®), a także obecność opcjonalnych technologii refundowanych, moment stabilizacji analizowanego rynku po wprowadzeniu wnioskowanej technologii powinien nastąpić bardzo szybko.

Spśród analizowanych leków najpóźniej objętym refundacją jest lek Firazyr®.

Poniżej przedstawiono udział napadów leczonych Firazyr® w kolejnych latach jego refundacji.



Rysunek 1. Odsetek napadów HAE leczonych z wykorzystaniem leku Firazyr®.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.



Przedstawione informacje świadczą, że pomimo średniego wzrostu udziału leku Firazyr® w latach 2015 – 2017, od 2. roku refundacji (2016 rok) udział tego leku w rynku nie ulega istotnym zmianom i mieści się w zakresie ± 7 punktów procentowych rok do roku.

Na tej podstawie przyjęto, że horyzont czasowy niniejszej analizy będzie obejmował okres pierwszych 2 lat obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia (tj. dwa pełne lata po roku wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu i uruchomienia programu lekowego).

Zasadność przyjęcia 2-letniego okresu potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące, iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Ruconest®, stosowanego w analizowanym wskazaniu, będzie obowiązywać przez 2 lata od decyzji Ministra Zdrowia.

Tym samym w ramach analizy wpływu na budżet refundacji ceny leku Ruconest® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego i wydatków świadczeniobiorców w horyzoncie 2 lat. Przeprowadzono ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie 2 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego. Pierwszy rok analizy ustalono na 2022 rok.

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano wydatki z budżetu płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) i portfeli świadczeniobiorców, ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania produktu Ruconest® ze środków publicznych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”).

Analizowany problem decyzyjny dotyczył choroby rzadkiej [40], dotykającej kilkuset chorych w Polsce. Aktualna praktyka kliniczna leczenia ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego (u pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1) opiera się na podawaniu następujących opcji terapeutycznych: konestat alfa, ikatybant i ludzki inhibitor esterazy C1 [40]. Wszystkie wymienione opcje terapeutyczne były refundowane w Polsce do 1 września

2020 roku. W chwili obecnej tylko ikatybant i ludzki inhibitor esterazy C1 są refundowane w analizowanym wskazaniu.

Tym samym w ramach niniejszego opracowania uwzględniono ikatybant (Firazyr®) i ludzki inhibitor esterazy C1 (tylko lek Berinert® w Polsce) jako komparatory dla wnioskowanej technologii.

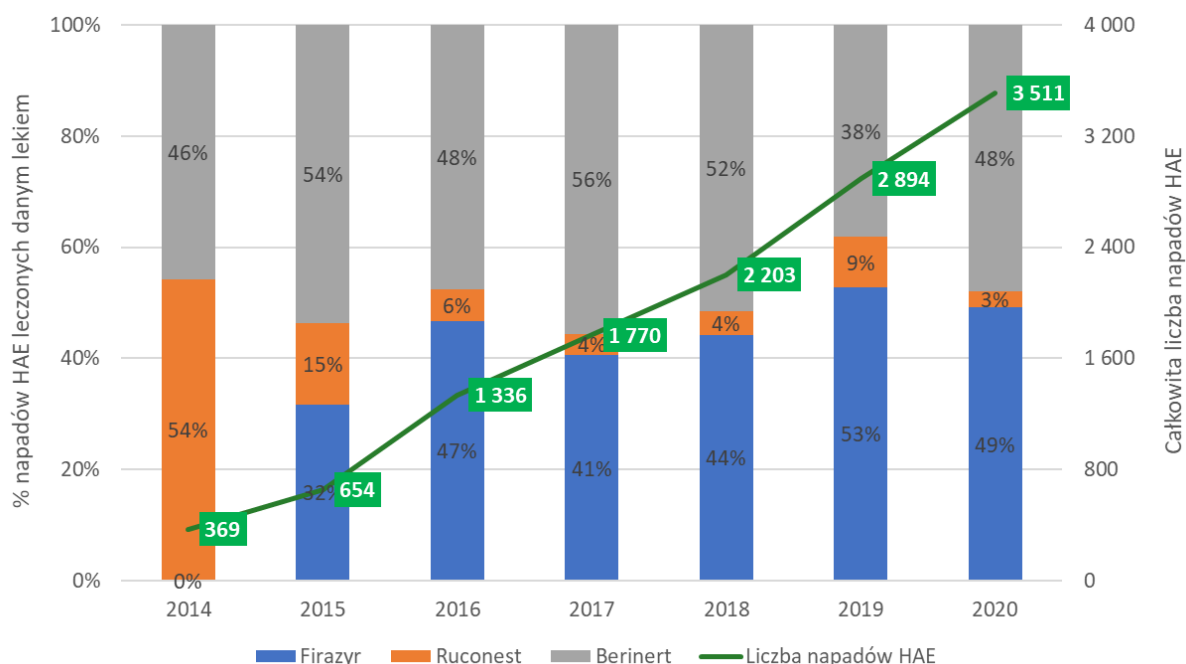
Powyższy wybór zgodny jest z komparatorami uwzględnionymi w analizach dotyczących innych leków stosowanych w analizowanym wskazaniu, tj.: leku Firazyr® (komparatory: Ruconest®, Berinert®) [84], leku Berinert® (komparatory: Ruconest®; brak refundacji Firazyr® w Polsce w okresie przeprowadzenia analizy) [86] i leku Ruconest® (komparatory: Berinert®, Firazyr®) [87].

Porównywane scenariusze opierały się na następujących założeniach:

- **scenariusz istniejący** stanowił przedłużenie obecnego stanu praktyki klinicznej (obserwowany od 1 września 2020 roku) na horyzont czasowy do końca 2023 roku: stosowanie produktów leczniczych Berinert® oraz Firazyr® finansowanych ze środków publicznych w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych; w ramach scenariusza istniejącego założono brak stosowania produktu Firazyr® w Polsce; scenariusz istniejący uwzględnia ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego), z wyszczególnieniem składowej wydatków, stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Ruconest®;
- **nowy scenariusz** przedstawiał najbardziej prawdopodobne następstwa finansowe objęcia refundacją produktu leczniczego Ruconest® w ramach nowej, osobnej grupy limitowej listy A1 Wykazu leków refundowanych w rozważanym wskazaniu; scenariusz nowy uwzględnia ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o objęciu refundacją Ruconest®.

Dostępne informacje na temat zużycia porównywanych leków obejmują okres do końca 2020 roku. Jak wspomniano wcześniej, w tym okresie wszystkie analizowane leki były objęte refundacją. Kształt rynku sprzedaży tych leków przedstawiono poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczyń ruchomych u chorych na dziedziczny obrzęk naczyń ruchomy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.



Rysunek 2. Dostępne informacje na temat struktury analizowanego rynku sprzedaży. 2020 – niepełny rok refundacji Ruconest®.

Powyższe informacje oznaczają, że ekstrapolacja scenariusza istniejącego (zakładającego brak refundacji konestatu alfa) wymaga symulacji udziałów w rynku z uwzględnieniem przejścia przez Berinert® i Firazyr® części rynku sprzedaży przypadającego na wykorzystanie konestatu alfa.

Natomiast w nowym scenariuszu ekstrapolowano dotychczasowy udział w rynku konestatu alfa na lata horyzontu czasowego analizy. Szczegóły w rozdziale 2.5.2.

Z uwagi na charakter populacji docelowej oraz zagrożenie życia związane z napadem HAE analiza zakładała, że żaden z napadów HAE nie może pozostać bez leczenia (sumaryczna liczba napadów HAE leczonych w ramach porównywanych scenariuszy na takim samym poziomie).

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący (<i>status quo</i>)	Nowy scenariusz
Dostępne opcje	Berinert®, Firazyr®	Ruconest®, Berinert®, Firazyr®
Inne różnice	Brak	

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- liczebność populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.);

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z § 6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, *status quo*);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z § 6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”);
- oszacowanie różnicy między ww. prognozami, zgodnie z § 6 ust. 6 rozporządzenia [3];
- zgodnie z § 6 ust. 7 rozporządzenia [3], przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (warianty opisane jako „minimalny” i „maksymalny”).

W ramach niniejszej analizy podjęto również próbę oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z § 6 ust. 3 rozporządzenia [3].

2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego produktu obejmuje leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1 [89].

Wnioskowane wskazanie pokrywa się z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Ruconest®.

W opracowaniu uwzględniono wyniki modelu Analizy ekonomicznej [115]. Tym samym pośrednio uwzględniono charakterystyki populacji docelowej wykorzystane w modelowaniu. Przeprowadzone na etapie Analizy ekonomicznej [115] modelowanie opierało się na grupach wieku pacjenta (odsetek

pacjentów pediatrycznych) i masy ciała, które uwzględniono w celu kalkulacji specyficznego dla analizowanej populacji wysokości zużycia zasobów medycznych, w tym wnioskowanej technologii.

W opracowaniu uwzględniono wyniki badań klinicznych i badań obserwacyjnych (w tym międzynarodowych rejestrów) zidentyfikowanych w ramach Analizy klinicznej [41]. Tym samym należy uznać, że pośrednio uwzględniono wyniki zdrowotne i koszty wśród pacjentów o charakterystykach zbliżonych do charakterystyk pacjentów włączonych do tych źródeł.

Mając na uwadze charakter analizowanego schorzenia (choroba rzadka dotycząca kilkuset osób w Polsce) z wysokim prawdopodobieństwem uwzględnione dane odzwierciedlają charakterystyki pacjentów z Polski.

Na podstawie danych z [84] możliwe było określenie odsetka pacjentów pediatrycznych wśród wszystkich pacjentów z objawami HAE (21,3% w 2011, 22,4% w 2012 oraz 14,6% w 2014 roku).

W ramach analizy podstawowej uwzględniono najnowsze dane, tj. z 2014 roku [115].

Przy ocenie masy ciała pacjentów dorosłych w analizie podstawowej wykorzystano dane dotyczące pacjentów dorosłych z badań klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii – badania Li 2015 [66]; przy ocenie masy ciała pacjentów pediatrycznych – dane z badania Reshef 2019 [88].

Opcjonalne źródła informacji (por. informacje z [115]) testowano w analizie wrażliwości.

Uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów wymagających leczenia HAE każdego roku horyzontu czasowego analizy.

Mając na uwadze fakty, iż brakuje pełnych danych odnośnie liczby pacjentów z HAE w Polsce (np. do rejestru nie wpływają dane z całej Polski), częstotliwość napadów HAE jest bardzo zmienna wśród pacjentów z analizowanej populacji [40], [84], [87] oraz pacjent z analizowanej populacji może stosować różne leki w leczeniu kolejnych napadów, oceny liczebności populacji dokonano na poziomie liczby napadów HAE leczonych w danym roku w Polsce.

Analogiczne podejście do oceny liczebności populacji zastosowano w ramach uprzednich analiz dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego i przedkładanych Agencji [84], [87].

Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy.

2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI

Przeprowadzono wielokierunkową ocenę liczebności populacji docelowej uwzględniając dostępne informacje na temat liczebności populacji w Polsce oraz dane sprzedażowe leków Ruconest[®], Berinert[®] i Firazyr[®] w całej Polsce, pozwalające określić liczbę napadów HAE wśród pacjentów z analizowanej populacji.

W pierwszej kolejności oceniono chorobowość stanu klinicznego wskazanego we Wniosku (liczbę napadów HAE wymagających stosowania analizowanych leków zarówno wśród pacjentów, u których zaistniał stan kliniczny wskazany we wniosku w danym roku, jak i wśród pacjentów, u których ten stan występował również w latach poprzednich). Na podstawie danych NFZ za lata 2014 – 2020 [48], [55]-[59], [110] określono oczekiwaną liczbę napadów HAE leczonych z wykorzystaniem analizowanych leków w horyzoncie czasowym analizy (dane dotyczą również Ruconest[®], który był refundowany w Polsce do 1 września 2020 roku). Następnie, opierając się na dotychczasowych udziałach w rynku leków Berinert[®] i Firazyr[®], określono strukturę wykorzystania tych leków w ramach scenariusza istniejącego. Odsetek wykorzystania Ruconest[®] w nowym scenariuszu określono przy uwzględnieniu ekstrapolowanego na lata analizy udziału tego leku w rynku w latach 2014 – 2019 (z odrzuceniem 2020 roku, w którym Ruconest był refundowany tylko do września) oraz założeniu niewielkiego wzrostu wykorzystania konestatu alfa, wynikającego z faktu udostępnienia pacjentom prezentacji produktu leczniczego Ruconest[®] zawierającej zestaw do samodzielnego podawania (do 1 września 2020 roku refundacją objęta była prezentacja Ruconest[®] nie zawierająca zestawu do samodzielnego podawania). Uwzględnione informacje dotyczące liczebności populacji docelowej testowano w ramach wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) z uwzględnieniem szerokich zakresów niepewności.

Na podstawie ww. danych określono wydatki z budżetu płatnika publicznego i wydatki z portfeli świadczeniobiorców przy uwzględnieniu danych wejściowych, założeń i wyników modelu Analizy ekonomicznej [115].

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczyń nerwicyklowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczyń nerwicyklowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.



2.5.2.1. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, O KTÓREJ MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 1 i UST. 1 PKT. 2 ROZPORZĄDZENIA [3]

Analizowany problem decyzyjny dotyczy choroby rzadkiej, dla której nie są dostępne żadne w pełni wiarygodne dane pozwalające określić liczebność populacji. W ramach niniejszego opracowania wykorzystano wszystkie dostępne warianty oceny liczebności chorych, z preferencyjnym wykorzystaniem danych dotyczących Polski, niemniej jednak w Polsce nie przeprowadzono badań epidemiologicznych i dlatego częstość występowania dziedzicznego obrzęku naczyń nerwicyklowego nie jest znana.

Ustalono, że w Polsce może żyć od 500 do 700 pacjentów z HAE [84], [87]; dane z Polskiego Rejestru HAE świadczą, że obecnie około 400 pacjentów z HAE objętych jest opieką medyczną w Polsce [83], z czego około 6% może być bezobjawowych (niepoznających napadów wymagających stosowania analizowanych leków) [84].

Dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów z HAE w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Liczba pacjentów z HAE w Polsce.

Rok, źródło	Polski rejestr pacjentów z HAE [83], [84]				Dane NFZ [85]
	Wszyscy	Z napadami (objawowi)	Dorośli	Bezobjawowi	Liczba wg ICD-10, wiek 12+ lat
2008 [84]	-	189	-	-	-
2011 [84]	-	216	170	-	-
2012 [84]	232	219	170	13	-
2014 [84]	-	302	258	-	-
2016 [84]	341	-	-	-	-
2018 [85]	-	-	-	-	295
2019 [85]	-	-	-	-	274
2020 [83]	około 400	-	-	-	-

W 2008 r. w Polskim Rejestrze Pacjentów z Wrodzonym Obrzękiem Naczyń Nerwicyklowym, prowadzonym w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego przy ul. Śniadeckich 10 w Krakowie, zarejestrowanych było 189 pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczyń nerwicyklowym. W rzeczonym Rejestrze w 2011 r. zarejestrowanych było 216 objawowych chorych z dziedzicznym obrzękiem naczyń nerwicyklowym (typ I: 204 pacjentów; typ II: 12 pacjentów), z czego 170 pacjentów stanowili dorośli (78,7% populacji chorych na dziedziczny obrzęk naczyń nerwicyklowy). Według

danych z maja 2012 r. w Polskim Rejestrze Pacjentów z Wrodzonym Obrzękiem Naczynioruchowym zarejestrowanych było 232 chorych w wieku 4-85 lat, w tym 219 objawowych i 13 bezobjawowych. Dzieci i młodzież do 18 r.ż. z HAE stanowiła grupa ok. 50 chorych. W 2014 roku zarejestrowanych było 302 chorych, w tym 44 osoby do 18. roku życia. Liczba dorosłych pacjentów z HAE w Polsce w 2014 r. wyniosła 258 [84]. Ostatnie dane z Rejestru wskazują na 341 pacjentów w 2016 roku; ekspert szacuje, że obecnie w Polsce zdiagnozowanych jest około 400 chorych [83].

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

W obliczeniach przeprowadzonych w ramach analizy wpływu na budżet wykorzystano dane refundacyjne (dane NFZ za lata 2014 – 2020 [48], [55]-[59], [110]) dotyczące liczby zrefundowanych opakowań produktów aktualnie stosowanych w terapii osób z analizowanej populacji, tj. Ruconest® (prezentacja bez zestawu do samodzielnego podania), Firazyr® oraz Berinert®.

Uwzględnienie w obliczeniach danych sprzedażowych NFZ (liczba zrefundowanych opakowań) preparatów stosowanych obecnie w analizowanym wskazaniu umożliwi jak najdokładniejsze odzwierciedlenie rzeczywistych oraz przyszłych wydatków płatnika publicznego na finansowanie uwzględnionych w opracowaniu leków.

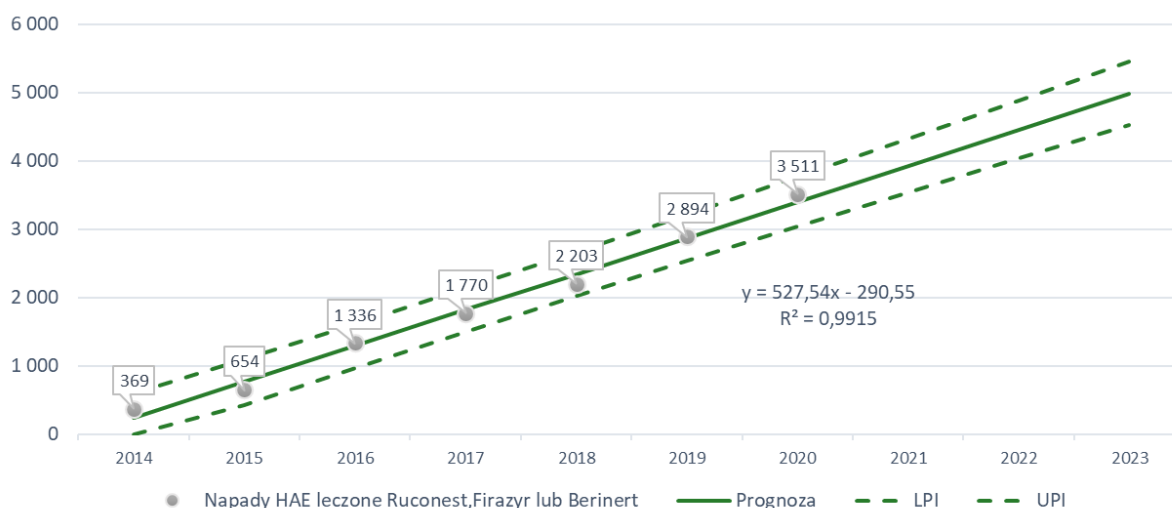
Na podstawie liczby zrefundowanych opakowań w latach 2014 – 2020 obliczono liczbę ostrych napadów leczonych z wykorzystaniem analizowanych leków, uwzględniając średnie zużycie zasobów w trakcie jednego ostrego napadu, obliczone w ramach analizy ekonomicznej [115], które wyniosło:

- 1,36 ampułkostrzykawkę leku Firazyr®,
- 2 092,83 jednostek produktu Berinert® (z czego 27,9% jednostek pochodzi z Berinert® 500, a 72,1% – Berinert® 1 500) oraz
- 2,04 opakowań produktu Ruconest®.

Do oceny stopnia wykorzystania każdego z leków wykorzystano ekstrapolację prostoliniową danych z lat 2014 – 2020 [48], [55]-[59], [110] na lata analizy (2022 – 2023). Ekstrapolowano następujące zmienne:

- całkowitą liczbę napadów HAE leczonych w Polsce (wykorzystano dane z lat 2014 - 2020);
- odsetek napadów HAE leczonych lekiem Firazyr® (wykorzystano dane z lat 2016 – 2020, z pominięciem 1., niepełnego roku refundacji tego leku);

- odsetek napadów HAE leczonych lekiem Ruconest® (wykorzystano dane z lat 2016 – 2019, z pominięciem ostatniego niepełnego roku refundacji, po wprowadzeniu wszystkich leków na rynek i ustaleniu zadowalającej stabilności udziałów).



Rysunek 3. Ekstrapolacja całkowitej liczby ostrych napadów HAE leczonych w Polsce.

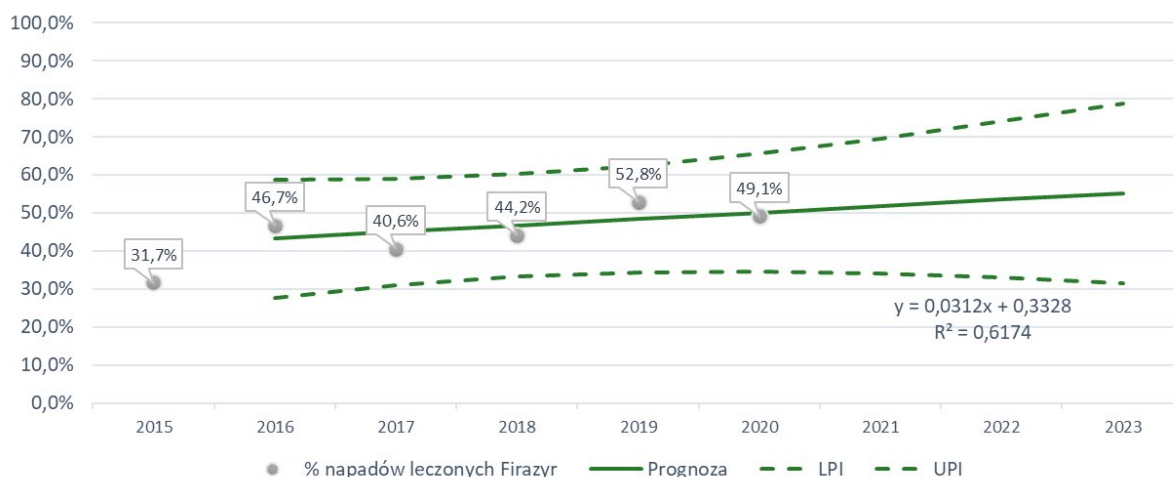
W wariantcie prawdopodobnym wykorzystano średnie wyniki prognozy; w wariantach skrajnych – dolną i górną granicę 95% przedziału predykcji. Szczegóły obliczeń w arkuszu „BIA calculations” modelu.

Na podstawie ww. danych określono, że oczekiwana liczba napadów HAE wymagająca leczenia z wykorzystaniem analizowanych leków wynosi:

- 4 457 w 1. roku (od 4 033 do 4 882) oraz
- 4 985 w 2. roku (od 4 521 do 5 449).

Jest to liczebność populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt 1 lit. a i b rozporządzenia [3].

Odsetek wykorzystania leków Firazyry® zaprezentowano poniżej.



Rysunek 4. Ekstrapolacja odsetka ostrych napadów HAE leczonych lekiem Firazyr®.

W opracowaniu uwzględniono nieznaczny wzrost wykorzystania leku Firazyr® określony na podstawie powyższej ekstrapolacji. Niemniej jednak dostępne dane wskazują, że od 2016 roku zmiana udziału tego leku nie jest istotna – ANOVA[‡] wykazała brak przewagi regresji liniowej uwzględniającej rok jako zmienną objaśniającą względem regresji, z uwzględnieniem funkcji stałej na poziomie średniej liczby napadów HAE leczonych Firazyr® w latach 2016 – 2019 ($p = 0,454$). Ponieważ stosowanie Firazyr® jest trochę tańsze od stosowania wnioskowanej technologii [115], przedstawione założenie odzwierciedla konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego. W wariacie prawdopodobnym wykorzystano średnie wyniki prognozy; w wariantach skrajnych – dolną i górną granicę 95% przedziału predykcji. Szczegóły obliczeń w arkuszu „BIA calculations” modelu.

Ustalono, że udział ostrych napadów HAE leczonych Firazyr® wyniesie:

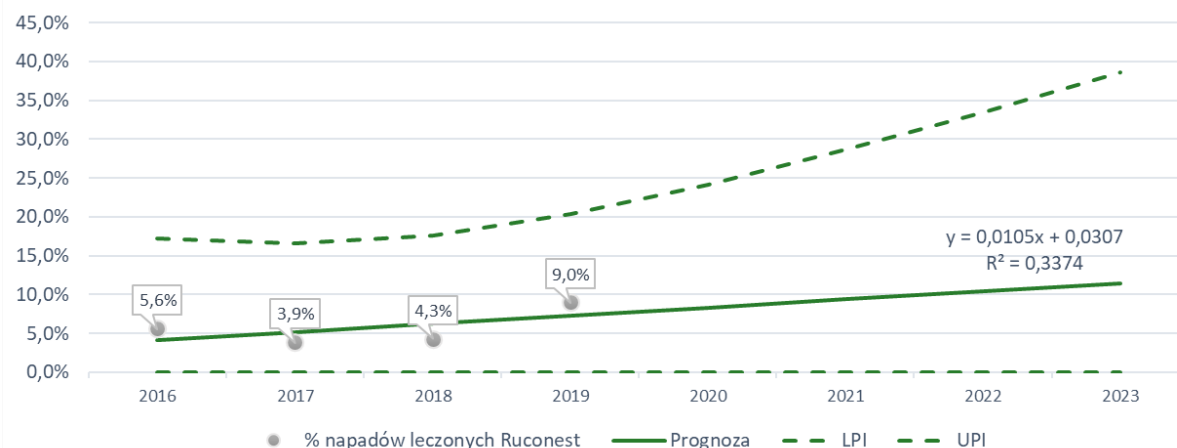
- 53,5% w 1. roku (od 32,9% do 74,0%);
- 55,2% w 2. roku (od 31,6% do 78,8%).

Jak opisano wcześniej w celu kalkulacji struktury rynku sprzedaży leków w ramach scenariusza istniejącego wykorzystano wyjściową strukturę analizowanego rynku odzwierciedlającą dostępne dane (z refundowanym lekiem Ruconest®). Wskazane powyżej odsetki wykorzystania Firazyr® w rynku sprzedaży Firazyr®, Berinert® i Ruconest® (fiolka bez zestawu do samodzielnej administracji).

Udział Ruconest® (fiolka) określono w ramach analogicznej procedury jak w przypadku Firazyr®.

[‡] Kod R: `dane <- data.frame("Year" = 2016:2020, "firazyr" = c(0.467498915664904, 0.405535244456054, 0.441681818805015, 0.528316805309993, 0.49122466574428)); model.poly0 <- lm(firazyr ~ 1, data= dane); model.poly1 <- lm(firazyr ~ Year, data= dane); anova(model.poly0, model.poly1)`

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczyń naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.



Rysunek 5. Ekstrapolacja odsetka ostrych napadów HAE leczonych lekiem Ruconest®.

Również w przypadku Ruconest® zaobserwowano brak istotnej zmiany udziału tego leku w latach 2016 – 2019 (ANOVA[§], p = 0,419). Niemniej jednak, realizując konserwatywne podejście uwzględniono nieistotny trend wzrostowy wykorzystania leku Ruconest®. W wariancie prawdopodobnym wykorzystano średnie wyniki prognozy; w wariantach skrajnych – dolną i górną granicę 95% przedziału predykcji. Szczegóły obliczeń w arkuszu „BIA calculations” modelu. Dolna granica przedziału ufności sugerowała odsetki ujemne. Tym samym w ramach analizy wariant minimalny oparto na najniższych udziałach Ruconest® w rynku w latach 2016-2019.

Ustalono, że udział ostrych napadów HAE leczonych Ruconest® wyniósł:

- 10,4% w 1. roku (od 4,3% do 33,5%);
- 11,5% w 2. roku (od 9,0% do 38,6%).

Dysponując ww. danymi określono liczbę napadów HAE leczonych z wykorzystaniem analizowanych leków, jeżeli wszystkie byłyby dostępne pacjentom z analizowanej populacji. Niemniej jednak, od 1 września 2020 roku konestat alfa nie jest refundowany.

W ramach scenariusza istniejącego założono przejęcie oczekiwanego rynku sprzedaży Ruconest® przez Firazyr® i Berinert®. Oczekuje się, że Berinert® ze względu na podobny mechanizm działania będzie przejmował większą część rynku sprzedaży Ruconest® niż Firazyr®, niemniej jednak brakuje wiarygodnych informacji pozwalających uchwycić ten aspekt. Tym samym w symulacji scenariusza istniejącego założono przejęcie rynku sprzedaży Ruconest® przez Firazyr® i Berinert® zgodnie z ich

[§] Kod R: dane <- data.frame("Year" = 2016:2019, "ruconest" = c(0.0563899797297469, 0.0387104143136488, 0.0426530386036024, 0.0901169225711965)); model.poly0 <- lm(ruconest ~ 1,data= dane); model.poly1 <- lm(ruconest ~ Year,data= dane); anova(model.poly0,model.poly1)

dotychczasowym udziałem w rynku według najnowszych danych z 2020 roku (50,6% Firazyr[®], 49,4% Berinert[®]).

Mając na uwadze, iż wnioskowana technologia zawiera zestaw do samodzielnego podawania (w przeciwieństwie do prezentacji Ruconest[®] refundowanej do września 2020 roku) w opracowaniu uwzględniono niewielki wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii wynikający z możliwości samodzielnego stosowania leku.

Brakuje dokładnych informacji pozwalających przewidzieć ten wpływ. Niemniej jednak uznano, że w przypadku dostępności leku zaprojektowanego do samodzielnego podawania (Firazyr[®] podawany podskórnie), wpływ ten nie będzie istotny w wykorzystaniu wnioskowanej technologii, która podawana jest dożylnie. Założono, że udział wnioskowanej technologii wzrośnie o 5% (od 0% do 10%).

Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczebność populacji docelowej uwzględniona w analizie podstawowej.

	Liczba napadów HAE	Nowy scenariusz			Scenariusz istniejący	
		Firazyr	Berinert	Ruconest	Firazyr	Berinert
Wariant prawdopodobny						
Rok 1	4 457	2 384	1 596	476	2 625	1 832
Rok 2	4 985	2 751	1 633	601	3 055	1 930
Wariant minimalny						
Rok 1	4 033	1 329	2 532	172	1 372	2 661
Rok 2	4 521	1 428	2 686	407	1 529	2 991
Wariant maksymalny						
Rok 1	4 882	3 165	0	1 717	4 453	429
Rok 2	5 449	3 138	0	2 311	4 871	578

Oczekiwana liczba napadów HAE leczona z wykorzystaniem wnioskowanej technologii w ramach nowego scenariusza (§ 6 ust. 1 pkt 2 rozporządzenia [3]) wyniosła:

- 476 w 1. roku (od 172 do 1 717) oraz
- 601 w 2. roku (od 407 do 2 311).

Ponieważ w Polsce pacjent ma dostęp do leków Berinert[®] i Firazyr[®] za odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu finansowania, w ramach scenariusza istniejącego założono brak wykorzystania leków Ruconest[®], które bez refundacji związane byłyby z zapłatą pacjenta kwoty na poziomie ██████████

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano również warianty zakładające brak dostępności leku Berinert[®] w ramach nowego scenariusza i/lub scenariusza istniejącego. Symulowano scenariusz braku

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esteraazy C1.



dostępności leku Berinert®, ponieważ na rynkach często zgłaszane są niedobory tego leku z uwagi na sposób jego produkcji, wymagającego ludzkiego osocza.

W ramach tego wariantu przejęcie rynku sprzedaży Berinert® przyjęto na podstawie dotychczasowego udziału pozostałych leków w rynku według najnowszych danych z 2019 roku (85,4% Firazyr®, 14,6% Ruconest®).

2.5.2.2. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT LICZEBNOŚCI POPULACJI

Podsumowanie informacji na temat liczebności populacji docelowej, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Podsumowanie liczebności populacji uwzględnionej w ramach analizy podstawowej; wartości zaokrąglone do liczb całkowitych. W nawiasie podano liczebności określone w ramach skrajnych wariantów analizy podstawowej.

Populacja wg Rozporządzenia [3]		Rok 1. (2022)	Rok 2. (2023)
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a i b	Chorzy	Okolo 400 objętych opieką; oczekiwane 500 – 700 chorych w Polsce	
	Napady HAE	4 457 (od 4 033 do 4 882)	4 985 (od 4 521 do 5 449)
art. 6 ust. 1 pkt. lit. c	Napady HAE	0	0
art. 6 ust. 1 pkt 2	Napady HAE	476 (od 172 do 1 717)	601 (od 407 do 2 311)

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne w ujęciu populacyjnym.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie stosowania porównywanych opcji leczenia pacjentów z HAE doznających ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców. Zidentyfikowano koszty bezpośrednie medyczne, różniące porównywane schematy leczenia:

- koszt zakupu porównywanych leków,
- koszt świadczeń ambulatoryjnych oraz szpitalnych towarzyszących wydaniu, przepisaniu i/lub podaniu wyżej wymienionych produktów leczniczych; obecnie świadczenia te finansowane są przez

płatnika publicznego w ramach świadczeń gwarantowanych (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [99]; Katalog grup świadczeń szpitalnych [97]).

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu i takie same założenia na etapie Analizy ekonomicznej [115].

Dane kosztowe zebrano w październiku 2020 roku z aktualizacją przeprowadzoną w sierpniu 2021 roku.

Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

W opracowaniu uwzględniono koszt wnioskowanej technologii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt refundowanych leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 lipca 2021 roku [37].

Zestawienie informacji na temat kwoty refundacji NFZ za analizowane leki zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem [37] oraz informacjami na temat średniego kosztu jednostkowego analizowanych leków w okresie od 2019 do I kwartału 2021 roku na podstawie Uchwał Rady NFZ [48], [110], [111] świadczą, iż wykorzystane dane kosztowe odzwierciedlają koszt ponoszony przez NFZ w praktyce klinicznej. Wyłącznie w przypadku Firazyr® zaobserwowano koszt jednostkowy określony na podstawie Uchwały Rady NFZ [48] istotnie różny od kosztu określonego na podstawie Obwieszczenia (średni koszt w 2019 roku był wyższy o około 33,2% względem kosztu uwzględnionego w analizach; por. część 1. arkusza „Data” modelu). Tym samym uwzględniono wyłącznie koszt opcjonalnych technologii lekowych z zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem [37].

W opracowaniu uwzględniono sugerowaną cenę wnioskowanej technologii (tabela poniżej).

Koszt jednostkowy wnioskowanej technologii (1 fiolka) wyniósł [REDACTED]

Koszt opcjonalnych technologii refundowanych przedstawiono poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.



Zużycie w ramach analizy podstawowej określono na poziomie pełnych fiolek Ruconest® i Berinert® oraz pełnych ampułkostrzykawkę Firazyzr®. Wyniki obliczeń zużycia porównywanych leków przedstawiono poniżej.

Tabela 9. Określone w ramach analizy podstawowej zużycie porównywanych leków (na 1 podanie).

Masa ciała	Firazyzr, 30 mg	Berinert		Ruconest, 2 100 jedn.	Udział grupy*		
		Fiolki 500 jedn.	Fiolki 1 500 jedn.		dzieci	dorośli	łącznie
Do 25 kg	1,00	1,00	0,00	1,00	31,7%	0,6%	5,2%
25 – 42 kg	1,00	2,00	0,00	1,00	32,0%	3,3%	7,5%
42 – 50 kg	1,00	2,00	0,00	2,00	13,3%	4,0%	5,4%
50 – 75 kg	1,00	0,00	1,00	2,00	20,5%	29,3%	28,0%
75 – 84 kg	1,00	1,00	1,00	2,00	1,7%	15,3%	13,3%
84 – 100 kg	1,00	1,00	1,00	2,00	0,8%	25,0%	21,4%
100 – 125 kg	1,00	2,00	1,00	2,00	0,1%	19,1%	16,4%
125 – 150 kg	1,00	0,00	2,00	2,00	0,0%	3,1%	2,7%
150 – 175 kg	1,00	1,00	2,00	2,00	0,0%	0,2%	0,1%
175 – 200 kg	1,00	2,00	2,00	2,00	0,0%	0,0%	0,0%
Powyżej 200 kg	1,00	0,00	3,00	2,00	0,0%	0,0%	0,0%

* na podstawie średniej masy ciała i SD.

Ww. dane zostały uwzględnione jako bezpośrednie dane wejściowe modelu Analizy ekonomicznej [115]. Na podstawie przeprowadzonego modelowania określono średnie zużycie zasobów w trakcie jednego ostrego napadu obliczone w ramach analizy ekonomicznej [115], które wyniosło:

Koszt wydania, przepisania i/lub podania analizowanych leków określono na podstawie informacji prezentowanych w AWA dla Firazyzr® (2015 rok) [84].

W ramach tego źródła koszty świadczeń ambulatoryjnych oraz szpitalnych odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej określono w oparciu o wyniki badania kwestionariuszowego. Zgodnie z opinią eksperta, podawanie produktu Berinert® w analizowanym wskazaniu odbywa się w ramach wizyty ambulatoryjnej, hospitalizacji lub pacjent przyjmuje lek samodzielnie w domu (pojedyncze przypadki). W przypadku przyjmowania leku w domu u pacjenta rozliczana jest jedna wizyta ambulatoryjna w miesiącu w celu otrzymania recepty na lek [84].

Odsetek wykorzystania poszczególnych sposobów wydawania/podawania leku określono również na podstawie informacji prezentowanych w AWA dla Firazyr® (2015 rok) [84]. Wnioskowana technologia zawiera zestaw do samodzielnego podawania, więc w jej przypadku uwzględniono odsetki świadczeń takie jak w przypadku Firazyr® (dostępne w Polsce prezentacje leku Berinert® nie zawierają zestawów do samodzielnego podawania).

Koszt świadczeń medycznych uwzględniony w opracowaniu przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Koszt świadczeń medycznych uwzględnionych przy podawaniu analizowanych leków.

	Wycena w PLN z perspektywy NFZ (wspólnej)	Źródło
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00 PLN	[99]
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00 PLN	[99]
S33 Choroby alergiczne > 17 r.ż.	2 362,00 PLN	[97]
S52 Niedobory odporności inne niż HIV/ AIDS	2 893,00 PLN	[97]

Mając na uwadze, iż konieczność zastosowania leczenia ratunkowego Berinert® wśród chorych nieskutecznie leczonych Firazyr® wymaga konsultacji z lekarzem (pacjent nie ma zapasów wcześniej niestosowanego leku) w opracowaniu założono, że wszyscy pacjenci, u których konieczne jest leczenie ratunkowe wymagają hospitalizacji. Oznacza to, że wśród pacjentów, którzy aktualnie nie są poddawani hospitalizacji (■ zgodnie z informacjami z tabeli powyżej) przyjęto dodatkowy koszt na poziomie ■ Wypadkowy dodatkowy koszt związany z podaniem leku ratunkowego oszacowano więc na poziomie ■

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczyń ruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczyń ruchowy wywołany niedoborem inhibitora esteraazy C1.



W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [115].

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania ocen technologii medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację rocznej liczby ostrych napadów HAE, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym. W uproszczeniu, iloczyn liczby napadów w danym roku oraz zużycia danego zasobu medycznego na 1 napad i jego kosztu jednostkowego pozwala określić całkowite wydatki wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- „najbardziej prawdopodobny” („prawdopodobny”), uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego;
- „minimalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalne wydatki z budżetu;
- „maksymalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalne wydatki z budżetu.

Parametry poszczególnych wariantów zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły dotyczące parametrów oceny wielkości populacji zostały przedstawiono w rozdziale 2.5.).

Tabela 12. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.

	Rok / lek	Wariant „prawdopodobny”	Wariant „minimalny”	Wariant „maksymalny”	Źródło
% opakowań leków Berinert® stosowanych w analizowanym wskazaniu	Rok 1 i 2	80%	80%	80%	Założenie na podstawie [86]
Liczba napadów HAE	Rok 1	4 457	4 033	4 882	

	Rok / lek	Wariant „prawdopodobny”	Wariant „minimalny”	Wariant „maksymalny”	Źródło
	Rok 2	4 985	4 521	5 449	
% Firazyr®	Rok 1	53,5%	32,9%	74,0%	Ekstrapolacja danych NFZ [48], [55]-[59], [110]
	Rok 2	55,2%	31,6%	78,8%	
% Ruconest®	Rok 1	10,4%	4,3%	33,5%	
	Rok 2	11,5%	9,0%	38,6%	
Ruconest® zastępowany przez:	Firazyr	50,6%	25,0%	75,0%	Dane z 2020 r. [110], założenia
	Berinert	49,4%	75,0%	25,0%	
Berinert® zastępowany przez*:	Firazyr	85,4%	0,0%	75,0%	Dane z 2019 r. [48], założenia
	Ruconest	14,6%	100,0%	25,0%	
Względny wzrost wykorzystania Ruconest® ze względu na obecność zestawu do samodzielnego podawania	Rok 2**	5,0%	0,0%	10,0%	Założenie

* wariant analizy wrażliwości

** połowa tej wartości w roku 1.

Wspólne parametry wszystkich wariantów liczebności populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.7.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Tabela 13. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Nr	Opis analizy wrażliwości	
SA 00	Analiza podstawowa (referencja)	
SA 01	Skrajne scenariusze liczebności populacji	minimalny
SA 02		maksymalny
SA 03	Brak Berinert® w nowym scenariuszu	
SA 04	Brak Berinert® w nowym scenariuszu i scenariuszu istniejącym	
SA 05	% opakowań Berinert® wykorzystywanych w analizowanym wskazaniu	20%
SA 06		100%
SA 07	Wszystkie możliwe kategorie odpłatności świadczeniobiorcy	ryczałtowa
SA 08		30% odpłatność
SA 09		50% odpłatność
SA 10	Uwzględnione prezentacje Berinert®	Berinert® 1 500 i Berinert® 5 500
SA 11		Tylko Berinert® 1 500
SA 12		Tylko Berinert® 500
SA 13	Uwzględnione dzielenie fiolek (koszt Berinert® i Firazyr® zgodny ze zużyciem)	
SA 14	Opcjonalne warianty oceny kolejnych podań Firazyr®	F1. RCT (FAST 1); pogorszenie/ nawrót objawów (AE)
SA 15		F2. RCT (FAST 1); Brak klinicznie istotnego złagodzenia objawów w ciągu 4 godzin po podaniu badanego leku
SA 16		F3. RCT (FAST 2); pogorszenie/ nawrót objawów (AE)
SA 17		F4. RCT (FAST 2); Brak klinicznie istotnego złagodzenia objawów w ciągu 4 godzin po podaniu badanego leku

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczyń nerwowych u chorych na dziedziczny obrzęk naczyń nerwowych wywołany niedoborem inhibitora esteraazy C1.



Nr	Opis analizy wrażliwości		
SA 18		F5. RCT (FAST 3); pogorszenie/ nawrót objawów (AE)	
SA 19		F6. RCT (FAST 1-3); pogorszenie/ nawrót objawów	
SA 20		F7. RCT (FAST 1-2); Brak klinicznie istotnego złagodzenia objawów w ciągu 4 godzin po podaniu badanego leku*	
SA 21		F8. Faza przedłużona badania FAST-1	
SA 22		F9. Faza przedłużona badania FAST-3; liczba ataków wymagająca >1 dawek	
SA 23		F10. Rejestr Icatibant Outcome Survey [81]	
SA 24		F11. Rejestr Icatibant Outcome Survey [101]	
SA 25		F12. Dane z 1 ośrodka we Włoszech	
SA 26		Opcjonalne warianty oceny kolejnych podań Berinert®	B1. RCT (IMPACT1)
SA 27			B2. RCT (IMPACT1); brak ustąpienia objawów w ciągu 4 godzin po podaniu
SA 28			B3. Faza przedłużona RCT (IMPACT2) (ograniczenia w ponownym podaniu Berinert®) [75]
SA 29			B4. Dane z 1 ośrodka we Włoszech
SA 30	Opcjonalne warianty oceny kolejnych podań Ruconest®	R1. RCT, faza 3 (1310)	
SA 31		R2. RCT, faza 2 (1205); niepowodzenie terapeutyczne	
SA 32		R3. RCT, faza 2 (1205); brak początku ustąpienia objawów po 2 godz. (badacz)	
SA 33		R4. Faza przedłużona RCT 1205	
SA 34		R5. Faza przedłużona RCT 1310	
SA 35		R6. Faza przedłużona RCT, fazy 2	
SA 36		R7. 2 RCTs (1205 i 1310) + extensions	
SA 37		R8. Dane z 1 ośrodka na Węgrzech	
SA 38		R9. Haki 2017 [67]: rejestr pacjentów	
SA 39			
SA 40	% pacjentów pediatrycznych: opcjonalne dane	2011 [84]	
SA 41		2012 [84]	
SA 42		2014 [84]	
SA 43	Masa ciała dorosłych: opcjonalne dane	RCT (FAST 1) [76], [77]	
SA 44		RCT (FAST 2) [76], [77]	
SA 45			
SA 46		Faza przedłużona RCT 1310 [66]	
SA 47	Brak kosztów wydawania i podawania leków		
SA 48	Udział wykorzystania Berinert – odsetek opakowań 500 i 1500 jedn.	Dane NFZ za 2019 [48]	
SA 49		Dane NFZ za 2020 [110]	
SA 50		Dane NFZ za I kw. 2021 [111]	
SA 51		Wyniki CMA [115]	

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Ruconest® nie jest finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu i tym samym składowa kosztów opieki nad pacjentami w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, uwzględniająca podawanie analizowanego produktu, nie występuje.

Konestat alfa (lek Ruconest® nie zawierający zestawu do samodzielnego podawania) był refundowany do 1 września 2020 roku. Tym samym poniżej przedstawiono dotychczasowe kwoty refundacji NFZ za lek Firazyr®, Berinert® i Ruconest®. Dane te uwzględniają wyższy koszt jednostkowy Firazyr® do końca 2020 roku niż uwzględniono w analizach.

Tabela 14. Sumaryczna kwota refundacji NFZ (w PLN) za leki stosowane w analizowanym wskazaniu [48], [55]-[59], [110], [111].

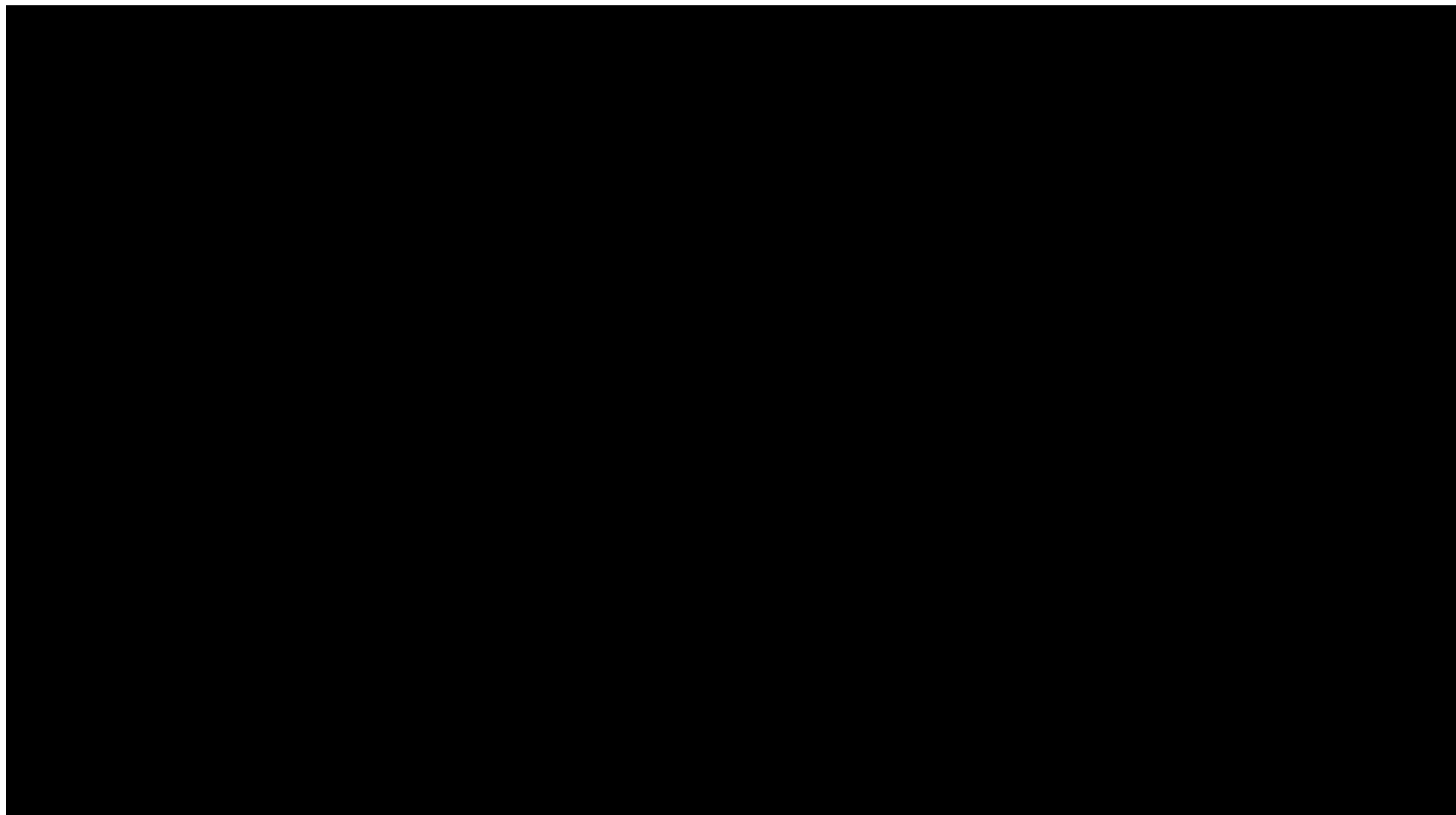
	I kwartał 2021	2020	2019	2018	2017	2016	2015	2014
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

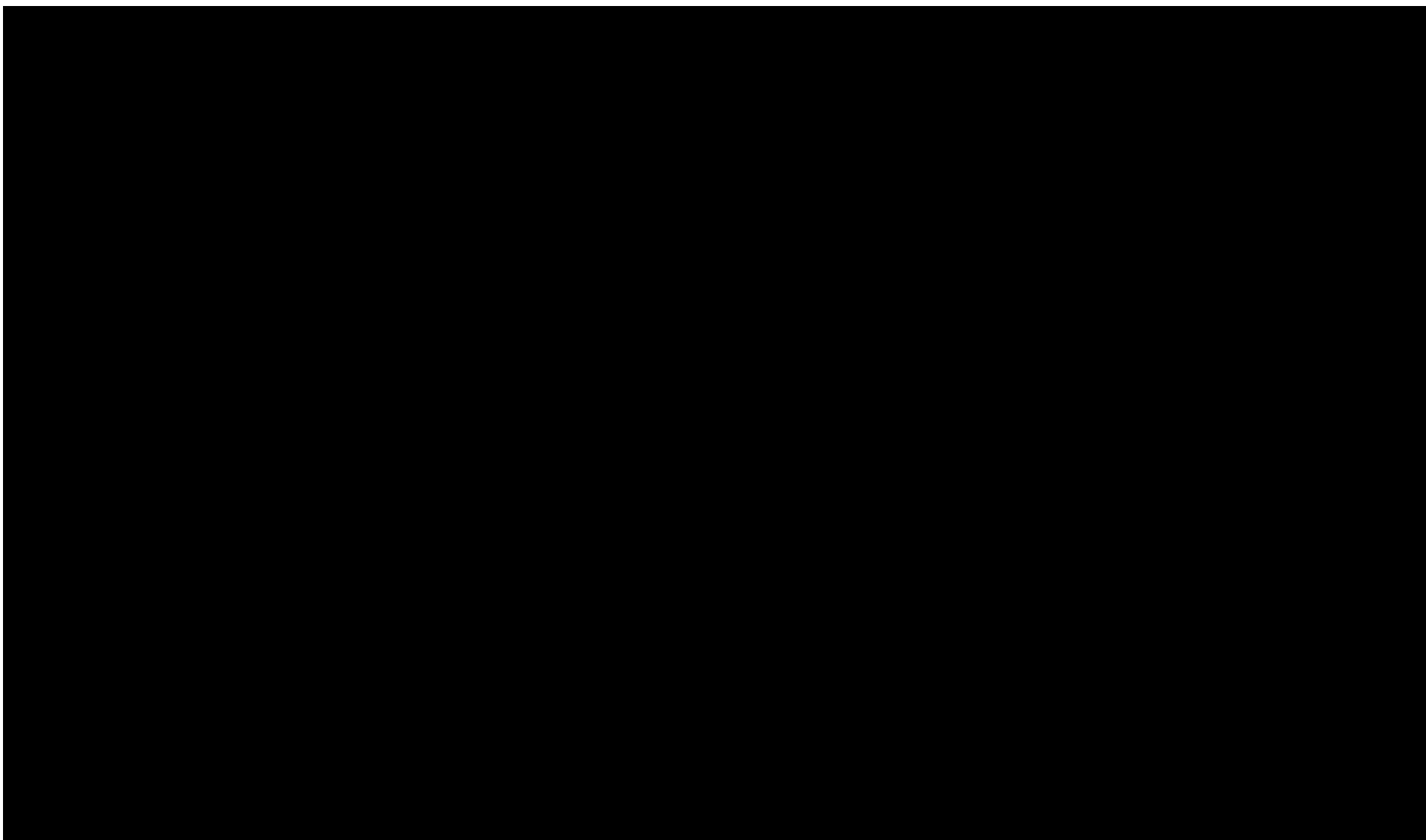
Nie są dostępne żadne inne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Prognozy aktualnych wydatków na lata horyzontu czasowego analizy przedstawiono w kolejnym rozdziale (scenariusz istniejący).

3.2. WARIANT „PRAWDOPODOBNY”, „MINIMALNY” I „MAKSYMALNY”

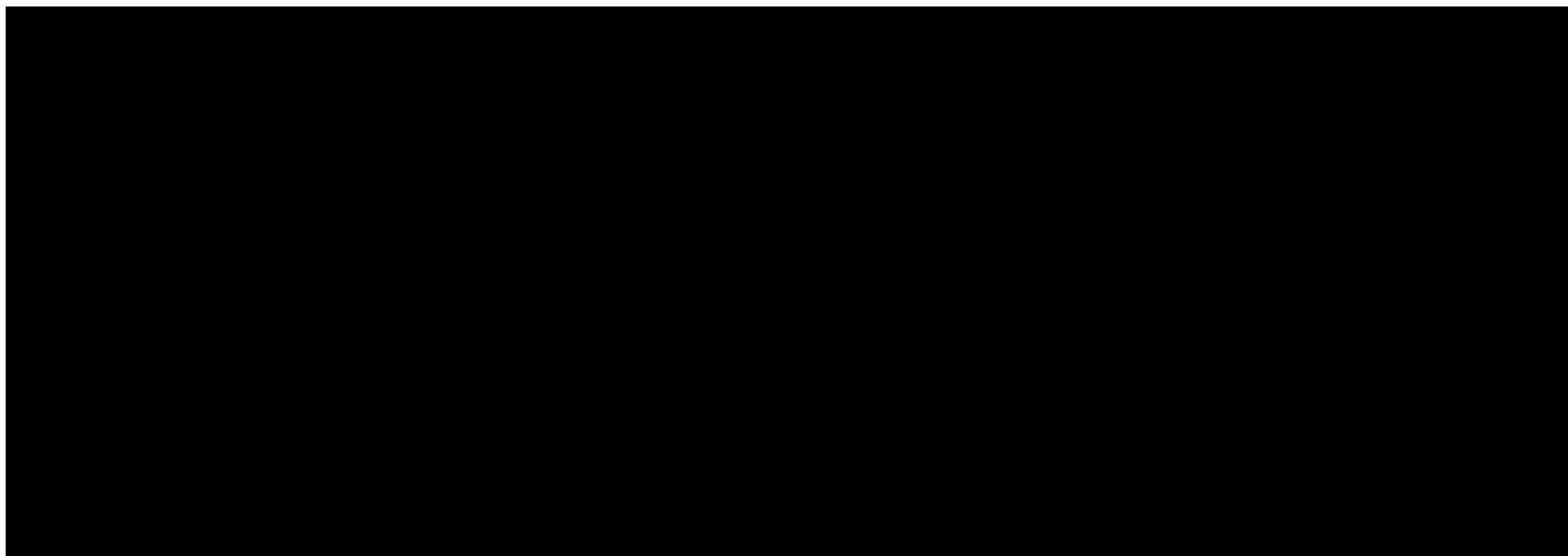
Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.





Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.



Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych [REDACTED]

[REDACTED] Ustalono, że realizacja nowego scenariusza wymagać będzie [REDACTED]
[REDACTED]

W ramach analizy ustalono, że sumaryczny koszt refundacji produktu leczniczego Ruconest® stosowanego w analizowanym wskazaniu (koszt samego leku) wyniesie:

[REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych (różnica w całkowitych wydatkach z budżetu NFZ) na poziomie (**ujemne** wartości oznaczają oszczędności):

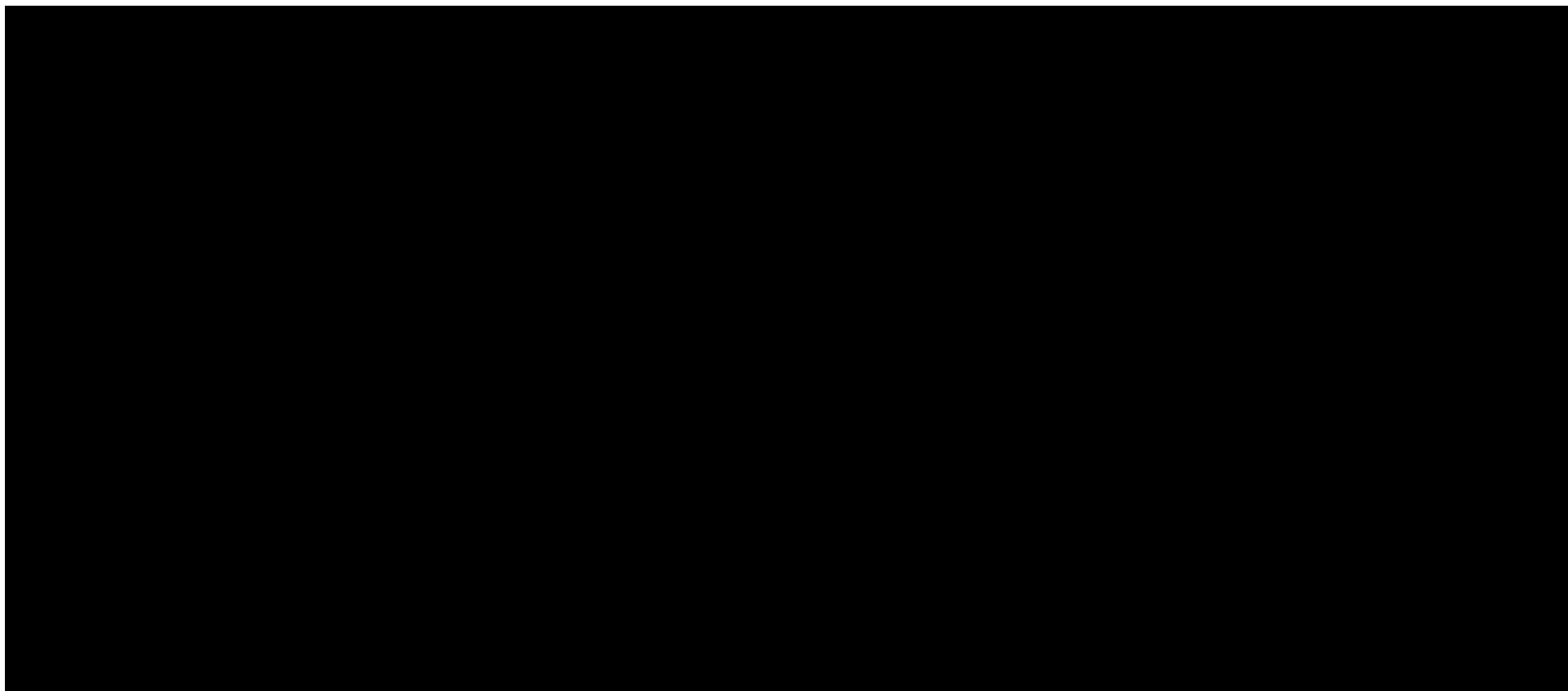
[REDACTED]

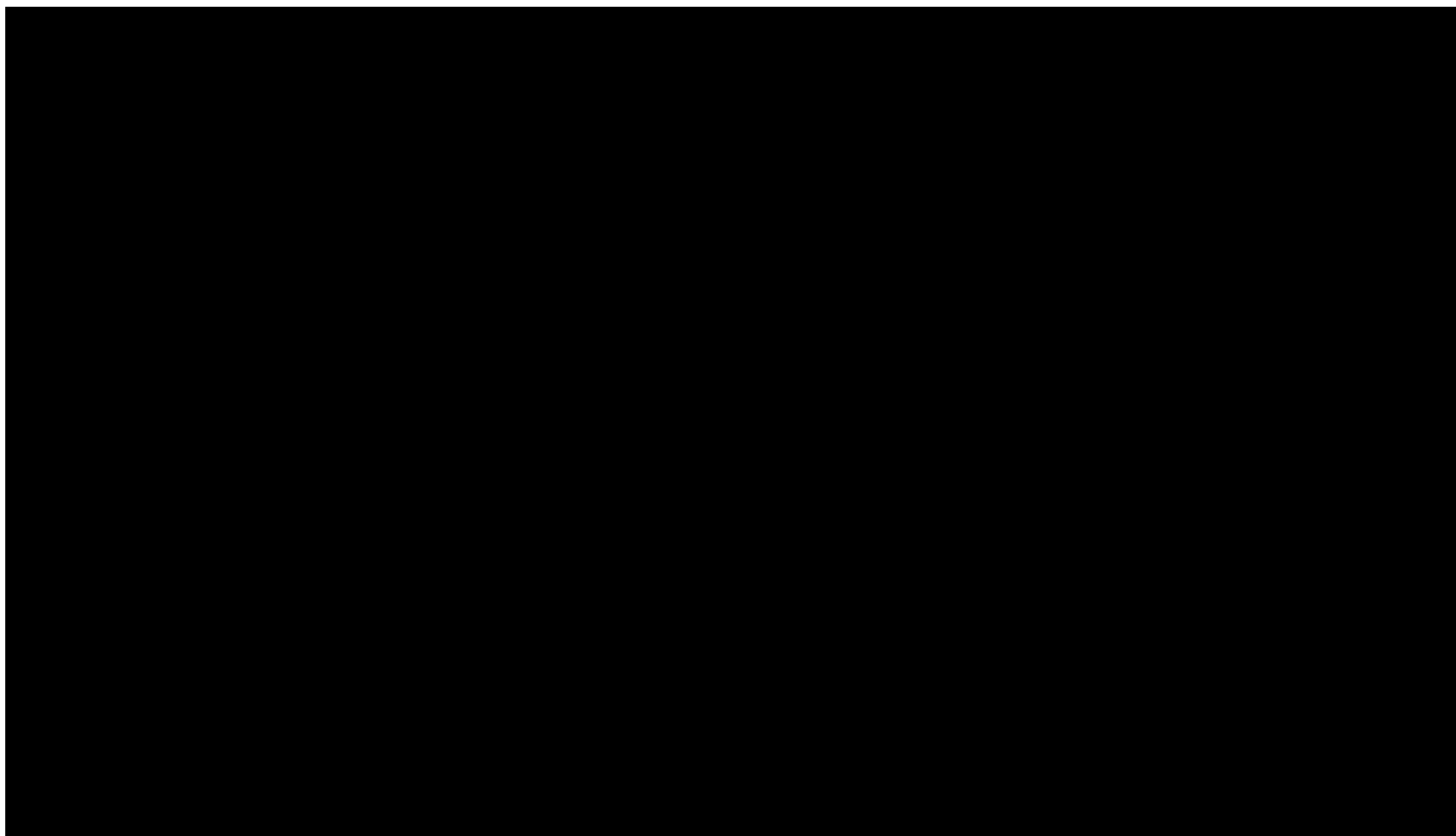
Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczyńioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.



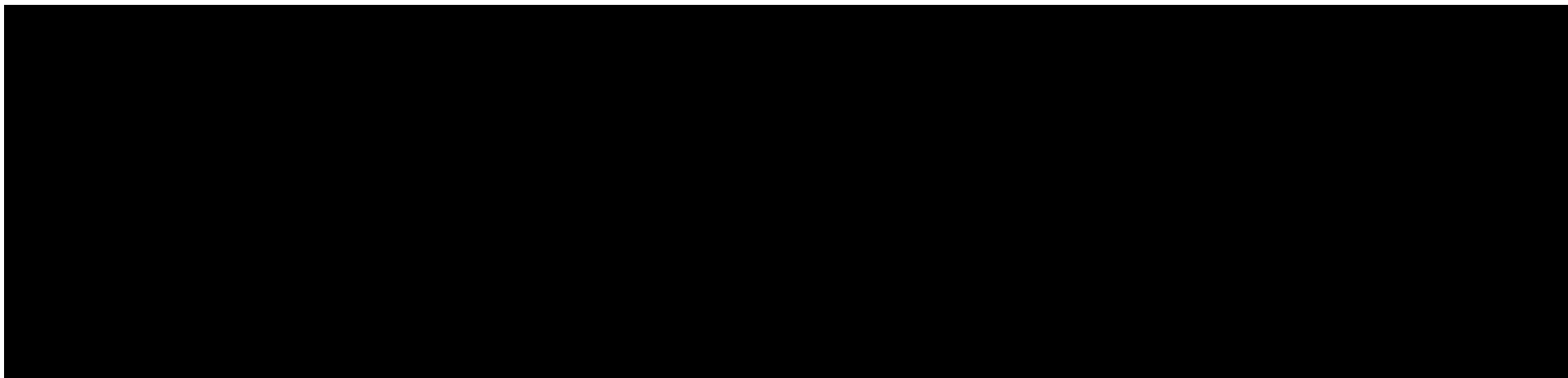
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki znajdują się w arkuszu „SA_BIA” modelu dołączonego do opracowania.



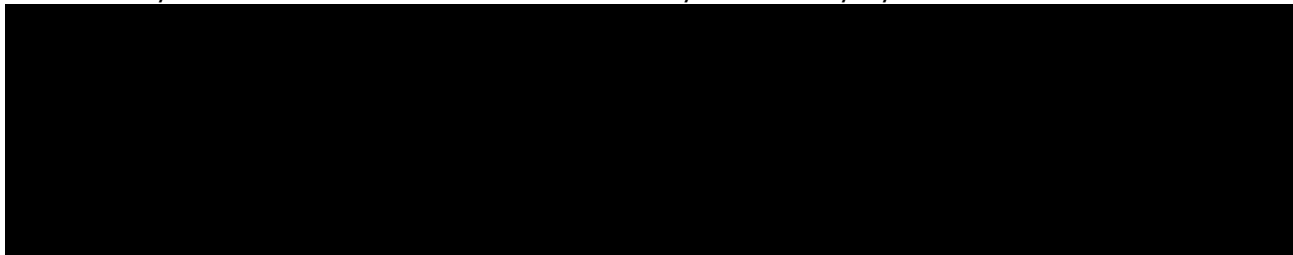


Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.



Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Największy wpływ na wyniki analizy odnotowano w przypadku zmiany: kategorii odpłatności pacjenta za lek Ruconest[®], założeń i źródeł informacji na temat liczebności populacji pacjentów, w tym przede wszystkim założeń dotyczących obecności leku Berinert[®] na rynku sprzedaży w Polsce. Żadna z pozostałych analiz wrażliwości nie spowodowała zmiany wyników analizy o więcej niż [REDACTED] w odniesieniu do wyników analizy podstawowej.

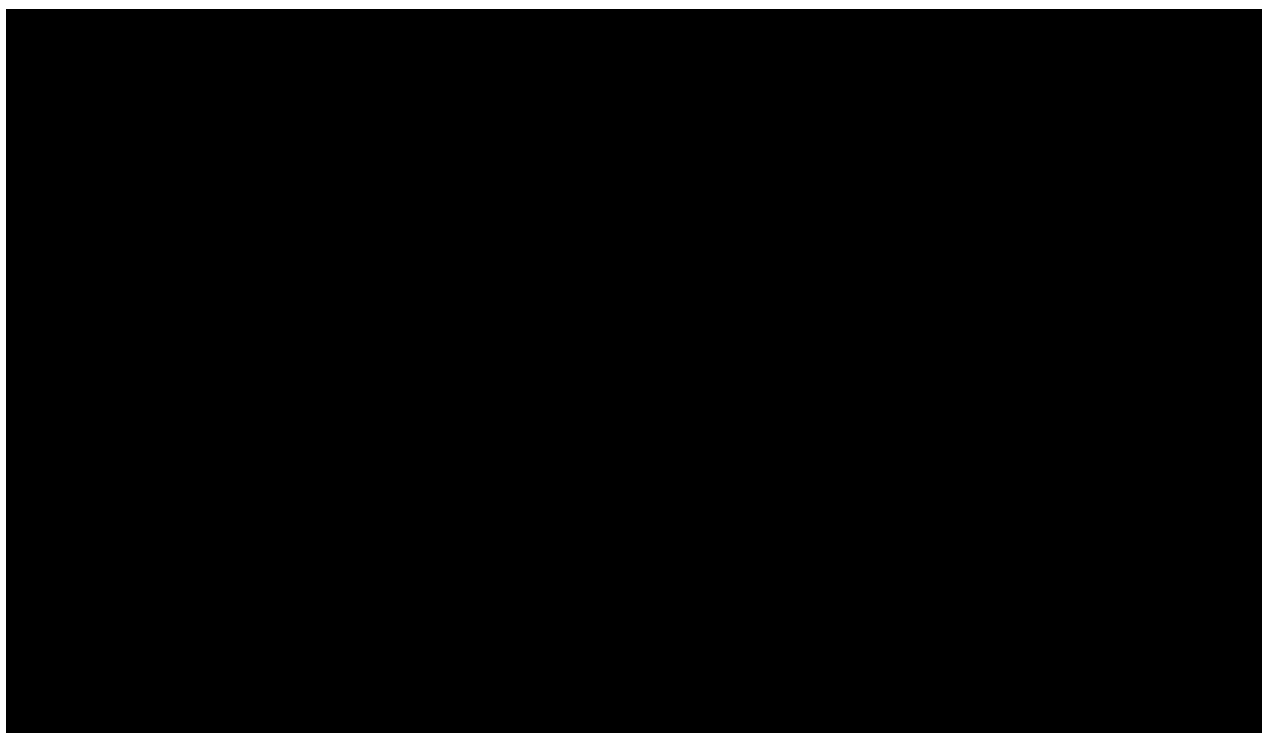
Określony w analizie wrażliwości zakres zmienności wyników analizy wyniósł:



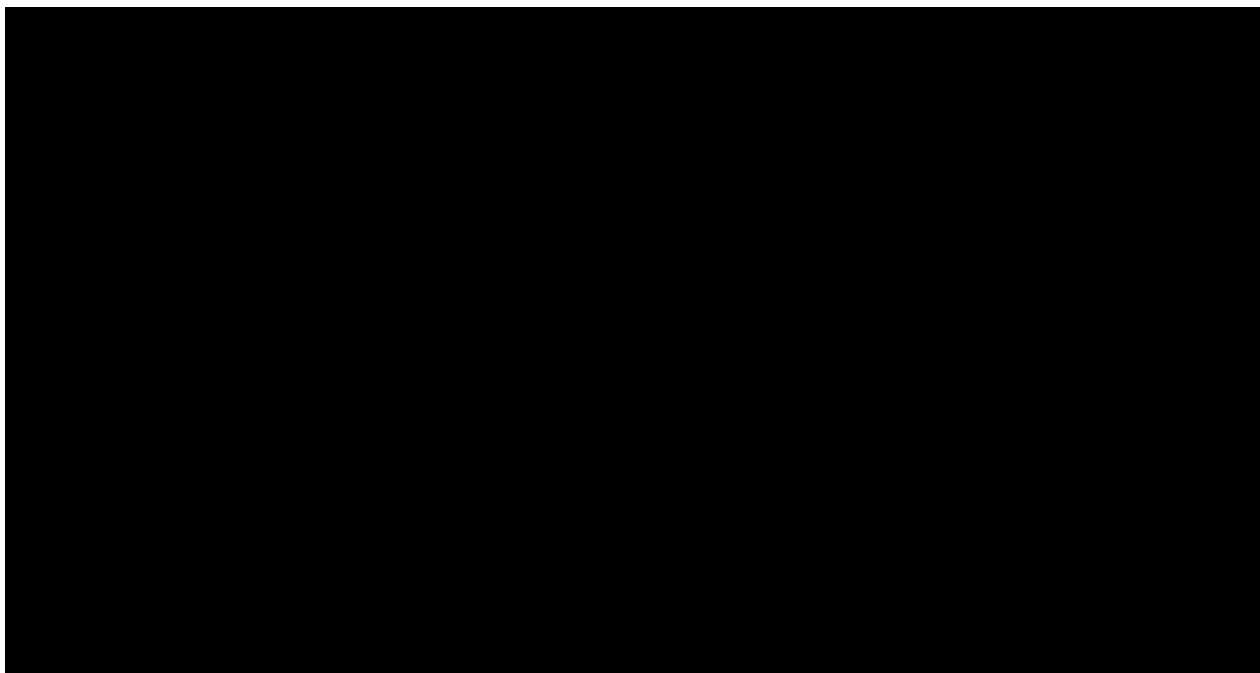
Określona w ramach analizy wrażliwości maksymalna wysokość dodatkowych nakładów finansowych nie przekraczała wyników wariantu maksymalnego analizy podstawowej.

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Poniżej przedstawiono informacje na temat estymowanego zużycia podstawowych zasobów medycznych w horyzoncie czasowym analizy.



Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.



- 5. Analiza wpływu na efekty zdrowotne
 - 6. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych
 - 7. Aspekty etyczne i społeczne
-



5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie [REDACTED]

[REDACTED]

Stosowanie produktu Ruconest® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Stosowanie wnioskowanej technologii nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne). Ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne w Polsce obejmujące opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji, w tym również pacjentów stosujących Ruconest® przed 1 września 2020 roku.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Ruconest® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników ochrony zdrowia, itp.).

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

Do 1 września 2020 roku konestat alfa był refundowany ze środków publicznych w ramach części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Po tym okresie pacjenci zmuszeni byli do korzystania z ludzkiego inhibitora esterazy C1 lub ikatybantu z przyczyn niemedycznych. Refundacja wnioskowanej technologii zapewni stosowanie skutecznej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z HAE – będzie więc odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby medyczne pacjentów z tą rzadką chorobą, którzy do września 2020 roku korzystali z tej opcji leczenia. Co więcej pozwoli na ciągłą dostępność inhibitora esterazy C1 nawet

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esteraazy C1.



w sytuacji ograniczenia dostępności leku Berinert® (na rynkach często zgłaszane są niedobory tego leku z uwagi na sposób jego produkcji, wymagającego ludzkiego osocza).

Wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] perspektywy płatnika publicznego w przypadku zaakceptowania sugerowanego sposobu refundacji.

Dodatkowe efekty kliniczne po udostępnieniu pacjentom wnioskowanej technologii mogą przełożyć się na istotny wzrost poziomu satysfakcji z otrzymanej opieki medycznej zarówno wśród pacjentów z analizowanej populacji, jak i wśród ich opiekunów.

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Finansowanie stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem,
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentom skutecznej opcji terapeutycznej;
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji;
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację;
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących terapię;
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

8. OGRANICZENIA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów (masa ciała pacjentów i udział grup chorych różniących się wiekiem i masą ciała, koszt podawania) określono na podstawie wyników modelowania opisanego

w Analizie ekonomicznej [115]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [115] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów. W ramach analizy wykorzystano dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów wskazanych we wniosku. Niemniej jednak, przy braku wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących populacji z Polski, wykorzystano informacje na temat faktycznego zużycia analizowanych leków. Sam fakt wykorzystania takich danych stanowi niewątpliwie ograniczenie niniejszej analizy, niemniej jednak nie są dostępne bardziej wiarygodne źródła informacji. Wynika to z faktu, iż HAE jest chorobą rzadką, dla której brakuje w znacznej mierze doniesień naukowych z zakresu epidemiologii i długoterminowych obserwacji.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego dotycząca podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest® stosowanego w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji. W przypadku ich braku – informacje uzyskane od ekspertów klinicznych i wykorzystywane w analizach uprzednio przedkładanych AOTMIT [84], [86], [87].

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3., 5. i 12.3. analizy ekonomicznej [115] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

Wnioskowana technologia cechuje się dłuższym okresem trwałości (48 miesięcy) niż opcjonalne technologie refundowane (Berinert®: 30 miesięcy; Firazyr®: 18 miesięcy). Pozwala to na dłuższe okresy przechowywania leku i lepsze zarządzanie zapasami apteki szpitalnej lub zapasów domowych pacjenta. Aspekt ten może przełożyć się na niższe straty leków (i niższe koszty terapii dla NFZ) wynikające z ich niewykorzystania w przypadku braku wystąpienia napadu HAE, szczególnie wśród pacjentów z niską częstotliwością napadów HAE.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esteraazy C1.



Co więcej, będąc lekiem rekombinowanym, Ruconest® ma istotną przewagę nad inhibitorami pochodzenia osoczowego (np. Berinert®) – w przeciwieństwie do leku Berinert® wnioskowana technologia nie cechuje się potencjalnym ryzykiem przeniesienia patogenów obecnych w osoczu.

W opracowaniu ustalono, że [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] w 2021 roku (na podstawie stopnia wykonania budżetu w okresie styczeń - czerwiec 2021 roku). Świadczy to o tym, że refundacja wnioskowanej technologii nie będzie stanowiła istotnego obciążenia budżetu płatnika publicznego.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że koszt refundacji produktu leczniczego Ruconest® (koszt samego leku) wyniesie:

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Różnica w całkowitych wydatkach na realizację porównywanych scenariuszy wyniosła:

[REDAKTOWANE]

Przedstawione wyniki wykazały, że refundacja wnioskowanej technologii nie będzie miała istotnego wpływu na budżet płatnika publicznego i/lub portfele świadczeniobiorców. Spodziewany maksymalny wzrost całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego nie będzie przekraczał [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Refundacja leku Ruconest® nie będzie więc stanowić istotnego obciążenia budżetu płatnika publicznego.

11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji [30], uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż [REDACTED] podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (por. rozdział 3.) w zakresie budżetu przeznaczanego na refundację.

Na tej podstawie przeprowadzono analizę racjonalizacyjną – analizę racjonalizacyjną przedstawiono w osobnym dokumencie.

12. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytuczne oceny technologii medycznych AOTMIT wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: sierpień 2021).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2021 r. poz. 74.).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.

- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. (tekst ujednoczony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednoczony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: sierpień 2021).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2021 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: sierpień 2021).
- [39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://ktomalek.pl/l/lek/szukaj> (ostatnia aktualizacja: sierpień 2021).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, sierpień 2021 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, sierpień 2021 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: sierpień 2021).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] Komunikat DGL z 23-03-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2015 r.; www.nfz.gov.pl.
- [47] Komunikat DGL z 11-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; www.nfz.gov.pl.
- [48] Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl.
- [49] Komunikat DGL z 25-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; www.nfz.gov.pl.
- [50] Muszyńska A, Fal AM. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy – leczenie. *Pol Merk Lek*. 2008; 145: 94-96
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.

- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: sierpień 2021).
- [55] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [56] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl.
- [57] Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. www.nfz.gov.pl.
- [58] Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. www.nfz.gov.pl.
- [59] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [60] Riedl, M. A., J. A. Bernstein, H. Li, A. Reshef, W. Lumry, et al. Recombinant human C1-esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: phase 3, randomized, placebo-controlled trial." *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014. 112(2): 163-169.e161.
- [61] Bernstein, J. A., A. Relan, J. R. Harper and M. Riedl. Sustained response of recombinant human C1 esterase inhibitor for acute treatment of hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017. 118(4): 452-455.
- [64] Andrási N, Veszeli N, Holdonner A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of home treatment with the recombinant human C1-inhibitor in hereditary angioedema resulting from C1-inhibitor deficiency. *Int Immunopharmacol*. 2020;80:106216. doi:10.1016/j.intimp.2020.106216.
- [65] Riedl MA, Levy RJ, Suez D, et al. Efficacy and safety of recombinant C1 inhibitor for the treatment of hereditary angioedema attacks: a North American open-label study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(4):295-299. doi:10.1016/j.anaai.2013.02.007
- [66] Li HH, Moldovan D, Bernstein JA, et al. Recombinant human-C1 inhibitor is effective and safe for repeat hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):417-423. doi:10.1016/j.jaip.2014.12.013
- [67] Hakl R, Valerieva A, Farkas H, Jesenak M, Hrubiskova K, Zanichelli A, Staevska M, Bellizzi L, Relan A, Cicardi M. Results From an Interim Analysis of a Recombinant Human C1 Esterase Inhibitor Treatment Registry in Europe. Poster. ACAAI
- [69] Craig, T. J., R. J. Levy, R. L. Wasserman, A. K. Bewtra, D. Hurewitz, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009. 124(4): 801-808
- [70] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [71] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [72] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [73] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [74] CSL Behring. Berinert US Package Insert. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/berinert>
- [75] Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks--final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy*. 2011;66(12):1604-1611. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02702.x
- [76] Cicardi, M., A. Banerji, F. Bracho, A. Malbran, B. Rosenkranz, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010. 363(6): 532-541

- [77] https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1808/icatibant_firazyr_resubmission_final_february_2012_amended_0603_12_for_website.pdf
- [78] Lumry, W. R., H. H. Li, R. J. Levy, P. C. Potter, H. Farkas, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B(2) receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011. 107(6): 529-537
- [79] Malbran, A., M. Riedl, B. Ritchie, W. B. Smith, W. Yang, et al. Repeat treatment of acute hereditary angioedema attacks with open-label icatibant in the FAST-1 trial. *Clin Exp Immunol* 2014. 177(2): 544-553.
- [80] Lumry WR, Farkas H, Moldovan D, et al. Icatibant for Multiple Hereditary Angioedema Attacks across the Controlled and Open-Label Extension Phases of FAST-3. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;168(1):44-55. doi:10.1159/000441060
- [81] Aberer W, Maurer M, Bouillet L, et al. Breakthrough attacks in patients with hereditary angioedema receiving long-term prophylaxis are responsive to icatibant: findings from the Icatibant Outcome Survey. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017;13:31. Published 2017 Jul 5. doi:10.1186/s13223-017-0203-z
- [82] Riedl MA, Bygum A, Lumry W, et al. Safety and Usage of C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema: Berinert Registry Data. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(5):963-971. doi:10.1016/j.jaip.2016.04.018.
- [83] <https://biznes.newseria.pl/news/w-polsce-kilkaset-osob,p871149275>. Wrzesień 2020.
- [84] AWA nr AOTMiT-OT-4350-3/2015. Firazyr. Marzec 2015.
- [85] AWA nr OT.4331.3.2020. Takhzyro. Maj 2020.
- [86] AWA nr AOTM-OT-4350-29/2013. Berinert. Styczeń 2014.
- [87] AWA nr AOTM-DS-4251-4/2012. Ruconest. Styczeń 2013.
- [88] Reshef A, Grivcheva-Panovska V, Kessel A, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor treatment for hereditary
- [90] Charakterystyka produktu leczniczego Firazyr. <http://leki.urpl.gov.pl/>
- [91] Charakterystyka produktu leczniczego Berinert. <http://leki.urpl.gov.pl/>
- [92] Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(2):185-190. doi:10.2500/aap.2014.35.3738
- [93] Bernstein JA, Tyson C, Relan A, Adams P, Magar R. Modeling Cost-Effectiveness of On-Demand Treatment for Hereditary Angioedema Attacks. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(2):203-210. doi:10.18553/jmcp.2019.19217
- [94] Lumry WR, Craig T, Zuraw B, et al. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1733-1741.e3. doi:10.1016/j.jaip.2017.12.039
- [95] Nordenfelt P, Nilsson M, Lindfors A, Wahlgren CF, Björkander J. Health-related quality of life in relation to disease activity in adults with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(6):447-455. doi:10.2500/aap.2017.38.4087
- [96] Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, et al. Estimation of EuroQol 5-Dimensions health status utility values in hereditary angioedema. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1699-1707. Published 2016 Sep 6. doi:10.2147/PPA.S100383
- [97] Katalog 1a - katalog grup. Załącznik nr 4 do zarządzenia nr 4/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 stycznia 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [98] Kawalec P, Holko P, Paszulewicz A. Cost-utility analysis of Ruconest® (conestat alfa) compared to Berinert® P (human C1 esterase inhibitor) in the treatment of acute, life-threatening angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013;30(3):152-158. doi:10.5114/pdia.2013.35616
- [99] Katalog 5a. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych, grupy W i PPW. Załącznik nr 5 do zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. www.nfz.gov.pl.
- [100] Bork K, Bernstein JA, Machnig T, Craig TJ. Efficacy of Different Medical Therapies for the Treatment of Acute Laryngeal Attacks of Hereditary Angioedema due to C1-esterase Inhibitor Deficiency. *J Emerg Med*. 2016;50(4):567-80.e1. doi:10.1016/j.jemermed.2015.11.008
- [101] Caballero, T., Zanichelli, A., Aberer, W. et al. Effectiveness of icatibant for treatment of hereditary angioedema attacks is not affected by body weight: findings from the Icatibant Outcome Survey, a cohort observational study. *Clin Transl Allergy* 8, 11 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13601-018-0195-x>
- [102] Federici C, Perego F, Borsoi L i wsp. Costs and effects of on-demand treatment of hereditary angioedema in Italy: a prospective cohort study of 167 patients. *BMJ Open*. 2018 Jul 30;8(7):e022291.
- [103] Komunikat DGL z dnia 20-03-2020 w sprawie wielkości kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN (GTIN) lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN (GTIN) od stycznia do grudnia 2019 r. www.nfz.gov.pl.
- [104] Rodino F.J, Westra S. A Cost Efficiency Model for Comparing on-Demand Treatment Costs In Hereditary Angioedema. *Value in Health*. VOLUME 18, ISSUE 3, PA173, MAY 01, 2015. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.03.998>
- [105] Tyson C., Magar R., Adams P., Relan A. et al. Cost-effectiveness model for on-demand treatment of hae attacks. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* 2019 25 3-A SUPPL. (S37 - S38).

- [106] Jolles S., Machnig T., Zbrozek A. et al. Comparison of costs for on-demand treatment of hereditary angioedema symptoms in the United Kingdom. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013 68 SUPPL. 97 (256).
- [107] Panahloo Z, MacHnig T, Zbrozek A. et al. Comparative economics of on-demand treatment options approved in the United Kingdom for hereditary angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013 131 :2 SUPPL. 1 (AB33).
- [108] AWMSG. 2018 <https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/awmsg-secretariat-appraisal-report-asar-conestat-alfa-ruconest-786/>
- [109] SMC. 2018 <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3647/conestat-alfa-ruconest-final-20180808-for-website.pdf>
- [110] Uchwała Nr 5/2021/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. www.nfz.gov.pl.
- [111] Uchwała Nr 13/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 czerwca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [112] NFZ. Statystyki. <https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund>
- [113] Komunikat dotyczący refundacji leków w 2020. Wielkość kwoty refundacji opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2020 r.; <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-i-xii-2020>.
- [114] Lo S.H., Lloyd A., Elkhalfa S., Sisc Z., Van Nooten F. PSY17 Time Trade-Off Utilities for Hereditary Angioedema Health States. *Value in Health* 2021 24 Supplement 1 (S232). <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/intl2021-3338/109675>
- [115] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, sierpień 2021 roku.

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.....	13
Tabela 2. Dane na temat prawdopodobieństwa powtórnego podawania konestatu alfa.	14
Tabela 3. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.	20
Tabela 4. Liczba pacjentów z HAE w Polsce.	24
Tabela 5. Liczebność populacji docelowej uwzględniona w analizie podstawowej.	29
Tabela 6. Podsumowanie liczebności populacji uwzględnionej w ramach analizy podstawowej; wartości zaokrąglone do liczb całkowitych. W nawiasie podano liczebności określone w ramach skrajnych wariantów analizy podstawowej.	30
Tabela 7. Kalkulacja cen i limitu produktu Ruconest®. Wartości zaokrąglone, w PLN. Nowa grupa limitowa.	31
Tabela 8. Koszt opcjonalnych technologii refundowanych.	32
Tabela 9. Określone w ramach analizy podstawowej zużycie porównywanych leków (na 1 podanie).	32
Tabela 10. Koszt świadczeń medycznych uwzględnionych przy podawaniu analizowanych leków.	33
Tabela 11. Sposób i koszt podania uwzględnionych w opracowaniu leków – na podstawie opinii eksperta klinicznego prezentowanej w AWA dla Firazyr® [84].	33
Tabela 12. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.	34
Tabela 13. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	35
Tabela 14. Sumaryczna kwota refundacji NFZ (w PLN) za leki stosowane w analizowanym wskazaniu [48], [55]-[59], [110], [111].	37
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet.	38
Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości.	42
Tabela 17. Analiza zużytych zasobów.....	45
Tabela 18. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT. 59	

14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Odsetek napadów HAE leczonych z wykorzystaniem leku Firazyr®.	17
Rysunek 2. Dostępne informacje na temat struktury analizowanego rynku sprzedaży. 2020 – niepełny rok refundacji Ruconest®.....	20
Rysunek 3. Ekstrapolacja całkowitej liczby ostrych napadów HAE leczonych w Polsce.....	26
Rysunek 4. Ekstrapolacja odsetka ostrych napadów HAE leczonych lekiem Firazyr®.	27
Rysunek 5. Ekstrapolacja odsetka ostrych napadów HAE leczonych lekiem Ruconest®.....	28

15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 18. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	Sierpień 2021; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.1. i 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 lip 2021 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	-	szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust. 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit. a	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit. b? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.2.	-
pkt 1 lit. b	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.2.	-
pkt 1 lit. c	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.2.	-
§ 6. ust. 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust. 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie) 	TAK	w rozdziale 2.5.2.2.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje? 	TAK	Rozdział 3.1.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>nie wyda decyzji o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>wyda decyzję o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicę w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny wariant oszacowania</u>, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicy w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.3. i 3.4.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny wariant oszacowania</u>, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.3. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 8	<ul style="list-style-type: none"> zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5; 	TAK	Rozdziały 2. i 3.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej
pkt 9	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5? 	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu? 	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający <u>powtórzenie</u> wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. oraz komentarz w raporcie stwierdzający obecność takiego dokumentu? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 2.5.	-
§ 6. ust. 2.	Czy przeprowadzone oszacowania przeprowadzono w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 6. ust. 3.	Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
	Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera <u>dotatkowy wariant</u> , w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust. 1.	Czy opisano metody analizy w zakresie: rodzaju parametrów epidemiologicznych określających wielkość populacji (zapadalność vs. rozpowszechnienie), okresu generowania wyników zdrowotnych i kosztów (np. przesunięcie w czasie wynikające z takiego samego prawdopodobieństwa włączenia do obserwacji pacjentów), estymacji wyników BIA z uwzględnieniem wyników analizy ekonomicznej (wyniki w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelowania kohortowego), jeżeli dotyczy?	TAK	Rozdziały 2.5., 2.6. i 2.8.	-
§ 6. ust. 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-2 (wielkość populacji), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	Nie dotyczy	Rozdział 2.1	

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.



Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust. 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3 (aktualne wydatki), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	Nie dotyczy	Rozdział 2.1	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
§ 6. ust. 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 (całkowite wydatki dla porównywanych prognoz) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	Nie dotyczy	Rozdział 2.1	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 6. ust. 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 (różnice w całkowitych wydatkach, różnice w wydatkach na refundację wnioskowanej technologii – wariant średni, minimalny, maksymalny) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	Nie dotyczy	Rozdział 2.1	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
§ 6. ust. 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy?			
		TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 6. ust. 6.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.			
		TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?			
		TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?			
		TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdział 2.;	-
Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.7.	Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej;
AWA	Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; 4.	-
AWA	Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Rozdziały 2.9. i 3.3.-3.5.	Analiza wartości skrajnych + analiza wrażliwości
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Rozdziały 2.7. i 3.5.	Szczegóły w analizie ekonomicznej
AWA	Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Rozdział 3.	Por. informacje w Analizie racjonalizacyjnej
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-	Nie stwierdzono

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.



Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
5.1.1. W.AOTM	Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia poszczególnych pacjentów z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.2. W.AOTM	Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 2.9.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytycznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?	TAK	Rozdziały 2.6., 2.7.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?	TAK	Rozdział 6.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono wpływ rozważanej decyzji na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia)?	TAK	Rozdział 6.	-
Czy przeanalizowano aspekty etyczne i społeczne rozważanej decyzji, w zakresie:				
5.2. W.AOTM	• kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	• faworyzowania niektórych grup pacjentów na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	• równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach?	TAK	Rozdział 7.	-

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.



Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> generowania problemów społecznych (tj. poziomu satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, stygmatyzacji, lęku, dylematów moralnych, problemów dotyczących płci, problemów rodzinnych) 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> szczególnego podejścia do pacjenta, tj. konieczności szczególnego informowania pacjenta/opiekuna, potrzeby zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych oraz potrzeby uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie? 	TAK	Rozdział 6. i 7.	-
5.2. W.AOTM	Czy podsumowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w oparciu o analizę SWOT?	Nie dotyczy	-	-
5.3. W.AOTM	Czy przedstawiono wnioski odnoszące się do celu analizy i będące bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami?	TAK	Rozdział 10.	-
5.1.10. W.AOTM	Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy?	TAK	Rozdział 8. i 9.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3], do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku; ^b numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia