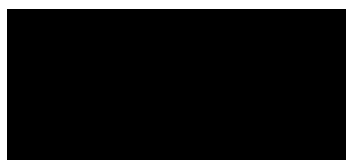




**Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze
środków publicznych stosowania produktu leczniczego
Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego
podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu
napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na
dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany
niedoborem inhibitora esterazy C1**

ANALIZA EKONOMICZNA



Wersja 1.1

Kraków, sierpień 2021

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

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. Darwinweg 24 2333 CR Leiden Holandia	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY.....	5
STRESZCZENIE.....	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	9
2. PROBLEM DECYZYJNY.....	9
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA.....	10
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE.....	12
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ.....	16
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH.....	18
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	23
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	23
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA.....	24
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	24
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	25
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH.....	26
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	34
3.7. DYSKONTOWANIE.....	37
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	37
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	39
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	42
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	42
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	44
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY.....	55
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA.....	56
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA.....	56
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	56
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA.....	58
7. Dyskusja.....	59
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	60
9. BIBLIOGRAFIA.....	62
10. SPIS TABEL.....	67
11. SPIS RYSUNKÓW.....	68
12. ANEKS.....	69
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	69
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	74
12.3. WYNIKI ANALIZY GRUP I ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	82
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY.....	86

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania 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.

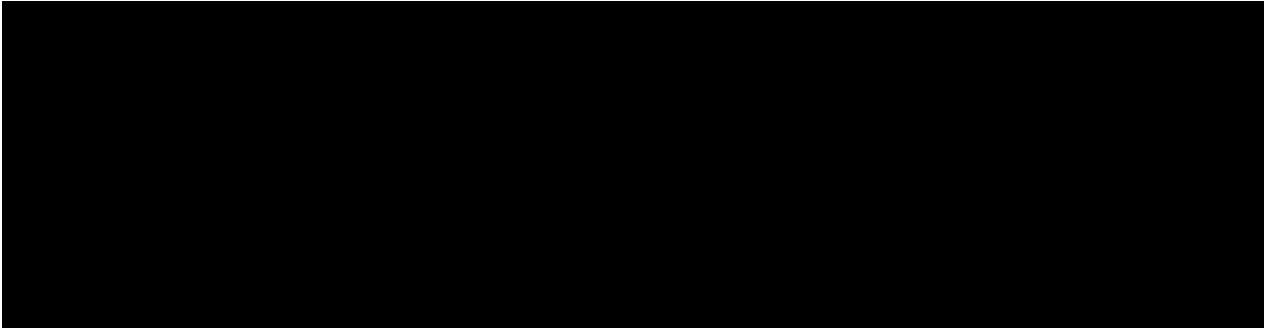


INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica dataBASE</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
ICER	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (tu: inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności)
IQR	ang. <i>Interquartile range</i> ; Rozstęp międzykwartylowy
CMA	ang. <i>Cost-minimization analysis</i> Analiza minimalizacji kosztów
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
HAE	ang. <i>Hereditary Angioedema</i> ; Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy
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
QALY	ang. <i>Quality-adjusted life years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
QALD	ang. <i>Quality-adjusted life days</i> ; Dni życia skorygowane o jakość
SA	ang. <i>Sensitivity Analysis</i> ; Analiza wrażliwości
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ruconest® (rekombinowany inhibitor esterazy C1, konestat alfa; 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania) w leczeniu chorych z ostrymi, zagrażającymi życiu napadami obrzęku naczynioruchowego w przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE). Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opcjonalnych technologii refundowanych (Berinert®, Firazyr®).
- ❖ Przeprowadzono analizę kosztów-minimalizacji kosztów w horyzoncie okresu trwania jednego napadu HAE. W analizie uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii (██████████ za fiolkę 2 100 jedn.) oraz ceny refundowanych leków określone na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego od 1 lipca 2021 roku [37]. Założono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie limitowej z odpłatnością ryczałtową pacjenta.

- 
- ❖ Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej – zmianę wniosków względem analizy podstawowej zaobserwowano wyłącznie w trakcie testowania skrajnych scenariuszy (4 z 53 scenariuszy dla porównania Ruconest® vs Berinert® i 13 z 53 scenariuszy dla porównania Ruconest® vs Firazyr®). Najwyższy wpływ na wyniki analizy (różnicę w kosztach całkowitych) miały założenia dotyczące: wysokości kwoty refundacji za lek Ruconest®, odsetka kolejnych podań analizowanych leków, uwzględnionych prezentacji leku Berinert® i wysokości masy ciała pacjentów. W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości ustalono, że większość źródeł danych na temat odsetka kolejnych podań analizowanych leków potwierdza wnioski z 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 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 w sytuacji ograniczenia dostępności leku Berinert® (na rynkach zgłaszane są niedobory tego leku).

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania 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 zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych 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 punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [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 ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanej liczby dni życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-adjusted Life Days, QALD*), kosztu całkowitego, bezwzględnego, średniego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *Average Cost-Utility Ratio, ACUR*) oraz progowych cen zbytu netto ocenianego produktu leczniczego, o których mowa w: § 5 ust. 2 pkt 4, § 5 ust. 6 pkt 3 i § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

Uwzględniono sugerowaną przez Wnioskodawcę cenę zbytu netto produktu leczniczego Ruconest® na poziomie [REDACTED] za fiolkę zawierającą 2100 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.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy).

Uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne różniące porównywane schematy leczenia (koszt zakupu leków, koszt wydawania i podawania leków).

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności ustalono na poziomie okresu trwania jednego napadu HAE (72 godziny).

Ustalono, że nie są dostępne dowody naukowe potwierdzające przewagę kliniczną żadnej z analizowanych leków nad pozostałymi, a dostępne dowody naukowe o niższej wiarygodności, oparte na pośrednich porównaniach dodatkowych efektów klinicznych względem placebo świadczą o takiej samej skuteczności wszystkich rozpatrywanych opcji terapeutycznych (por. rozdział 2.4.). Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią: mediany czasu do pierwszych symptomów zmniejszenia intensywności objawów obrzęku i mediany czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku oraz dni życia skorygowanych o jakość (QALD). Ze względu na takie same wyniki zdrowotne nie przeprowadzono analizy inkrementalnej, polegającej na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

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. Uwzględniono dane pochodzące z etapów randomizacji badań klinicznych III lub II fazy, etapów przedłużonych tych badań oraz danych z badań obserwacyjnych dotyczących praktyki klinicznej (w tym danych z międzynarodowych rejestrów pacjentów). W analizie podstawowej uwzględniono dane pochodzące z etapów randomizacji badań klinicznych III fazy ze względu na najwyższą wiarygodność tego źródła.

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono analizę wrażliwości jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. W ramach analizy scenariuszowej m.in. oceniono wpływ poszczególnych części modelu (kolejne dawki leków, leczenie ratunkowe) oraz kategorii kosztowych (koszt podania) na wnioski z analizy pominięcia tych aspektów z modelu. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

WYNIKI I WNIOSKI

W ramach analizy ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii jest [REDACTED]

Różnice w całkowitym koszcie stosowania wnioskowanej technologii i refundowanych leków z perspektywy płatnika publicznego (perspektywy wspólnej) wyniosły w okresie trwania 1 napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego:

Wyniki analizy grup pacjentów różniących się masą ciała wykazały, że:

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Przeprowadzono 53 analizy wrażliwości, z których zmianę wniosku względem analizy podstawowej zaobserwowano w przypadku:

- 4 scenariuszy względem Berinert®, tj.: uwzględnienia wariantów B3 i B4 odsetka dodatkowych podań leku Berinert® (dane z praktyki klinicznej), przy jednoczesnym braku zmiany źródła danych dla wnioskowanej technologii (dane z RCT); uwzględnienia dolnej granicy 95% CI dla odsetka kolejnych podań Berinert®; uwzględnienia wyłącznie pacjentów pediatrycznych;
- 13 scenariuszy (perspektywa NFZ) lub 11 scenariuszy (perspektywa wspólna) względem Firazyru®, tj.: uwzględnienia 30% i 50% odpłatności pacjenta za lek Ruconest® (tylko NFZ); uwzględnienia zjawiska dzielenia fiolek (koszt tylko wykorzystanej części fiołki Ruconest®); uwzględnienia wariantu F2 odsetka dodatkowych podań leku Firazyru®; wariantów R2, R3, R8, R9 i R10 odsetka dodatkowych podań leku Ruconest®; uwzględnienia dolnej granicy 95% CI dla odsetka kolejnych podań Ruconest®; uwzględnienia górnej granicy 95% CI dla odsetka kolejnych podań Firazyru®; uwzględnienia górnej granicy 95% CI dla odsetka pacjentów wymagających leczenia ratunkowego lekiem Berinert®; uwzględnienia wyłącznie pacjentów pediatrycznych.

Najwyższy wpływ na wyniki analizy (różnicę w kosztach całkowitych) miały założenia dotyczące: wysokości kwoty refundacji za lek Ruconest®, odsetka kolejnych podań analizowanych leków, uwzględnionych prezentacji leku Berinert® i wysokości masy ciała pacjentów.

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości ustalono, że większość źródeł danych na temat odsetka kolejnych podań analizowanych leków potwierdza wnioski z analizy podstawowej. Obserwacje te są szczególnie widoczne w przypadku uwzględnienia dla wszystkich leków źródeł danych o takiej samej wiarygodności (np. dane z RCT dla wszystkich leków lub dane z praktyki klinicznej dla wszystkich leków). Ustalono, że dane obrazujące najniższe ryzyko stosowania kolejnej dawki leku Berinert® – badanie IMPACT2 [75] – cechuje się niską wiarygodnością. Informacje przedstawione w samej publikacji Craig 2011 [75], jak i informacje przedstawione przez Bernstein 2020 [93] świadczą, iż ryzyko konieczności kolejnego podania leku Berinert® w badaniu Craig 2011 [75] (wariant B3) jest prawdopodobnie zaniżony ze względu na cel badania (ocena skuteczności tylko jednego podania leku) i ograniczenia w protokole badania związane z podawaniem kolejnych dawek Berinert®.

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 w sytuacji ograniczenia dostępności leku Berinert® (na rynkach zgłaszane są niedobory tego leku).

Wnioskowana technologia cechuje się dłuższym okresem trwałości (48 miesięcy) niż opcjonalne technologie refundowane (Berinert®: 30 miesięcy; Firazyru®: 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.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych 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. PROBLEM DECYZYJNY

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 punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [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 ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanej liczby dni życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-adjusted Life Days*, QALD), kosztu całkowitego, bezwzględnego, średniego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *Average Cost-Utility Ratio*, ACUR) oraz progowych cen zbytu netto ocenianego produktu leczniczego, o których mowa w: § 5 ust. 2 pkt 4, § 5 ust. 6 pkt 3 i § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

2.1. SPOSÓB 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 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 stosowanych w analizowanym wskazaniu (ikatybant, ludzki inhibitor esterazy C1) w ramach osobnej grupy limitowej [37].

Na podstawie ww. aspektów oraz przy uwzględnieniu sposobu finansowania konstantu 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 naczyń ruchowego. Analizowany stan trwa z reguły do kilku dni [93], [101] i wymaga maksymalnie 2 podań wnioskowanej technologii [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], András 2020 [64], Hakl 2017 [67] i [REDACTED]).

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 kwota [REDACTED] 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2021 roku ($30\% \times 2\,800 \text{ PLN} = 840 \text{ PLN}$). Uwzględnienie podania 2 fiołek wnioskowanej technologii i/lub prawdopodobieństwa konieczności kolejnego jej podania (dotyczy od 0% do 10% pacjentów, w zależności od źródła; por. rozdział 3.5.1.) jeszcze bardziej zwiększy kwotę odpłatności pacjenta za leczenie 1 napadu obrzęku naczyń ruchowego.

Uwzględniono sugerowaną przez Wnioskodawcę cenę zbytu netto produktu leczniczego Ruconest® na poziomie [REDACTED] 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)	[REDACTED]	Część A1	Nowa grupa limitowa	Odpłatność ryczałtowa pacjenta

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [115].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

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

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

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].

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.2.1. DAWKOWANIE

W opracowaniu uwzględniono zalecane dawkowanie wnioskowanej technologii i opcjonalnych technologii refundowanych. Uwzględniono dawkowanie na poziomie:

- 1 ampułko-strzykawki leku Firazyr® na każde podanie leku [90];

- 20 jednostek leku Berinert® na każdy kg masy ciała [91].

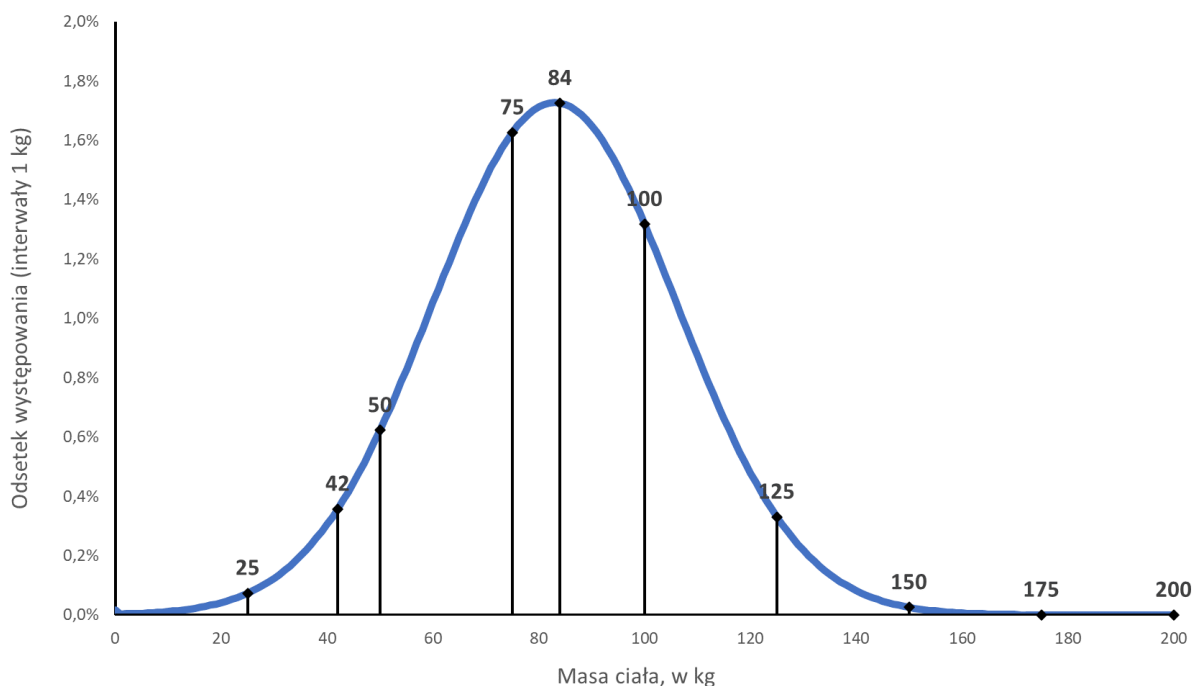
Mając na uwadze, iż wszystkie ww. opcje terapeutyczne dostępne są dla pacjentów z analizowanej populacji na receptę w aptece i nie ma możliwości dzielenia fiołki danego leku między pacjentami, w ramach analizy podstawowej uwzględniono zużycie pełnych fiołek produktów Ruconest® i Berinert®. Oznacza to, 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 leków Ruconest® i Berinert® (zużycie Firazyru® zawsze na poziomie pełnych ampułko-strzykawek) określono w ramach wariantu, w którym kalkulacja kosztu leków opierała się na zużyciu pełnych fiołek, a odsetek pacjentów wymagających każdej kombinacji liczby całych fiołek 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 2.3.).

Kalkulacje zakładały zużycie minimalnej liczby fiołek, przy jak najmniejszej niewykorzystanej części ostatniej fiołki u danego pacjenta. 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).

W tym celu docelową populację pacjentów podzielono na grupy różniące się masą ciała – uwzględniono interwały masy ciała co 25 kg w przypadku leku Berinert® (odpowiada zmianie zużycia o 500 jednostek) oraz interwały masy ciała na poziomie 42 kg (do 1 fiołki) i 84 kg (powyżej tej wartości dawkowanie na poziomie stałej liczby fiołek) w przypadku leku Ruconest®.

Obliczenia przedstawiono poniżej.



Rysunek 1. Dystrybuanta rozkładu normalnego opisującego masę ciała pacjentów dorosłych (por. rozdział 2.3.) ze wskazaniem progowych wartości masy ciała uwzględnionych przy ocenie zużycia pełnych fiolek analizowanych leków.

W analizie wrażliwości testowano wariant uwzględniający wyłącznie koszt wykorzystanej części fiolek. W tym celu określono średnią masę ciała w poszczególnych grupach pacjentów (na podstawie dystrybuanty rozkładu normalnego) i na jej podstawie wyliczono średnie zużycie jednostek masowych danego leku.

2.2.2. POWTÓRNE PODAWANIE PORÓWNYWANYCH TECHNOLOGII ORAZ LECZENIE RATUNKOWE

W przypadku braku lub niewystarczającej odpowiedzi po 1. podaniu analizowanych leków należy zastosować kolejne dawki lub (w przypadku Firazyru®) uwzględnić leczenie z wykorzystaniem inhibitora esterazy C1.

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]

W przypadku niewystarczającego złagodzenia lub nawrotu objawów po 1. podaniu Firazyr®, drugie wstrzyknięcie można podać po 6 godzinach. Jeśli drugie wstrzyknięcie nie spowoduje dostatecznego złagodzenia objawów lub jeśli objawy powrócą, trzecie wstrzyknięcie leku Firazyr® można wykonać po kolejnych 6 godzinach. Nie należy przekraczać 3 wstrzyknięć preparatu Firazyr® w ciągu 24 godzin [90]. 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.

Charakterystyka produktu leczniczego Berinert® [91] nie wspomina o kolejnych podaniach leku. Niemniej jednak dostępne informacje z badań Craig 2011 [75], Federici 2018 [102] i Riedl 2016 [82] świadczą o obecności tego zjawiska. Co więcej eksperci zalecają zastosowanie kolejnej dawki Berinert®, jeśli objawy utrzymują się dłużej niż dwie godziny [50].

W opracowaniu uwzględniono stosowanie do dwóch dawek leku Berinert®. Odsetek pacjentów z trzecią dawką ustalono na 0%. W fazie przedłużonej badania klinicznego o akronimie IMPACT2 (Craig 2011 [75]) niektórzy pacjenci stosowali po 3 dawki Berinert® w trakcie leczenia jednego napadu HAE. Jednakże brakuje szczegółowych informacji na temat odsetka takich pacjentów.

Na uwagę zasługuje fakt, iż informacje przedstawione w samej publikacji Craig 2011 [75], jak i informacje przedstawione przez Bernstein 2020 [93] świadczą, iż ryzyko konieczności kolejnego podania leku Berinert® w badaniu Craig 2011 [75] cechuje się niską wiarygodnością ze względu na cel badania (ocena skuteczności tylko jednego podania leku) i ograniczenia w protokole badania związane z podawaniem kolejnych dawek Berinert®.

W analizie uwzględniono takie same zużycie analizowanych leków w trakcie kolejnych podań leku jak w przypadku pierwszego podania.

* 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].

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Ze względu na technikę analityczną (zestawienie kosztów i konsekwencji z analizą minimalizacji kosztów; por. rozdziały 2.4. i 3.4.) w ramach niniejszej analizy bezpośrednio nie uwzględniono innych niż masa ciała i odsetek pacjentów pediatrycznych charakterystyk pacjentów z analizowanej populacji.

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 dotykająca kilkuset osób w Polsce) z wysokim prawdopodobieństwem uwzględnione dane odzwierciedlają charakterystyki pacjentów z Polski.

Dostępne informacje na temat masy ciała pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Źródła danych na temat masy ciała pacjentów z analizowanej populacji

Badanie	Lek oceniany w badaniu	Typ badania	Średnia masa ciała, kg	SD	N	% z masą ciała 84+ kg	% z masą ciała 42+ kg	Grupa wieku uwzględniona w badaniu
Cicardi 2010 [76], [77]	Firazyr®	RCT (FAST 1)	78,1	21,39	56	39,1%	95,4%	18 lat lub starsi
		RCT (FAST 2)	77,1	16,02	74	33,3%	98,6%	18 lat lub starsi
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Li 2015 [66]		Faza przedłużona RCT 1310	82,5	23,1	44	47,4%	96,0%	13 (US) lub 18 (Europa) lat lub starsi
██████████		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Reshef 2019 [88]		Faza przedłużona RCT II fazy	34,8	20,6	20	0,8%	36,3%	2-13 lat

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

Pozostałe źródła informacji oraz 95% CI dla średniej masy ciała testowano w analizie wrażliwości.

Na podstawie dostępnych informacji dotyczących średniej masy ciała oraz SD określono odsetek pacjentów w poszczególnych grupach różniących się masą ciała i wynikającym z niej zużyciem fiolek leków Ruconest® i/lub Berinert® (por. rozdział 2.2.1.).

Obliczenia przeprowadzono osobno dla pacjentów dorosłych i pacjentów pediatrycznych.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania 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.



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

Tabela 3. 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 [83]	341	-	-	-	-
2018 [85]	-	-	-	-	295
2019 [85]	-	-	-	-	274
2020 [83]	około 400	-	-	-	-

Na podstawie danych z AWA AOTMiT z marca 2015 [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.

Jako bezpośrednie dane wejściowe modelu wykorzystano wypadkowy odsetek pacjentów w poszczególnych grupach różniących się masą ciała (odsetek grupy wśród dorosłych pacjentów i odsetek grupy wśród pediatrycznych pacjentów ważony odsetkiem pacjentów dorosłych i odsetkiem pacjentów pediatrycznych).

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [115].

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

W analizie klinicznej, w ramach przeglądu systematycznego [41] nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną produktów leczniczych Firazy® (ikatybant) i Berinert® (koncentrat inhibitora C1) oraz Ruconest® (konestat alfa). Odnaleziono jednak publikacje opisujące wyniki badań (w tym RCT fazy III) porównujących oceniane technologie lekowe z placebo oraz badania jednoramienne i badania obserwacyjne (w tym międzynarodowe rejestry pacjentów) określające efekty poszczególnych leków.

Każda z powyższych technologii lekowych okazała się być, przy przyjętych kryteriach oceny, opcją skuteczniejszą i o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w odniesieniu do placebo. Ostatecznie autorzy analizy efektywności klinicznej [41] odstąpili od przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator jakim mogłoby być placebo, w związku z heterogenicznością metodyki przeprowadzonych badań (różnice w kryteriach włączenia pacjentów do badania oraz różnice w kryteriach oceny przyjętych punktów końcowych).

Autorzy dotychczasowych analiz ekonomicznych przeprowadzanych dla leków stosowanych w leczeniu HAE w warunkach polskich przeprowadzili analizę minimalizacji kosztów zakładając takie same wyniki zdrowotne wszystkich analizowanych leków (AWA dla Ruconest [87], AWA dla Firazyru [84], AWA dla Berinert [86]) i/lub przeprowadzali analizę kosztów-użyteczności dla porównania każdego leku z placebo i następnie porównywali między lekami inkrementalne wyniki zdrowotne i koszty względem placebo na podstawie wyników modelowania (Kawalec 2012 [98], AWA dla Ruconest [87], AWA dla Firazyru [84]). Modelowanie uwzględniało następujące punkty końcowe badań klinicznych: czas do pierwszych symptomów zmniejszenia intensywności objawów obrzęku i czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku. Te punkty końcowe zostały przekonwertowane na zmienną w czasie redukcję objawów obrzęku i skorelowaną z nią wagą użyteczności. Przy ocenie kosztów leków uwzględniono prawdopodobieństwo zastosowania kolejnych dawek analizowanych leków [84], [87], [98].

Wyniki analiz przedstawione przez Kawalec 2012 [98], w AWA dla Ruconest [87] oraz Firazyru [84] świadczą, że pomimo różnic w efektach klinicznych stosowania analizowanych leków wypadkowa liczba lat życia skorygowanych o jakość uzyskana w wyniku zastąpienia placebo nie jest istotnie różna pomiędzy analizowanymi lekami ($p=0,274$ dla różnicy w medianach między wszystkimi grupami ocenianymi w ramach ANOVA Friedman'a [84]). Ustalono, że wyłącznie różnica w koszcie stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych przekłada się na różnicę w wynikach oceny kosztowej-użyteczności [84], [87], [98].

W analizach [84], [87], [98] wykorzystano dane kliniczne pochodzące z badań klinicznych, które również wykorzystywane były w niniejszym opracowaniu, tj.

- [REDACTED] (w analizach [87], [98]) lub badania RCT fazy III o numerze 1310 [60] (w analizie [84]) w przypadku Ruconest®;
- badania RCT o akronimie IMPACT1 [69] (we wszystkich analizach [84], [87], [98]) w przypadku Berinert®;
- badań RCT FAST1, FAST2 i/lub FAST3 w przypadku Firazyru® (w analizach [84], [87]).

Co więcej, analiza kosztów-użyteczności opublikowana w 2020 roku przez Bernstein i wsp. [93] i oparta na danych z badań klinicznych dotyczących czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku

również świadczy o nieistotnych rocznych różnicach w liczbie lat życia skorygowanych o jakość pomiędzy analizowanymi interwencjami (Ruconest® z wyższą względem Firazyr® i Berinert® liczbą QALY o 0,008-0,009 rocznie, tj. o około 1,0% do 1,1%).

Opublikowane informacje [41] świadczą, że mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku wynosi (szczegółowe informacje w rozdziale 3.5.2.):

- 2 godzin do 5,1 godziny w przypadku Ruconest®;
- 3,5 godziny do 19,7 godziny w przypadku Firazyr®;
- 4,9 godziny do 15,5 godziny w przypadku Berinert®.

Przeprowadzając obliczenia liczby dni życia skorygowanych o jakość (QALD) jak opisano w rozdziale 3.5.3. (por. dane w arkuszu „QALD calculations” modelu) można określić, że w 3-dniowym horyzoncie czasowym liczba QALD wynosi:

- od 2,23 do 2,28 w przypadku leczenia Ruconest®;
- od 2,00 do 2,26 w przypadku Firazyr®;
- od 2,06 do 2,23 w przypadku Berinert®;

Przedstawione informacje sugerują korzystniejszy trend związany z jakością życia w przypadku stosowania Ruconest®, ale nie stanowią potwierdzenia wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorami (zakresy QALD pokrywają się między lekami).

Przedstawione powyżej informacje świadczą, że nie są dostępne dowody naukowe potwierdzające przewagę kliniczną żadnego z analizowanych leków nad pozostałymi, a dostępne dowody naukowe o niższej wiarygodności, oparte na pośrednich porównaniach dodatkowych efektów klinicznych względem placebo świadczą o takiej samej skuteczności wszystkich rozpatrywanych opcji terapeutycznych.

Mając powyższe na uwadze 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.

Uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych i obserwacyjnych:

- odsetek pacjentów, u których konieczne jest zastosowanie kolejnej dawki leku;
- odsetek pacjentów, u których wymagane jest leczenie ratunkowe inhibitorem esterazy C1 w przypadku pacjentów stosujących Firazyr®.

W źródłach danych dla leków Ruconest® i Berinert® zidentyfikowano informacje na temat prawdopodobieństwa zastosowania kolejnej dawki leku (zdefiniowane jako liczba dawek/podań leku większa od 1 lub jako leczenie ratunkowe z zastosowaniem ocenianego leku). Dodatkowo:

- w przypadku oceny zużycia Ruconest® w ramach randomizowanego badania II fazy [62] (wariant analizy wrażliwości) rozpatrywano zastępcze punkty końcowe (niepowodzenie terapeutyczne, brak początku ustąpienia objawów po 2 godz. w opinii badacza) w miejsce brakujących informacji na temat liczby pacjentów w badaniu [62], u których wymagane było zastosowanie kolejnej dawki leku;
- w przypadku oceny zużycia Berinert® w analizie wrażliwości rozpatrywano wariant oceniający odsetek kolejnych podań tego leku na podstawie odsetka pacjentów leczonych Berinert® w badaniu IMPACT1 [69], [74], u których zaobserwowano brak klinicznie istotnego złagodzenia objawów w ciągu 4 godzin po podaniu leku.

W przypadku badań klinicznych dla Firazyr® informacje na temat prawdopodobieństwa kolejnych podań leku i/lub zastosowania Berinert® jako leczenia ratującego nie były dostępne. Tym samym wykorzystano raportowane dane, które mogą wskazywać na ww. punkty końcowe, tj. informacje na temat:

- odsetka pacjentów leczonych Firazyr®, u których nastąpiło pogorszenie objawów lub ich nawrót w ciągu 48 godzin od podania 1. dawki leku (raportowany jako zdarzenie niepożądane w badaniach);
- odsetka pacjentów otrzymujących leczenie ratunkowe, w tym również inne leki niż inhibitor esterazy C1, lub odsetka pacjentów wymagających przyjęcia na oddział ratunkowy;
- odsetka pacjentów leczonych Firazyr®, u których zaobserwowano brak klinicznie istotnego złagodzenia objawów w ciągu 4 godzin po podaniu leku.

Jeśli w źródle danych dla leku Firazyr® tylko 1 z 2 punktów końcowych (ponowne podanie i leczenie ratunkowe Berinert®) był dostępny, drugi z punktów końcowych był modelowany na podstawie wyników badań z dostępnymi obydwojema punktami końcowymi (Malbran 2014 [79] i Aberer 2017 [81]). W tym modelowaniu (dotyczy tylko wariantu uwzględniającego dane z publikacji Lumry 2015 [80] przedstawiające wyniki fazy przedłużonej badania FAST 3) założono taki sam stosunek liczby pacjentów ponawiających dawkę Firazyr® do pacjentów stosujących leczenie ratunkowe.

W analizie podstawowej, podobnie jak w analizie uprzednio przedkładanej AOTMiT [87], wykorzystano odsetek pacjentów leczonych Firazyr®, u których zaobserwowano brak klinicznie istotnego złagodzenia objawów w ciągu 4 godzin po podaniu leku jako indykator odsetka pacjentów, u których wymagane jest 2. podanie leku Firazyr®. Ten punkt końcowy jest najbardziej zbliżony do kryterium ponownego podania leku Firazyr® zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego (drugie wstrzyknięcie po 6 godzinach w przypadku niewystarczającego złagodzenia lub nawrotu objawów po 1. podaniu Firazyr®) [90].

Mając na uwadze podobne wyniki zdrowotne analizowanych leków niezależnie od wieku pacjentów (np. odsetek kolejnych podań konestatu alfa wśród chorych w wieku od 2 do 13 lat [88] bardzo zbliżony do odsetka kolejnych podań konestatu alfa wśród starszych chorych obserwowanych w ramach analogicznego typu badania [66]: 4,11% vs 4,02%; por. rozdział 3.5.1.), w opracowaniu dane pochodzące z każdego źródła przypisano wszystkim pacjentom, w każdej grupie wieku (np. w wariancie wykorzystującym dane z badania wśród chorych w wieku od 2 do 13 lat [88], wyniki tego badania przypisano chorym w każdym wieku).

W opracowaniu uwzględniono zarówno dane pochodzące z faz randomizacji badań klinicznych III lub II fazy, faz przedłużonych tych badań klinicznych, jak i danych z badań obserwacyjnych dotyczących praktyki klinicznej (w tym danych z międzynarodowych rejestrów pacjentów).

W analizie podstawowej uwzględniono dane pochodzące z faz randomizacji badań klinicznych III fazy ze względu na najwyższą wiarygodność danych z tego źródła.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono pozostałe źródła danych.

Przedstawiono również inne wyniki zdrowotne analizowanych technologii medycznych.

Jednym z najważniejszych parametrów oceny skuteczności analizowanych leków są informacje na temat czasu do pierwszych symptomów zmniejszenia intensywności objawów obrzęku i czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku. Parametry te stanowią często pierwszorzędowe punkty końcowe badań klinicznych [41] oraz stanowią bezpośrednie dane wejściowe dostępnych modeli analizy kosztów-użyteczności [84], [87], [93], [98]. Niemniej jednak pomiędzy badaniami występują różnice w definicji tych punktów końcowych oraz sposobu traktowania pacjentów, u których konieczne było stosowanie leczenia ratunkowego (kolejnej dawki analizowanego leku i/lub innego leku ratującego). W ramach niniejszej analizy zestawiono informacje dotyczące ww. punktów końcowych, przy czym:

- czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów zdefiniowano jako czas do minimalnych objawów lub prawie całkowitego ustąpienia objawów, zgodnie z podejściem zaprezentowanym przez Bork 2016 [100];
- czas do pierwszych symptomów zmniejszenia intensywności objawów obrzęku określono na podstawie ogólnego spadku nasilenia objawów w skali VAS w miejscu, w którym wystąpiła pierwsza odpowiedź na leczenie lub w przypadku najważniejszego objawu.

Powyższe podejście pozwoliło uwzględnić źródła danych z nieznacznie różną definicją analizowanych punktów końcowych.

Informacje dotyczące czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów cechują się mniejszą zmiennością między badaniami [41]. Z tego powodu parametr ten został wybrany do kalkulacji liczba QALD (por. rozdział 3.5.3.).

Niemniej jednak analiza tego punktu końcowego w każdym badaniu wiązała się z innymi założeniami w zakresie kryteriów odcięcia (censoringu) i/lub implementacji wartości tego czasu wśród pacjentów otrzymujących leczenie ratunkowe. Co więcej, niektóre badania uwzględniały niską liczbę uczestników. W analizie zestawiono więc informacje, na które w jak najniższym stopniu mogły wpłynąć ww. różnice między badaniami.

Mając powyższe na uwadze, w analizie zestawiono informacje z badań pod postacią median czasu do analizowanych zdarzeń. Uwzględnienie mediany zamiast średniej jest bardziej wiarygodne w analizowanym przypadku.

Szczegółowe informacje na temat wartości uwzględnionych parametrów przedstawiono w rozdziale 3.5.

W analizie nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych stosowanych leków – ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych jest bardzo niskie i prawdopodobnie nieistotnie różne pomiędzy porównywanymi lekami [41].

Brak uwzględnienia zdarzeń niepożądanych również cechowały uprzednie analizy ekonomiczne przeprowadzane w warunkach polskich [84], [86], [87], [98].

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej technologii lekowej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W opracowaniu uwzględniono model ekonomiczny przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w Polsce.

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, NFZ) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich, mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów nie zostały zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie HAE w Polsce). Co więcej, wydaje się wysoce prawdopodobne, że w przypadku takich samych wyników zdrowotnych stosowania porównywanych leków, koszty pośrednie nie będą różne pomiędzy porównywanymi lekami.

3.3. HORYZONT CZASOWY

W świetle dostępnych dowodów naukowych (por. rozdział 2.4.), nie ma różnic w śmiertelności pomiędzy rozważanymi technologiami lekowymi. Dodatkowo, nie odnaleziono przesłanek do stwierdzenia, że leczenie ostrego, zagrażającego życiu napadu wpływa na przyszłą częstotliwość i nasilenie napadów tego rodzaju. Wobec powyższego, horyzont równy czasowi trwania jednego napadu jest okresem odpowiednim do zestawienia kosztów rozważanych technologii lekowych.

Tym samym adekwatny horyzont czasowy zestawienia kosztów konsekwencji i analizy minimalizacji kosztów równy był czasowi trwania jednego ostrego, zagrażającego życiu napadu obrzęku naczynioruchowego w rozważanej populacji.

Informacje z praktyki klinicznej świadczą, że napad HAE może trwać nawet do 156 godzin [101]. Niemniej jednak z reguły nie przekracza 72 godzin od podania analizowanych leków [93].

Tym samym w ramach analizy ekonomicznej uwzględniono 72-godzinny horyzont czasowy od podania analizowanych leków. Na uwagę zasługuje fakt, że przy ocenie prawdopodobieństwa konieczności dalszego leczenia pacjenta z analizowanej populacji (kolejne dawki leku i/lub leczenie ratunkowe) uwzględniono punkty końcowe raportowane w okresie nieprzekraczającym ww. horyzontu czasowego (por. rozdział 2.4.). Tym samym wykorzystano taki sam horyzont czasowy zarówno dla kosztów, jak i efektów, przy czym długość horyzontu czasowego jako bezpośrednie dane wejściowe do obliczeń wykorzystano wyłącznie przy kalkulacji liczby dni życia skorygowanych o jakość (QALD; por. rozdział 3.5.3.).

Mając na uwadze, iż niniejsza analiza uwzględnia takie same efekty kliniczne wszystkich porównywanych interwencji (por. rozdział 2.4.; taką samą liczbę QALD dla wszystkich leków), zmiana długości horyzontu czasowego nie będzie miała wpływu na wnioski z analizy. Tym samym odstąpiono od testowania wpływu tego parametru w ramach analizy wrażliwości.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania ustalono, że nie są dostępne dowody naukowe potwierdzające przewagę kliniczną żadnego z analizowanych leków nad pozostałymi, a dostępne dowody naukowe o niższej wiarygodności, oparte na pośrednich porównaniach dodatkowych efektów klinicznych względem placebo świadczą o takiej samej skuteczności wszystkich rozpatrywanych opcji terapeutycznych (por. rozdział 2.4.).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią: mediany czasu do pierwszych symptomów zmniejszenia intensywności objawów obrzęku i mediany czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku oraz dni życia skorygowanych o jakość (QALD). Ze względu na takie same wyniki zdrowotne nie przeprowadzono analizy inkrementalnej, polegającej na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono estymację bezwzględnych (średnich) współczynników kosztów-użyteczności (ACUR), ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano randomizowanego badania klinicznego, wskazującego na przewagę wnioskowanej technologii nad opcjonalną technologią refundowaną.

Uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]). Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy, uwzględniono współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALD (ze względu na krótki horyzont czasowy QALD zostały uwzględnione w miejsce lat życia skorygowanych o jakość).

Na uwagę zasługuje to, że w analizowanym przypadku (takie same efekty kliniczne – taka sama liczba QALD dla porównywanych interwencji) cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] będzie taka sama jak najniższa cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 4 rozporządzenia [3], co obrazują poniższe przekształcenia.

Warunek progowy (zależność, która ma być spełniona) dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w rozważanym przypadku można zapisać jako:

$$CER_{wnioskowana\ technologia} = \min CER_{opcjonalna\ technologia}$$

czyli:

$$\left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALD} \right)_{wnioskowana\ technologia} = \min \left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALD} \right)_{opcjonalna\ technologia}$$

Jeżeli wyniki zdrowotne wszystkich grup są takie same (na co wskazują informacje przedstawione w rozdziale 2.4.), przedstawiony warunek progowy zostaje skrócony do postaci:

$$\text{Koszt całkowity}_{wnioskowana\ technologia} = \min(\text{Koszt całkowity}_{opcjonalna\ technologia})$$

Jest to warunek progowy dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] względem najtańszego komparatora.

W ramach analizy wrażliwości wszystkie ww. punkty końcowe analizy przedstawiono w modelu dołączonym do niniejszego opracowania (w arkuszach „SA_CMA” i „SA_CMA_plot”).

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów opartej na prostym modelu analitycznym [1].

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny zużycia zasobów medycznych w badanym horyzoncie, dopasowania kosztów

jednostkowych uwzględnionych zasobów medycznych i oceny sumarycznych kosztów całkowitych porównywanych technologii.

Obliczenia kosztów dokonano z uwzględnieniem grup pacjentów różniących się masą ciała i wynikającym z niej różnym zużyciem leku Ruconest® i/lub Berinert®.

Przy ocenie parametrów ACUR wykorzystano ww. koszty i liczbę dni życia skorygowanych o jakość, określoną na podstawie czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu HAE oraz wag użyteczności w trakcie napadu HAE i między napadami HAE (szczegóły w rozdziale 3.5.3.).

3.5.1. POWTÓRNE PODAWANIE PORÓWNYWANYCH TECHNOLOGII ORAZ LECZENIE RATUNKOWE

Zidentyfikowane punkty końcowe badań klinicznych, ich faz przedłużonych oraz badań obserwacyjnych, odnoszące się do prawdopodobieństwa powtórnego podawania analizowanych leków i prawdopodobieństwa konieczności zastosowania leczenia ratunkowego przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Dane na temat prawdopodobieństwa powtórnego podawania analizowanych leków oraz zastosowania leczenia ratunkowego w przypadku stosowania leku Firazyr®.

Wariant. Badanie	Lek	Typ badania	Liczba ataków	Punkt końcowy	Liczba zdarzeń	% zdarzeń
Cicardi 2010 [76], [77]	Firazyr	RCT (FAST 1)	27	Pogorszenie / nawrót objawów (AE)	4	14,81%
Cicardi 2010 [76], [77]	Firazyr	RCT (FAST 1)	27	Leczenie ratunkowe	6	22,22%
Cicardi 2010 [76], [77]	Firazyr	RCT (FAST 1)	27	Brak klinicznie istotnego złagodzenia objawów w ciągu 4 godzin po podaniu badanego leku	9	33,33%
Cicardi 2010 [76], [77]	Firazyr	RCT (FAST 2)	36	Pogorszenie / nawrót objawów (AE)	10	27,78%
Cicardi 2010 [76], [77]	Firazyr	RCT (FAST 2)	36	Leczenie ratunkowe	6	16,67%
Cicardi 2010 [76], [77]	Firazyr	RCT (FAST 2)	36	Brak klinicznie istotnego złagodzenia objawów w ciągu 4 godzin po podaniu badanego leku	12	33,33%
Lumry 2011 [78]	Firazyr	RCT (FAST 3)	46	Pogorszenie / nawrót objawów (AE)	5	10,87%
Lumry 2011 [78]	Firazyr	RCT (FAST 3)	51	Leczenie ratunkowe	4	7,84%
Synteza RCT	Firazyr	RCT (FAST 1-3)	109	Pogorszenie / nawrót objawów	19	17,43%

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania 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.



Wariant. Badanie	Lek	Typ badania	Liczba ataków	Punkt końcowy	Liczba zdarzeń	% zdarzeń
Synteza RCT*	Firazyr	RCT (FAST 1-3)	114	Leczenie ratunkowe	16	14,04%
Synteza RCT*	Firazyr	RCT (FAST 1-2)	63	Brak klinicznie istotnego złagodzenia objawów w ciągu 4 godzin po podaniu badanego leku	21	33,33%
Malbran 2014 [79]	Firazyr	FAST-1 faza przedłużona	340	Napady z podaniem więcej niż 1 dawki	40	11,76%
Malbran 2014 [79]	Firazyr	FAST-1 faza przedłużona	340	Leczenie ratunkowe	18	5,29%
Lumry 2015 [80]	Firazyr	FAST-3 faza przedłużona	281	Napady z podaniem więcej niż 1 dawki	13	4,63%
Aberer 2017 [81]	Firazyr	Rejestr <i>Icatibant Outcome Survey</i>	3228	Napady z podaniem więcej niż 1 dawki	282	8,74%
Aberer 2017 [81]	Firazyr	Rejestr <i>Icatibant Outcome Survey</i>	3228	Leczenie ratunkowe Berinert®	316	9,79%
Caballero 2018 [101]	Firazyr	Rejestr <i>Icatibant Outcome Survey</i>	2664	Napady z podaniem więcej niż 1 dawki	221	8,30%
Caballero 2018 [101]	Firazyr	Rejestr <i>Icatibant Outcome Survey</i>	2697	Leczenie ratunkowe Berinert®	296	10,98%
Federici 2018 [102]	Firazyr	1 ośrodek, Włochy	486	Napady z podaniem więcej niż 1 dawki	27	5,56%
Federici 2018 [102]	Firazyr	1 ośrodek, Włochy	486	Przyjęcie na oddział ratunkowy	6	1,23%
B1. Craig 2009 [69]*	Berinert	RCT (IMPACT1)	43	Leczenie ratunkowe Berinert®	8	18,60%
B2. Craig 2009 [74]	Berinert	RCT (IMPACT1)	43	Brak klinicznie istotnego złagodzenia objawów w ciągu 4 godzin po podaniu badanego leku	13	30,23%
B3. Craig 2011 [75]	Berinert	Faza przedłużona RCT (IMPACT2)	1085	Napady z podaniem więcej niż 1 dawki (do 3 dawek)	12	1,11%
B4. Federici 2018 [102]	Berinert	1 ośrodek, Włochy	704	Napady z podaniem więcej niż 1 dawki	17	2,41%
Riedl 2016 [82]	Berinert	Rejestr pacjentów	-	Napady z podaniem więcej niż 1 dawki	Brak danych	-
R1. Riedl 2014 [60]*	Ruconest	RCT, fazy III (1310)	44	Napady z podaniem więcej niż 1 dawki / Leczenie ratunkowe Ruconest®	4	9,09%
R4. Riedl 2013 [65]	Ruconest	Faza przedłużona 1205	168	Napady z podaniem więcej niż 1 dawki	17	10,12%

Wariant. Badanie	Lek	Typ badania	Liczba ataków	Punkt końcowy	Liczba zdarzeń	% zdarzeń
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	Faz 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. András 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%

* wariant analizy podstawowej (por. rozdział 2.4.);

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

Rozpatrywano 4 warianty odsetka kolejnych podań leku Berinert® (tabela powyżej); 10 wariantów odsetka kolejnych podań leku Ruconest® (tabela powyżej); 12 wariantów odsetka kolejnych podań leku Firazyr® oraz leczenia ratunkowego lekiem Berinert® wśród pacjentów leczonych lekiem Firazyr® (tabela poniżej).

Tabela 5. Warianty oceny prawdopodobieństwa konieczności stosowania 2. dawki leku Firazyr® oraz prawdopodobieństwa konieczności leczenia ratunkowego lekiem Berinert®.

	2. dawka	Leczenie Berinert®	Liczba napadów
F1. RCT (FAST 1); pogorszenie/ nawrót objawów (AE)	14,8%	22,2%	27
F2. RCT (FAST 1); Brak klinicznie istotnego złagodzenia objawów w ciągu 4 godzin po podaniu badanego leku	33,3%	22,2%	27
F3. RCT (FAST 2); pogorszenie/ nawrót objawów (AE)	27,8%	16,7%	36
F4. RCT (FAST 2); Brak klinicznie istotnego złagodzenia objawów w ciągu 4 godzin po podaniu badanego leku	33,3%	16,7%	36
F5. RCT (FAST 3); pogorszenie/ nawrót objawów (AE)	10,9%	7,8%	46
F6. RCT (FAST 1-3); pogorszenie/ nawrót objawów	17,4%	14,0%	109
F7. RCT (FAST 1-2); Brak klinicznie istotnego złagodzenia objawów w ciągu 4 godzin po podaniu badanego leku*	33,3%	14,0%	63
F8. Faza przedłużona badania FAST-1	11,8%	5,3%	340
F9. Faza przedłużona badania FAST-3; liczba ataków wymagająca >1 dawek	4,6%	4,8%**	281
F10. Rejestr Icatibant Outcome Survey [81]	8,7%	9,8%	3228
F11. Rejestr Icatibant Outcome Survey [101]	8,3%	11,0%	2664
F12. Dane z 1 ośrodka we Włoszech	5,6%	1,2%	486

* wariant analizy podstawowej (por. rozdział 2.4.);

** modelowane w oparciu o dane z badań Malbran 2014 [79] i Aberer 2017 [81] (por. rozdział 2.4.).

Ponieważ większość źródeł danych dla Firazyr® raportowała informacje na temat zużycia 2 i więcej dawek leku, we wszystkich wariantach odsetek pacjentów z 3. dawką Firazyr® uzyskano na podstawie informacji z badań:

- Malbran 2014 [79] (4 stosowało 3 dawkę na 40 pacjentów, którzy stosowali 2 dawkę),
- Lumry 2015 [80] (3 dawka wśród 1/7 napadów wymagających 2 dawki) oraz
- Caballero 2018 [101] (13 stosowało trzecią dawkę spośród 221 pacjentów, którzy stosowali drugą dawkę).

Synteza ww. informacji świadczyła o wykorzystaniu 3. dawki leku Firazyr® wśród 6,7% pacjentów, którzy stosowali drugą dawkę tego leku.

Podsumowując informacje przedstawione powyżej oraz w rozdziale 2.4. 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]), stosowanie 3. dawki u 2,2% oraz stosowanie leku Berinert® jako opcji ratunkowej u 14,0%.

Pozostałe warianty testowano w ramach analizy wrażliwości (jedno- i dwukierunkowej).

3.5.2. CZAS DO PIERWSZYCH SYMPTOMÓW ZMNIEJSZENIA INTENSYWNOŚCI OBJAWÓW OBRZĘKU I CZASU DO PRAWIE CAŁKOWITEGO USTĄPIENIA OBJAWÓW OBRZĘKU

Zidentyfikowane na podstawie danych z badań klinicznych informacje na temat median czasu do pierwszych symptomów zmniejszenia intensywności objawów obrzęku i mediany czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku przedstawiono w rozdziale 4.1.

Dostępne dane z badań klinicznych (fazy randomizacji i fazy przedłużone) oraz badań obserwacyjnych wskazują, że mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku wynosi:

- od 2 do 5,1 godziny od podania leku Ruconest®;
- od 3,5 do 19,7 godzin od podania leku Firazyr®;
- od 4,9 do 15,5 godzin od podania leku Berinert®.

Przedstawione dane wskazują na niższe okresy trwania napadu HAE wśród pacjentów stosujących Ruconest® względem pacjentów stosujących Berinert® lub Firazyr®. Niemniej jednak ze względu na dużą rozbieżność dostępnych danych oraz brak badań porównujących analizowane leki bezpośrednio, nie ma możliwości jednoznacznego potwierdzenia tego aspektu.

3.5.3. WAGI UŻYTECZNOŚCI

W ramach przeglądu systematycznego danych dotyczących wag użyteczności zidentyfikowano 3 źródła danych, które można wykorzystać w niniejszym modelowaniu (rozdział 12.1.).

Zidentyfikowano dwa pełnotekstowe badania oparte na kwestionariuszu EQ-5D:

- badanie Nordenfelt 2014 wśród 103 chorych ze Szwecji w wieku od 4 do 89 lat [92] oraz
- badanie Aygören-Pürsün 2016 wśród 111 chorych z Hiszpanii, Niemiec i Danii w wieku 12 lat i starszych [96].

Wyniki obydwu badań były zbliżone. Waga użyteczności chorych w trakcie napadu HAE wynosiła: 0,512 [92] i 0,444 [96]; waga użyteczności między napadami HAE wynosiła: 0,825 [92] i 0,722 [96].

Pogorszenie wagi użyteczności odzwierciedlające obniżenie jakości życia w trakcie napadu HAE wyniosło 0,312 [92] i 0,278 [96].

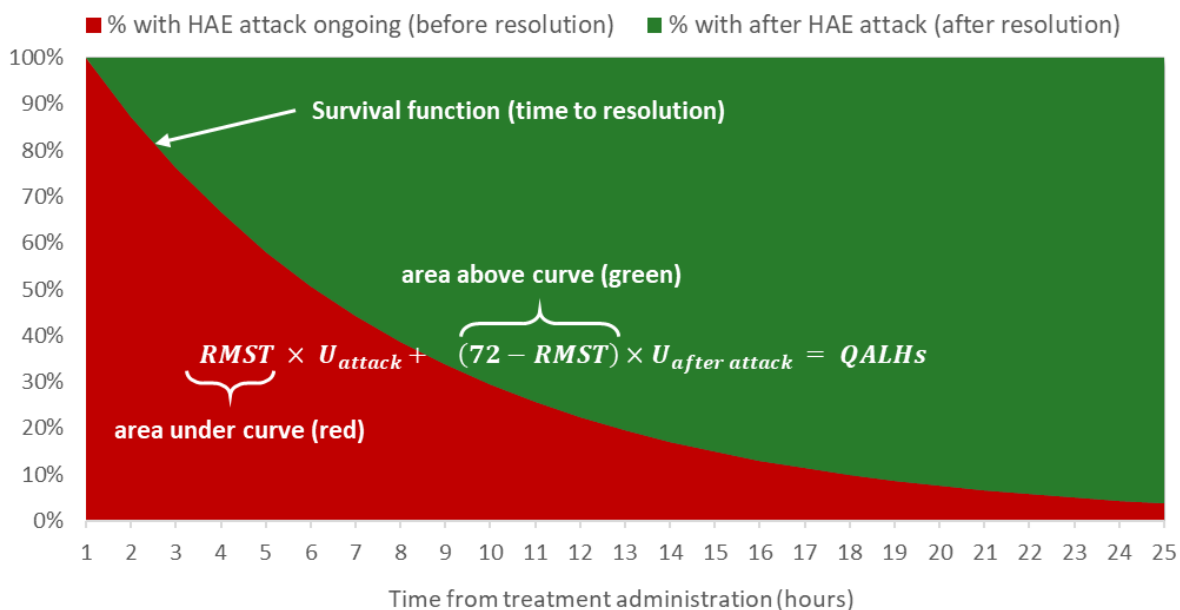
W analizie wykorzystano średnią wagę użyteczności pochodzącą z obydwu badań, tj. 0,478 w trakcie napadu HAE oraz 0,774 między napadami HAE.

ww. dane zgodne są z wynikami trzeciego źródła informacji zidentyfikowanego w przeglądzie – badania [114] opublikowanego pod postacią streszczenia konferencyjnego sugerującego wagę użyteczności między atakami na poziomie 0,783 oraz wagę użyteczności w trakcie ataku w zakresie od 0,128 (atak w obrębie krtani) do 0,582 (atak tylko w obrębie ręki).

Bernstein 2020 [93] zaproponował metodę kalkulacji okresów życia skorygowanych o jakość (QALY lub QALD) na podstawie mediany czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów obrzęku, traktując ten parametr jako okres trwania napadu HAE wśród wszystkich pacjentów poddawanych danemu leczeniu. Mając na uwadze, iż analizowane dane są typu *time-to-event*, mediana odzwierciedla jedynie tendencję centralną danego zestawu danych. W niniejszym opracowaniu wykorzystano metodę umożliwiającą określenie odsetka pacjentów po zakończonym napadzie HAE w każdym okresie od podania analizowanych leków na podstawie typowej analizy przeżycia.

Niemniej jednak brakuje informacji pozwalających przeprowadzić typową analizę przeżycia z uwzględnieniem różnych modeli przeżycia (np. Weibulla, uogólnionego gamma). Dostępne dane pod postacią mediany pozwalają jedynie na przeprowadzenie obliczeń z wykorzystaniem jednoparametrowego modelu przeżycia (wykładniczego).

Na podstawie funkcji wykładniczej przeżycia określono średni czas trwania napadu HAE ograniczony w danym horyzoncie czasowym (pole powierzchni pod funkcją przeżycia odzwierciedlające sumę iloczynów odsetka pacjentów w trakcie napadu HAE w danym punkcie czasowym oraz tego punktu czasowego w godzinach). Obliczenia obrazuje rysunek poniżej.



Rysunek 2. Metoda kalkulacji jednostek czasu życia skorygowanego o jakość na podstawie analizy przeżycia.

Wyniki obliczeń dla poszczególnych opcji przedstawiono poniżej (szczegóły w arkuszu „QALD calculations”).

Tabela 6. Wyniki obliczeń liczby QALD dla poszczególnych opcji

	Mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia napadu	RMST*	Liczba QALD	
			Metoda Bernstein [93]	Metoda oparta na funkcji wykładniczej
Ruconest	2,0 do 5,1	2,89 do 7,36	2,30 do 2,26	2,28 do 2,23
Firazyr	3,5 do 19,7	5,05 do 26,16	2,28 do 2,08	2,26 do 2,00
Berinert	4,9 do 15,5	7,07 do 21,47	2,26 do 2,13	2,23 do 2,06

* średni czas trwania napadu HAE (godziny) ograniczony w danym horyzoncie czasowym (72 godziny).

Przedstawione dane sugerują wyższą liczbę QALD wśród pacjentów stosujących Ruconest® względem pacjentów stosujących Berinert® lub Firazyr®. Niemniej jednak ze względu na dużą rozbieżność dostępnych danych oraz brak badań porównujących analizowane leki bezpośrednio, nie ma możliwości jednoznacznego potwierdzenia tej obserwacji. Tym samym w obliczeniach wykorzystano średnią

wartość liczby QALD określoną dla wszystkich leków metodą opartą na funkcji wykładniczej przeżycia. Liczba QALD w horyzoncie czasowym 72 godzin wyniosła 2,18.

Mając na uwadze, iż niniejsza analiza uwzględnia takie same efekty kliniczne wszystkich porównywanych interwencji (por. rozdział 2.4.; taką samą liczbę QALD dla wszystkich leków), zmiana wag użyteczności, danych dotyczących mediany czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów i metody kalkulacji QALD nie będą miały wpływu na wnioski z analizy. Tym samym odstąpiono od testowania wpływu tych parametrów w ramach analizy wrażliwości.

3.5.4. DODATKOWE INFORMACJE

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby jednostek danego leku) i ich kosztu jednostkowego.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, określono w oparciu o opublikowane dane.

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi szacunkowymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszej analizy oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w rozdziałach: 2.1., 2.2. i 3.6. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych w okresie badań klinicznych przedstawiono w Analizie klinicznej [41].

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skoroszybie MS Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

3.6. OCENA KOSZTÓW

Porównano koszty stosowania opcji leczenia ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1 w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania było porównanie kosztów stosowania leku Ruconest® względem Firazyr® i Berinert® (por. rozdział 2.2.).

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

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).

W niniejszej analizie nie ujęto kosztów bezpośrednich niemedycznych (np. kosztów transportu chorego, kosztów specjalnej diety, kosztów utrzymania infrastruktury ochrony zdrowia) z powodu braku danych na temat tej kategorii kosztów.

Dane kosztowe zebrano w październiku 2020 roku z aktualizacją przeprowadzoną w sierpniu 2021 roku. 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 I kwartał 2021 roku – 2019 rok 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 zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem [37].

Koszt świadczeń medycznych uwzględniony w opracowaniu przedstawiono poniżej.

Tabela 7. Pozostałe kategorie kosztu jednostkowego.

	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]

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.6.1. KOSZT ANALIZOWANYCH TECHNOLOGII LEKOWYCH

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

Tabela 8. Kalkulacja cen i limitu produktu Ruconest®. Wartości zaokrąglone, w PLN. Nowa grupa limitowa.

	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna, limit finansowania	Odpłatność pacjenta

Koszt jednostkowy wnioskowanej technologii (1 fiolka) wyniósł

Koszt opcjonalnych technologii refundowanych przedstawiono poniżej.

Zużycie w ramach analizy podstawowej określono na poziomie pełnych fiolek Ruconest® i Berinert® oraz pełnych ampułkostrzykawk Firazyr®. Wyniki obliczeń zużycia porównywanych leków (kalkulacje opisane w rozdziałach 2.2.1. i 2.3.) przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Określone w ramach analizy podstawowej zużycie porównywanych leków (na 1 podanie).

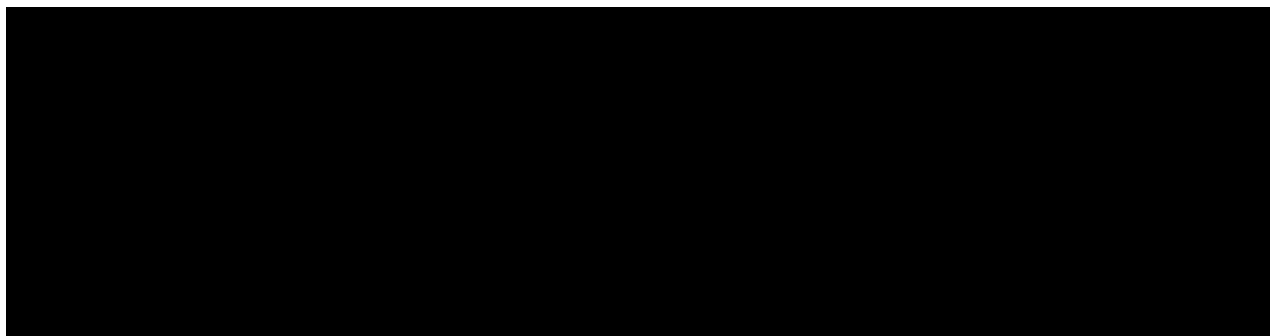
Masa ciała	Firazyr, 30 mg	Berinert		Ruconest, 2 100 jedn.	Udział grupy		
		Fiolki 500 jedn.	Fiolki 1 500 jedn.		dzieci	dorośli	łącznie
Do 25 kg	1,00	1,00	0,00	1,00	31,7%	0,6%	5,2%
25 – 42 kg	1,00	2,00	0,00	1,00	32,0%	3,3%	7,5%
42 – 50 kg	1,00	2,00	0,00	2,00	13,3%	4,0%	5,4%
50 – 75 kg	1,00	0,00	1,00	2,00	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%

3.6.2. KOSZT WYDAWANIA I PODAWANIA LEKÓW

Koszt wydania, przepisanie i/lub podanie analizowanych leków określono na podstawie informacji prezentowanych w AWA dla Firazyr® (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). Obliczenia przedstawiono poniżej.



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 ■.

3.7. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy analizy obejmujący najniższą jednostkę czasu stosowania wnioskowanej technologii (okres trwania 1 napadu) i nieprzekraczający 1 roku w ramach analizy podstawowej nie uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów klinicznych [1], [3].

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioski z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową). W ramach analizy scenariuszowej m.in. oceniono wpływ poszczególnych części modelu (kolejne dawki leków, leczenie

ratunkowe) oraz kategorii kosztowych (koszt podania) na wnioski z analizy pominięcia tych aspektów z modelu.

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Opis analizy wrażliwości	
DSA 00	Analiza podstawowa (referencja)	
DSA 01	Wszystkie możliwe kategorie odpłatności świadczeniobiorcy	ryczałtowa
DSA 02		30% odpłatność
DSA 03		50% odpłatność
DSA 04	Uwzględnione prezentacje Berinert®	Berinert 1500 i Berinert 5500
DSA 05		Tylko Berinert 1500
DSA 06		Tylko Berinert 500
DSA 07	Uwzględnione dzielenie fiolek (koszt Berinert i Firazyr zgodny ze zużyciem)	
DSA 08	Opcjonalne warianty oceny kolejnych podań Firazyr i ryzyka leczenia ratunkowego Berinert®	F1. RCT (FAST 1); pogorszenie/ nawrót objawów (AE)
DSA 09		F2. RCT (FAST 1); Brak klinicznie istotnego złagodzenia objawów w ciągu 4 godzin po podaniu badanego leku
DSA 10		F3. RCT (FAST 2); pogorszenie/ nawrót objawów (AE)
DSA 11		F4. RCT (FAST 2); Brak klinicznie istotnego złagodzenia objawów w ciągu 4 godzin po podaniu badanego leku
DSA 12		F5. RCT (FAST 3); pogorszenie/ nawrót objawów (AE)
DSA 13		F6. RCT (FAST 1-3); pogorszenie/ nawrót objawów
DSA 14		F7. RCT (FAST 1-2); Brak klinicznie istotnego złagodzenia objawów w ciągu 4 godzin po podaniu badanego leku*
DSA 15		F8. Faza przedłużona badania FAST-1
DSA 16		F9. Faza przedłużona badania FAST-3; liczba ataków wymagająca >1 dawek
DSA 17		F10. Rejestr Icatibant Outcome Survey [81]
		F11. Rejestr Icatibant Outcome Survey [101]
DSA 18		F12. Dane z 1 ośrodka we Włoszech
DSA 20	Opcjonalne warianty oceny kolejnych podań Berinert	B1. RCT (IMPACT1)
DSA 21		B2. RCT (IMPACT1); brak ustąpienia objawów w ciągu 4 godzin po podaniu
DSA 22		B3. Faza przedłużona RCT (IMPACT2) (ograniczenia w ponownym podaniu Berinert) [75]
DSA 23		B4. Dane z 1 ośrodka we Włoszech
DSA 24	Opcjonalne warianty oceny kolejnych podań Ruconest	R1. RCT, faza 3 (1310)
DSA 25		R2. RCT, faza 2 (1205); niepowodzenie terapeutyczne
DSA 26		R3. RCT, faza 2 (1205); brak początku ustąpienia objawów po 2 godz. (badacz)
DSA 27		R4. Faza przedłużona RCT 1205
DSA 28		R5. Faza przedłużona RCT 1310

Nr	Opis analizy wrażliwości	
DSA 29		R6. Faza przedłużona RCT, fazy 2
DSA 30		R7. 2 RCTs (1205 i 1310) + extensions
DSA 31		R8. Dane z 1 ośrodka na Węgrzech
DSA 32		R9. Haki 2017 [67]: rejestr pacjentów
DSA 33		
DSA 34	% ponownego podania Ruconest: 95% CI	95% LCI
DSA 35		95% UCI
DSA 36	% ponownego podania Firazyry i Berinert: 95% CI	95% LCI
DSA 37		95% UCI
DSA 38	% leczenia ratunkowego lekiem Berinert wśród pacjentów leczonych Firazyry: 95% CI	95% LCI
DSA 39		95% UCI
DSA 40	% pacjentów pediatrycznych: opcjonalne dane	2011 [84]
DSA 41		2012 [84]
DSA 42		2014 [84]
DSA 43	% pacjentów pediatrycznych: 0 -100%	0% (tylko dorośli)
DSA 44		100% (tylko dzieci)
DSA 45	Masa ciała dorosłych: opcjonalne dane	RCT (FAST 1) [76], [77]
DSA 46		RCT (FAST 2) [76], [77]
DSA 47		
DSA 48		Faza przedłużona RCT 1310 [66]
DSA 49	Średnia masa ciała (stałe SD)	95% LCI
DSA 50		95% UCI
DSA 51	Brak kosztów wydawania i podawania leków	
DSA 52	Brak leczenia ratunkowego lekiem Berinert® wśród pacjentów leczonych Firazyry	
DSA 53	Tylko 1 podanie wszystkich leków (brak 2. i 3. podania; brak leczenia ratunkowego)	

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 13. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr	Wartość	Źródło												
Horyzont czasowy analizy	Okres trwania 1 napadu HAE (72 godziny)	Założenie, [93], [101]												
Wagi użyteczności	0,478 w trakcie napadu; 0,774 między napadami	[92], [96]												
Mediana czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów napadu	od 2 do 5,1 godziny od podania leku Ruconest®; od 3,5 do 19,7 godziny od podania leku Firazyr®; od 4,9 do 15,5 godziny od podania leku Berinert®. Ogółem od 2 godzin do 19,7 godziny.	Zestawienie wyników badań												
Założenia	- Brak możliwości dzielenia fiolek – zużycie wśród wszystkich pacjentów na poziomie całych fiolek; - kolejne podania leków: do 2 dawek Ruconest®, do 3 dawek Firazyr®, do 2 dawek Berinert®; - Wśród pacjentów leczonych Firazyr®: u niektórych leczenie ratunkowe Berinert®	Założenie, Charakterystyki produktów leczniczych, dostępne dane kliniczne (por. rozdziały 2.2.2., 3.5.1.)												
Dawka na 1 podanie	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]; 1 ampułko-strzykawka leku Firazyr® na każde podanie leku [90]; 20 jednostek leku Berinert® na każdy kg masy ciała [91].													
Odsetek kolejnych podań leków	- 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]), stosowanie 3. dawki u 2,2% oraz stosowanie leku Berinert® jako opcji ratunkowej u 14,0%.													
Cena zbytu netto Ruconest	3 921,30 PLN													
Odsetek dzieci	14,6%	Wnioskodawca												
Masa ciała: średnia i SD	Dorośli: średnia 82,50, SD 23,10 Dzieci: średnia 34,80, SD 20,60	Rejestr w Polsce, 2014 [84]												
Koszt opcjonalnych technologii refundowanych	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Kwota refundacji NFZ</th><th>Odpłatność pacjenta</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Firazyr, 1 ampułkostrzykawka, 30 mg</td><td>5 431,80 PLN</td><td>3,20 PLN</td></tr> <tr> <td>Berinert, fiołka 1500 jedn.</td><td>7 048,69 PLN</td><td>3,20 PLN</td></tr> <tr> <td>Berinert, fiołka 500 jedn.</td><td>2 347,21 PLN</td><td>22,42 PLN</td></tr> </tbody> </table>		Kwota refundacji NFZ	Odpłatność pacjenta	Firazyr, 1 ampułkostrzykawka, 30 mg	5 431,80 PLN	3,20 PLN	Berinert, fiołka 1500 jedn.	7 048,69 PLN	3,20 PLN	Berinert, fiołka 500 jedn.	2 347,21 PLN	22,42 PLN	Obwieszczenie MZ [37]
	Kwota refundacji NFZ	Odpłatność pacjenta												
Firazyr, 1 ampułkostrzykawka, 30 mg	5 431,80 PLN	3,20 PLN												
Berinert, fiołka 1500 jedn.	7 048,69 PLN	3,20 PLN												
Berinert, fiołka 500 jedn.	2 347,21 PLN	22,42 PLN												
Koszt wydania/podania/przepisania leków		Założenia, AWA dla Firazyr [84]												

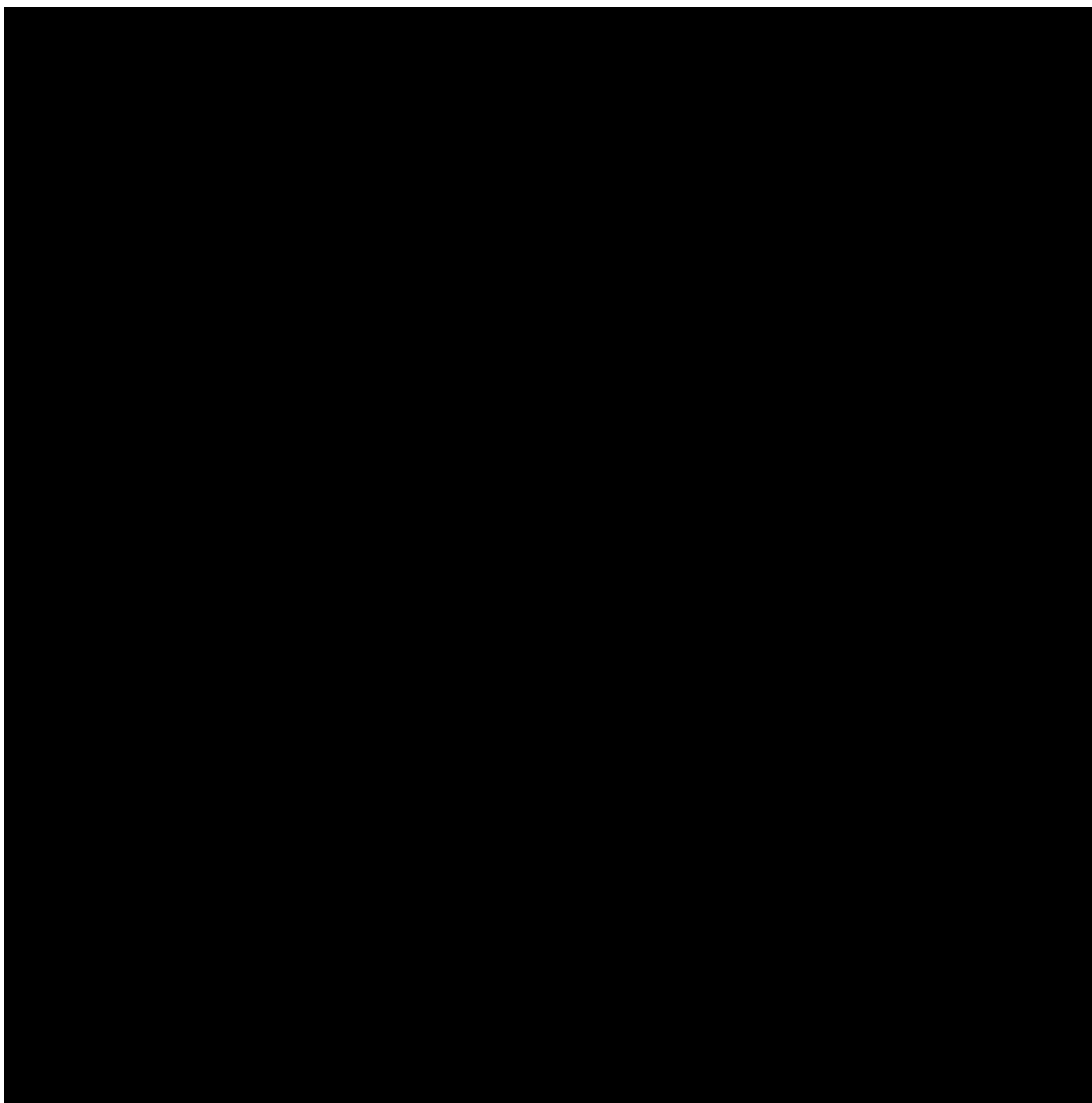
Parametr	Wartość	Źródło
Dodatkowy koszt wśród chorych leczonych ratunkowo Berinert®	1 690,57 PLN	

Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skrószycie MS Excel zawierającym model decyzyjny.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w tabelach poniżej.



Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii jest [REDACTED]

Różnice w całkowitym koszcie stosowania wnioskowanej technologii i refundowanych leków z perspektywy płatnika publicznego (perspektywy wspólnej) wyniosły w okresie trwania 1 napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego:

[REDACTED]

Porównywanie średnich współczynników kosztów-użyteczności związane było z takimi samymi wnioskami jak porównanie kosztów całkowitych.

Wyniki analizy grup pacjentów różniących się masą ciała wykazały, że:

[REDACTED]

Szczegółowe dane na temat wyników analizy w poszczególnych grupach przedstawiono w rozdziale 12.3.

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

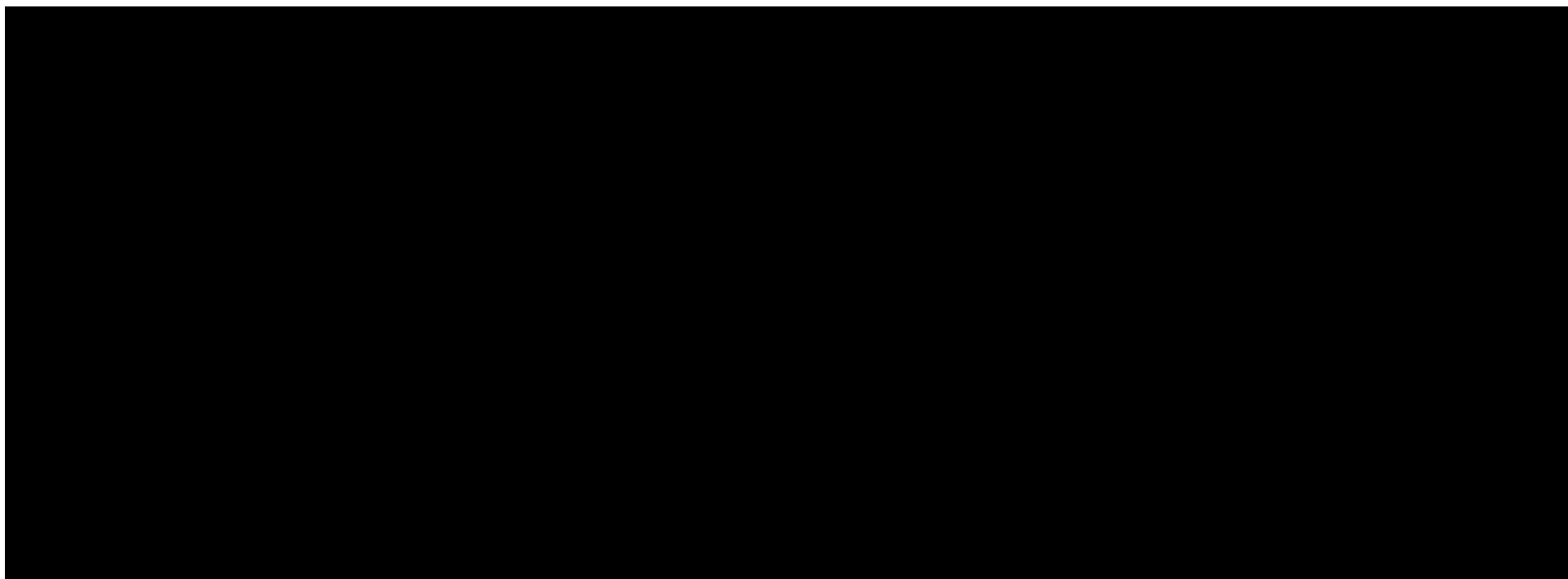
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich punktów końcowych przedstawiono w arkuszu „SA_CMA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej. Przeprowadzono 53 analizy wrażliwości z których zmianę wniosku względem analizy podstawowej zaobserwowano w przypadku:

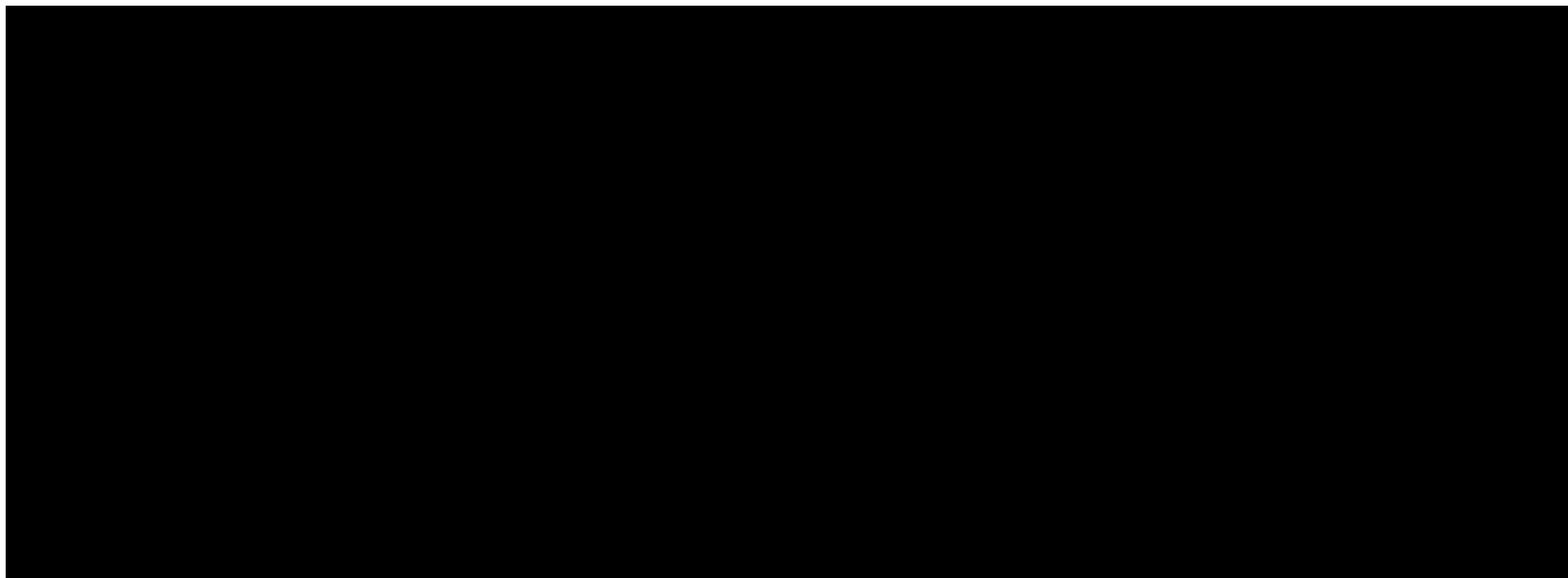
- 4 scenariuszy względem Berinert®, tj.: uwzględnienia wariantów B3 i B4 odsetka dodatkowych podań leku Berinert® (dane z praktyki klinicznej), przy jednoczesnym braku zmiany źródła danych dla wnioskowanej technologii (dane z RCT); uwzględnienia dolnej granicy 95% CI dla odsetka kolejnych podań Berinert®; uwzględnienia wyłącznie pacjentów pediatrycznych;
- 13 (perspektywa NFZ) lub 11 (perspektywa wspólna) względem Firazyr®, tj.: uwzględnienia 30% i 50% odpłatności pacjenta za lek Ruconest® (tylko NFZ); uwzględnienia zjawiska dzielenia fiolek (koszt tylko wykorzystanej części fiolek Ruconest®); uwzględnienia wariantu F2 odsetka dodatkowych podań leku Firazyr®; wariantów R2, R3, R8, R9 i R10 odsetka dodatkowych podań leku Ruconest®; uwzględnienia dolnej granicy 95% CI dla odsetka kolejnych podań Ruconest®; uwzględnienia górnej granicy 95% CI dla odsetka kolejnych podań Firazyr®; uwzględnienia górnej granicy 95% CI dla odsetka pacjentów wymagających leczenia ratunkowego lekiem Berinert®; uwzględnienia wyłącznie pacjentów pediatrycznych.

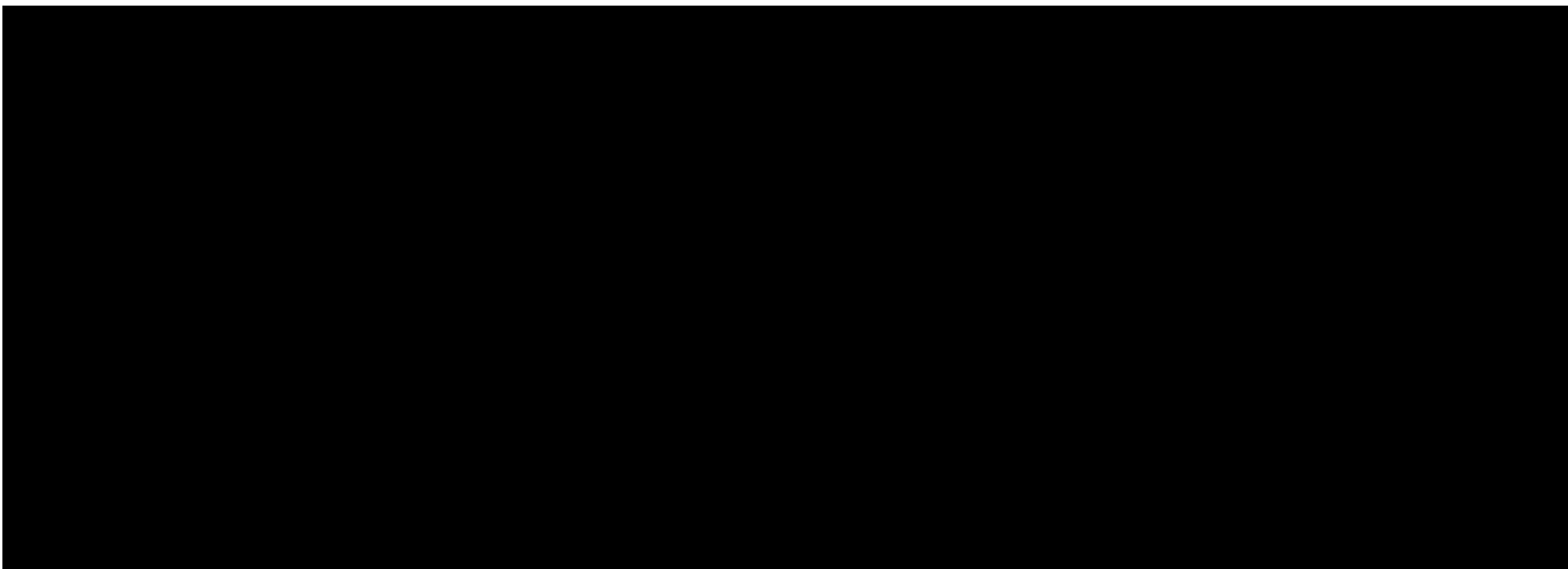
Najwyższy wpływ na wyniki analizy (różnicę w kosztach całkowitych) miały założenia dotyczące: wysokości kwoty refundacji za lek Ruconest®, odsetka kolejnych podań analizowanych leków, uwzględnionych prezentacji leku Berinert® i wysokości masy ciała pacjentów.

Diagramy tornado przedstawiono poniżej.

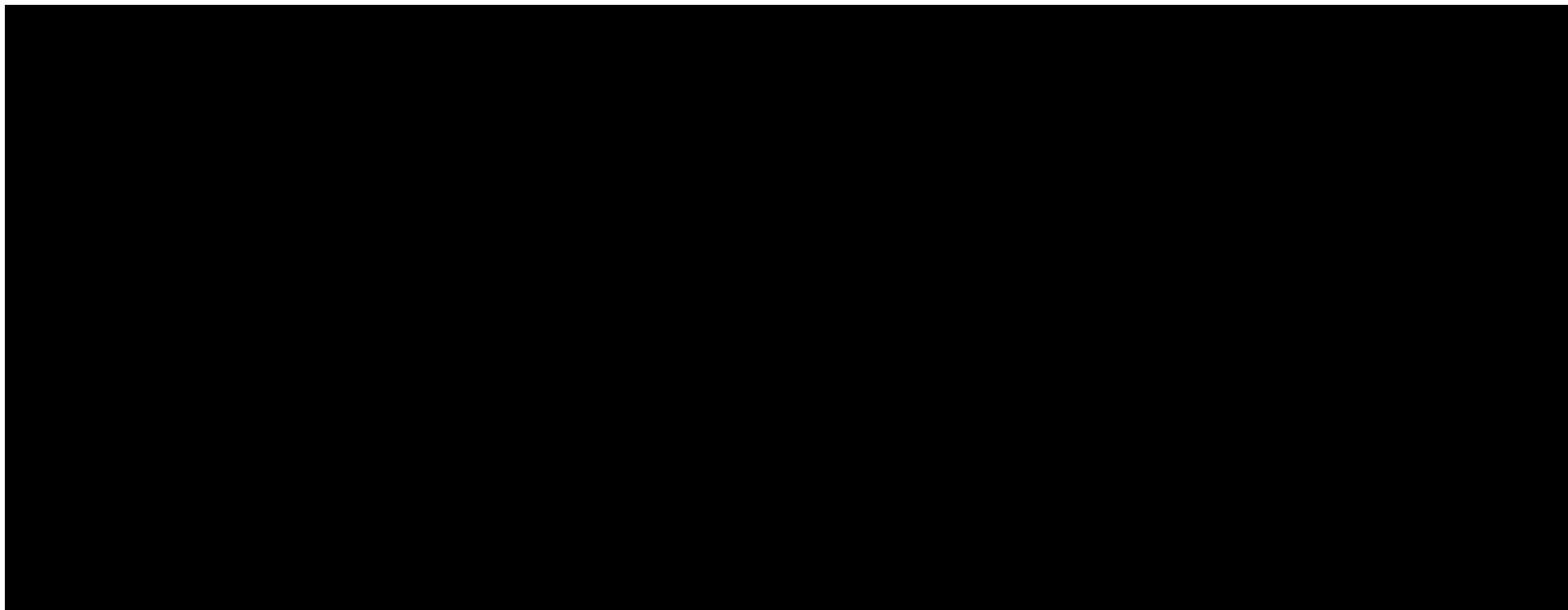


Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.





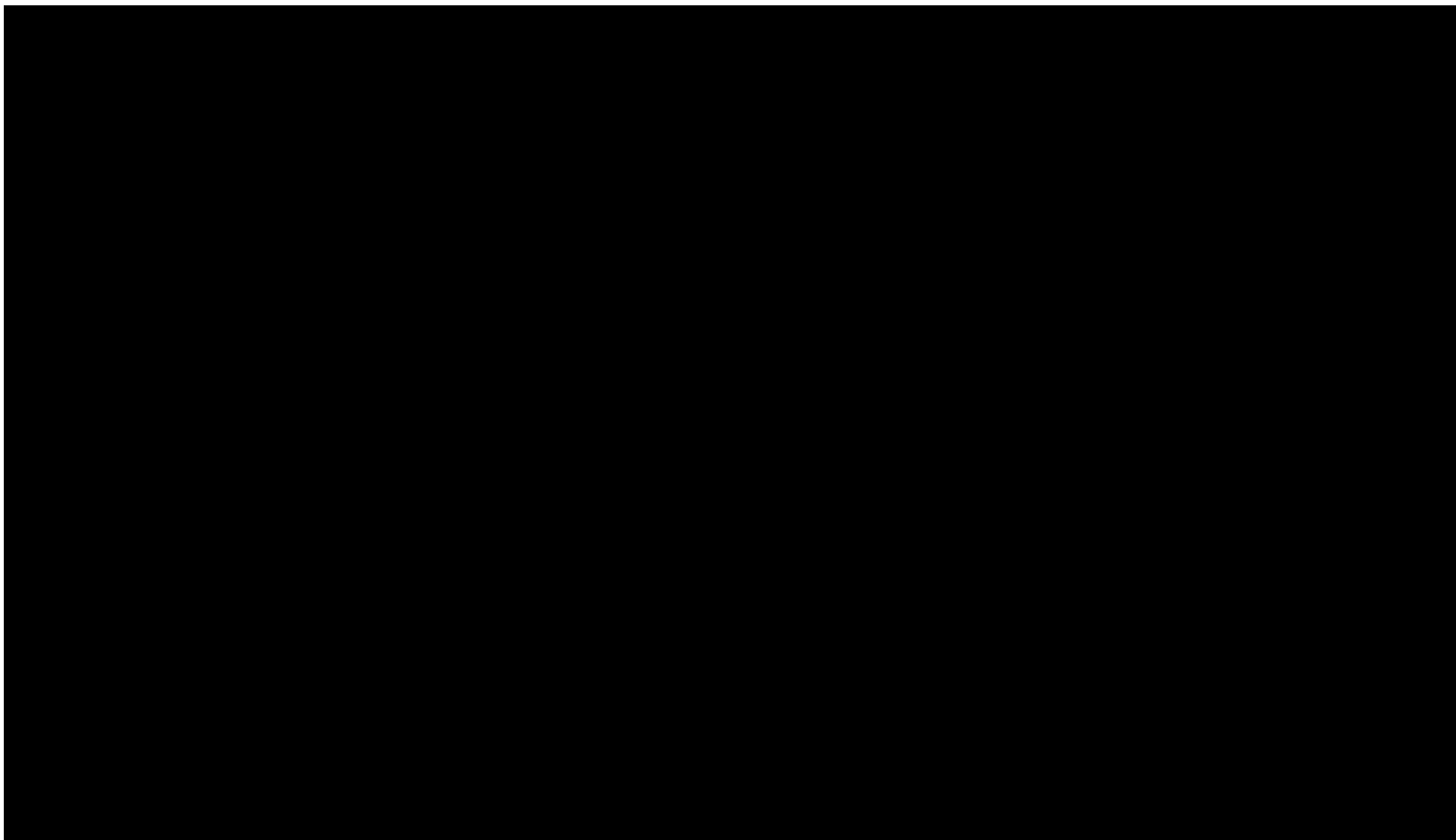
Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.



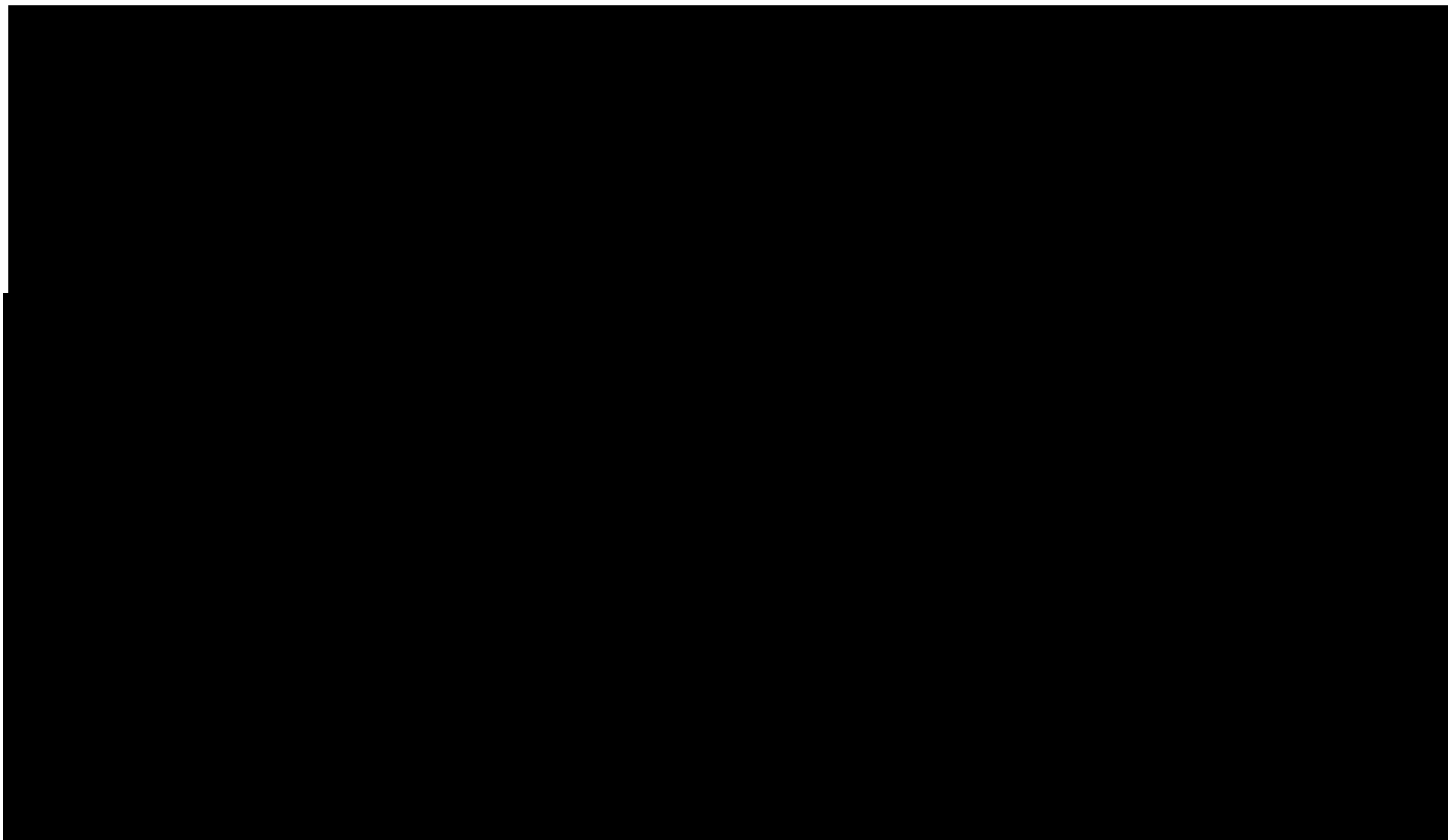
Mając na uwadze wysoki wpływ dodatkowych źródeł informacji na temat odsetka pacjentów, u których konieczne jest podanie kolejnych dawek analizowanych leków oraz fakt, iż jednokierunkowa analiza wrażliwości pozwala porównać wyniki przy uwzględnieniu źródeł danych różniących się wiarygodnością i przełożeniem na praktykę kliniczną (np. wyniki RCT dla danego leku względem wyników analizy rejestru pacjentów dla drugiego leku) przeprowadzono również dwukierunkową analizę wrażliwości dla tych danych.

Wyniki dwukierunkowej analizy przedstawiono w tabelach poniżej (zielonym wypełnieniem oznaczono warianty wskazujące, że wnioskowana technologia jest tańsza; czerwonym – droższa).

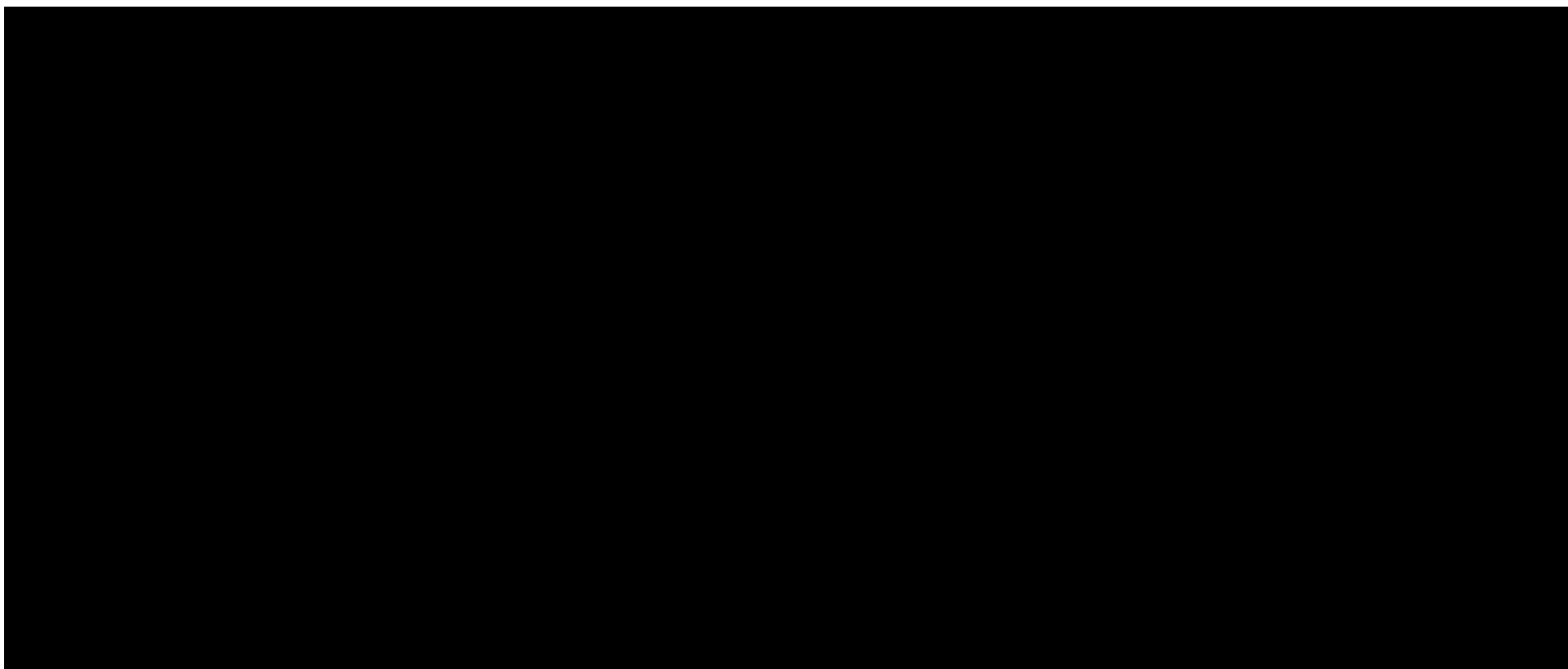
Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.



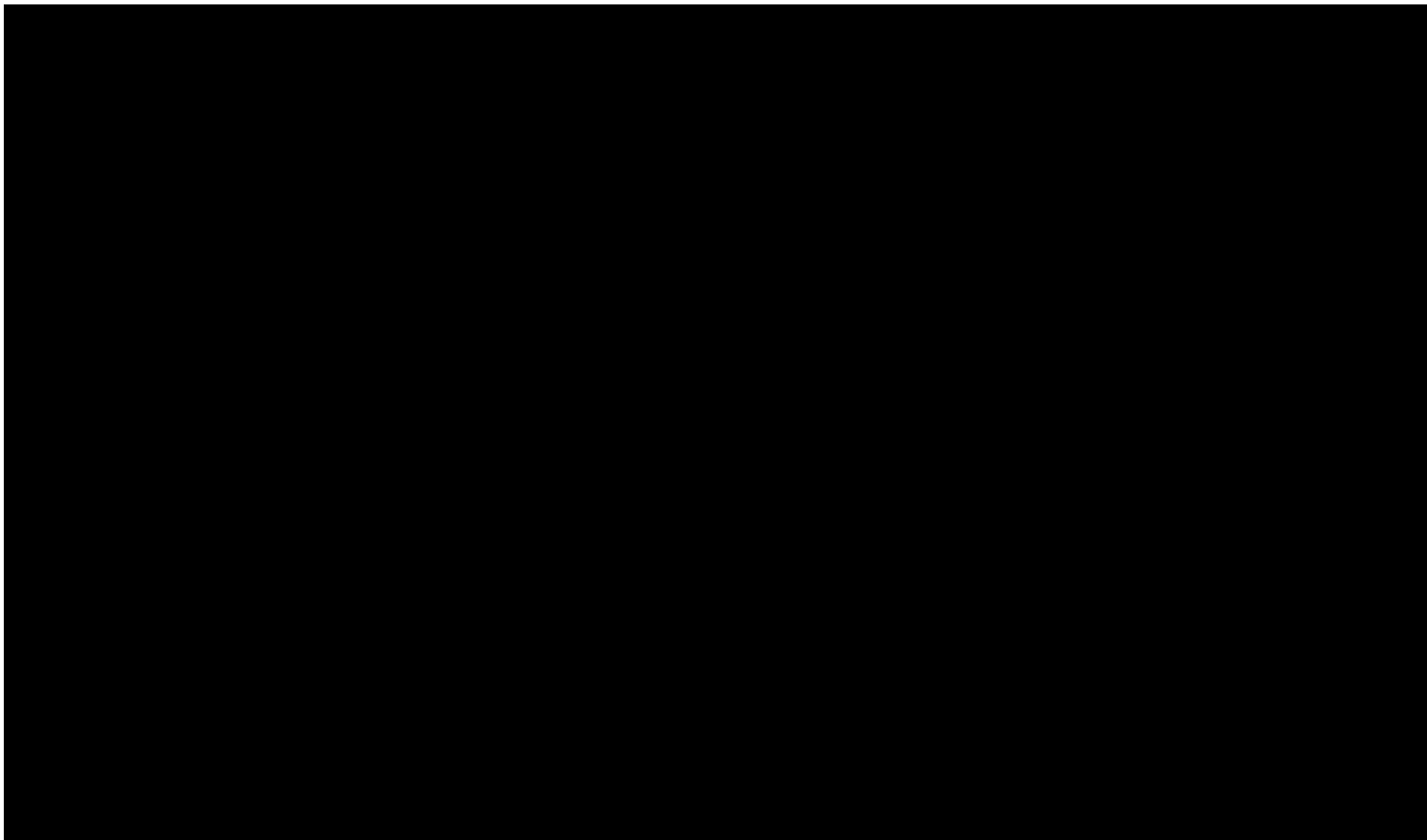
Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.

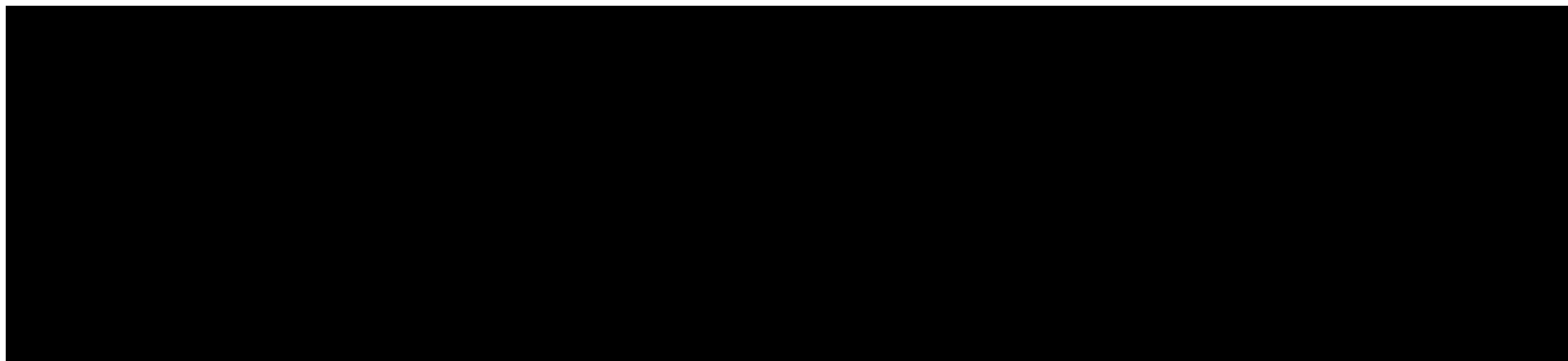


Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Ruconest® (konestat alfa, zestaw do samodzielnego podawania) w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1.



Ocena zasadności ekonomicznej finansowania 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.





W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości ustalono, że większość źródeł danych na temat odsetka kolejnych podań analizowanych leków potwierdza wnioski z analizy podstawowej. Obserwacje te są szczególnie widoczne w przypadku uwzględnienia dla wszystkich leków źródeł danych o takiej samej wiarygodności (np. dane z RCT dla wszystkich leków lub dane z praktyki klinicznej dla wszystkich leków).

Na uwagę zasługuje fakt, iż informacje przedstawione w samej publikacji Craig 2011 [75], jak i informacje przedstawione przez Bernstein 2020 [93] świadczą, iż ryzyko konieczności kolejnego podania leku Berinert® w badaniu Craig 2011 [75] (wariant B3) cechuje się niską wiarygodnością ze względu na cel badania (ocena skuteczności tylko jednego podania leku) i ograniczenia w protokole badania związane z podawaniem kolejnych dawek Berinert.

W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia danych klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41]. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z opcjonalnymi technologiami refundowanymi. Niemniej jednak dostępne dane kliniczne oraz wyniki analiz ekonomicznych opartych na dostępnych badaniach klinicznych sugerują taką samą skuteczność kliniczną wszystkich uwzględnionych opcji terapeutycznych (por. rozdział 2.4.). Zidentyfikowane dane wskazują, że różnica pomiędzy porównywanymi lekami dotyczyć może jedynie częstotliwości stosowania dodatkowych dawek analizowanych leków oraz (w przypadku leku niezawierającego inhibitora esterazy C1 – Firazyr®) konieczności stosowania leczenia ratunkowego z uwzględnieniem inhibitora esterazy C1.

Uwzględnione w opracowaniu źródła danych wskazują na różne prawdopodobieństwo konieczności zastosowania kolejnych dawek analizowanych leków. Niemniej jednak w większości przypadków zaobserwowano, że dane z praktyki klinicznej (szczególnie dane z badań lub rejestrów międzynarodowych) wskazują na trochę niższe prawdopodobieństwo konieczności zastosowania kolejnych dawek analizowanych leków niż dane z badań eksperymentalnych. Tendencja ta mogła wynikać z coraz większego doświadczenia z lekiem wśród lekarzy prowadzących terapię analizowanych pacjentów. Problemem przy realizacji tego porównania jest fakt, iż w przypadku leku Berinert® brakuje źródeł informacji dotyczących praktyki klinicznej (brak takich danych w badaniu Riedl 2016 [82]; dane tylko z 1 ośrodka w badaniu Federici 2018 [102]; dane z IMPACT2 o niskiej wiarygodności[†]). Niemniej jednak wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wnioski z analizy podstawowej – w zdecydowanej większości rozpatrywanych scenariuszy stosowanie wnioskowanej technologii jest nieznacznie droższe od leku Firazyr® oraz tańsze od leku Berinert®.

Do ograniczeń niniejszej analizy należy również brak danych dotyczących chorych z Polski – nie są dostępne badania obserwacyjne przedstawiające rozkład masy ciała oraz zużycie analizowanych leków wśród chorych z Polski. W opracowaniu uwzględniono dane pochodzące z wieloośrodkowych i wielonarodowościowych badań, testując w analizie wrażliwości opcjonalne zestawy danych.

[†] Informacje przedstawione w samej publikacji Craig 2011 [75], jak i informacje przedstawione przez Bernstein 2020 [93] świadczą, iż ryzyko konieczności kolejnego podania leku Berinert® w badaniu Craig 2011 [75] (wariant B3) cechuje się niską wiarygodnością ze względu na cel badania (ocena skuteczności tylko jednego podania leku) i ograniczenia w protokole badania związane z podawaniem kolejnych dawek Berinert®.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 11 rekordów opisujących analizy ekonomiczne stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu, w tym:

- 4 opublikowane doniesienia konferencyjne pod postacią streszczeń: [104], [105], [106], [107];
- 2 pełnotekstowe badania: [93], [98];
- 5 streszczeń analiz przedkładanych agencjom HTA w celu uzyskania refundacji wnioskowanej technologii: [84], [86], [87], [108], [109].

Informacje na temat zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Zidentyfikowane analizy ekonomiczne.

Badanie	Metody	Wyniki
Pełnotekstowe analizy		
[93]	Analiza kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika w USA uwzględniająca czas do ustąpienia objawów i ryzyko kolejnego podawania leku lub ryzyko leczenia ratunkowego.	Ruconest tańszy od Berinert i Firazyry oraz związany z nieznacznie wyższą jakością życia od tych leków. Uwzględniono podobne dane kliniczne: Ruconest (3%), Berinert (19%) oraz Firazyry (29%), ale uwzględniono tylko 2 dawki w przypadku Firazyry
[98]	Analiza kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika w Polsce uwzględniająca czas do początku redukcji objawów, czas do ustąpienia objawów i ryzyko kolejnego podawania leku.	Ruconest tańszy od Berinert, ale z porównywalną liczbą dodatkowych QALY względem placebo w 1-letnim horyzoncie
Streszczenia konferencyjne		
[104]	Analiza minimalizacji kosztów uwzględniająca różne prawdopodobieństwo konieczności stosowania kolejnych dawek analizowanych leków. Warunki: USA, rok 2015	Sformułowano algorytmy oceny kosztu średniego leków stosowanych w HAE na podstawie dostępnych danych i przy założeniu takich samych efektów leków. Uwzględniono takie same dane dla Ruconest (~9%), niższe dane dla Berinert (~1% pochodzące z badania IMPACT2 – niska wiarygodność danych; brak innych danych) oraz niższe odsetki (7%) i tylko 2 dawki Firazyry

Badanie	Metody	Wyniki
[105]	Analiza kosztów-użyteczności o metodach jak w [93]; perspektywa: płatnika za świadczenia w USA	Ruconest tańszy od Berinert i Firazyry oraz związany z nieznacznie wyższą jakością życia od tych leków
[106], [107]	Analiza minimalizacji kosztów uwzględniająca różne prawdopodobieństwo konieczności stosowania kolejnych dawek analizowanych leków. Warunki: UK, rok 2013	Berinert najtańszy, jeżeli podawany w dawce od 2 do 3 fiolek. W przypadku wyższego zużycia Ruconest tańszy od Berinert. Uwzględniono takie same dane dla Ruconest (~10%), niższe dane dla Berinert (~1% pochodzące z badania IMPACT2 – niska wiarygodność danych; brak innych danych) oraz niższe odsetki (7%) i tylko 2 dawki Firazyry
Streszczenia analiz przedkładanych agencjom HTA		
[84]	Analizy przedkładane AOTMiT w celu ubiegania się o refundację dla Firazyry. Analiza minimalizacji kosztów i analiza kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ	Firazyry tańszy od Berinert i o podobnym koszcie co Ruconest Wyniki analizy kosztów-użyteczności wskazały na porównywalną liczbę dodatkowych QALY względem placebo w 1-letnim horyzoncie
[86]	Analizy przedkładane AOTMiT w celu ubiegania się o refundację dla Berinert. Analiza minimalizacji kosztów w analizowanym wskazaniu uwzględniająca różne prawdopodobieństwo konieczności stosowania kolejnych dawek analizowanych leków; perspektywa NFZ i perspektywa wspólna	Brak upublicznionych danych
[87]	Analizy przedkładane AOTMiT w celu ubiegania się o refundację dla Ruconest, fiolek. Analiza minimalizacji kosztów i analiza kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ	Ruconest tańszy od Berinert i Firazyry Wyniki analizy kosztów-użyteczności wskazały na porównywalną liczbę dodatkowych QALY względem placebo w 1-letnim horyzoncie
[108]	Analiza minimalizacji kosztów uwzględniająca różne prawdopodobieństwo konieczności stosowania kolejnych dawek analizowanych leków. Warunki: Walia	Ruconest tańszy od Berinert i Firazyry. Uwzględniono podobne dane kliniczne: Ruconest (9,3%), Berinert (18,6%) oraz niższe odsetki (17,83%) i tylko 2 dawki w przypadku Firazyry
[109]	Analiza minimalizacji kosztów uwzględniająca różne prawdopodobieństwo konieczności stosowania kolejnych dawek analizowanych leków. Warunki: Szkocja	Ruconest tańszy od Berinert. Uwzględniono podobne dane kliniczne: Ruconest (9,3%), Berinert (18,6%)

Zidentyfikowane analizy ekonomiczne potwierdzają wnioski z niniejszej analizy. Przy czym na uwagę zasługuje fakt, iż część analiz uwzględniała różne koszty jednostkowe porównywanych leków. Również analizy z Polski uwzględniały odmienne koszty leków, w tym leku Firazyry®, którego koszt jeszcze w 2019 roku był wyższy o około 33% względem kosztu uwzględnionego w analizach [48].

Większość opublikowanych analiz uwzględniała podobną technikę analityczną jak w niniejszym opracowaniu, a źródła danych, które uwzględniały analizę kosztów-użyteczności potwierdzały nieznaczne różnice w efektach klinicznych porównywanych leków.

Niektóre z odnalezionych analiz ekonomicznych ([106], [107] i prawdopodobnie [86]) świadczyły o niższym koszcie leku Berinert® niż wnioskowanej technologii. Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, iż te analizy uwzględniały dane dotyczące ryzyka konieczności ponownego podania leku pochodzące ze źródeł o różnej wiarygodności (Berinert®: 1,11% z fazy przedłużonej badania z nadanym akronimem IMPACT2 [75] vs Ruconest®: faza randomizacji badania fazy III o numerze 1310 [60]). Zestawienie tych danych świadczy o błędzie selekcji, gdyż wykorzystano dane o najniższym ryzyku w przypadku Berinert® oraz dane o najwyższym ryzyku w przypadku Ruconest® (por. rozdział 3.5.1.). W ramach niniejszego

opracowania wykazano, że jeżeli uwzględną się dane o takim samym poziomie wiarygodności dla wszystkich leków otrzymane zostaną wnioski jak w analizie podstawowej (por. rozdział 4.2.).

Co więcej, informacje przedstawione w samej publikacji Craig 2011 [75], jak i informacje przedstawione przez Bernstein 2020 [93] świadczą, iż ryzyko konieczności kolejnego podania leku Berinert® w badaniu IMPACT2 [75] cechuje się niską wiarygodnością ze względu na cel badania (ocena skuteczności tylko jednego podania leku) i ograniczenia w protokole badania związane z podawaniem kolejnych dawek Berinert®.

Tylko w jednej odnalezionej analizie ekonomicznej (Bernstein 2020 [93]) rozpatrywano możliwość leczenia ratunkowego (w ramach hospitalizacji, niezależnie od stosowanego leku i leku podawanego w trakcie hospitalizacji). Wszystkie pozostałe analizy zakładały stosowanie tego samego leku przy kolejnych dawkach i/lub w ramach leczenia ratunkowego. Niemniej jednak na uwagę zasługują fakt, iż opublikowane informacje wyraźnie wskazują na stosowanie Berinert® jako leczenia ratującego wśród chorych nieskutecznie leczonych lekiem Firazyr® (por. rozdział 2.2.2.; tylko badania eksperymentalne dla Firazyr® uwzględniały stosowanie innej substancji czynnej jako leku ratującego; dostępne dane z praktyki klinicznej [101] potwierdzają ten aspekt).

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano badań pozwalających dokonać walidacji zewnętrznej wyników analizy.

Niemniej jednak skalkulowany na podstawie informacji o średniej masie ciała odsetek wykorzystania jednostek inhibitora z fiolek Berinert® 500 wśród wszystkich zużywanych jednostek leku (zarówno z fiolek Berinert® 500 jak i fiolek Berinert® 1 500) na poziomie 27,9% (53,8% zużywanych fiolek stanowią fioleki Berinert® 500) jest zbliżony do najnowszych danych NFZ w zakresie wykorzystania leków Berinert® w Polsce w 2019 roku (27% jednostek podchodzących z fiolek Berinert® 500, co jest równoznaczne ze stwierdzeniem, że 52,6% zużywanych fiolek leku Berinert® w 2019 roku stanowiły fioleki Berinert® 500).

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych leku Ruconest w terapii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano przede wszystkim opublikowane źródła informacji; szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W analizie ustalono, że koszt leczenia napadów HAE maleje w następującej kolejności: Berinert®, Ruconest®, Firazyf®. Niemniej jednak [REDACTED]

[REDACTED] Może to oznaczać, że wszystkie analizowane opcje terapeutyczne cechuje zbliżona opłacalność z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że oceniana interwencja spełnia kryteria świadczenia gwarantowanego:

- wpływa na poprawę zdrowia obywateli przy uwzględnieniu wskaźników zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określonych na podstawie aktualnej wiedzy medycznej [41],
- cechuje ją oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa w odniesieniu do placebo [41],
- w ramach niniejszej analizy określono akceptowalny w warunkach polskich stosunek kosztów z perspektywy płatnika oraz płatnika publicznego za świadczenia medyczne do uzyskiwanych efektów zdrowotnych względem jednej z refundowanych technologii refundowanych.

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 w sytuacji ograniczenia dostępności leku Berinert® (na rynkach zgłaszane są niedobory tego leku).

Wnioskowana technologia cechuje się dłuższym okresem trwałości (48 miesięcy) niż opcjonalne technologie refundowane (Berinert®: 30 miesięcy; Firazyr®: 18 miesięcy). Aspekt 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 osocznego (np. Berinert®) – w przeciwieństwie do leku Berinert® wnioskowana technologia nie cechuje się potencjalnym ryzykiem przeniesienia patogenów obecnych w osoczu.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach analizy ustalono, że [REDAKTOWANO]

Różnice w całkowitym koszcie stosowania wnioskowanej technologii i refundowanych leków z perspektywy płatnika publicznego (perspektywy wspólnej) wyniosły w okresie trwania 1 napadu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego:

Wyniki analizy grup pacjentów różniących się masą ciała wykazały, że:

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej – zmianę wniosków względem analizy podstawowej zaobserwowano wyłącznie w trakcie testowania skrajnych scenariuszy (4 z 53 scenariuszy dla porównania Ruconest® vs Berinert® i 13 z 53 scenariuszy dla porównania Ruconest® vs Firazyr®). Największy wpływ na wyniki analizy (różnicę w kosztach całkowitych) miały założenia dotyczące: wysokości kwoty refundacji za lek Ruconest®, odsetka kolejnych podań analizowanych leków, uwzględnionych prezentacji leku Berinert® i wysokości masy ciała pacjentów. W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości ustalono, że większość źródeł danych na temat odsetka kolejnych podań analizowanych leków potwierdza wnioski z 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 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 w sytuacji ograniczenia dostępności leku Berinert® (na rynkach zgłaszane są niedobory tego leku).

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne 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 podwyżkę 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 OZY 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.
- [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 ujednolicony).
- [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 Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: sierpień 2021).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, sierpień 2021 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. 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 z 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 [redacted] *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017. 118(4): 452-455.
- [64] András 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 2017 Annual scientific meeting| Boston, MA | October 26-30, 2017.
- [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 angioedema attacks in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(5):562-568. doi:10.1111/pai.13065
- [89] [REDACTED]
- [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] Katalog 1b. Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1b do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 182/2019/DSOZ z dnia 31-12-2019 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. 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., Sisic 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 wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, sierpień 2021 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.....	11
Tabela 2. Źródła danych na temat masy ciała pacjentów z analizowanej populacji.....	17
Tabela 3. Liczba pacjentów z HAE w Polsce.....	18
Tabela 4. Dane na temat prawdopodobieństwa powtórnego podawania analizowanych leków oraz zastosowania leczenia ratunkowego w przypadku stosowania leku Firazyr®.....	27
Tabela 5. Warianty oceny prawdopodobieństwa konieczności stosowania 2. dawki leku Firazyr® oraz prawdopodobieństwa konieczności leczenia ratunkowego lekiem Berinert®.....	29
Tabela 6. Wyniki obliczeń liczby QALD dla poszczególnych opcji	32
Tabela 7. Pozostałe kategorie kosztu jednostkowego.....	35
Tabela 8. Kalkulacja cen i limitu produktu Ruconest®. Wartości zaokrąglone, w PLN. Nowa grupa limitowa.....	35
Tabela 9. Koszt opcjonalnych technologii refundowanych.....	36
Tabela 10. Określone w ramach analizy podstawowej zużycie porównywanych leków (na 1 podanie).....	36
Tabela 11. Sposób oraz koszt podania uwzględnionych w opracowaniu leków – na podstawie opinii eksperta klinicznego prezentowanej w AWA dla Firazyr® [84].	37
Tabela 12. Scenariusze analizy wrażliwości.....	38
Tabela 13. Parametry i założenia analizy podstawowej.....	40
Tabela 14. Wyniki analizy podstawowej.....	42
Tabela 15. Dwukierunkowa analiza wrażliwości – różnica w koszcie całkowitym względem Berinert® z perspektywy NFZ.	50
Tabela 16. Dwukierunkowa analiza wrażliwości – różnica w koszcie całkowitym względem Berinert® z perspektywy wspólnej..	50
Tabela 17. Dwukierunkowa analiza wrażliwości – różnica w koszcie całkowitym względem Firazyr® z perspektywy NFZ.	51
Tabela 18. Dwukierunkowa analiza wrażliwości – różnica w koszcie całkowitym względem Firazyr® z perspektywy wspólnej....	53
Tabela 19. Zidentyfikowane analizy ekonomiczne.....	56
Tabela 20. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 11.08.2021).....	71
Tabela 21. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	77
Tabela 22. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 11.08.2021).	78
Tabela 23. Wyniki analizy grup z perspektywy NFZ.....	82
Tabela 24. Wyniki analizy grup z perspektywy wspólnej.....	82
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości.....	83
Tabela 26. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	86

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Dystrybuenta rozkładu normalnego opisującego masę ciała pacjentów dorosłych (por. rozdział 2.3.) ze wskazaniem progowych wartości masy ciała uwzględnionych przy ocenie zużycia pełnych fiolek analizowanych leków.	14
Rysunek 2. Metoda kalkulacji jednostek czasu życia skorygowanego o jakość na podstawie analizy przeżycia.....	32
Rysunek 3. Wyniki analizy grup: koszt całkowity stosowania poszczególnych leków wśród pacjentów różniących się masą ciała.	43
Rysunek 4. Diagram tornado. Vs Firazyf, perspektywa NFZ.	45
Rysunek 5. Diagram tornado. Vs Firazyf, perspektywa wspólna.	46
Rysunek 6. Diagram tornado. Vs Berinert, perspektywa NFZ.	47
Rysunek 7. Diagram tornado. Vs Berinert, perspektywa wspólna.	48
Rysunek 8. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	73
Rysunek 9. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	81

12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia i weryfikacji założeń oryginalnego modelu decyzyjnego zaadaptowanego do warunków polskich.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (poprzez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska) oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (bazę raportów HTA; www.dimdi.de) i portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z HAE – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentów z analizowanej populacji (chorzy na HAE w trakcie i po zakończonym napadzie).

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjentów poddawanych terapii porównywanymi technologiami oraz jakości życia pacjentów, u których w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i stanami klinicznymi uwzględnionego modelu decyzyjnego.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenia do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja.

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

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

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

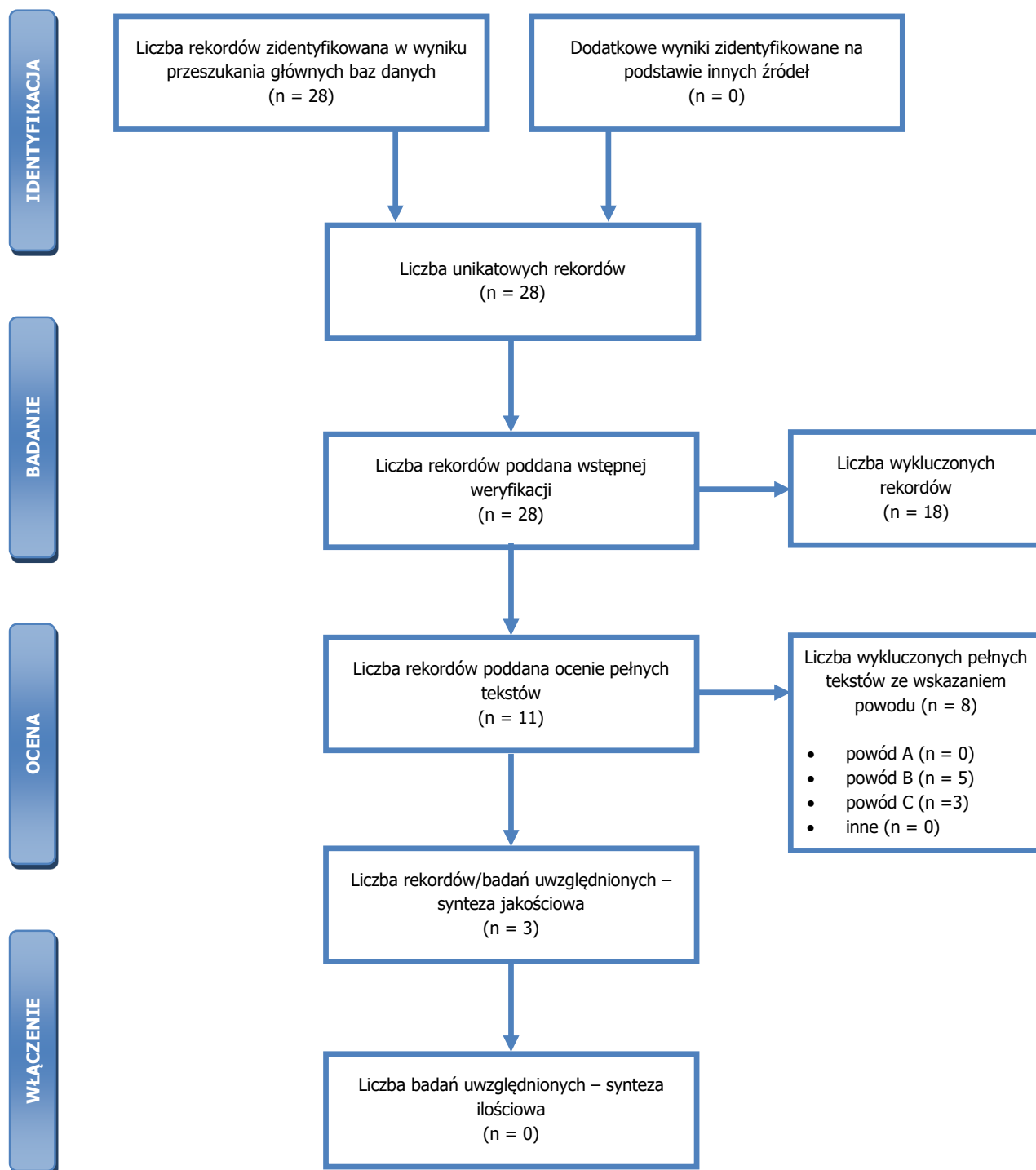
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 20. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 11.08.2021).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	Populacja (Hereditary Angioedema) OR (Hereditary Angioedemas) OR (Angioneurotic Edema) OR (Angioneurotic Edemas) OR (Hereditary Angioneurotic) OR (Hereditary angio-oedema) OR (HAE)	10 643	47 422
#2	Punkty końcowe qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))	2 385 785	913 741
#3	Metoda pomiaru hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))	146 206	11 469
#4	Wynik przeszukania z limitem dla embase.com PubMed: #1 AND #2 AND #3 EMBASE: #1 AND #2 AND #3 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)	24	4
Suma rekordów		28	
Liczba unikatowych rekordów:		28	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44] oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:		0	
Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2018, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA+ OBRZĘK		0	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		28	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		28	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		11	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	8	
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	0	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	5 (DOI: 10.1186/s13023-019-1159-5, DOI: 10.1186/s13223-016-0176-3, DOI: 10.2500/aap.2014.35.3783, DOI:	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
		10.2500/aap.2017.38.4087, DOI: 10.6061/clinics/2013(01)oa13)	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	3 (DOI: 10.1111/pai.13060, 10.1111/all.14680, 10.1186/s13023-020-01658-4.)	
	inne:	0	
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		<u>3 [92], [96], [114]</u>	

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 8. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 analizy oceniające wagi użyteczności wśród analizowanych pacjentów [92], [96], [114].

Informacje na temat ww. źródeł danych przedstawiono w rozdziale 3.5.3. niniejszego opracowania.

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), ISPOR Scientific Presentation Database, *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com/), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny farmakoekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu HAE (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2] zastosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu,

- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/lub dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji,
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję (zapytania bez nazwy handlowej) oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

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

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi. W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominęto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Na uwagę zasługuje fakt, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce MeSH w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń MeSH (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania 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.



praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń MESH oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtru NHS EED przedstawiono poniżej.

Tabela 21. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19
Łącznie	-	Łącznie	(((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab])))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab])))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))	Łącznie	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))

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

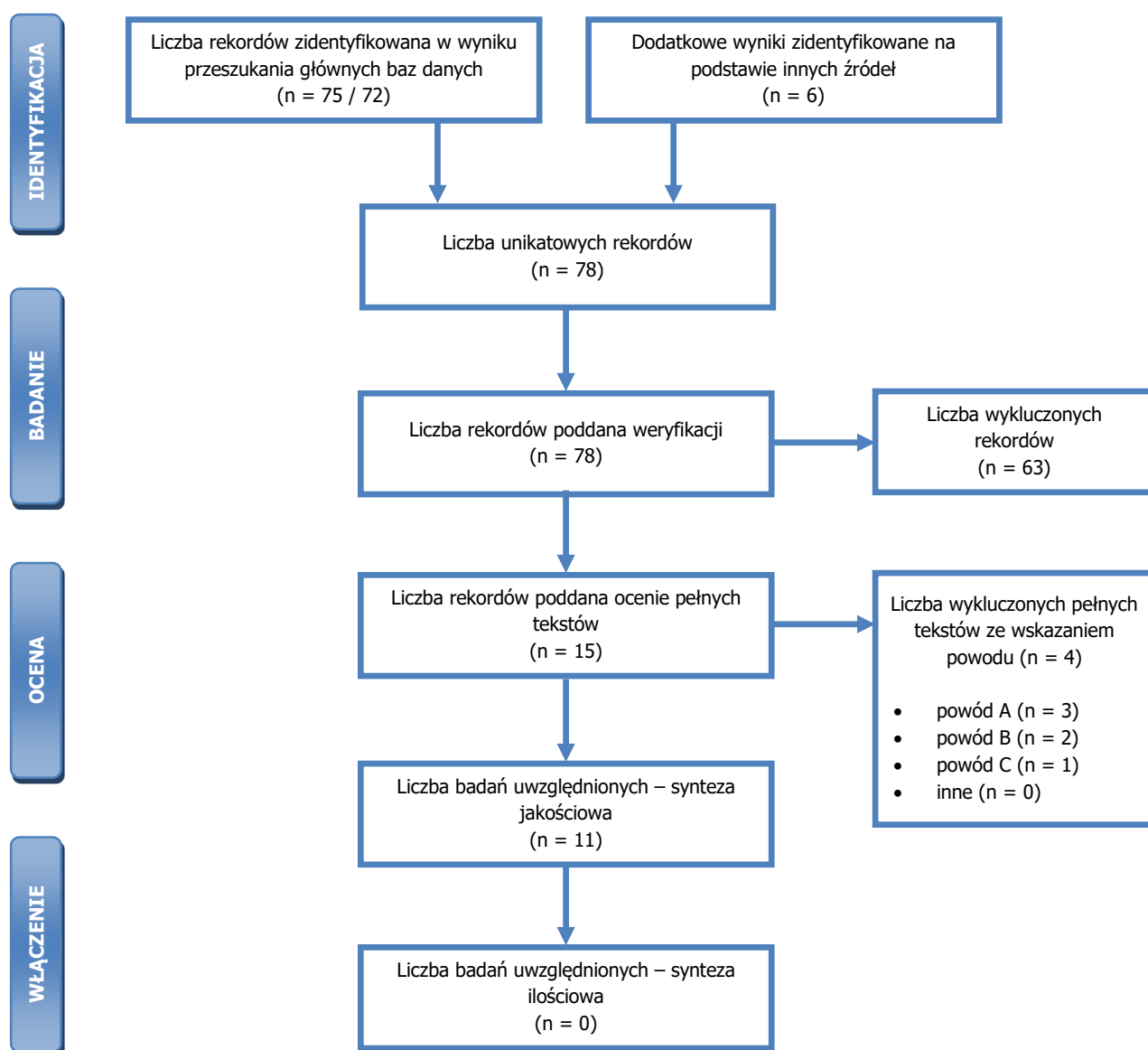
Tabela 22. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 11.08.2021).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	<u>Interwencja</u> ruconest OR conestat OR konestat	3	2 574	177

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#2	Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp])) EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	934 380	1 293 345
#3	Podsumowanie CRD: #1 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	3	57	15
Suma rekordów		75		
Liczba unikatowych rekordów:		72		
Dodatkowe źródła informacji*:		6		

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:	78		
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:	78		
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):	15		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	4		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	3 (DOI: 10.2478/folmed-2018-0015, DOI: 10.1186/2191-1991-3-2, [102])		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	2 (DOI: 10.2478/folmed-2018-0015, DOI: 10.1016/j.anai.2012.11.014)		
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	1 (DOI: 10.2478/folmed-2018-0015)		
	• inne:	0		
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:	11 Streszczenia analiz: [104], [105], [106], [107], Pełnotekstowe analizy: [93], [98] Streszczenia analiz przedkładanych agencjom HTA: [84], [86], [87], [108], [109]		

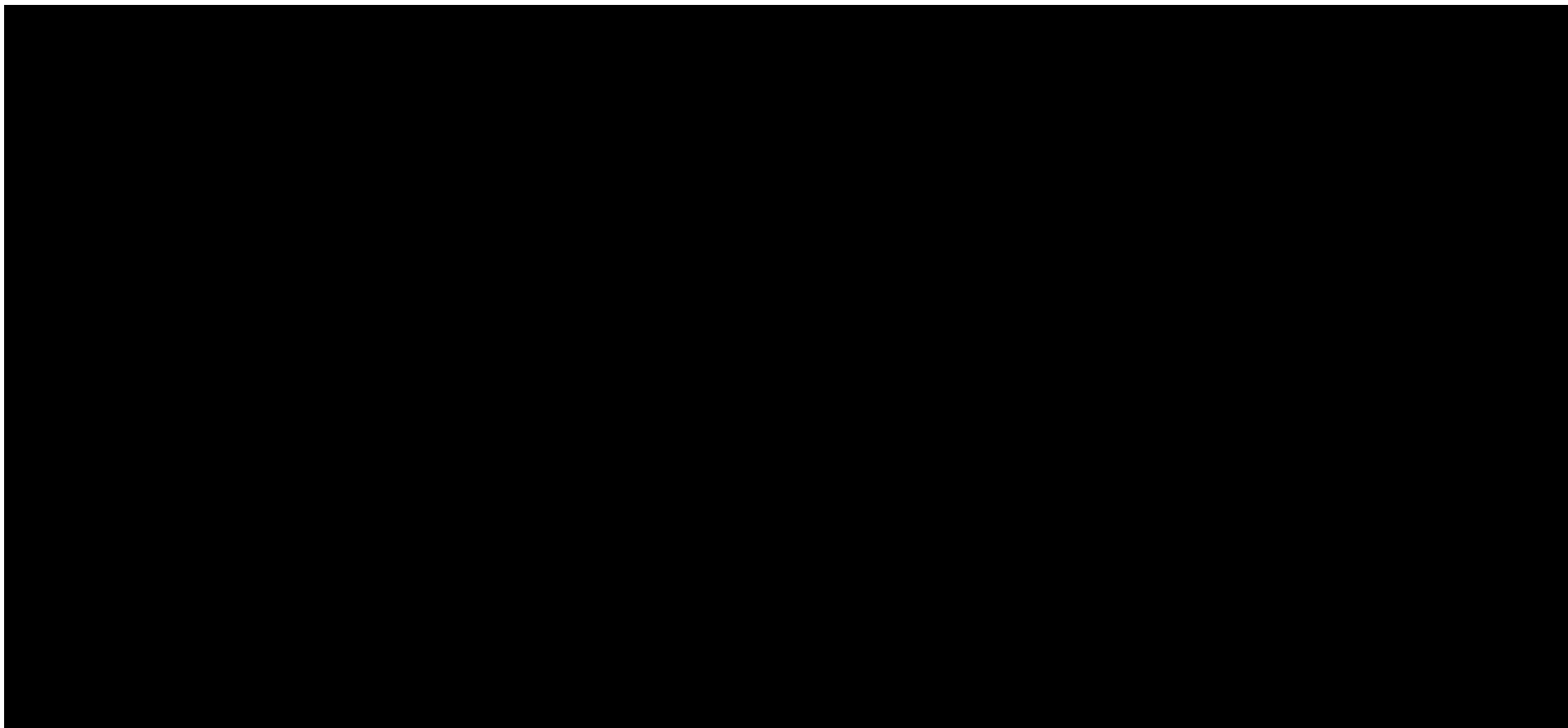
* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji i/lub choroby – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).

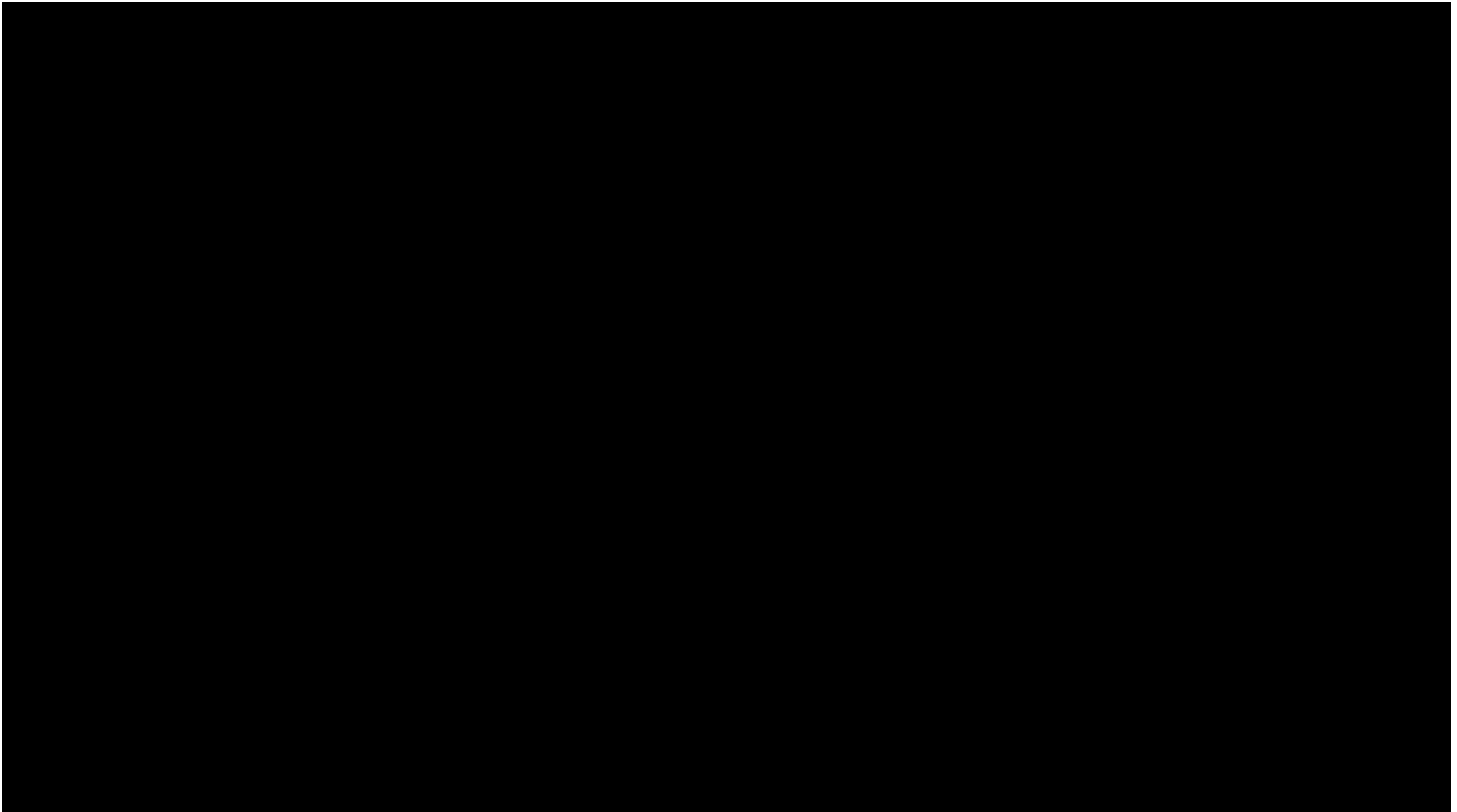


Rysunek 9. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

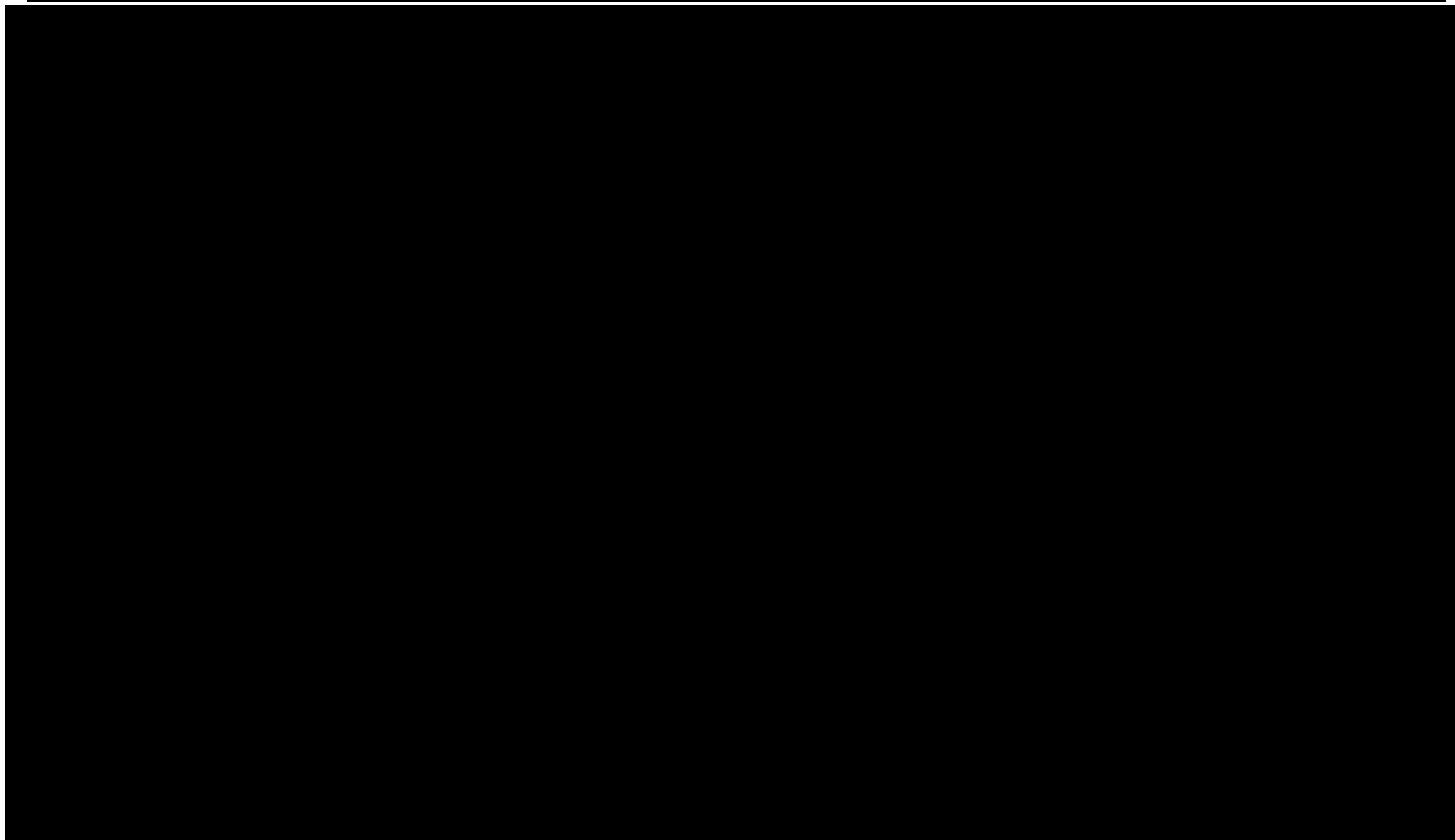
W ramach przeglądu zidentyfikowano 11 pozycji uwzględniających analizy ekonomiczne stosowania wnioskowanej technologii.

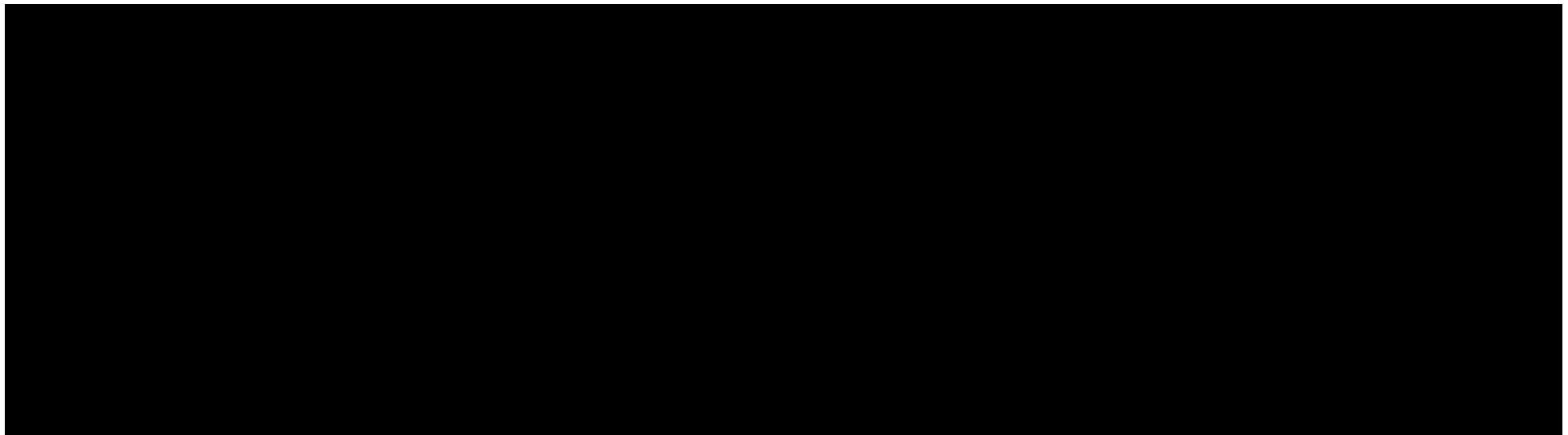
12.3. WYNIKI ANALIZY GRUP I ANALIZY WRAŻLIWOŚCI





Ocena zasadności ekonomicznej finansowania 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.





12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 26. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej 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 ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	sierpień 2021
	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 3.6.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 lip 2021)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdział 12.1	Ostatnie aktualizacje: sierpień 2021
§ 5. ust. 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust. 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit. a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 14	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit. b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii	TAK	Tabela 14	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

	opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
pkt 2	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?	TAK	Tabela 14 Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?	TAK	Tabela 14.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?	TAK	Tabela 14. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 5	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 13.	-
pkt 6	wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 13.	-
pkt 7	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust. 3.	w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania	TAK	Tabela 14. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

	technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust. 4.	przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?	TAK	Tabela 14. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust. 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, 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 4.1.	-
§ 5. ust. 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia?	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych?	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

	1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?			
§ 5. ust. 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust. 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust. 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?	TAK	Rozdział 3.9.	-
	brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których	TAK	Rozdział 4.2.	-

	ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?			
§ 5. ust. 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust. 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust. 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust. 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust. 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust. 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust. 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?	TAK	Tabela 21., Tabela 22	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?	TAK	Tabela 20	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz	TAK	Rysunek 9.	-

	przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??			
§ 4 ust. 3 pkt 4	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?	TAK	Rysunek 8	-
§ 5. ust. 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.2	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 3.5.7. i 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są 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 przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości	TAK	Rozdział 9.	

	umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?			
pkt 2	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5.7. i 12.1.	-
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono

Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)

4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenie technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.1.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazdkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	-	Brak opublikowania wymogów
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTMiT (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5.7. i 12.1.	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5.7. i 12.1.	-

4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-

	Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?			
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	Nie dotyczy	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.3.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono	TAK	Rozdział 3.8.	-

	rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?			
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

^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, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.