



Rekomendacja nr 22/2015

z dnia 23 marca 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Firazyr,
ikatybant; roztwór do wstrzykiwań; 30 mg; 1 amp.-strz. a 3 ml; kod
EAN: 5909990740635 w leczeniu ostrych zagrażających życiu
napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych
na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem
inhibitora esterazy C1**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Firazyr, ikatybant; roztwór do wstrzykiwań; 30 mg; 1 amp.-strz. A 3 ml; kod EAN: 5909990740635 we wskazaniu ostre napady dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości i wając zebrane dowody naukowe, które wskazują, że:

- terapia firazyrem jest w ograniczonym stopniu możliwa do porównania z istniejącymi opcjami terapeutycznymi (m. in. ze względu pomiar efektu zdrowotnego w innym okresie czasu);
- oceniana terapia oferuje korzyść wynikającą z łatwości stosowania (dostępność w formie gotowej do użycia ampułkostrzykawki do wstrzyknięcia podskórnie), przez co sprawia, że pacjent sam może podać sobie lek. Co z jednej strony może stanowić ułatwienie dla pacjenta, jednakże z drugiej strony może wpłynąć na wzrost wydatków z budżetu płatnika. Prócz łatwiejszej drogi podania wzrost wydatków z budżetu wynika również z różnicy między populacją szacowaną a wskazaną w rejestrze pacjentów.
- możliwość samodzielnego podania leku przez pacjenta jest również związana z aspektem braku kontroli efektów po podaniu leku (możliwość podania w domu bez nadzoru lekarskiego), co wiąże się z ryzykiem niezasadnego podania leku, w sytuacji błędnej diagnozy co do ciężkości ataku;



- koszt podania jednej dawki leku Firazyr, przy oszacowaniu uwzględniającym średnią masę ciała z Ogólnopolskiego Rejestru HAE są wyższe niż terapii alternatywnych;

uważa, że finansowanie ikatybantu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu jest niezasadne.

Zakładając, że stosowanie ikatybantu jest podobnie skuteczne co komparatorów to objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje dodanie kolejnej substancji dostępnej w omawianym wskazaniu bez poprawy efektywności leczenia i zdrowotności populacji, w której lek miałby być stosowany.

Prezes rekomenduje ewentualne objęcie refundacją wnioskowanej terapii pod warunkiem obniżenia kosztów terapii do kosztów leczenia najtańszym komparatorem, zabezpieczenia całkowitych wydatków płatnika publicznego na finansowanie przedmiotowego leczenia oraz zachowania nadzoru medycznego nad skutkami stosowania terapii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Firazyr (ikatybant), roztwór do wstrzykiwań; 30 mg; 1 amp. Strz. A 3 ml; kod EAN: 59009990740635, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE – ang. *hereditary angioedema*) charakteryzuje się powtarzającymi oraz nie do przewidzenia epizodami obrzęku naczynioruchowego (AE – ang. *angioedema*). Obrzęki te mogą obejmować układ pokarmowy, skórę, twarz, układ rozrodczy oraz górne drogi oddechowe.

W HAE, na skutek braku inhibitora C1-esterazy (C1-INH), następuje aktywacja kalikreiny co prowadzi do nadprodukcji bradykinin. Bradykininy poprzez łączenie się ze śródbłonkowym receptorem B2 powodują rozszerzenie naczyń oraz zwiększenie przepuszczalności co skutkuje powstaniem obrzęku.

Występują 3 typy HAE:

typ 1 – zmniejszone stężenie C1-INH

typ 2 – zmniejszona aktywność C1-INH

typ 3 – zależny od estrogenów

Najczęściej występuje HAE typu 1 i takie też jest wnioskowane wskazanie.

Obrzękom zazwyczaj nie towarzyszy świąd, a ból występuje rzadko. W przypadku HAE typu 1 charakterystyczne są objawy żołądkowo-jelitowe.

Diagnozę stawia się w oparciu o badania laboratoryjne oraz obraz kliniczny. Ważnym elementem jest oporność obrzęku na leki przeciwhistaminowe oraz glikokortykosteroidy.

Rokowanie

Obrzęk zazwyczaj zanika w ciągu 2-5 dni od pojawienia się, jednakże może utrzymywać się dłużej bądź też „wędrować”. W przypadku gdy obrzęk dotyczyć będzie języka, gardła lub krtani może to

doprowadzić do ostrej niewydolności oddechowej, która stanowi zagrożenie dla życia. Obrzęk tego typu występuje przynajmniej raz w życiu u 50% chorych. Kluczem do zapewnienia bezpieczeństwa chorego jest zastosowanie w krótkim czasie skutecznego leczenia.

Epidemiologia

Chorobowość HAE wynosi około 1/50 000. Zgodnie z danymi Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym obecnie stowarzyszenie liczy 223 chorych (92% typ 1, a 8% typ 2) w wieku od 4 do 86 lat. Z czego 140 to kobiety i 83 mężczyzn.

Alternatywna technologia medyczna

Aktualnie w omawianym wskazaniu refundowane są dwie substancje: konestat alfa oraz ludzki inhibitor C1-esterazy.

Konestat alfa jest refundowany we wskazaniu „Przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną” z ryczałtową odpłatnością dla pacjenta

Ludzki inhibitor C1-esterazy również jest refundowany we wskazaniu „Przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną”, ale dodatkowo też w „Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród)”. Podobnie jak konestat alfa odpłatność pacjenta to ryczałt.

Ponadto, w zgodnie z Zarządzeniem Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne oraz zarządzenie zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w ramach świadczeń gwarantowanych refundowane są także preparaty świeżo mrożonego osocza.

Wnioskowane wskazanie ostrych napadów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u osób z niedoborem C1-INH (1 typ HAE, występuje on najczęściej). Wskazanie to jest węższym wskazaniem niż wymienione wyżej dla konestatu alfa oraz ludzkiego C1-INH.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ikatybant jest selektywnym, kompetycyjnym antagonistą receptora bradykininy typu 2 (B2). Jest to syntetyczny dekapeptyd o strukturze podobnej do bradykininy, lecz zawierający 5 aminokwasów niebiałkogennych. W przebiegu HAE bradykinina występująca w zwiększonym stężeniu jest mediatorem w rozwoju objawów klinicznych.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną technologię z refundowanymi komparatorami. Wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego powołując się na zbyt dużą heterogeniczność badań. Poniżej przedstawiono wyniki badań poszczególnych substancji w porównaniu do placebo.

Ikatybant vs placebo

Ocenę kliniczną ikatybantu oparto na dowodach naukowych dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej względem placebo:

- 2 randomizowane badania kliniczne: FAST 1 i FAST 3
- Jakość badań oscylowała w zakresie od 2 do 3 w skali Jadad (na 5 możliwych)
- Liczebność wynosiła od 56 do 93 pacjentów
- Czas obserwacji wynosił od 5 do 14 dni (w analizie bezpieczeństwa wydłużono od 16 dni do 24 tygodni)

Ikatybant w porównaniu do placebo istotnie statystycznie:

- Skrócił czas (h) do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku – zlogarytmowane ryzyko względne (lnHR) wyniosło 2,33 (1,93; 2,74) FAST 3
- Skrócił czas (h) do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie badacza – 1,74 (1,21; 2,27) FAST 1; 1,33 (0,92; 1,74) FAST 3.
- Skrócił czas (h) do wystąpienia pierwszych oznak redukcji nasilenia objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta –3,05 (2,52; 3,58) FAST 1; 1,48 (1,07;1,88) FAST 3
- Skrócił czas (h) do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie badacza – 1,90 (1,49; 2,30) FAST 2
- Skrócił czas (h) do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta – 1,39 (0,98; 1,79) FAST 2 (50% redukcja 8 stopniowa skala)
- Zmniejszył konieczność zastosowania terapii ratunkowej:
 - przed upływem 12 godzin – RR=0,25 (0,08; 0,70) FAST 1
 - przed upływem 48 godzin – RR=0,43 (0,19; 0,90) FAST 1
 - przed ustąpieniem objawów ataku – Peto OR=0,09 (0,03;0,26) FAST 3
 - okres 5 dni od podania leku – RR=0,22 (1,22; 2,03) FAST 3
- skrócił czas (h) do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku –lnHR=1,58 (1,17; 1,98) FAST 3
- skrócił czas (h) do redukcji objawów ataku obrzęku o 50% – lnHR=1,03 (0,51; 1,55) FAST 1; lnHR=2,22 (1,82; 2,63) FAST 3

Ikatybant w porównaniu do placebo nie wpłynął istotnie statystycznie na:

- czas do wystąpienia klinicznie istotnej poprawy (30%) stanu zdrowia pacjenta – prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi (30% po 4h) na leczenie FAST 1
- czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów ataku obrzęku

Bezpieczeństwo

Przyjmowanie ikatybantu w dawce 30 mg w porównaniu do placebo wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia:

- Działań niepożądanych w miejscu podania – RR=3,49 (2,09; 6,57) FAST 1
- Zaburzeń żołądkowo-jelitowych – RR=5,00 (1,33; 19,67) FAST 2

Natomiast wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych – RR=0,20 (0,05; 0,75) FAST 2.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: atak obrzęku, mdłości, bóle głowy, krwawienie z nosa, świąd i pieczenie w miejscu iniekcji

Ludzki C1-INH vs placebo

Ocenę kliniczną ludzkiego C1-INH oparto na dowodach naukowych dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej względem placebo:

- 1 randomizowane badania kliniczne: IMPACT 1
- Wiarygodność badania oceniono na 4 punkty w skali Jadad (na 5 możliwych)
- Liczebność wynosiła 85 chorych
- Czas obserwacji wynosił 24 godziny dla analizy skuteczności oraz 12 tygodni dla analizy bezpieczeństwa

Ludzki C1-INH istotnie statystycznie w porównaniu do placebo:

- Skrócił czas (h) do początku ustępowania objawów choroby – HR=-0,442 (-1,1; -0,034) IMPACT 1
- Skrócił czas (h) do wystąpienia pierwszych oznak poprawy objawów ataku obrzęku – różnica średnich (MD – ang. *mean difference*) wyniosła - 6,38 (-10,61; -2,15) IMPACT 1
- Zmniejszył odsetek chorych z pogorszeniem intensywności objawów HAE po 24 godzinach – RR=0,15 (0,04; 0,54) IMPACT 1
- Skrócił czas (h) do wystąpienia całkowitej poprawy wszystkich objawów ataku obrzęku – MD=-43,24 (-192,00; 105,52) IMPACT 1
- Skrócił czas (h) do zmniejszenia intensywności ostatniego z obecnych objawów – HR=-0,583 (1,7; -0,133) IMPACT 1
- Skrócił czas (h) do początku ustępowania objawów HAE w przypadku leczenia do 6 godzin – HR= 3,36 (1,69; 6,68) IMPACT 1
- Skrócił czas (h) do całkowitego ustępowania objawów HAE w przypadku leczenia do 6 godzin – HR= 4,30 (2,10; 8,82) IMPACT 1
- Zmniejszył ryzyko zastosowania terapii ratunkowej po 4 godzinach RR= 0,33 (0,16; 0,62) IMPACT 1
- Zmniejszył liczbę epizodów wymiotów w ciągu 4h obserwacji – MD=-07 (-1,48; 0,08) IMPACT 1

Ludzki inhibitor nie wpłynął istotnie statystycznie w porównaniu do placebo na:

- Czas do pierwszego zmniejszenia intensywności któregośkolwiek z objawów choroby
- Czas do zmniejszenia sumy wyniku oceny intensywności wszystkich objawów

Bezpieczeństwo

Stosowanie koncentratu C1-INH wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia:

Jakichkolwiek działań niepożądanych – R=0,45 (0,22; 0,86) IMPACT

Zaburzeń żołądkowo-jelitowych – R=0,34 (0,14; 0,84)

Biegunki – peto OR=0,11 (0,02; 0,82)

Konestat alfa vs placebo

Ocenę kliniczną konestatu alfa oparto na dowodach naukowych dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej względem placebo:

- 2 randomizowane badania kliniczne: C1 1205-01; Riedl 2013
- Wiarygodność badań oceniono na 3 punkty w skali Jadad (na 5 możliwych)
- Liczebność wynosiła od 41 do 77 pacjentów

- Czas obserwacji wynosił 48 godzin (w analizie bezpieczeństwa wydłużono do 90 dni)

Konstat alfa w porównaniu do placebo w istotnie statystycznie sposób:

- Skrócił czas (h) do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta:
 - według skali VAS - 2,68 (1,23; 5,85) C1 1205-01 oraz InHR=1,40 (0,94; 1,86) Riedl 2013
 - według skali TEQ – InHR=0,52 (0,06; 0,98) Riedl 2013
- skrócił czas (h) do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta w ciągu 24 godzin od podania leczenia ratunkowego lub stosowania jednoczesnego niedozwolonego leku – InHR= 1,22 (0,76; 1,68) Riedl 2013
- skrócił czas (h) do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta według skali VAS HR=3,86 (1,71; 8,72) C1 1205-01; InHR=0,41 (-0,05; 0,87) Riedl 2013
- zmniejszył ryzyko nawrotu objawów obrzęku – RR=0,12 (0,02; 0,74) Riedl 2013
- zmniejszył ryzyko konieczności zastosowania terapii ratunkowej – RR=0,29 (0,10; 0,78) Riedl 2013

Podanie konstatu alfa w porównaniu do placebo nie wpłynęło w istotnie statystycznie sposób na:

- Czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie pacjenta według skali TEQ
- Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku obrzęku w ocenie badacza
- Czas do wystąpienia minimalnych objawów ataku obrzęku w ocenie badacza
- Szansę niepowodzenia leczenia

Bezpieczeństwo

Brak różnic istotnych statystycznie w omawianych badaniach.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ikatybant z refundowanymi komparatorami, a wnioskodawca założył, że heterogeniczność dostępnych badań nie pozwala na przeprowadzenie porównania pośredniego. Na podstawie zestawienia efektów uznał, że wnioskowana technologia nie różni się od pozostałych i na tej podstawie przeprowadził analizę minimalizacji kosztów, którą uznał za podstawową metodę.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności. Jednakże nie zestawił ikatybantu z komparatorami, tylko przedstawił 3 oddzielne analizy dla każdej substancji, porównując je z placebo. Analizę tę wykonał w 1 rocznym horyzoncie czasowym. Jednakże wyliczenia, które zostały tam przedstawione oparto na porównaniu substancji aktywnej z placebo, a nie z dostępną formą leczenia, co nie odpowiada rzeczywistości płatnika.

Wyniki uzyskane przez wnioskodawcę w analizie minimalizacji kosztów mogą nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistości, gdyż:

- na chwilę obecną zgodnie z aktualnym obwieszczeniem urzędowa cena zbytu produktu Ruconest (konestat alfa) wynosi 3456,00 PLN, natomiast wyliczenia wnioskodawcy bazują na obwieszczeniu aktualnym na dzień złożenia wniosku gdzie ta cena wynosiła 3780,00 PLN. Zmiana ta nawet, przy pozostawieniu założeń wnioskodawcy powoduje, że terapia omawianą technologią przestaje być tańsza od leczenia konestatem alfa;
- wyniki analizy są wrażliwe na przyjęto średnią wagę pacjenta. Zgodnie z ChPL leku Firazyry w przypadku ataku obrzęku podaje się jedną ampułkostrzykawkę. Natomiast w przypadku obydwu przyjętych komparatorów dawkowanie zależne jest od masy ciała pacjenta. Wnioskodawca w swoich analizach, przyjął różną masę ciała pacjenta dla których wykonywał oszacowania dla poszczególnych komparatorów. Uzależnił ją od konkretnych badań w których zastosowane były technologie. Dane z Ogólnopolskiego Rejestru HAE wskazują, że średnia wartość masy ciała dorosłego pacjenta wynosi 70 kg. W przypadku przyjęcia tej wagi, terapia ikatybantem jest najdroższa (również w wariancie z RSS). Przyjmując dawkowanie zgodne z WHO, leczenie wnioskowaną technologią również jest opcją najdroższą;
- wnioskodawca oszacował średni koszt leczenia jednego pacjenta z uwzględnieniem różnej skuteczności kolejnych dawek stosowanych leków (na podstawie badań klinicznych), dlatego też pomimo uwzględnienia w obliczeniach zużycia pełnych opakowań, końcowy wynik zużycia jest w liczbą niecałkowitą. Takie założenie nie odzwierciedla rzeczywistości płatnika, gdyż będzie on pokrywał cały koszt opakowania, włączając w to nieużyta substancję;
- w przypadku wyliczania kosztu podania leku uwzględniającego konieczność podania kolejnych dawek, wnioskodawca założył różną skuteczność na podstawie dostępnych danych chociaż uznał, że wszystkie leki cechują identyczną skuteczność. Dodatkowo w przypadku skuteczności ludzkiego C1-INH, wnioskodawca podał wartość z badania IMPACT 1 wynoszącą 18,6% natomiast w badaniu IMPACT 2 liczba napadów wymagających podania kolejnej dawki leku wynosiła 12 na 1085, czyli ok. 1,1%;
- w ramach oszacowań wnioskodawca nie uwzględnił kosztów hospitalizacji związanej z obserwacją pacjentów.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Urzędowa cena zbytu oszacowana zgodnie z art. 13 ust 3, z uwzględnieniem średniej masy ciała zgodnie z danymi z Ogólnopolskiego Rejestru HAE, dla leku Firazyr wynosi:

- [redacted] – w przypadku uwzględnienia tylko jednego podania
- [redacted] – w przypadku uwzględnienia niepowodzenia pierwszego i kolejnych podań leku

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wnioskodawca w przedstawionej analizie wpływu na budżet zastosował 2 letni horyzont czasowy. Według jego oszacowań objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego (NFZ – Narodowego Funduszu Zdrowia) w wysokości: [redacted] w 1 roku finansowania oraz [redacted] w 2 roku.

Według oszacowań na podstawie wskaźnika chorobowości w Polsce żyje około 500-700 osób ze wskazaniem określonym we wniosku. Wnioskodawca natomiast analizę wpływu na budżet przedstawił na podstawie opinii eksperta oraz danych z Polskiego Rejestru Pacjentów z Wrodzonym Obrzękiem Naczynioruchowym na 258 pacjentów dorosłych. Objęcie nowego produktu refundacją może spowodować zwiększenie populacji w porównaniu do scenariusza aktualnego co nie zostało uwzględnione w szacunkach wnioskodawcy.

Wyniki oszacowań wnioskodawcy mogą nie odpowiadać rzeczywistości płatnika publicznego z uwagi na niepewności przedstawione dla analizy ekonomicznej:

- zmiana ceny komparatora zgodnie z aktualnym obwieszczeniem;
- zmiana dawkowania na podstawie: przyjęcia innych wartości masy ciała (np. na podstawie ogólnopolskiego rejestru HAE) czy też przyjęcie dawkowania zgodnego z WHO
- założenie odmiennej skuteczności dla komparatorów

Dodatkowo wnioskodawca zwraca uwagę na fakt, że w odróżnieniu do komparatorów ikatybant podawany jest podskórnie i jest dostępny w formie ampułko-strzykawki (C1-INH podawane są dożylnie oraz są dostępne w formie koncentratu). Dzięki temu pacjent może sam podać sobie lek. To założenie można uznać za prawidłowe, jednakże poprzez tę możliwość może wzrosnąć zużycie leku w porównaniu do innych, gdyż pacjent będzie subiektywnie oceniał czy dany atak wymaga podania ikatybantu. Możliwe jest również, że pacjent będzie preferował zakup leku, który będzie mógł zaaplikować samodzielnie, co również może zwiększyć sprzedaż wnioskowanego leku. Obydwie wymienione niepewności nie zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ze względu na niepewność oszacowań zasadnym jest pogłębienie proponowanego RSS np. poprzez:

- zaproponowanie wyższego procenta zwrotu
- zaproponowanie zwrotu kosztów podania drugiej oraz trzeciej dawki leku
- zaproponowanie mechanizmu polegającego na ustaleniu maksymalnej kwoty wydatków refundacyjnych na Firazyry (tzw. *cap*), po której przekroczeniu nastąpi zwrot wszystkich środków wydanych ponad ustalony limit.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet załączonej do wniosku oszacował oszczędności wynikające z objęcia wnioskowanej technologii, dlatego też odstąpił od przedstawienia analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 13 rekomendacji klinicznych dotyczących wskazania ostre napady dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy): Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAEN) 2014, Konsensus brytyjskich ekspertów 2014, Hereditary Angioedema International Working Group (HAIWG) 2014, United States Hereditary Angioedema Association (HAEA) 2013, World Allergy Organization (WAO) 2012, Lang 2012 (publikacja międzynarodowych grupy eksperckiej), Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCI) 2012, Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia 2011, German Society for Angioedema Research 2011, Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema (SGBA) 2011, Swedish National Board of Health and Welfare 2011, International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy and Management of Hereditary Angioedema 2010, Japanese Association for Complement Research 2012. Wszystkie prócz japońskiej uwzględniały ikatybant jako jedną z możliwości obok C1-INH.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania ikatybantu w ostrych napadach dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy): Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2012, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2014, Scottish Medicines Consortium (SMC) 2012, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2012, Haute Autorité de Santé (HAS) 2012. Wszystkie one były pozytywne, jednakże w większości przypadków decyzja ta, nie była pierwsza rekomendacja dotycząca tej technologii. PBAC, SMC oraz AWMSG najpierw wydały negatywną rekomendację powołując się odpowiednio na niepewny oraz niedopuszczalnie wysoki współczynnik efektywności kosztowej; brak wiarygodnej analizy ekonomicznej; nie udowodniono efektywności kosztowej.

Według danych przedstawionych przez wnioskodawcę Firazyr jest refundowany w 20 krajach (Austria, Belgia, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Irlandia, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy) na 30 dla których informację przekazano. Nie przekazano informacji na temat finansowania leku Firazyr w Chorwacji.

Najczęściej lek jest finansowany w 100%. W 4 krajach zastosowano ograniczenia w refundacji. W Norwegii jest refundowany jedynie u pacjentów z potwierdzoną diagnozą. Na Słowacji i Węgrzech produkt refundowany w ograniczonym zakresie dla konkretnych pacjentów. W Słowenii ograniczono do stosowania jedynie w szpitalu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.01.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-4610-964(2)/MKR/14, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Firazyr, ikatybant; roztwór do wstrzykiwań; 30 mg; 1 amp.-strz. A 3 ml; kod EAN: 5909990740635 we wskazaniu ostre napady dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 31/2015 z dnia 23 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Firazyr (ikatybant), EAN 5909990740635, we wskazaniu: „Leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1”

Piśmiennictwo

1. Gajewski P. (red.), Interna Szczeklika, Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna 2014
2. <http://hae.org.pl/index.php?action=stowarzyszenie&lang=pol> (data dostępu 12.03.2015)
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2015 z dnia 23 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Firazyr (ikatybant), EAN 5909990740635, we wskazaniu: „Leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1”
4. Raport nr AOTMiT-OT-4350-3/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Firazyr (ikatybant) we wskazaniu: leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza weryfikacyjna.