

Analiza Ekonomiczna

Takhzyro[®] (lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków
dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Wykonawca

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

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

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

[Redacted]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 9 marca 2020 r.

Takzyro®
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków
dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów	6
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	12
1 Cel analizy	13
2 Problem decyzyjny	13
2.1 Populacja	13
2.2 Oceniana interwencja	14
2.3 Komparatory	14
2.4 Efekty zdrowotne	14
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Takhzyro® i wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	16
3.1 Metodyka	16
3.1.1 Cel	16
3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	17
3.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	17
3.1.4 Źródła danych wtórnych	17
3.1.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	18
3.2 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA	20
4 Metodyka analizy kosztów-użyteczności	23
4.1 Strategia analityczna	23
4.2 Technika analityczna	24
4.3 Schemat modelu	25
4.4 Perspektywa analizy	26
4.5 Horyzont czasowy	27
4.6 Długość cyklu modelu	27
4.7 Dyskontowanie	27
4.8 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu)	27
4.8.1 Charakterystyka populacji docelowej	28
4.8.2 Średnia miesięczna liczba ataków choroby	28

4.8.2.1	Bazowa liczba ataków miesięcznie.....	30
4.8.3	Odsetek pacjentów przerywających terapię.....	31
4.8.4	Odsetek pacjentów zmieniających częstość dawkowania.....	34
4.8.5	Odsetki ataków wymagających interwencji lekarskiej.....	34
4.8.6	Odsetek ataków wymagających leczenia farmakologicznego.....	35
4.8.7	Śmiertelność naturalna.....	35
4.8.8	Czas trwania ataku.....	35
4.8.9	Przegląd systematyczny użyteczności.....	36
4.8.9.1	Cel.....	36
4.8.9.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	36
4.8.9.3	Użyteczności przyjęte w modelu.....	43
4.8.10	Analiza kosztów.....	46
4.8.10.1	Koszt lekowy leczenia zapobiegawczego z wykorzystaniem lanadelumabu.....	46
4.8.10.2	Koszt administracji leczenia zapobiegawczego.....	47
4.8.10.3	Koszty diagnostyki i monitorowania.....	48
4.8.10.4	Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby.....	51
4.8.10.5	Koszty świadczeń opieki zdrowotnej związane z wystąpieniem ataku choroby.....	53
4.9	Walidacja modelu.....	55
4.9.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	55
4.9.2	Walidacja konwergencji.....	58
4.9.3	Walidacja zewnętrzna.....	58
4.10	Zestawienie parametrów modelu.....	58
4.10.1	Analiza podstawowa.....	58
4.10.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	61
4.10.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	65
5	Wyniki analizy ekonomicznej.....	67
5.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	68
5.2	Wyniki analizy podstawowej.....	69
5.3	Wyniki analizy progowej.....	70
5.4	Analiza wrażliwości.....	70
5.4.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	71
5.4.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	71

5.4.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	76
5.4.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	80
5.4.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	80
5.4.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	82
6	Ograniczenia analizy	83
7	Dyskusja	85
8	Wnioski końcowe	87
9	Załączniki	89
9.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	89
9.2	Prolongacja danych z poziomu pacjenta	89
9.3	Tablice trwania życia na rok 2017	91
9.4	Ceny badań laboratoryjnych na podstawie cenników wybranych świadczeniodawców	92
9.5	Proponowany program lekowy	94
9.6	Wyniki całkowite deterministycznej analizy wrażliwości	96
9.6.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	96
9.6.1	Wariant bez uwzględnienia RSS	100
9.7	Wykresy rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności	104
Spis Tabel		106
Spis Wykresów		108
Piśmiennictwo		109

Wykaz skrótów

AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
DGL	Departament gospodarki lekami
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HAE	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (z ang. <i>Hereditary Angioedema</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
ITT	Populacja leczona zgodnie z protokołem badania (z ang. <i>Intention-to-treat</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
LYG	Uzyskane lata życia (z ang. <i>Life Years Gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd.	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt krajowy brutto
PL	Program lekowy
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
Q2W	Schemat dawkowania zakładający podania co dwa tygodnie
Q4W	Schemat dawkowania zakładający podania co cztery tygodnie
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)

VBA	Język programowania <i>Visual Basic for Applications</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania terapii produktem leczniczym Takhzyro® (lanadelumab) w ramach programu lekowego leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioworuchowego.

Analizę przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów. Ze względu na brak obecnie refundowanych opcji leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioworuchowego, jako komparator w analizie przyjęto najlepsze leczenie objawowe.

Analiza stanowi załącznik do wniosku o refundację i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Takhzyro® (lanadelumab, 1 fiol. à 300 mg), kod EAN: 05060147027884 w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Raport został wykonany na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego Shire Polska Sp. z o.o.

Metodyka

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) oraz analizy klinicznej, w ramach której oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania lanadelumabu w ramach leczenia zapobiegaw-

czego dziedzicznego obrzęku naczynioworuchowego.

W analizie ekonomicznej wykorzystano model globalny Wnioskodawcy, z dostosowaniem do warunków polskich poprzez wprowadzenie oszacowań własnych danych dla następujących parametrów:

- Koszty jednostkowe i zużycie zasobów,
- Użyteczności (uwzględniono wyniki własnego przeglądu systematycznego użyteczności).

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-adjusted Life Years*) w sytuacji leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioworuchowego lanadelumabem, względem braku takiego leczenia (terapia objawowa). Efekty zdrowotne modelowano w oparciu o punkt końcowy związany ze skutecznością kliniczną: redukcję liczby ataków choroby miesięcznie.

Wykorzystany model ma strukturę modelu Markowa, w którym w 28-dniowych cyklach naliczono koszty oraz efekty zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w modelu przyjęto stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Oszacowania kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych oraz wyceny

świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Koszty wnioskowanej interwencji oszacowano na podstawie informacji otrzymanych od Wnioskodawcy. Przyjęta w analizie cena zbytu netto opakowania Takhzyro®, 1 fiol. à 300 mg wynosi [REDACTED]. Wnioskodawca zaproponował dodatkowo instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), polegający na [REDACTED]

W analizie różnicowano użyteczności stanów zdrowia ze względu na liczbę ataków w poprzedzających dwunastu miesiącach. Wykorzystano w tym celu dane z publikacji *Nordenfelt 2014*, odnalezionej w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości, pozwalającą ocenić stabilność wyników analizy ekonomicznej:

- Deterministyczną analizę wrażliwości, w której parametrom modelu przyporządkowano zakresy zmienności oraz testowano alternatywne założenia i zestawy danych,
- Probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA), w której parametrom modelu przyporządkowano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa.

Przeprowadzono ponadto analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Takhzyro®, dla której koszt uzyskania dodat-

kowego QALY (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) jest równy obowiązującej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (147 024 zł/QALY).

Niniejszą analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy ekonomicznej:

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

Wyniki

Wariant z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla lanadelumabu względem braku stosowania leczenia zapobiegawczego wyniósł [REDACTED].

Całkowite koszty inkrementalne na pacjenta w horyzoncie dożywotnym wyniosły [REDACTED], w tym inkrementalne koszty dla płatnika publicznego związane z refundacją Takhzyro® to [REDACTED].

Leczenie zapobiegawcze dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego przy zastosowaniu lanadelumabu prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w wysokości **1,27 QALY**, pozwalając w horyzoncie dożywotnym uniknąć u przeciętnego pacjenta 403 z 1 274 prognozowa-

nych ataków obrzęku naczynioruchowego (32% obniżenie częstotliwości ataków).

Wariant bez uwzględnienia RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla lanadelumabu względem braku stosowania leczenia zapobiegawczego wyniósł [REDACTED].

Całkowite koszty inkrementalne na pacjenta w horyzoncie dożywnym wyniosły [REDACTED], w tym inkrementalne koszty dla płatnika publicznego związane z refundacją Takhzyro® to [REDACTED].

Leczenie zapobiegawcze dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego przy zastosowaniu lanadelumabu prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w wysokości **1,27 QALY**, pozwalając w horyzoncie dożywnym uniknąć u przeciętnego pacjenta 403 z 1 274 prognozowanych ataków obrzęku naczynioruchowego (32% obniżenie częstotliwości ataków).

Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości – zarówno deterministycznej, jak i probabilistycznej – wskazały na stabilność wniosków z analizy ekonomicznej.

Największy wpływ na wyniki deterministycznej analizy wrażliwości miały scenariusze związane z parametrami modelem regresji częstotliwości ataków choroby w ramieniu komparatora (brak leczenia zapobiegawczego). Zdecydowana większość testowanych wariantów jednoramiennej analizy wrażliwości miała niewielki wpływ na ostateczny wynik modelu, co potwierdza poprawne oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych, a także wewnętrzną spójność modelu farmakoekonomicznego.

W probabilistycznej analizie wrażliwości, prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lanadelumabu względem braku leczenia zapobiegawczego, przy gotowości do zapłaty za 1 QALY na poziomie obowiązującego progu opłacalności (147 tys. zł), wyniosło [REDACTED].

W obu wariantach probabilistyczny ICUR był bardzo zbliżony do swojego deterministycznego odpowiednika z analizy podstawowej.

Charakterystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych były zbliżone do charakterystyk rozkładu normalnego. Rozkład inkrementalnych kosztów posiadał niższą od rozkładu normalnego kurtozę, co wskazuje na niższą od zakładanej koncentrację wyników wokół wartości średniej, zaś rozkład wyników zdrowotnych charakteryzował się lewostronną asymetrią, co oznacza, że w większości przeprowadzonych symulacji wyniki zdrowotne były wyższe od średniej.

Wnioski końcowe

Leczenie zapobiegawcze z udziałem lanadelumabu (produkt leczniczy Takhzyro®) przy założeniu wnioskowanych warunków finansowania terapii ze środków publicznych wiąże się z

[REDACTED]

Duży wpływ na wyniki analizy mają koszty lewoterapii Takhzyro® (wynikające z ceny produktu oraz z czasu jego stosowania), które w całości stanowią koszty inkrementalne, w związku z brakiem obecnie refundowanych opcji leczenia

zapobiegawczego leczenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Niemniej, wprowadzenie refundacji Takhzyro® zapewniłoby pacjentom z najcięższym przebiegiem choroby, którzy do tej pory nie mieli dostępu do dedykowanego leczenia zapobiegawczego, możliwość zastosowania skutecznej i dobrze tolerowanej metody znacznie zmniejszającej częstość zagrażających życiu ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Pozwoliłoby to na zaspokojenie potrzeb leczniczych pacjentów z ciężkim przebiegiem tej choroby.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu oceny efektywności kosztów leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE, ang. *Hereditary Angioneurotic Edema*) przy pomocy leku lanadelumab (produkt leczniczy Takhzyro®) w warunkach polskich.

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*), niniejsza analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Takhzyro®, 1 fiol. à 300 mg w 2 ml roztworu (kod EAN: 05060147027884), w ramach wnioskowanego programu lekowego leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

2 Problem decyzyjny

Kontekst kliniczny analizy został zdefiniowany w ramach wykonanej analizy problemu decyzyjnego (*APD Takhzyro® 2020*) według schematu PICO:

- Populacja docelowa (P),
- Wnioskowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej (*AKL Takhzyro® 2020*) kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Takhzyro® ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową, zgodną z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Takhzyro® ze środków publicznych oraz zapisami wnioskowanego programu lekowego, stanowią dorośli i dzieci w wieku od 12. roku życia z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II, [REDACTED]

[REDACTED] Szczegóły kwalifikacji do proponowanego programu lekowego oraz jego pełną treść przedstawiono w Załączniku 9.5 (str. 94).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Takhzyro® (lanadelumab) stosowany w ramach ciągłej profilaktyki dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Szczegółowy opis wnioskowanej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Takhzyro® 2020*).

2.3 Komparatory

Aktualnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu nie ma refundowanych opcjonalnych technologii medycznych, z którymi mogłaby być porównywana wnioskowana interwencja (*MZ 18/02/2020*). W związku z tym ocenianą interwencję porównywano z brakiem leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o liczbę unikniętych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Potrzebne do tego celu użyteczności stanów zdrowia przyjęto za publikacją *Nordenfelt 2014*, odnalezioną w ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury (Rozdział 4.8.9, str. 36). Głównym źródłem danych o efektywności leczenia zapobiegawczego z wykorzystaniem lanadelumabu było badanie kliniczne III fazy *HELP-03* (publikacja *Banerji 2018*).

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Takhzyro® i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Takhzyro® nie podlega finansowaniu ze środków publicznych (*MZ 18/02/2020*). Wnioskowana jest jego refundacja w ramach proponowanego programu lekowego „Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”. [REDACTED]

Wnioskodawca proponuje również zastosowanie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*) polegający na [REDACTED]

Tabela 1 podsumowuje wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Takhzyro® wraz z kalkulacją cen urzędowych (cena, grupa limitowa, poziom odpłatności).

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Takhzyro® (lanadelumab).

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Substancja czynna	lanadelumab
Dawka	300 mg
Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań
Zawartość opakowania jednostkowego	fiolka zawierająca 300 mg lanadelumabu w 2 ml roztworu
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto ¹⁾	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu ²⁾	[REDACTED]
Cena hurtowa ³⁾	[REDACTED]
Grupa limitowa	[REDACTED]
Podstawa limitu	[REDACTED]
DDD	nieustalone ⁴⁾

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Wysokość limitu finansowania	[REDAKTOWANO]
Poziom odpłatności	[REDAKTOWANO]
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	[REDAKTOWANO]
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	[REDAKTOWANO]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS)	[REDAKTOWANO]

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

²⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

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

⁴⁾ Aktualnie nie zostało jeszcze ustalone DDD dla lanadelumabu (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B06AC05, data dostępu 04.03.2020).

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Do odnalezionych publikacji odniesiono się w Dyskusji (Rozdział 7, str. 85).

3.1 Metodyka

3.1.1 Cel

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

3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

3.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chorzy na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy,
- Interwencja: substancja czynna lanadelumab,
- Komparator: dowolny,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, francuskim i włoskim.

Kryteria wyłączenia badań:

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

3.1.4 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 25 lutego 2020 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Embase, Pubmed, Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Takhzyro® w długoterminowym leczeniu zapobiegającym napadom HAE – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	lanadelumab OR "dx 2930" OR Takhzyro	156

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#2	Cost OR economic OR qaly OR "quality of life" OR pharmacoeconomic	1 665 145
#3	#1 AND #2	36
Data przeszukania: 25 lutego 2020		

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Takhzyro® w długoterminowym leczeniu zapobiegającym napadom HAE – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	lanadelumab OR "dx 2930" OR Takhzyro	29
#2	Cost OR economic OR qaly OR "quality of life" OR pharmacoeconomic	1 459 769
#3	#1 AND #2	8
Data przeszukania: 25 lutego 2020		

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku dla leku Takhzyro® w długoterminowym leczeniu zapobiegającym napadom HAE – Cochrane Library.

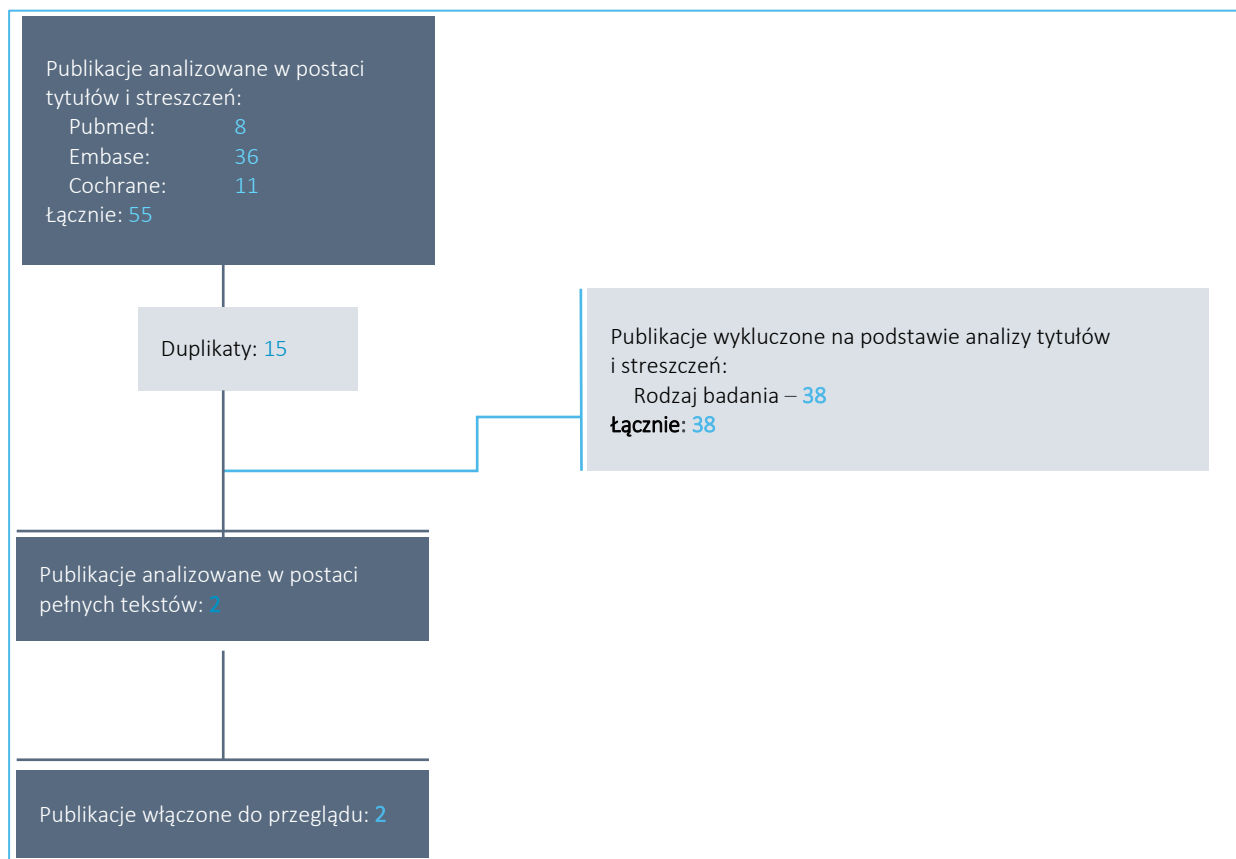
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	lanadelumab OR "dx 2930" OR Takhzyro	48
#2	Cost OR economic OR qaly OR "quality of life" OR pharmacoeconomic	159 455
#3	#1 AND #2	11
Data przeszukania: 25 lutego 2020		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 55 publikacji, które zostały podane analizie.

3.1.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 24 publikacje. Odnalezione doniesienia naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Takhzyro®.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów odnaleziono dwie publikacje *Agboola 2019* oraz *Lubinga 2019*. Po zapoznaniu się z ich treścią stwierdzono, że dotyczą one tej samej analizy ekonomicznej. Analiza ta dotyczyła oceny efektywności oraz wartości różnych rodzajów leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące metodyki analizy oraz otrzymanych w niej wyników.

Tabela 5. Opis analizy ekonomicznej *Agboola 2019*.

Podstawowe informacje	Metodyka modelu farmakoeconomicznego	Kluczowe parametry modelu	Wyniki
<p><i>Agboola 2019, Lubinga 2019</i></p> <p>Kraj: Stany Zjednoczone Ameryki</p> <p>Perspektywa: Społeczna</p> <p>Porównywane interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak leczenia zapobiegawczego, • Cinryze[®], • Haegarda[®], • Takhzyro[®]. 	<p>Model Markowa z cyklami o długości jednego miesiąca.</p> <p>Koszty jednostkowe zgodne z cenami netto w USA</p> <p>Efekty zdrowotne oszacowanie na podstawie badań RCT vs. placebo. Nie przeprowadzono meta-analizy badań, w związku z czym nie porównywano interwencji między sobą, a jedynie względem braku leczenia zapobiegawczego.</p>	<p>Dyskontowanie Koszty: 3% Efekty: 3%</p> <p>Horyzont czasowy: dożywotni</p> <p>Bazowa liczba ataków miesięcznie: 3,39</p> <p>Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej, • Koszty leczenia zapobiegawczego, • Koszty leczenia ataków choroby, • Pośrednie koszty utraczonej produktywności. 	<p><u>Brak leczenia zapobiegawczego</u> QALY: 17,47 Całkowite koszty: \$9 953 000</p> <p><u>Cinryze[®]</u> QALY: 18,21 Całkowite koszty: \$14 396 000 ICER: 5 954 000 \$/QALY</p> <p><u>Haegarda[®]</u> QALY: 18,65 Całkowite koszty: \$10 343 000 ICER: 328 000 \$/QALY</p> <p><u>Takhzyro[®]</u> QALY: 18,66 Całkowite koszty: \$11 274 000 ICER: 1 108 000 \$/QALY</p>

Porównania wyników analizy *Agboola 2019* (tożsamej z opisaną w abstrakcie konferencyjnym *Lubinga 2019*) z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (rozdział 7, str. 85).

3.2 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano również poglądowy przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Takhzyro[®] w leczeniu chorych na HAE uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Takhzyro[®] 2020*):

- Scottish Medicines Consortium (SMC);
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);
- Haute Autorité de Santé (HAS);

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).

Odnaleziono cztery analizy ekonomiczne w zasobach internetowych agencji. Były to analizy zlecone przez agencję szkocką (*SMC 2019*), brytyjską (*NICE 2019*), francuską (*HAS 2019*) oraz kanadyjską (*CADTH 2020*).

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie metodyki i wyników odnalezionych analiz.

Podstawowe informacje	Metodyka modelu farmakoekonomicznego	Kluczowe parametry modelu	Wyniki
<p><i>CADTH 2020</i> Kraj: Kanada Rodzaj analizy: CUA Perspektywa: Płatnika publicznego (PPP) Komparatory:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory estrazy C1 (Berinert IV, Cinryze IV) 	<p>Model Markowa o 28-dniowych cyklach. Źródłem danych klinicznych były badanie HELP-03 oraz przeprowadzona meta-analiza dla komparatora (oparta o badanie CHANGE). Koszty oceniano zgodnie z warunkami kanadyjskiego systemu opieki zdrowotnej.</p>	<p>Horyzont czasowy: 60 lat Użyte w modelu użyteczności stanu zdrowia pochodzą z publikacji odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszty lekowe, • Koszt leczenia ataków choroby, • Koszty świadczeń opieki zdrowotnej w przypadku wystąpienia ataków choroby, • Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. 	<p><u>Koszty całkowite</u> Lanadelumab: \$ 9 091 303 Inhibitory C1: \$ 10 866 545</p> <p><u>Efekty zdrowotne</u> Lanadelumab: 24,35 QALY Inhibitory C1: 22,96 QALY</p> <p><u>Wynik inkrementalny (Lanadelumab vs. Inhibitory C1)</u> Koszty: -\$ 1 775 242 Efekty: 1,39 QALY</p> <p>Lanadelumab jest interwencją dominującą.</p>

Podstawowe informacje	Metodyka modelu farmakoekonomicznego	Kluczowe parametry modelu	Wyniki
<p><i>HAS 2019</i> Kraj: Francja Rodzaj analizy: CUA Perspektywa: Społeczna Komparatory:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cinryze IV, • Brak leczenia profilaktycznego 	<p>Model Markowa o 28-dniowych cyklach. Źródłem danych klinicznych były badanie HELP-03 oraz przeprowadzona meta-analiza dla komparatora (oparta o badanie CHANGE). Koszty oceniano zgodnie z warunkami francuskiego systemu opieki zdrowotnej.</p>	<p>Horyzont czasowy: Dożywni (60 lat) Stopa dyskontowa: 4% przez pierwsze 30 lat, 2% przez kolejne lata. Użyte w modelu użyteczności stanu zdrowia pochodzą z publikacji odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszty lekowe, • Koszty administracji leczenia, • Koszt leczenia ataków choroby, • Koszty świadczeń opieki zdrowotnej w przypadku wystąpienia ataków choroby, • Koszty monitorowania leczenia. 	<p><u>Koszty całkowite</u> Lanadelumab: 5 977 664 € Cinryze IV: 3 362 399 € Brak leczenia: 843 700 €</p> <p><u>Efekty zdrowotne</u> Lanadelumab: 18,37 QALY Cinryze IV: 16,45 QALY Brak leczenia: 13,63 QALY</p> <p><u>Wynik inkrementalny (Lanadelumab vs. Cinryze IV)</u> Koszty: 2 615 265 € Efekty: 1,92 QALY ICUR: 1 358 935 €/QALY</p> <p><u>Wynik inkrementalny (Lanadelumab vs. Brak leczenia)</u> Koszty: 5 133 964 € Efekty: 4,74 QALY ICUR: 1 083 115 €/QALY</p> <p>Lanadelumab jest interwencją nieopłacalną kosztowo.</p>
<p><i>NICE 2019</i> Kraj: Wielka Brytania Rodzaj analizy: CUA Perspektywa: Płatnika publicznego (PPP) Komparatory:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory estrazy C1 (Berinert IV, Cinryze IV) 	<p>Model Markowa o 28-dniowych cyklach. Źródłem danych klinicznych były badanie HELP-03 oraz przeprowadzona meta-analiza dla komparatora (oparta o badanie CHANGE). Koszty oceniano zgodnie z warunkami brytyjskiego systemu opieki zdrowotnej</p>	<p>Horyzont czasowy: Dożywni (60 lat) Użyte w modelu użyteczności stanu zdrowia pochodzą z publikacji odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszty lekowe, • Koszty administracji leczenia, • Koszt leczenia ataków choroby, • Koszty świadczeń opieki zdrowotnej w przypadku wystąpienia ataków choroby, • Koszty monitorowania leczenia, • Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. 	<p>Dane w większości niejawne.</p> <p>Lanadelumab jest interwencją dominującą.</p>

Podstawowe informacje	Metodyka modelu farmakoekonomicznego	Kluczowe parametry modelu	Wyniki
<p>SMC 2019</p> <p>Kraj: Szkocja</p> <p>Rodzaj analizy: CUA</p> <p>Perspektywa: Płatnika publicznego (PPP)</p> <p>Komparatory:</p> <p>Inhibitory estrazy C1 (Berinert IV, Cinryze IV)</p>	<p>Model Markowa o 28-dniowych cyklach.</p> <p>Źródłem danych klinicznych były badanie HELP-03 oraz przeprowadzona meta-analiza dla komparatora (oparta o badanie CHANGE).</p> <p>Koszty oceniano zgodnie z warunkami brytyjskiego systemu opieki zdrowotnej</p>	<p>Horyzont czasowy: Dożywotni</p> <p>Użyte w modelu użyteczności stanu zdrowia pochodzą z publikacji odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego.</p> <p>Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszty lekowe, • Koszty administracji leczenia, • Koszt leczenia ataków choroby, • Koszty świadczeń opieki zdrowotnej w przypadku wystąpienia ataków choroby, • Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. 	<p>Dane w większości niejawne.</p> <p>Lanadelumab jest interwencją dominującą.</p>

4 Metodyka analizy kosztów-użyteczności

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (produkt leczniczy Takhzyro®, lanadelumab; *APD Takhzyro® 2020*),
- Analizy klinicznej, w ramach której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania lanadelumabu (*AKL Takhzyro® 2020*).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego Wnioskodawcy, przygotowanego przez firmę ██████ pierwotnie dla warunków brytyjskich. W modelu możliwe jest wprowadzenie danych specyficznych dla dowolnego kraju lub płatnika za świadczenia opieki medycznej.

Autorzy niniejszej analizy zaadaptowali model do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dla następujących parametrów:

Takhzyro®
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

- Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń opieki zdrowotnej,
- Zużycie zasobów z uwzględnieniem polskiej praktyki klinicznej,
- Użyteczności (uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego *de novo* przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

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

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

4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie **analizy kosztów-użyteczności**. Analiza kliniczna (*AKL Takhzyro® 2020*) wykazała znamienne przewagę kliniczną (istotne statystycznie różnice w efektywności) terapii zapobiegawczej HAE z wykorzystaniem lanadelumabu nad brakiem leczenia zapobiegawczego, co uzasadnia wybór tej techniki analitycznej.

Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (lanadelumab) oraz aktualnej praktyki klinicznej, obejmującej wyłącznie leczenie ostrych ataków choroby, z wyszczególnieniem:

- Oszacowania kosztów stosowania obu strategii leczenia,
- Oszacowania wyników zdrowotnych obu strategii leczenia,
- Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*), wynikającego ze zmiany strategii leczenia.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Takhzyro®, dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **147 024 zł**.

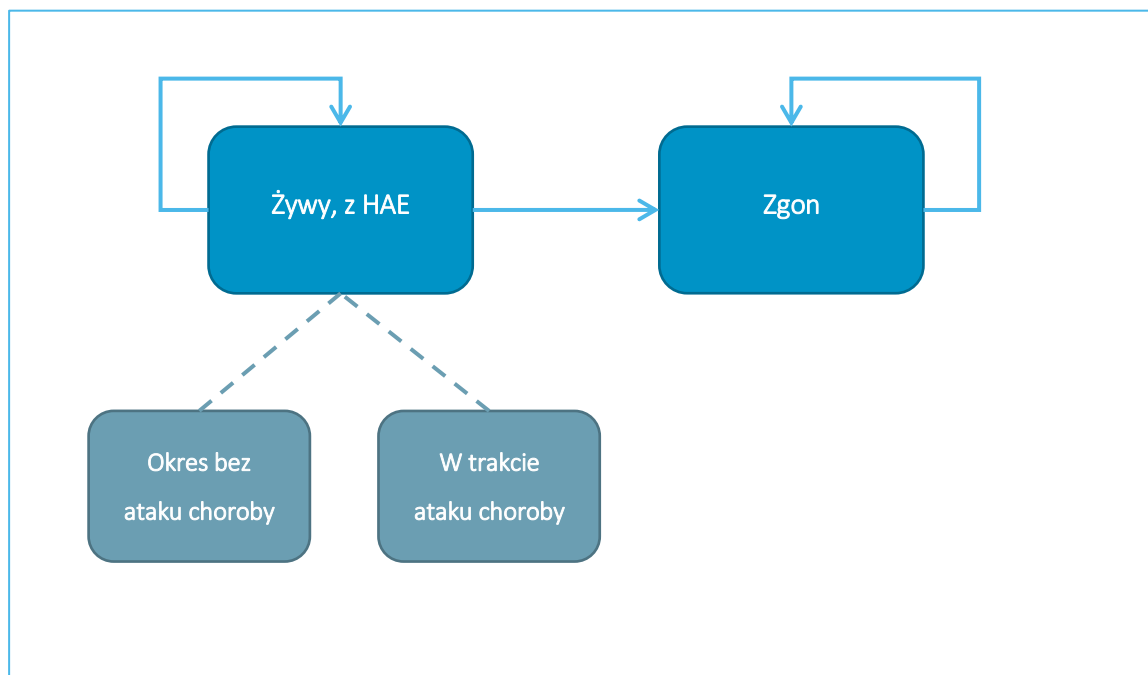
W związku z brakiem refundowanych opcji leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego **nie zachodzą okoliczności**, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w analizie nie przeprowadzano kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 02/04/2012*).

4.3 Schemat modelu

Na potrzeby modelowania ekonomicznego opracowano model o strukturze **kohortowego modelu Markowa**. Uwzględniono dwa stany zdrowotne, w których mogli się znajdować pacjenci: „Żywy, z HAE” oraz „Zgon”. Uwzględnienie stanu „Zgon” w modelu wynika z przyjęcia dożywotnego horyzontu czasowego. W modelu przeżycie całkowite modelowano na podstawie tablic trwania życia publikowanych przez GUS (Załącznik 9.2, str. 89).

W obrębie stanu „Żywy, z HAE” dokonano dodatkowo zróżnicowania ze względu na dwa okresy charakterystyczne dla przebiegu choroby: „Okres bez ataku choroby” oraz „W trakcie ataku choroby”. Średni czas przebywania w tych okresach na cykl modelu oszacowano na podstawie średniego czasu trwania ataku oraz średniej ilości ataków w danym cyklu modelu. Liczba ataków oszacowano na podstawie modelu regresji Poissona dopasowanego do danych z poziomu pacjenta z badania *HELP-03* (główna publikacja *Banerji 2018*).

Wykres 2. Struktura modelu ekonomicznego.



Analiza regresji przy pomocy modelu Poissona została wybrana jako narzędzie statystyczne do oszacowania średniej ilości ataków w cyklu modelu, jako że jej struktura najlepiej odpowiada zarówno danym wejściowym (dane z poziomu pacjenta o ilości ataków w każdym cyklu badania *HELP-03*), jak i oczekiwanym danym wyjściowym (średnia liczba zdarzeń na jednostkę czasu).

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu ustalono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeglądu użyteczności (rozdział 4.8.9, str. 36).

Koszty oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY) były szacowane na podstawie wyznaczonej średniej ilości ataków, średniego czasu ich trwania, użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu oraz przeciętnego zużycia zasobów przypadających na jeden atak choroby. Wszystkie koszty oraz efekty zdrowotne wyznaczano w każdym cyklu modelu, poddawano dyskontowaniu, a następnie sumowano wyniki uzyskane we wszystkich cyklach, otrzymując wyniki całkowite modelu.

4.4 Perspektywa analizy

Wyniki analizy zaprezentowano z punktu widzenia **perspektywy płatnika publicznego**, czyli perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia).

Odstąpiono od oszacowania wyników z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, gdyż zidentyfikowane na etapie adaptacji modelu koszty medyczne ponoszone przez pacjentów są znikome i mają jedynie marginalny wpływ na wyniki analizy. [REDACTED]

4.5 Horyzont czasowy

W analizie przyjęto **dożywotni horyzont czasowy**. Ze względu na średni wiek pacjentów biorących udział w badaniu *HELP-03* wynoszący 41 lat, za odpowiadający dożywotniemu uznano 60-letni horyzont czasowy.

Przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego związane jest z ciągłym charakterem terapii lanadelumabem oraz charakterystyką HAE, w którym ataki choroby mogą występować w całym okresie życia chorego.

4.6 Długość cyklu modelu

Horyzont czasowy modelu podzielony został na **28-dniowe cykle**. Ich długość odpowiada długości jednego cyklu terapii lanadelumabem, w trakcie którego, w zależności od schematu dawkowania, pacjent otrzymuje jedno lub dwa podania leku. Ze względu na krótką długość cyklu w stosunku do przyjętego horyzontu analizy, w modelu nie uwzględniono korekty o połowę cyklu.

4.7 Dyskontowanie

W analizie użyto rekomendowanych przez polskie wytyczne (*AOTMIT 2016*) stóp dyskontowych dla **kosztów równej 5%**, zaś dla **efektów zdrowotnych równej 3,5%**. W analizie wrażliwości zawarto scenariusz, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

4.8 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu)

Efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) modelowano w oparciu o częstość ataków choroby oraz średni czas jego trwania wyznaczone w badaniu *HELP-03* (*Banerji 2018*). Koszty jednostkowe wyznaczono na podstawie obowiązującego rozporządzenia Ministra Zdrowia (*MZ 18/02/2020*), aktualnych zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków udziela-

nia świadczeń opieki zdrowotnej, a także wyceny badań laboratoryjnych na podstawie dostępnych online cenników usług wybranych świadczeniobiorców.

4.8.1 Charakterystyka populacji docelowej

Charakterystykę populacji docelowej przyjęto za badaniem *HELP-03*, stanowiącym główne źródło danych o efektywności lanadelumabu. Do badania włączano pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II, którzy w okresie jednego miesiąca przed badaniem doświadczyli co najmniej jednego ataku HAE.

Tabela 6. Wybrane charakterystyki pacjentów włączonych do badania *HELP-03* (Banerji 2018).

Charakterystyka	Wartość
Średni wiek	40,7 lat
Średnia masa ciała	█
Odsetek kobiet	70,4%

Definicja populacji włączanej do badania *HELP-03* nie pokrywa się dokładnie z populacją zdefiniowaną we wnioskowanym programie lekowym dla Takhzyro® (Załącznik 9.5, str. 94). Mianowicie, program lekowy zakłada leczenie zapobiegawcze jedynie pacjentów z najcięższym przebiegiem choroby, u których █

█ Rozbieżność ta stanowi ograniczenie analizy, w celu złagodzenia jej wpływu na wyniki analizy wykorzystano udostępnione przez Wnioskodawcę dane z poziomu pacjenta badania *HELP-03* do wyznaczenia podgrupy najcięższych pacjentów na potrzeby oszacowania, np. bazowej ilości ataków choroby (Rozdział 4.8.2.1, str. 30).

4.8.2 Średnia miesięczna liczba ataków choroby

Do predykcji średniej miesięcznej ilości ataków choroby zastosowano **model regresji Poissona**.

W modelu tym uwzględniono trzy zmienne objaśniające:

- Rodzaj przyjmowanego leczenia zapobiegawczego (lanadelumab Q4W lub Q2W, brak leczenia),
- Liczba ataków choroby w okresie jednego miesiąca przed badaniem,
- Liczba ataków w ostatnich 28 dniach.

Autorzy modelu globalnego rozważali jakość dopasowania modeli zarówno dla modelu zagregowanego, w którym zebrano razem dane z trzech ramion badania *HELP-03* (ramion lanadelumabu w dawce 300 mg podawanych co dwa lub co cztery tygodnie oraz ramienia placebo) oraz dla modelu, w którym dane z każdego ramienia analizowano odrębnie. Ostatecznie autorzy modelu globalnego zdecydowali się przeprowadzić trzy osobne analizy regresji Poissona, kierując się nieznacznie niższymi wartościami kryterium informacyjnego Akaike (1619,3 dla modelu zagregowanego oraz 1611,6 dla modelu trójramiennego).

Tabela 7. Parametry modelu analizy regresji Poissona przyjęte w analizie podstawowej.

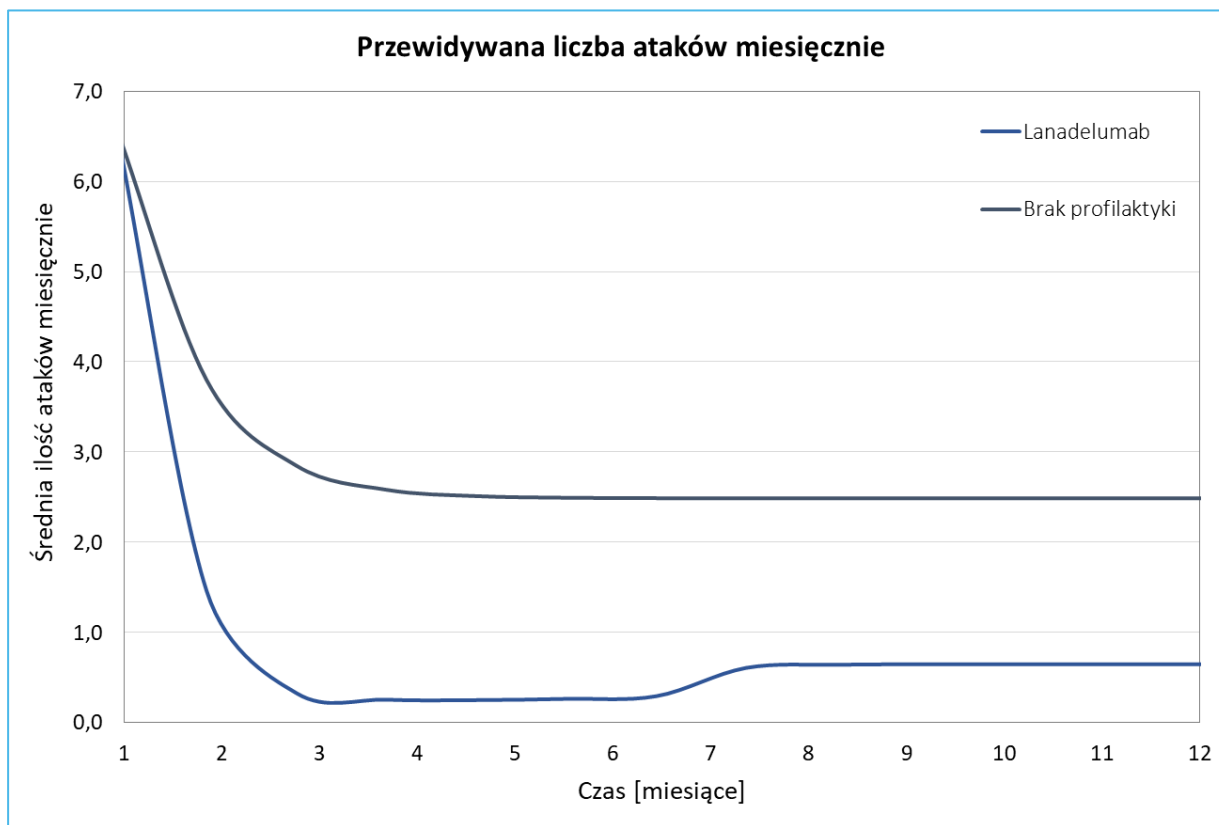
Parametr	Wartość	p-wartość	Dolna granica przedziału ufności	Górna granica przedziału ufności
Lanadelumab 300mg Q4W				
Wyraz wolny	████	<0,0001	████	████
Liczba ataków w poprzednim miesiącu	████	<0,0001	████	████
Liczba ataków w okresie wstępnym badania	████	0,0002	████	████
Lanadelumab 300mg Q2W				
Wyraz wolny	████	<0,0001	████	████
Liczba ataków w poprzednim miesiącu	████	<0,0001	████	████
Liczba ataków w okresie wstępnym badania	████	0,8711	████	████
Placebo (brak leczenia zapobiegawczego)				
Wyraz wolny	████	0,0392	████	████
Liczba ataków w poprzednim miesiącu	████	<0,0001	████	████
Liczba ataków w okresie wstępnym badania	████	0,0001	████	████

Większa wartość parametru oznacza większy wpływ tego parametru na predykcję. Ujemne wartości parametrów nie oznaczają przeciwnej korelacji względem tej zmiennej objaśniającej, a jedynie jej mniejszy wpływ. Wartość 0 oznacza wpływ 1:1 na zmienną objaśnianą. Do wyliczenia przedziału ufności przyjęto $\alpha=0,95$.

Modele regresji korzystały z danych z poziomu pacjenta z badania *HELP-03* dotyczących ilości ataków w każdym z 28-dniowych cykli badania. Dla pacjentów, którzy nie przebywali w badaniu w całym 28-dniowym cyklu zastosowano korektę polegającą na podzieleniu ilości zgłoszonych przez nich ataków w danym cyklu przez ilości dni faktycznego przebywania w badaniu w tym cyklu, a następnie przemnożono przez 28 dni. Średnią ilość ataków w okresie jednego miesiąca przed badaniem (bazową

ilość ataków) przyjęto za równą [REDAKTOWANE]. Proces oszacowania tej wielkości przedstawiono w Rozdziale 4.8.2.1 (str. 30).

Wykres 3. Przewidywana liczba ataków HAE miesięcznie na podstawie modelu regresji Poissona.



Krzywa dla lanadelumabu uwzględnia przejście części pacjentów w 7 miesiącu z dawki Q2W na dawkę Q4W.

Oszacowana tą metodą miesięczna liczba ataków w stanach stabilnych (począwszy od około 6 miesiąca) wynosi **0,16** dla schematu z dawkowaniem co dwa tygodnie, **0,60** dla schematu z dawkowaniem co cztery tygodnie oraz **2,49** dla braku leczenia zapobiegawczego.

4.8.2.1 Bazowa liczba ataków miesięcznie

Wraz z globalnym modelem ekonomicznym udostępniono część danych z poziomu pacjenta badania *HELP-03*, wśród nich między innymi bazową liczbę ataków w okresie kwalifikacji do badania. Zgodnie z protokołem badania okres ten trwał cztery tygodnie i mógł być skrócony, jeżeli chory doświadczył 3 lub więcej ataków HAE, bądź też wydłużony do łącznie ośmiu tygodni, jeżeli w pierwszych czterech tygodniach chory nie doświadczył żadnego ataku (w takim przypadku aby zakwalifikować się do badania koniecznym było wystąpienie dwóch ataków HAE). Udostępnione w modelu dane z poziomu pa-

cja dotyczącej liczby ataków u danego pacjenta zostały znormalizowane w taki sposób aby odzwierciedlały liczbę ataków w jednym miesiącu (4 tygodniach).

Dane o bazowej liczbie ataków dla każdego ze 125 pacjentów biorących udział w badaniu są dostępne w załączonym arkuszu Microsoft Excel® w zakładce „Poisson”. Uwzględniając wszystkich pacjentów, **bazowa średnia liczba ataków miesięcznie wynosi** [REDACTED].

Na podstawie dostępnych danych wyselekcjonowano pacjentów o najcięższym przebiegu choroby, których charakterystyka byłaby zbliżona do pacjentów włączanych do leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego. Zgodnie z zapisami do programu kwalifikowani byliby pacjenci [REDACTED]

Na podstawie danych z poziomu pacjenta wyselekcjonowano [REDACTED] pacjentów, u których [REDACTED]. **Średnia bazowa ilość ataków u tych pacjentów wyniosła** [REDACTED] **ataków na miesiąc**. Wartość ta została przyjęta w wariancie podstawowym analizy, jako jeden z parametrów w analizie regresji.

W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym testowano wpływ przyjęcia średniej bazowej liczby ataków miesięcznie u wszystkich pacjentów badania *HELP-03*, równej [REDACTED].

4.8.3 Odsetek pacjentów przerywających terapię

W celu oszacowania ilości pacjentów przerywających terapię skorzystano z danych z badania *HELP-03*. Zagregowano informacje o pacjentach przerywających leczenie z wszystkich ramion badania z populacji ITT.

Tabela 8. Pacjenci przerywający leczenie (dane zagregowane z badania *HELP-03*).

Cykl leczenia (28-dniowy)	Liczba pacjentów przerywających leczenie	Liczba pacjentów leczonych	Odsetek pacjentów pozostających w trakcie leczenia
0	-	125	100%
1	1	124	99%
2	4	120	96%

Cykl leczenia (28-dniowy)	Liczba pacjentów przerywających leczenie	Liczba pacjentów leczonych	Odsetek pacjentów pozostających w trakcie leczenia
3	1	119	95%
4	0	119	95%
5	1	118	94%
6	2	116	93%
7	2 ¹⁾	114	91%

¹⁾ W 7 cyklu leczenia ocenizowano jednego pacjenta z powodu zaliczenia go do grupy „Lost to follow up”.

W celu oszacowania ilu pacjentów będzie pozostawać na leczeniu w kolejnych cyklach modelu, poza horyzontem badania *HELP-03*, do danych z badania dopasowano cztery krzywe parametryczne: krzywą wykładniczą, Weibulla, Gompertza oraz log-normalną.

Tabela 9. Charakterystyki dopasowanych krzywych parametrycznych.

Kategoria	Rozkład wykładniczy	Rozkład Weibulla	Rozkład Gompertza	Rozkład log-normalny
Parametr 1	0,013	0,008	0,083	5,623
Przedział ufności	0,011-0,014	-0,007-0,023	-0,195-0,360	3,254-6,993
Parametr 2	nd.	0,900	0,009	2,606
Przedział ufności	nd.	0,375-1,425	0,001-0,016	1,727-3,485
AIC	-52,33	-44,68	-42,60	-51,68
BIC	-52,17	-44,44	-42,36	-51,44

Opis dopasowywanych krzywych parametrycznych przedstawiono w publikacji *Latimer 2011*.

Do analizy podstawowej zdecydowano się przyjąć wariant, w którym krzywa czasu pozostawania w trakcie leczenia zapobiegawczego, wyznaczona na podstawie danych o przerwaniach terapii w trakcie badania *HELP-03*, jest ekstrapolowana na horyzont dożywności przy pomocy **krzywej parametrycznej Weibulla**. Krzywą tą przyjęto, ze względu na jej kształt w długim terminie oraz interpretację rozkładu Weibulla. Dopasowany rozkład posiada parametr kształtu mniejszy od 1, co oznacza, że hazard jest monotonicznie malejący. Jest to zgodne z prawdopodobnym przebiegiem terapii, w którym część pacjentów zrezygnuje w krótkim okresie po rozpoczęciu leczenia zapobiegawczego, a pacjenci kontynuujący leczenie zapobiegawcze z wykorzystaniem lanadelumabu, będą z czasem coraz rzadziej przerywać leczenie.

Średnie oraz mediany czasu pozostawiania w trakcie leczenia zapobiegawczego przedstawiono w poniższej tabeli.

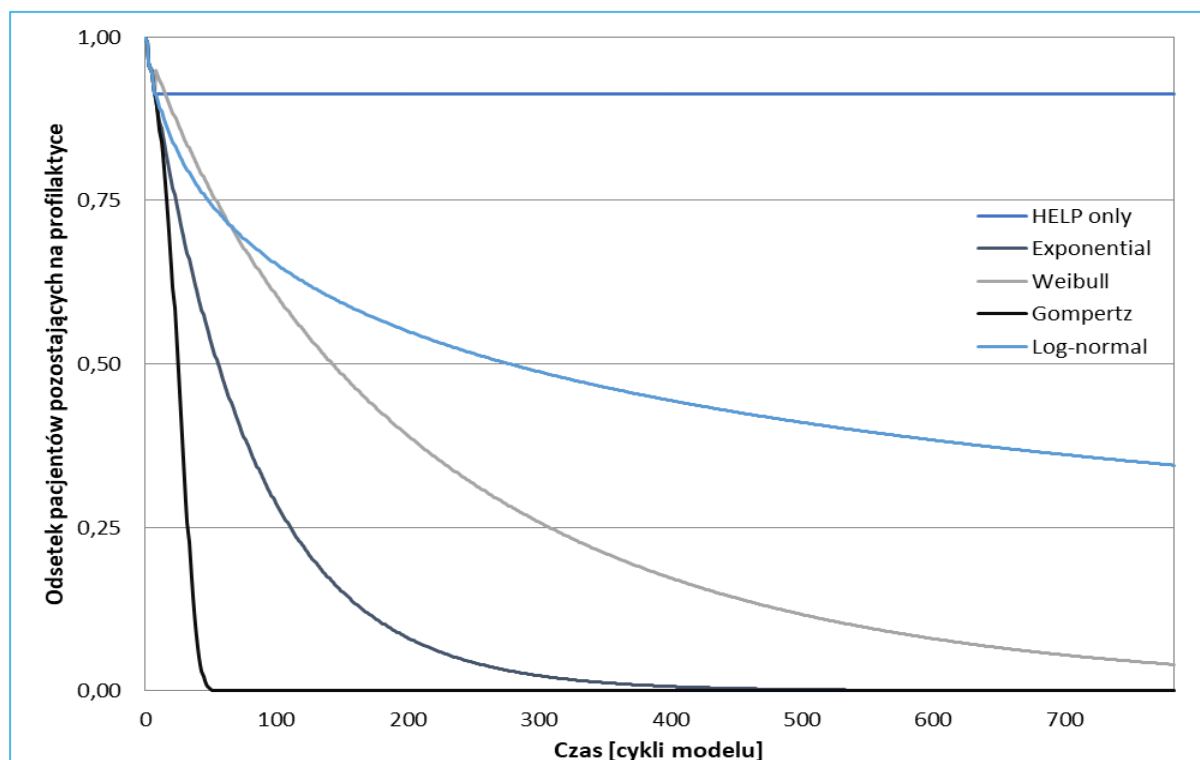
Tabela 10. Średnia oraz mediana czasu pozostawiania w trakcie leczenia zapobiegawczego w rozważanym horyzoncie czasowym.

Wartość	Rozkład wykładniczy	Rozkład Weibulla	Rozkład Gompertza	Rozkład log-normalny
Średnia [lat]	6,1	16,4	1,9	29,4
Mediana [lat]	4,3	11,0	1,9	21,2

Z analizy odrzucono rozkład Gompertza, ze względu na mało wiarygodny niski czas pozostawiania w trakcie leczenia zapobiegawczego. Pozostałe dwie krzywe parametryczne, wykładniczą oraz log-normalną, wykorzystano w analizie wrażliwości.

Graficznie dopasowane krzywe parametryczne oraz wariant bez ekstrapolacji (91% pacjentów, którzy nie przerwali leczenia podczas badania HELP-03, stosuje leczenie zapobiegawcze do końca życia) przedstawia Wykres 4.

Wykres 4. Dopasowane krzywe parametryczne czasu pozostawiania w trakcie leczenia zapobiegawczego.



Zarówno koszty jak i efekty zdrowotne naliczane w każdym z cykli modelu są korygowane o odsetki pacjentów pozostających w trakcie leczenia. Ze względu na brak długookresowych badań dotyczących leczenia zapobiegawczego lanadelumabem, zdecydowano się założyć, że wpływ leczenia zapobiegawczego na częstość ataków choroby zanika natychmiastowo po przerwaniu leczenia. Założenie takie jest bardzo konserwatywne, gdyż w rzeczywistości można się spodziewać, że efekt ten będzie się utrzymywał przez pewien okres po przerwaniu leczenia zapobiegawczego.

4.8.4 Odsetek pacjentów zmieniających częstość dawkowania

Podstawowym schematem dawkowania lanadelumabu w leczeniu zapobiegawczym HAE jest schemat leczenia dawką 300 mg podawaną raz na dwa tygodnie (dwa podania na 28 dniowy cykl). Zgodnie z zapisami *ChPL Lanadelumab* zmniejszenie dawki do 300 mg podawanych raz na cztery tygodnie (jedno podanie na 28 dniowy cykl) można rozważyć u pacjentów, u których nastąpiło stabilne ustąpienie napadów w trakcie leczenia.

W modelu założono, że potencjalnie wszyscy pacjenci, u których w okresie stabilizacji (tj. w dniach 70-182) badania *HELP-03* nie odnotowano ataków choroby mogą przejść na schemat z mniejszą częstotliwością podawania. W ramieniu lanadelumabu podawanego w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie odsetek ten wynosił **76,9%**.

W konsekwencji przyjęto założenie, że po szóstym cyklu 76,9% pacjentów zmienia dawkowanie. W modelu ma to wpływ zarówno na koszty, jak i osiągnięte wyniki zdrowotne. W każdym cyklu efektywność leczenia zapobiegawczego i związane z nią koszty są uśredniane ze względu na odsetki pacjentów stosujących oba schematy dawkowania.

4.8.5 Odsetki ataków wymagających interwencji lekarskiej

Każdy ostry atak HAE może się wiązać z koniecznością konsultacji lekarskiej, wizyty na oddziale ratunkowym bądź też hospitalizacji chorego. Odsetki pacjentów, którzy zgłaszają się na oddział ratunkowy oraz tych, którzy są hospitalizowani przyjęto za równe podanym w publikacji *Aygoren-Pursun 2014*. Publikacja ta dotyczyła retrospektywnego badania przeprowadzonego wśród pacjentów z HAE w Danii, Hiszpanii oraz Niemczech i miała na celu identyfikację kosztów oraz zużycia zasobów związanych z wystąpieniem ataków obrzęku naczynioruchowego. Ustalono, że **23%** pacjentów korzystało z opieki lekarskiej podczas ostatniego ataku, z czego **54%** zgłosiło się na oddział ratunkowy, a **14%** było hospitalizowanych.

Na tej podstawie wyznaczono odsetek pacjentów, którym naliczono w modelu koszty wizyty na oddziale ratunkowym (**12%**) oraz koszty hospitalizacji (**3%**). Liczbę wizyt lekarskich oszacowano na podstawie założenia, że wszyscy pacjenci, u których wymagane będzie zastosowanie terapii farmakologicznej będą musieli odwiedzić lekarza w celu oceny ataku i przepisania im leku. Odsetek ataków wymagających leczenia oszacowano na **50%** (metodyka oszacowania w rozdziale 4.8.6, str. 35).

4.8.6 Odsetek ataków wymagających leczenia farmakologicznego

W Polsce refundowane są trzy preparaty stosowane w doraźnym leczeniu ostrych ataków HAE, są to preparaty Firazyr® (ikatybant), Ruconest® (rekombinowany analog ludzkiego inhibitora estrazy C1) oraz Berinert® (ludzki inhibitor estrazy C1). Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym mogą one być podane w przypadku ostrego ataku zagrażającemu życiu zlokalizowanym w krtani, gardle bądź jamie brzusznej. Na podstawie danych o lokalizacji ataku z badania *HELP-03* przyjęto założenie, że połowa ataków spełnia warunki konieczne do zastosowania leków ratunkowych.

Tabela 11. Podział ataków ze względu na lokalizację w badaniu *HELP-03* (suplement do *Banerji 2018*).

Lokalizacja	Liczba ataków	Odsetek ataków
Atak brzuszny	346	47,9%
Atak gardłowo-krtaniowy	15	2,1%
Atak obwodowy	362	50,1%
Kwalifikujące się do leczenia	361	49,9%

Atakom wymagającym leczenia naliczono koszty lekowe (rozdział 4.8.10.4, str. 51) oraz koszty wizyty lekarskiej (rozdział 4.8.10.5, str. 53).

4.8.7 Śmiertelność naturalna

Autorzy modelu globalnego przyjęli założenie, że śmiertelność pacjentów z HAE nie będzie odbiegać od śmiertelności w populacji ogólnej. Założenie to zostało pozytywnie zwalidowane przez ekspertów klinicznych w Wielkiej Brytanii. Celem prognozy śmiertelności w modelu wykorzystano tablice trwania życia publikowane przez Główny Urząd Statystyczny (Załącznik 9.2, str. 89).

4.8.8 Czas trwania ataku

Oszacowania czasu trwania ataku dokonano na potrzeby analizy jakości życia chorych na HAE. W każdym cyklu modelu naliczane są uśrednione efekty zdrowotne w zależności od proporcji czasów spę-

dzonych w stanach bez ataków oraz w trakcie ataków. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie przedstawiono w rozdziale 4.8.9, str. 36.

Czas trwania przeciętnego ataku przyjęto za równy wyznaczonemu podczas badania *HELP-03*.

Tabela 12. Średni czas trwania ataku HAE na podstawie badania *HELP-03*.

Interwencja	Średni czas trwania ataku HAE [dni]
Lanadelumab ¹⁾	1,09
Placebo (brak leczenia)	1,40

¹⁾ Uśredniono czas trwania z ramion 300 mg/2 tyg. oraz 300 mg/4 tyg., za wagi przyjmując liczbę pacjentów dla których były dostępne dane o średniej długości ataku.

Ogólny czas spędzony w stanie podczas ataku na cykl modelu obliczono jako iloczyn średniej ilości ataków na cykl oraz średniego czasu trwania pojedynczego ataku. Nie różnicowano długości ataków ze względu na to czy wymagał on hospitalizacji pacjenta. Postępowanie takie jest postępowaniem konserwatywnym z racji, że w ramieniu braku leczenia odnotowano większą liczbę ataków na cykl modelu.

4.8.9 Przegląd systematyczny użyteczności

4.8.9.1 Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia modelu, obejmujących chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, przeprowadzono w celu odnalezienia najwyższej jakości użyteczności stanów zdrowia modelu. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (*AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012*).

4.8.9.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują, że preferowanym źródłem użyteczności w analizach ekonomicznych jest oparcie się na źródłach wtórnych wyszukanych w ramach przeglądu systematycznego (przeprowa-

dzionego *de novo* na potrzeby analizy ekonomicznej). Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują również, że w ramach przeprowadzonego *de novo* przeglądu systematycznego akceptowalne jest, aby w pierwszej kolejności przeprowadzić wyszukiwanie aktualnych przeglądów systematycznych adekwatnych do problemu decyzyjnego zdefiniowanego w danej analizie ekonomicznej. Jeżeli w trakcie przeglądu systematycznego przeprowadzanego *de novo* odnaleziony zostanie przegląd systematyczny użyteczności, który nie budzi zastrzeżeń metodologicznych w zakresie systematyczności wyszukiwania, jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, nie jest wymagane wyszukiwanie publikacji pierwotnych badań użyteczności. Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują, że preferowanym instrumentem pomiaru użyteczności stanów zdrowia u dorosłych jest EQ-5D.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach informacji medycznych Medline przez PubMed oraz Embase w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*). W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 13. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem HAE.

Kryterium	Warunek spełnienia kryterium	Opis powodu wykluczenia
Populacja	Chorzy na HAE	Populacja inna niż HAE
Wskazanie kliniczne	HAE	Wskazanie inne niż HAE
Duplikat	Publikacje niebędące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach).	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach).
Rodzaj badania Metoda pomiaru użyteczności	Pierwotne badanie użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje), metoda TTO, SG, lub przeglądy systematyczne, do przeglądu będą kwalifikowane zarówno publikacje w postaci pełnych tekstów jak i abstrakty konferencyjne	Publikacje nieprzedstawiające wyników pomiaru użyteczności związanych z przebiegiem HAE (w tym analizy ekonomiczne).
Punkt końcowy	Wartość użyteczności dla przynajmniej jednego z następujących stanów zdrowotnych: wyjściowe HAE, łagodny napad, umiarkowany napad, ciężki napad, uśredniony napad, ubytek użyteczności związany z napadem.	Wartości użyteczności dla stanów innych niż: wyjściowe HAE, łagodny napad, umiarkowany napad, ciężki napad, uśredniony napad, ubytek użyteczności związany z napadem.

Kryterium	Warunek spełnienia kryterium	Opis powodu wykluczenia
Język	Język angielski lub polski	Inny niż język angielski i polski
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej Pubmed oraz Embase zawierała słowa kluczowe określające jednostki chorobowe oraz metodę pomiaru użyteczności. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższych tabelach.

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed: użyteczności związane z przebiegiem HAE.

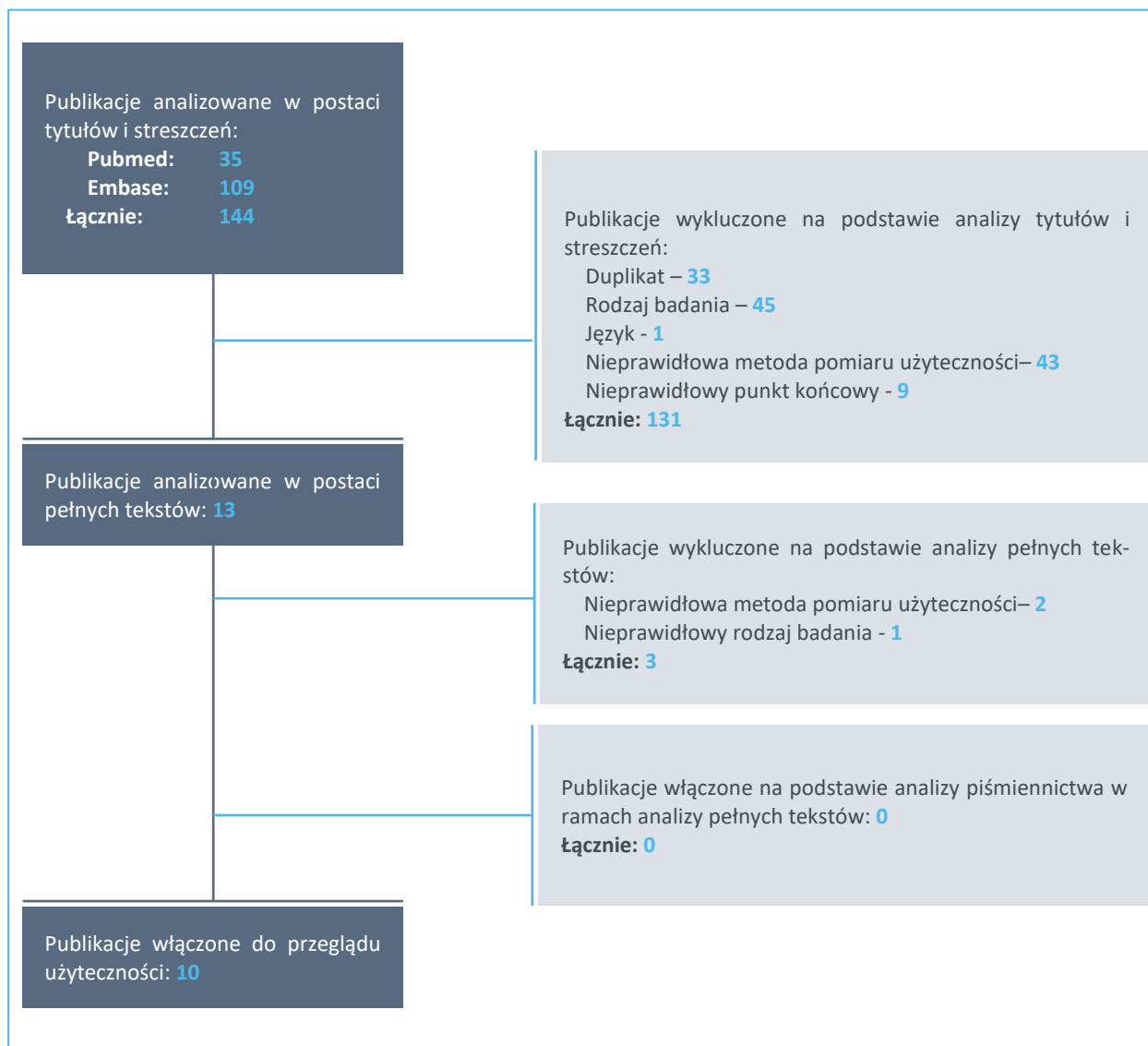
Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	(Angioedema OR Angioedemas) AND Hereditary	2 694
#2	"health preference" OR "preference based measure" OR "preference based measures" OR "EQ5D" OR "EQ-5D" OR "euroqol" OR "euro-qol" OR "health-related quality of life" OR "utility" OR "european quality of life 5 dimensions questionnaire"	241 236
#3	#1 AND #2	35
Data wyszukiwania: 26.02.2020 r.		

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase: użyteczności związane z przebiegiem HAE.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	(Angioedema OR Angioedemas) AND Hereditary	4 055
#2	'health preference' OR 'preference based measure' OR 'preference based measures' OR 'eq5d' OR 'eq-5d' OR 'european quality of life 5 dimensions questionnaire' OR euroqol OR 'euro-qol' OR 'health-related quality of life' OR 'utility'	346 471
#3	#1 AND #2	109
Data wyszukiwania: 26.02.2020 r.		

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie 144 wyników (w tym 33 duplikaty). Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 13 prac, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniło 10 z nich. Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem HAE.



Analizie pełnych tekstów poddano łącznie 13 publikacji, z których 10 włączono do przeglądu badań użyteczności: *Aygoren-Pursun 2016*, *Björkander 2013*, *Cottrell 2011*, *Kawalec 2013*, *Lluncor 2018*, *Lumry 2018*, *Magliano 2016*, *Nordenfelt 2014*, *Nordenfelt 2017* oraz *Nordenfelt 2017a*. W poniższej tabeli zestawiono użyteczności z badań włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Tabela 16. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Skrócona metodyka	Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności (± SD) [95% CI]	
<p><u>Publikacja:</u> <i>Aygören-Pürsün 2016</i></p> <p><u>Kraj:</u> Hiszpania, Niemcy, Dania</p> <p><u>Metoda pomiaru:</u> EQ-5D</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u> chorzy na HAE (typ I lub typ II) biorący udział w badaniu HAE-BOIS-Europe, wiek ≥ 12 lat, (n = 111, w tym 41 z Hiszpanii, 40 z Niemiec oraz 30 z Danii)</p>	Łącznie	Napad HAE	0,444 (±0,30)
		Brak lub łagodny ból w czasie ostatniego napadu	0,613 (±0,26)
		Umiarkowany ból w czasie ostatniego napadu	0,467 (±0,27)
		Ciężki ból w czasie ostatniego napadu	0,080 (±0,08)
	Hiszpania	Stan między napadami	0,722 (±0,23)
		Ostry napad HAE	0,412 (±0,30)
		Brak lub łagodny ból w czasie ostatniego napadu	0,538 (±0,28)
		Umiarkowany ból w czasie ostatniego napadu	0,358 (±0,25)
	Niemcy	Ciężki ból w czasie ostatniego napadu	0,006 (±0,01)
		Stan między napadami	0,705 (±0,26)
		Ostry napad HAE	0,514 (±0,29)
		Brak lub łagodny ból w czasie ostatniego napadu	0,672 (±0,22)
	Dania	Umiarkowany ból w czasie ostatniego napadu	0,606 (±0,20)
		Ciężki ból w czasie ostatniego napadu	0,110 (±0,08)
		Stan między napadami	0,737 (±0,19)
		Ostry napad HAE	0,396 (±0,32)
Dania	Brak lub łagodny ból w czasie ostatniego napadu	0,745 (±0,22)	
	Umiarkowany ból w czasie ostatniego napadu	0,394 (±0,27)	
	Ciężki ból w czasie ostatniego napadu	0,093 (±0,09)	
	Stan między napadami	0,728 (±0,24)	

Skrócona metodyka	Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności (± SD) [95% CI]
<u>Publikacja:</u> Cottrell 2011 <u>Kraj:</u> Australia <u>Metoda pomiaru:</u> metoda loterii <u>Charakterystyka populacji:</u> chorzy na HAE (n = 201)	Scenariusz A: HAE bez skutecznego leczenia ratunkowego	0,75 [95%CI 0,71; 0,79]
	Scenariusz B: HAE ze skutecznym leczeniem ratunkowym dostępnym w szpitalu	0,64 [95% CI 0,60; 0,69]
	Scenariusz C: HAE ze skutecznym leczeniem ratunkowym do samodzielnego podania	0,71 [95% CI 0,71; 0,79]
		0,62 [95% CI 0,58; 0,67]
<u>Publikacja:</u> Kawalec 2013 <u>Kraj:</u> Polska <u>Metoda pomiaru:</u> Bd. <u>Charakterystyka populacji:</u> chorzy na HAE	Stan między napadami	0,9
	Napad o maksymalnej intensywności	0,315
<u>Publikacja:</u> Lluncor 2018 <u>Kraj:</u> Hiszpania, <u>Metoda pomiaru:</u> EQ-5D <u>Charakterystyka populacji:</u> chorzy na HAE (n = 56)	Średnio	0,86 (±0,17)
	Kobiety	0,82 (±0,20)
	Mężczyźni	0,91 (±0,10)
	Chorzy, u których wystąpiły napady w ostatnich 6 miesiącach	0,84 (±0,17)
	Chorzy, u których nie wystąpiły napady w ostatnich 6 miesiącach	0,93 (±0,08)
	Chorzy, u których wystąpiły ≥ 6 napadów w ostatnich 6 miesiącach	0,78 (±0,23)
	Chorzy, u których wystąpiły 1-5 napadów w ostatnich 6 miesiącach	0,88 (±0,10)
	Chorzy otrzymujący długoterminowe leczenie zapobiegawcze	0,76 (±0,22)
	Chorzy nieotrzymujący długoterminowego leczenia zapobiegawczego	0,92 (±0,09)
	<u>Publikacja:</u> Lumry 2018 <u>Kraj:</u> bd. <u>Metoda pomiaru:</u> EQ-5D-3L <u>Charakterystyka populacji:</u> chorzy na HAE otrzymujący C1-INH sc. (Haegarda) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym napadów (n = 90), badanie COMPACT	Wyjściowo
Tydzień 14 leczenia zapobiegawczego za pomocą C1-INH sc.		0,92
Tydzień 14 placebo (leczenie w razie potrzeby)		0,87
<u>Publikacja:</u> Magliano 2016 <u>Kraj:</u> Brazylia <u>Metoda pomiaru:</u> EQ-5D-3L <u>Populacja:</u> chorzy na HAE	Ból w dużym stopniu nasilenia i umiarkowany niepokój	0,644
	Ból w dużym stopniu nasilenia, umiarkowany niepokój i konieczne pozostanie w łóżku	0,26

Skrócona metodyka	Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności (± SD) [95% CI]
	„EQ-5D dziś” – stan bez napadów	0,825 (±0,207)
	„EQ-5D napad”	0,512 (±0,299)
	„EQ-5D dziś” mężczyźni	0,802 (±0,209)
	„EQ-5D dziś” kobiety	0,85 (±0,203)
	Różnica między stanem „EQ-5D dziś” oraz	
	łagodnym napadem	0,07
	umiarkowanym napadem	0,369
	ciężkim napadem	0,486
<u>Publikacja:</u> Nordenfelt 2014, Björkan-der, 2013	Stan między napadami przy < 30 napadach na rok	0,841
<u>Kraj:</u> Szwecja	Stan między napadami przy ≥ 30 napadach na rok	0,679
<u>Metoda pomiaru:</u> EQ-5D-3L	Czas do kolejnego napadu równy 1 tydzień	0,382
<u>Charakterystyka populacji:</u> chorzy na HAE (typ I lub typ II) u których wystąpił co najmniej 1 napad w ciągu 12 miesięcy (n = 103), badanie Sweha-Reg	Czas do kolejnego napadu równy 1 miesiąc	0,587
	Czas do kolejnego napadu ≥ 3 miesięcy	0,577
	„EQ-5D dziś” – stan bez napadów, przed łagodnym napadem	0,823 [^]
	łagodny napad	0,741 [^]
	„EQ-5D dziś” – stan bez napadów, przed umiarkowanym napadem	0,785 [^]
	Umiarkowany napad	0,402 [^]
	„EQ-5D dziś” – stan bez napadów, przed ciężkim napadem	0,725 [^]
	Ciężki napad	0,232 [^]
	Wyjściowo	0,84 [*]
	Mężczyźni	0,88 [*]
	Kobiety	0,82 [*]
	Leczenie zapobiegawcze	0,88 [*]
<u>Publikacja:</u> Nordenfelt 2017, Nordenfelt 2017a	Brak leczenia zapobiegawczego	0,78 [*]
<u>Kraj:</u> Szwecja	Farmakoterapia: androgeny	0,88 [*]
<u>Metoda pomiaru:</u> EQ-5D-5L	Farmakoterapia: kwas traneksamowy	0,81 [*]
<u>Charakterystyka populacji:</u> dorośli chorzy na HAE (n = 64) z rejestru Sweha-Reg	Farmakoterapia: pdC1INH	0,84 [*]
	Poziom AAS28: Zero (I)	0,88 [*]
	Poziom AAS28: Niski (II)	0,80 [*]
	Poziom AAS28: Umiarkowany (III)	0,64 [*]
	Zwolnienie lekarskie	0,71 [*]
	Brak zwolnienia lekarskiego	0,88 [*]

[^] Wartość odczytana z wykresu; ^{*} mediana; AAS28: Angioedema Activity Score for 28 consecutive days.

4.8.9.3 Użyteczności przyjęte w modelu

W modelu zdecydowano się skorzystać z badania *Nordenfelt 2014*, z którego korzystano również w modelu globalnym. W badaniu tym uwzględniono wszystkie stany zdrowia zdefiniowane w przygotowanym modelu ekonomicznym, a dodatkowo pozwala ono również na bezpośrednie powiązanie użyteczności stanu zdrowia z efektami zastosowanej interwencji. Jako alternatywne źródło użyteczności w analizie wrażliwości wybrano badanie *Lluncor 2018*.

Publikacja *Nordenfelt 2014* przedstawiała wyniki retrospektywnego badania przeprowadzonego na 145 chorych na HAE (103 z nich wypełniło kwestionariusz EQ-5D) zarejestrowanych w szwedzkim rejestrze chorych Sweha-Reg. Ze względu na to, że w modelu nie różnicowano ataków według ich stopnia intensywności, z wyników szwedzkiego badania wykorzystano informację o średniej wartości użyteczności przypisanej atakowi HAE, równej 0,512. Wartość w stanie „Okres bez ataków choroby” wyznaczono na podstawie wartości bazowej (w badaniu jest to wartość użyteczności „dzisiaj”), od której odjęto wyznaczoną na podstawie analizy regresji wartość obniżenia użyteczności związaną z ilością ataków choroby w ostatnich 12 miesiącach.

Model zawiera również opcję naliczania obniżenia użyteczności w tym stanie związanym z wiekiem kohorty pacjentów, jednak w analizie podstawowej nie zdecydowano się na jej uwzględnienie. Ze względu na brak różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy porównywanymi terapiami, uwzględnienie różnic w użytecznościach ze względu na wiek nie prowadziłoby do znaczącej zmiany wyników inkrementalnych.

Tabela 17. Wartości użyteczności używane w wariancie podstawowym analizy (*Nordenfelt 2014*).

Kategoria	Wartość użyteczności
Użyteczność w stanie „Podczas ataku choroby”	0,512
Użyteczność bazowa w stanie „Okres bez ataków choroby”	0,825
Obniżenie użyteczności przypadające na jeden nadmiarowy ¹⁾ atak choroby w ostatnich 12 miesiącach	-0,004
Obniżenie użyteczności związane z wiekiem przypadające na każde 10 lat (nieuwzględnione w analizie podstawowej)	-0,022

¹⁾ Jako bazową liczbę ataków przyjętą średnią liczbę ataków z ramion Lanadelumab 300 mg Q2W, Lanadelumab 300 mg Q4W oraz Placebo badania *HELP-03*, równą 12,76.

Średnia liczba ataków HAE w ostatnich dwunastu miesiącach była obliczana w każdym cyklu modelu na podstawie ostatnich dwunastu cykli (w pierwszym roku brakujące obserwacje zastępowano średnią ilością ataków w przypadku braku leczenia zapobiegawczego).

Dzięki aktualizacji użyteczności stanu zdrowia w każdym cyklu, model ekonomiczny uwzględnia efekty związane ze zmianą dawkowania lanadelumabu oraz długoterminową dyskontynuacją leczenia. Użyteczność w stanie „Okres bez ataków choroby” wyznaczono według wzoru:

$$HSU(t) = Baseline + DisutilityAttacks * (AttacksInLast12Cycles(t) - BaselineAttacks)$$

Czyli do użyteczności bazowej (*Baseline*, 0,825) dodawano ujemną wartość obniżenia użyteczności (*DisutilityAttacks*, -0,004) pomnożoną przez nadmiarowe, względem średniej liczby ataków w badaniu *HELP-03* (*BaselineAttacks*, 12,76), ataki HAE w ostatnich 12 cyklach modelu. Wyznaczone tą metodą wartości użyteczności stanów zdrowia się nieznacznie wyższe od bazowej w ramieniu lanadelumabu oraz niższe w ramieniu placebo (BSC).

W poniższej Tabeli 18 zebrano informacje o wyznaczonych wartościach użyteczności w stanach stabilnych (rozpoczynających się od około dwunastego miesiąca) modelu (rozdział 0, str. 28).

Tabela 18. Wartości użyteczności w stanach stabilnych modelu ze względu na stan oraz rodzaj leczenia zapobiegawczego.

Stan / rodzaj leczenia zapobiegawczego	Wartość użyteczności
Użyteczność w stanie „Podczas ataku choroby – niezależnie od rodzaju leczenia zapobiegawczego	0,512
Użyteczność w stanie „Okres bez ataków choroby – Brak leczenia zapobiegawczego	0,784
Użyteczność w stanie „Okres bez ataków choroby” – Lanadelumab 300 mg Q2W	0,871
Użyteczność w stanie „Okres bez ataków choroby” – Lanadelumab 300 mg Q4W	0,861
Użyteczność w stanie „Okres bez ataków choroby” – Leczenie zapobiegawcze lanadelumabem ¹⁾	0,864

¹⁾ Uwzględniająca odsetki pacjentów zmieniających dawkowanie przedstawione w rozdziale 4.8.4 (str. 34). Wartości w tabeli nie uwzględniają przerwania leczenia.

W analizie wrażliwości wykorzystano wartości użyteczności dla stanu zdrowia „Okres bez ataków choroby” wyznaczone na podstawie publikacji *Lluncor 2018*, która różnicowała użyteczności ze względu na liczbę ataków w ostatnich sześciu miesiącach. Dotyczyła ona badania kwestionariuszowego (użyto kwestionariusza EQ-5D) dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym HAE. Na 61 pacjentów 56 zostało włączonych do analizy wyników. W grupie pacjentów, którzy doświadczyli 1-5 ataków HAE w ciągu ostatnich sześciu miesięcy średnia wartość użyteczności wyniosła 0,88, zaś w grupie pacjentów z sześcioma lub więcej atakami wartość ta wyniosła 0,78.

Na podstawie publikacji *Banerji 2018* dotyczącej badania *HELP-03* oszacowano na poziomie pacjentów udziały w obu grupach częstości ataków w rozważanych trzech ramionach badania (Lanadelumab 300 mg Q2W, Lanadelumab 300 mg Q4W oraz Placebo). Użyteczność w stanie „Okres bez ataków” wyznaczono jako średnią ważoną użyteczności w obu grupach częstotliwości ataków.

Tabela 19. Wykorzystane w modelu użyteczności stanu zdrowia „Okres bez ataków” (*Lluncor 2018*, *Banerji 2018*).

Leczenie zapobiegawcze	1-5 ataków w ostatnich 6 miesiącach		≥ 6 atakami w ostatnich 6 miesiącach		Wyznaczona użyteczność w stanie „Okres bez ataków”
	Odsetek pacjentów	Użyteczność (<i>Lluncor 2018</i>)	Odsetek pacjentów	Użyteczność (<i>Lluncor 2018</i>)	
Lanadelumab 300 mg Q4W	75,9%	0,88	24,1%	0,78	0,856
Lanadelumab 300 mg Q2W	84,6%		15,4%		0,865
Placebo (brak leczenia zapobiegawczego)	15,8%		84,2%		0,796

Wariant ten był wykorzystywany jedynie w analizie wrażliwości. Z wykorzystania go w analizie podstawowej wykluczył go charakter publikacji *Lluncor 2018* (abstrakt konferencyjny), ze względu na który niemożliwym było pełne zapoznanie się z pełną metodyką badania i charakterystyką populacji włączonej i dlatego uznano, że lepszym będzie wykorzystanie w wariancie podstawowym badania *Nordenfelt 2014*, co zapewniło również spójność z modelem globalnym.

W obu wariantach oszacowania użyteczności stanów zdrowia różnicowano użyteczność w stanie „Okres bez ataków choroby” ze względu na częstotliwość ataków. Podejście takie pozwala na uwzględnienie w modelu efektu leczenia zapobiegawczego na samopoczucie pacjenta w okresie między atakami choroby. Codzienne obciążenie chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy nie ogranicza się jedynie do okresu, w którym występują ataki choroby (*Longhurst 2012*). Chorzy często cierpią również na depresję i stany lękowe. Odnalezione źródła podają, że około 40% pacjentów HAE może być dotkniętych depresją (*Fouche 2014*, *Lumry 2010*), a od 15% do nawet 38% pacjentów może doświadczać częstych stanów lękowych (*Fouche 2014*, *Caballero 2014*). Wykazano również istnienie korelacji pomiędzy ilością ataków obrzęku naczynioruchowego u pacjentów, a nasileniem objawów depresyjnych i lękowych (*Caballero 2014*).

4.8.10 Analiza kosztów

W kolejnych podrozdziałach zaprezentowano koszty jednostkowe świadczeń i leków uwzględnionych w analizie ekonomicznej, a także obliczone na ich podstawie koszty na cykl modelu bądź naliczane jednorazowo w określonych stanach modelu.

4.8.10.1 Koszt lekowy leczenia zapobiegawczego z wykorzystaniem lanadelumabu

Zgodnie z propozycją przedstawioną we wniosku o objęcie refundacją ze środków publicznych, cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe Takhzyro®, fiol. à 300 mg wynosi [REDACTED].

Przeprowadzone kalkulacje cen preparatu Takhzyro® w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji ze środków publicznych opierają się na zasadach przedstawionych w Rozdziale 3. Ustawy o refundacji: Kryteria tworzenia poziomów odpłatności i grup limitowych oraz kryteria podejmowania decyzji o objęciu refundacją i zasady ustalania urzędowej ceny zbytu (*Ustawa 2011*).

Cenę hurtową brutto obliczono w oparciu o obowiązującą na dzień składania wniosku marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu i powiększoną o stawkę VAT. [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowe informacje dotyczące wnioskowanych warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Takhzyro® przedstawiono w Rozdziale 2.5, str. 14.

Obliczone ceny urzędowe, w przypadku wprowadzenia leku Takhzyro® na listę refundacyjną przedstawia poniższa tabela.

Tabela 20. Urzędowe ceny produktu Takhzyro® w przypadku umieszczenia go w wykazie leków refundowanych.

Kategoria	Wartość
Produkt leczniczy	Takhzyro®, roztwór do wstrzykiwań
Opakowanie	Fiolka zawierająca 300 mg lanadelumabu w 2 ml roztworu
Cena zbytu netto [zł]	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu [zł]	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto [zł]	[REDACTED]
Limit finansowania [zł]	[REDACTED]

Dodatkowo, w wariantach z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, zgodnie z jego zapisami, [REDAKTOWANE]

W analizie podstawowej wykorzystano dwa schematy dawkowania lanadelumabu. W obu stosowano dawkę 300 mg, różniły się one częstotliwością: w pierwszym lanadelumab podaje się co dwa tygodnie, a w drugim co cztery. Oba schematy są zgodne z zapisami charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Lanadelumab*), przy czym dawkowanie co dwa tygodnie jest zalecaną dawką początkową, a zmianę dawkowania na co cztery tygodnie można rozważyć u pacjentów, u których nastąpiło stabilne ustąpienie napadów w trakcie leczenia.

Tabela 21. Schematy dawkowania lanadelumabu wykorzystane w analizie.

Schemat	Dawka jednostkowa	Częstotliwość podań
Lanadelumab Q2W	300 mg	Raz na 14 dni
Lanadelumab Q4W	300 mg	Raz na 28 dni

Koszty w przeliczeniu na cykl modelu (28 dni) przedstawia Tabela 22.

Tabela 22. Koszty leczenia zapobiegawczego lanadelumabem w przeliczeniu na cykl modelu.

Wariant	Koszt za opakowanie	Koszt za miligram	Koszt na cykl (28 dni)
Podanie raz na 14 dni (Q2W)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Podanie raz na 28 dni (Q4W)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

4.8.10.2 Koszt administracji leczenia zapobiegawczego

Każdorazowe podanie lanadelumabu wiąże się z koniecznością wizyty ambulatoryjnej. Koszt pojedynczej wizyty oszacowano na 108,16 zł, co odpowiada cenie świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (*DGL 2020/16*).

Przyjęty koszt jednostkowy przekłada się na koszt administracji na cykl równy 216,32 zł dla schematu dawkowania zakładającego podanie lanadelumabu co dwa tygodnie oraz 108,16 zł dla schematu z podaniami co 4 tygodnie.

Rodzaj badania	Częstość
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Ponieważ Narodowy Fundusz Zdrowia nie kontraktuje oddzielnie wykonywania badań laboratoryjnych, ceny tych badań oszacowano w oparciu o aktualne, dostępne online cenniki usług wybranych świadczeniobiorców. Szczegółowe ceny w poszczególnych ośrodkach przedstawiono w Załączniku 9.4 (str. 92). Założono również, że ocena częstości i ciężkości ataków będzie się odbywać w ramach wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem lanadelumabu, rozliczonych w kosztach administracji leku, w związku z czym nie naliczono dla tego świadczenia dodatkowych kosztów.

Zestawienie obliczonych cen jednostkowych badań przedstawia Tabela 24.

Tabela 24. Ceny jednostkowe badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu.

Badanie	Średnia cena jednostkowa
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Roczną wartość ryczałtu za diagnostykę obliczono jako sumę iloczynów jednostkowych kosztów oraz liczby wykonań poszczególnych badań w okresie rocznym, przy czym liczbę wykonanych badań określono na podstawie zasad diagnostyki w projekcie programu lekowego przedstawionych w Tabela 23.

Kalkulację rocznego ryczałtu przedstawiono w tabeli poniżej. Dla badań wykonywanych przy kwalifikacji założono, że będą one wykonywane jednokrotnie (w przypadku badań wymagających dwóch po-

miarów – dwukrotnie), zaś dla badań wykonywanych co 6 miesięcy, przyjęto, że w ramach ryczałtu rocznego będą one rozliczane dwa razy.

Tabela 25. Oszacowanie rocznego ryczałtu diagnostycznego w proponowanym programie lekowym.

Badanie	Cena jednostkowa	Liczba jednostek w ryczałcie rocznym	Koszt ważony
[REDACTED]	[REDACTED]	1	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	1	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	1	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	1	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	1	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	1	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt kwalifikacji		858,06 zł	
Koszt monitorowania		101,71 zł	
Łączny ryczałt roczny		959,77 zł	

Dodatkowym jednorazowym kosztem naliczanym w modelu związanym z diagnostyką podczas kwalifikacji do programu lekowego jest koszt świadczenia „Kwalifikacja oraz weryfikacja użyteczności przez zespół koordynacyjny” wynoszący 338,00 zł (DGL 2020/16).

W ramieniu komparatora koszty monitorowania oszacowano na 134 zł rocznie, co odpowiada jednej wizycie u lekarza co pół roku, rozliczanej w ramach świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”, kosztującego 67,00 zł. Świadczenie to wybrano na podstawie informacji z publikacji *Nowicka 2007*, w której u pacjentów z HAE zaleca się wykonanie USG jamy brzusznej, badanie CPK (kinazy kreatynowej) oraz badania enzymów wątrobowych.

Podsumowanie kosztów diagnostyki i monitorowania w modelu zebrano w Tabeli 26.

Tabela 26. Koszty diagnostyki i monitorowania uwzględnione w modelu ekonomicznym.

Rodzaj	Metodyka	Koszt
Lanadelumab		
Kwalifikacja do leczenia	Kwalifikacja przez zespół koordynacyjny, koszt jednorazowy naliczany w pierwszym cyklu modelu	338,00 zł
Roczny koszt diagnostyki oraz monitorowania	Oszacowany roczny ryczałt diagnostyczny w ramach programu lekowego, naliczany proporcjonalnie w każdym cyklu modelu	73,58 zł/cykl modelu
Placebo (brak leczenia)		
Roczny koszt diagnostyki oraz monitorowania	Wizyta lekarska co sześć miesięcy, naliczany proporcjonalnie w każdym cyklu modelu	10,27 zł/cykl modelu

4.8.10.4 Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby

W przypadku wystąpienia ostrego ataku choroby, który kwalifikuje się do leczenia jednym z refundowanych w Polsce leków (Firazyr[®], Berinert[®] lub Ruconest[®]) naliczane są w modelu koszty leczenia ataku. Koszty jego administracji rozliczono w ramach wizyty lekarskiej towarzyszącej ostremu atakowi, naliczanej zgodnie z założeniami przedstawionymi w rozdziale 4.8.10.5, str. 53.

Koszty jednostkowe opakowań leków Firazyr[®], Berinert[®] i Ruconest[®] podane w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia (MZ 18/02/2020) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Ceny jednostkowe leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE (MZ 18/02/2020).

Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Firazyr [®]	30 mg	6 780,65 zł	7 119,68 zł	7 237,18 zł	7 237,18 zł	3,20 zł
Berinert ^{®1)}	1 500 j.m.	6 606,36 zł	6 936,68 zł	7 051,89 zł	7 051,89 zł	3,20 zł
Berinert ^{®1)}	500 j.m.	2 202,12 zł	2 312,23 zł	2 369,63 zł	2 350,41 zł	22,42 zł
Ruconest [®]	2 100 j.m.	3 294,32 zł	3 458,70 zł	3 530,43 zł	3 530,43 zł	3,20 zł

¹⁾ W analizie korzystano jedynie z ceny opakowania Berinert[®] 1 500 j.m., które stanowi podstawę limitu w grupie limitowej „241.1: Leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym – ludzki inhibitor C1-estrazy”.

W analizie przyjęto następujące koszty za jednostkę substancji (z perspektywy płatnika publicznego):

- Firazyr®: 241,13 zł/mg;
- Berinert®: 4,70 zł/j.m.;
- Ruconest®: 1,68 zł/j.m.

Schematy dawkowania zgodne z charakterystykami produktów leczniczych zebrano w Tabeli 28.

Tabela 28. Schematy dawkowania leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE.

Lek	Dawkowanie	Dawka na podanie	Liczba podań na atak	Całkowita dawka na atak
Firazyr®	30 mg	30 mg	1	30 mg
Berinert®	20 j.m./kg	1 604 j.m.	1	1 604 j.m.
Ruconest®	50 j.m./kg	4 010 mg	1	4 010 j.m.

Dla leków z dawkowaniem zależnym od masy ciała pacjentów, skorzystano z charakterystyki pacjentów włączonych do badania *HELP-03*, w którym średnia masa ciała wyniosła 80,2 kg.

Udziały rynkowe powyższych trzech leków oszacowano na podstawie ilości zrefundowanych opakowań leków podawanych w komunikatach Departamentu Gospodarki Lekami z okresu ostatnich dostępnych dwunastu miesięcy, czyli za okres 03.2018 - 03.2019, przeliczonych na podstawie przeciętnego zużycia na liczbę zrefundowanych terapii ostrych ataków HAE.

Tabela 29. Udziały rynkowe leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE.

Lek	Liczba zrefundowanych opakowań	Liczba zrefundowanych terapii	Udział w leczeniu ostrych ataków
Firazyr®	1 537	1 537	41%
Berinert®, opakowanie 1 500 j.m.	1 763	2 124	56%
Berinert®, opakowanie 500 j.m.	1 525		
Ruconest®	232	122	3%

Po przyjęciu powyższych założeń średni koszt leczenia farmakologicznego ostrego ataku HAE oszacowano na 7 394,05 zł z perspektywy płatnika publicznego, zgodnie z obliczeniami przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tabela 30. Koszt leczenia ostrego ataku HAE.

Lek	Koszt leczenia na atak	Udział rynkowy	Koszt ważony
Firazyr®	7 233,98 zł	41%	2 939,32 zł
Beriner®	7 529,30 zł	56%	4 228,14 zł
Ruconest®	7 054,46 zł	3%	226,60 zł
Koszt leczenia jednego ataku			7 394,05 zł

Powyższe koszty naliczono dla 50% ataków w modelu, zgodnie z założeniami co do ilości ataków wymagających leczenia farmakologicznego, przedstawionymi w rozdziale 4.8.6, str. 35.

4.8.10.5 Koszty świadczeń opieki zdrowotnej związane z wystąpieniem ataku choroby

Leczenie części ataków HAE wymagało dodatkowych świadczeń opieki zdrowotnej w postaci wizyt ambulatoryjnych, wizyt lekarskich bądź też hospitalizacji. Poniższy rozdział prezentuje oszacowania kosztów jednostkowych tych świadczeń oraz kosztów w przeliczeniu na jeden atak HAE.

Założono, że wizyty lekarskie będą rozliczane jako świadczenie „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” (*DSOZ 2019/088*). W związku z tym koszt pojedynczej wizyty oszacowano na 34,00 zł. W ramach tej wizyty lekarz dokona bieżącej oceny stanu pacjenta oraz w razie potrzeby zaadministruje jeden z leków refundowanych w leczeniu ostrych ataków HAE.

Koszty wizyty ambulatoryjnej oraz hospitalizacji oszacowano na podstawie statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów. Zdecydowano się wykorzystać dane dotyczące JGP, w których rozliczane były zdarzenia związane z szerszym kodem ICD-10: T78.3, w ramach którego poza obrzękiem naczynioruchowym zakwalifikowane są również różnego rodzaju reakcje alergiczne.

Na takie postępowanie zdecydowano się gdyż w dwóch grupach JGP (P06: „Mniejsze infekcje (w tym choroby immunologiczne)” i S52: „Niedobory odporności inne niż HIV/AIDS”) związanych z kodem ICD-10: D84.1, w ramach którego zakwalifikowany jest wrodzony obrzęk naczynioruchowy nie została w latach 2017 i 2018 rozliczona ani jedna hospitalizacja powiązana z tym kodem ICD-10, co uniemożliwia ich wykorzystanie do oszacowania przeciętnego kosztu hospitalizacji.

Uwzględnione w analizie grupy JGP to:

- J39: „Duże choroby dermatologiczne”,

- S33: „Choroby alergiczne > 17 r.ż.”,
- P13: „Alergie” (grupa pediatryczna).

W ramach grupy J39 mogą być rozliczane zdarzenia zarówno u dzieci, jak i dorosłych, natomiast w ramach grup S33 oraz P13 mogą być rozliczane jedynie zdarzenia u dorosłych (S33) lub u dzieci (P13).

Średnią wartość jednostki hospitalizacji za 2018 rok w powyższych grupach przedstawia Tabela 31.

Tabela 31. Średnie koszty hospitalizacji w grupach JGP związanych z ICD-10: T78.3.

Grupa JGP	Średni koszt hospitalizacji
J39: „Duże choroby dermatologiczne”	1 714,88 zł
S33: „Choroby alergiczne > 17 r.ż.”	1 188,83 zł
P13: „Alergie”	2 347,35 zł

Pomocniczo dokonano podziału na koszt hospitalizacji u dzieci oraz u dorosłych. W tym celu wykorzystano informację o ilości zdarzeń o kodzie ICD-10 T78.3 rozliczonych w ramach danej grupy, a jako, że w ramach grupy J39 mogą być rozliczane zarówno przyjęcia dzieci i dorosłych, także o odsetku przyjęć dziecięcych w tej grupie.

Grupa JGP	Koszt hospitalizacji	Liczba zdarzeń o kodzie T78.3	Odsetek hospitalizacji w danej grupie wiekowej	Liczba zdarzeń T78.3 w danej grupie wiekowej	Udział grupy	Koszt ważony
Hospitalizacja u dorosłych						1 462,89 zł
J39: „Duże choroby dermatologiczne”	1 714,88 zł	763	93%	710	52%	893,40 zł
S33: „Choroby alergiczne > 17 r.ż.”	1 188,83 zł	653	100%	653	48%	569,48 zł
Hospitalizacja u dzieci						2 220,23 zł
J39: „Duże choroby dermatologiczne”	1 714,88 zł	763	7%	53	20%	344,68 zł
P13: „Alergie”	2 347,35 zł	210	100%	210	80%	1 875,55 zł

Koszt uśrednionej hospitalizacji, równy 1 585,30 zł, obliczono przyjmując, że 16% hospitalizacji stanowią hospitalizacje u dzieci, co odpowiada ilorazowi sumy zdarzeń o kodzie ICD-10 T78.3 rozliczonych u dzieci (53 + 210 = 263) oraz sumy zdarzeń o kodzie ICD-10 T78.3 rozliczonych ogółem (763 + 653 + 210 = 1 626).

Koszt wizyty ambulatoryjnej obliczono dzieląc koszt przeciętnej hospitalizacji w ramach grupy J39: „Duże choroby dermatologiczne” przez medianę czasu trwania hospitalizacji w tej grupie, równą 5 dni. Otrzymano w ten sposób koszt równy 342,98 zł.

Podsumowanie kosztów świadczeń opieki zdrowotnej związanych z wystąpieniem ostrego ataku HAE wraz z kosztem na pojedynczy atak obliczonym na podstawie założeń opisanych w rozdziale 4.8.5, str. 34 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Koszt świadczeń opieki zdrowotnej w przeliczeniu na pojedynczy atak HAE.

Świadczenie	Koszt jednostkowy	Zużycie na przeciętny atak	Koszt ważony
Wizyta lekarska	34,00 zł	49,9%	16,98 zł
Wizyta ambulatoryjna	342,98 zł	12,2%	41,83 zł
Hospitalizacja	1 585,30 zł	3,0%	48,33 zł
Łączny koszt na pojedynczy atak			107,14 zł

4.9 Walidacja modelu

Wytyczne AOTMiT 2016 zalecają, aby w celu oceny wiarygodności modelowania przeprowadzone zostały następujące rodzaje walidacji:

- Walidacja wewnętrzna modelu, tj. analiza poprawności obliczeń w modelu,
- Walidacja konwergencji wyników modelowania, tj. porównanie wyników niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami innych analiz ekonomicznych,
- Walidacja zewnętrzna wyników modelowania, tj. porównanie projekcji modelu ekonomicznego z długookresowymi wynikami badań klinicznych.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonej walidacji modelu.

4.9.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu wykrycia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz wynikających ze struktury modelu. W ramach walidacji wewnętrznej przeprowadzono następujące standardowe procedury testowania:

- Przeprowadzono weryfikację poprawności formuł obliczeniowych w modelu (skoroszyt kalkulacyjny *Microsoft Excel*),

- Przeprowadzono analizę kodu VBA (ang. *Visual Basic for Application*) użytego w modelu,
- Sprawdzono poprawność wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- Sprawdzono powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych.

Wyniki walidacji dla punktów dotyczących poprawności wyników przedstawia Tabela 33. Walidacja wskazała na potwierdzenie oczekiwanych wyników przy modyfikacji wartości parametrów wejściowych do modelu.

Tabela 33. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wpływ na wyniki	Potwierdzenie oczekiwanego wyniku
Parametry związane z kosztami			
Zmniejszenie ceny Takhzyro®	'Unit costs PL'!K12:L12 = 0	Całkowita kwota refundacji za Takhzyro® = 0.	✓
Brak kosztów leków stosowanych w przypadku ostrych ataków HAE	'Unit costs PL'!K8:L8 = 0 'Unit costs PL'!K9:L9 = 0 'Unit costs PL'!K11:L11 = 0	Całkowity koszt lekowy w przypadku ostrych ataków HAE = 0.	✓
Zerowe koszty administracji	'Unit costs PL'!G26 = 0	Całkowite koszty administracji lanadelumabu = 0.	✓
Zerowe koszty diagnostyki i monitorowania	'OtherCosts'!C13:C15 = 0 'OtherCosts'!C20 = 0	Całkowite koszty diagnostyki i monitorowania = 0	✓
Parametry związane z użytecznościami stanów zdrowia			
Użyteczności stanów zdrowia równe 1, brak obniżenia związanego z atakiem choroby	'Utilities'!E15 = 1 'Utilities'!E19 = 1 'Utilities'!E20 = 0	Wyniki w postaci QALY równe wynikom w postaci LYG.	✓
Parametry związane ze skutecznością kliniczną			
Przyjęcie równych współczynników regresji pomiędzy ocenianymi interwencjami ¹⁾	'Poisson'!D32:D34 = 'Poisson'!D44:D46 'Poisson'!D38:D40 = 'Poisson'!D44:D46 'Utilities'!D44 = 'Utilities'!D40	Równe wyniki w postaci QALY oraz LYG pomiędzy ocenianymi interwencjami.	✓

¹⁾ Aby osiągnąć oczekiwany efekt należało również zrównać czas trwania ataków choroby pomiędzy placebo a leczeniem zapobiegawczym lanadelumabem (komórki 'Utilities'!D44 oraz 'Utilities'!D40 w modelu ekonomicznym).

4.9.2 Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych (rozdział 3, str. 16). Na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia oraz wykluczenia odnaleziono jedną analizę, którą włączono do wyników przeglądu. Porównania wyników odnalezionej analizy *Agboola 2019* z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (rozdział 7, str. 85).

4.9.3 Walidacja zewnętrzna

Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej założeń przyjętych na etapie modelowania. W ramach przeglądu literatury nie odnaleziono badań obserwacyjnych, które mogłyby posłużyć do walidacji długoterminowych efektów zdrowotnych osiąganych w modelu.

4.10 Zestawienie parametrów modelu

W kolejnych trzech podrozdziałach zebrano w formie tabelarycznej zestawienie parametrów modelu farmakoekonomicznego.

4.10.1 Analiza podstawowa

Parametry przyjęte w analizie podstawowej przedstawia Tabela 34.

Tabela 34. Zestawienie parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość	Źródło/uzasadnienie
Charakterystyka pacjentów		
Średni wiek	40,7 lat	<i>Banerji 2018</i>
Średnia masa ciała	■	<i>Banerji 2018</i>
Odsetek kobiet	70,4%	<i>Banerji 2018</i>
Parametry kliniczne oraz zużycie zasobów		
Parametry regresji przy użyciu rozkładu Poissona dotyczące ilości ataków	Parametr w formie tabelarycznej, Tabela 7, str. 29.	Dopasowanie do danych z poziomu pacjenta badania <i>HELP-03</i>
Odsetki pacjentów przerywających leczenia	Parametr w formie tabelarycznej, Tabela 8, str. 31.	<i>Banerji 2018</i>
Średnia bazowa liczba ataków HAE miesięcznie	■	Obliczenia własne na podstawie danych z poziomu pacjenta badania <i>HELP-03</i>

Parametr	Wartość	Źródło/uzasadnienie
Dopasowana krzywa parametryczna ekstrapolująca przerwanie leczenia na horyzont dożywni	Krzywa Weibulla (pełny opis w Tabeli 9, str. 32)	Założenie własne
Odsetki pacjentów zmieniających dawkowanie po 6 cyklu	76,9%	Założenie własne na podstawie zapisów ChPL Lanadelumab oraz Banerji 2018
Odsetek ataków wymagających konsultacji lekarskiej	50%	Założenie własne na podstawie Banerji 2018
Odsetek ataków wymagających wizyty ambulatoryjnej	12%	Aygoren-Pursun 2014
Odsetek ataków wymagających hospitalizacji	3%	Aygoren-Pursun 2014
Odsetek ataków wymagających leczenia farmakologicznego	50%	Założenie własne na podstawie Banerji 2018
Czas trwania ataku podczas leczenia zapobiegawczego lanadelumabem	1,09 dnia	Banerji 2018
Czas trwania ataku bez leczenia zapobiegawczego	1,40 dnia	Banerji 2018
Parametry związane z użytecznościami stanów zdrowia		
Bazowa wartość użyteczności w stanie „Okres bez ataków choroby”	0,825	Nordenfelt 2014
Wartość użyteczności w stanie „W trakcie ataku choroby”	0,512	Nordenfelt 2014
Bazowa liczba ataków w ostatnich 12 miesiącach	12,8	Średnia liczba ataków z okresu inicjalizującego badania HELP-03 (z ramion Lanadelumab 300 mg Q2W, Lanadelumab 300 mg Q4W i Placebo).
Obniżenie użyteczności w stanie „Okres bez ataków choroby” związane z każdym nadmiarowym atakiem choroby w ostatnich 12 miesiącach	-0,004	Nordenfelt 2014
Obniżenie użyteczności w stanie „Okres bez ataków choroby” związane ze starzeniem się kohorty (naliczane co 10 lat)	-0,022	Nordenfelt 2014
Parametry kosztowe		
Cena zbytu netto Takhzyro®		Dane od Wnioskodawcy
Proponowany instrument dzielenia ryzyka		Dane od Wnioskodawcy
Dawkowanie Takhzyro®	300 mg/14 dni LUB 300 mg/28 dni	ChPL Lanadelumab

Parametr	Wartość	Źródło/uzasadnienie
Koszt administracji lanadelumabu	108,16 zł	DGL 2020/016
Roczny ryczałt diagnostyczny	959,77 zł	Obliczenia własne na podstawie zapisów PL Lanadelumab oraz cenników badań laboratoryjnych
Kwalifikacja do leczenia przez zespół koordynacyjny	338,00 zł	DGL 2020/016
Roczny koszt monitorowania BSC	134,00 zł	DSOZ 2019/088, Nowicka 2007
Firazyr®, koszt za mg	241,13 zł	MZ 18/02/2020
Berinert®, koszt za j.m.	4,70 zł	MZ 18/02/2020
Ruconest®, koszt za j.m.	1,68 zł	MZ 18/02/2020
Dawkowanie Firazyru®	30 mg/atak	ChPL Firazyru®
Dawkowanie Berinertu®	1 604 j.m./atak	ChPL Berinertu®
Dawkowanie Ruconestu®	4 010 j.m./atak	ChPL Ruconestu®
Udział rynkowy Firazyru®	41%	Komunikaty DGL za okres 03.2018-03.2019
Udział rynkowy Berinertu®	56%	Komunikaty DGL za okres 03.2018-03.2019
Udział rynkowy Ruconestu®	3%	Komunikaty DGL za okres 03.2018-03.2019
Koszt leczenia ostrego ataku HAE (na epizod wymagający leczenia)	7 394,05 zł	Obliczenia własne
Koszt świadczeń opieki zdrowotnej związanych z ostrym atakiem HAE (na epizod)	107,14 zł	Obliczenia własne
Śmiertelność	Parametr w formie tabelarycznej, Tabela 48, str. 91.	Główny Urząd Statystyczny

4.10.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Poniższa Tabela 35 przedstawia zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości. Parametry do analizy wrażliwości dobierano przy wykorzystaniu dwóch kryteriów:

- **Kryterium ważności:** do analizy wrażliwości włączono wszystkie kluczowe parametry modelu,
- **Kryterium niepewności:** do analizy wrażliwości włączono wszystkie parametry, co do których istniały uzasadnione przesłanki na temat niepewności ich oszacowania.

Przedziały wartości testowanych w wariantach minimalnym i maksymalnym jednokierunkowej analizy wrażliwości wyznaczono na podstawie percentyli rozkładów prawdopodobieństwa przypisanym parametrom w probabilistycznej analizie wrażliwości. Wariant minimalny odpowiadał 0,025 percentylowi rozkładu z analizy probabilistycznej, zaś wariant maksymalny odpowiadał 0,975 percentylowi. Rozkład przypisane parametrom przedstawiono w rozdziale 4.10.3, str. 65.

Tabela 35. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Identyfikator scenariusza	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariancie minimalnym	Wartość w wariancie maksymalnym	Źródło/komentarz
1	Wiek	41 lat	33 lat	49 lat	Percentyle rozkładu probabilistycznego
2	Stała regresji - Lanadelumab Q2W	■	■	■	Na podstawie danych o dopasowaniu regresji Poissona do danych o częstotliwości ataków

Identyfikator scenariusza	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariancie minimalnym	Wartość w wariancie maksymalnym	Źródło/komentarz
3	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Lanadelumab Q2W	■	■	■	Na podstawie danych o dopasowaniu regresji Poissona do danych o częstotliwości ataków
4	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Lanadelumab Q2W	■	■	■	Na podstawie danych o dopasowaniu regresji Poissona do danych o częstotliwości ataków
5	Stała regresji - Lanadelumab Q4W	■	■	■	Na podstawie danych o dopasowaniu regresji Poissona do danych o częstotliwości ataków
6	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Lanadelumab Q4W	■	■	■	Na podstawie danych o dopasowaniu regresji Poissona do danych o częstotliwości ataków
7	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Lanadelumab Q4W	■	■	■	Na podstawie danych o dopasowaniu regresji Poissona do danych o częstotliwości ataków
8	Stała regresji – Placebo	■	■	■	Na podstawie danych o dopasowaniu regresji Poissona do danych o częstotliwości ataków
9	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Placebo	■	■	■	Na podstawie danych o dopasowaniu regresji Poissona do danych o częstotliwości ataków

Identyfikator scenariusza	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariancie minimalnym	Wartość w wariancie maksymalnym	Źródło/komentarz
10	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Placebo	■	■	■	Na podstawie danych o dopasowaniu regresji Poissona do danych o częstotliwości ataków
11	Bazowa liczba ataków (miesięcznie)	■	■	■	Percentyle rozkładu probabilistycznego
12	Odsetek ataków leczonych farmakologicznie	49,9%	40,2%	59,7%	Percentyle rozkładu probabilistycznego
13	Koszt hospitalizacji	1 585,30 zł	1 188,83 zł	2 347,35 zł	Alternatywne oszacowania na podstawie wycen hospitalizacji w ramach grup JGP
14	Odsetki hospitalizacji (na atak)	3,05%	2,48%	3,67%	Percentyle rozkładu probabilistycznego
15	Odsetki wizyt ambulatoryjnych (na atak)	12,20%	9,91%	14,68%	Percentyle rozkładu probabilistycznego
16	Czas trwania ataku - lanadelumab	1,09	0,88	1,31	Percentyle rozkładu probabilistycznego
17	Czas trwania ataku - placebo	1,40	1,12	1,67	Percentyle rozkładu probabilistycznego
18	Wysokość ryczałtu diagnostycznego	959,77 zł	771,66 zł	1 147,88 zł	Percentyle rozkładu probabilistycznego
19	Użyteczność bazowa "Bez ataków choroby"	0,825	0,739	0,897	Percentyle rozkładu probabilistycznego
20	Użyteczność "W trakcie ataku choroby"	0,512	0,380	0,643	Percentyle rozkładu probabilistycznego

Identyfikator scenariusza	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariancie minimalnym	Wartość w wariancie maksymalnym	Źródło/komentarz
21	Obniżenie użyteczności związane z ilością ataków	-0,004	-0,005	-0,003	Percentyle rozkładu probabilistycznego
22	Uwzględnienie obniżenia użyteczności z wiekiem	Nieuwzględnione	Uwzględnione	nd.	Alternatywne założenie własne
23	Roczne stopy dyskontowe	Efekty zdrowotne: 3,5% Koszty: 5%	Efekty zdrowotne: 0% Koszty: 0%	Efekty zdrowotne: 5% Koszty: 5%	AOTMiT 2016
24	Źródło danych dotyczących użyteczności	Nordenfelt 2014	Lluncor 2018 + Nordenfelt 2014	nd.	Nordenfelt 2014, Lluncor 2018
25	Uwzględnienie zmiany dawkowania	77% pacjentów przechodzi na dawkę Q4W po 6 miesiącach	Nie uwzględniono zmiany dawkowania (pacjenci pozostają na dawce Q2W)	nd.	Alternatywne założenie własne
26	Rozkład dyskontynuacji leczenia	Krzywa parametryczna Weibulla	Krzywa parametryczna wykładnicza	Krzywa parametryczna log-normalna	Alternatywne założenie własne
27	Wykorzystanie prolongacji danych z poziomu pacjenta ¹⁾	Nie	Nie	Tak	Alternatywna metoda statystyczna
28	Źródło oszacowania bazowej ilości ataków	Dane z poziomu pacjenta dla pacjentów z najcięższym przebiegiem choroby w badaniu HELP-03	-	Dane z poziomu pacjenta dla całej populacji włączonej do badania HELP-03	Brak dopasowania charakterystyki populacji do zapisów programu lekowego

¹⁾ Opis metody statystycznej wykorzystanej w tym wariancie analizy wrażliwości znajduje się w Załączniku 9.2 (str. 89).

4.10.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W probabilistycznej analizie wrażliwości parametrom uwzględnionym w modelu przypisano rozkłady prawdopodobieństwa, z których następnie losowano wartości. Generując wyniki na przestrzeni 5 000 iteracji oszacowano całościowy wpływ niepewności wyznaczenia parametrów na wyniki analizy.

Każdemu z parametrów przypisano jeden z następujących rozkładów prawdopodobieństwa, uwzględniając jego charakterystykę i dopuszczalne wartości:

- **Rozkład normalny**, dla parametrów o dowolnych wartościach, które są wynikiem uśredniania wartości specyficznych dla pojedynczych pacjentów, np. wiek, początkowa liczba ataków.
- **Rozkład beta**, dla parametrów przyjmujących wartości z zakresu od 0 do 1, takich jak np. prawdopodobieństwa czy wartości użyteczności stanów zdrowia.
- **Rozkład Dirichleta**, dla zbiorów parametrów pochodzących z jednej próby, np. udziały poszczególnych leków w leczeniu ostrych ataków choroby.
- **Wielowymiarowy rozkład normalny**, dla zbiorów parametrów, dla których dostępne były macierze wariancji-kowariancji, np. parametry regresji.

Parametry rozkładów oszacowano na podstawie wartości parametrów wejściowych modelu oraz błędów standardowych ich wyznaczenia. Dla parametrów modelu, dla których nie odnaleziono specyficznych wartości błędów standardowych, założono, że wynoszą one 10% wartości parametru.

Tabela 36. Zestawienie parametrów oraz ich rozkładów

Parametr	Rozkład	SE	Pierwszy parametr rozkładu	Drugi parametr rozkładu
Wiek	Normalny	4,10	E = 41,00	nd.
Odsetek kobiet	Beta	0,07	$\alpha = 28,90$	$\beta = 12,15$
Stała regresji - Lana Q2W ¹⁾	Normalny wielowymiarowy ²⁾	■	■	nd.
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) - Lana Q2W ¹⁾	Normalny wielowymiarowy ²⁾	■	■	nd.
Wsp. regresji (ataki bazowo) - Lana Q2W ¹⁾	Normalny wielowymiarowy ²⁾	■	■	nd.
Stała regresji - Lana Q4W ¹⁾	Normalny wielowymiarowy ²⁾	■	■	nd.

Parametr	Rozkład	SE	Pierwszy parametr rozkładu	Drugi parametr rozkładu
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) - Lana Q4W ¹⁾	Normalny wielowymiarowy ²⁾	■	■	nd.
Wsp. regresji (ataki bazowo) - Lana Q4W ¹⁾	Normalny wielowymiarowy ²⁾	■	■	nd.
Stała regresji - Placebo ¹⁾	Normalny wielowymiarowy ²⁾	■	■	nd.
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) - Placebo ¹⁾	Normalny wielowymiarowy ²⁾	■	■	nd.
Wsp. regresji (ataki bazowo) - Placebo ¹⁾	Normalny wielowymiarowy ²⁾	■	■	nd.
Bazowa liczba ataków	Normalny	■	■	nd.
Odsetek ataków leczonych	Beta	0,05	$\alpha = 50$	50
Koszt hospitalizacji	Normalny	158,53	$E = 1585,30$	nd.
Odsetki hospitalizacji	Beta	0,00	$\alpha = 96,92$	$\beta = 3\ 082,08$
Odsetki wizyt ambulatoryjnych	Beta	0,01	$\alpha = 87,68$	$\beta = 631,32$
Czas trwania ataku - lanadelumab	Normalny	0,11	$E = 1,09$	nd.
Czas trwania ataku - placebo	Normalny	0,14	$E = 1,40$	nd.
Wysokość ryczałtu diagnostycznego	Normalny	95,98	$E = 959,77$	nd.
Użyteczność bazowa "Bez ataków choroby"	Beta	0,04	$\alpha = 72,16$	$\beta = 15,31$
Użyteczność "W trakcie ataku choroby"	Beta	0,07	$\alpha = 27,56$	$\beta = 26,27$
Obniżenie użyteczności związane z ilością ataków	Beta	0,00	$\alpha = 99,57$	$\beta = 23\ 055,25$
Udział leku Firazyry w leczeniu ataków HAE	Dirichleta	0,009	$\gamma = 1081,60$	nd.
Udział leku Ruconest w leczeniu ataków HAE	Dirichleta	0,003	$\gamma = 86,38$	nd.
Udział leku Berinert w leczeniu ataków HAE	Dirichleta	0,010	$\gamma = 1541,31$	nd.
Odsetek pacjentów zmieniających dawkę lanadelumabu	Beta	0,08	$\alpha = 22,33$	$\beta = 6,71$

Parametr	Rozkład	SE	Pierwszy parametr rozkładu	Drugi parametr rozkładu
Parametr lambda rozkładu Weibulla (przerwania leczenia)	Normalny wielowymiarowy	0,0008	E = 0,0008	nd.
Parametr p rozkładu Weibulla (przerwania leczenia)	Normalny wielowymiarowy	0,090	E = 0,900	nd.

¹⁾ Dotyczy parametrów regresji Poissona przeprowadzonej w celu wyznaczenia średniej liczby ataków HAE; ²⁾ Macierze wariancji-kowariancji dla rozkładów normalnych wielowymiarowych załączono w modelu ekonomicznym.

5 Wyniki analizy ekonomicznej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na marginalne koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia, wynikające jedynie z dopłat ryczałtowych za leki stosowane w przypadku wystąpienia ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń z perspektywy łączonej płatnika oraz pacjentów.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5% dla ponoszonych w trakcie leczenia kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

5.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych na leczenie oraz leczenie zapobiegawcze HAE, w podziale na główne kategorie.

Tabela 37. Zestawienie kosztów w podziale na główne kategorie.

Kategoria kosztów	Lanadelumab	Brak leczenia zapobiegawczego	Inkrementalne koszty
Koszty lekowe leczenia zapobiegawczego (z RSS)	██████████	0 zł	██████████
Koszty lekowe leczenia zapobiegawczego (bez RSS)	██████████		██████████
Koszty administracji	15 335 zł	0 zł	15 335 zł
Koszty monitorowania i diagnostyki	9 650 zł	2 247 zł	7 403 zł
Koszty leczenia ataków HAE	1 138 108 zł	2 015 874 zł	-877 765 zł
Koszty świadczeń związanych z atakami HAE	33 027 zł	58 498 zł	-25 472 zł
Łączne koszty (z RSS)	██████████	2 076 620 zł	██████████
Łączne koszty (bez RSS)	██████████		██████████

Łączne koszty inkrementalne względem braku leczenia zapobiegawczego wynoszą ██████████ w wariacie z uwzględnieniem proponowanego RSS oraz ██████████ w wariacie bez jego uwzględnienia. Wydatki inkrementalne są w znaczącej części generowane przez koszty lekowe lanadelumabu (odpowiednio ██████████ i ██████████ w horyzoncie dożywotnim).

Tabela 38. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Kategoria efektów	Lanadelumab	Brak leczenia zapobiegawczego	Inkrementalny efekt
Liczba doświadczonych ataków choroby	872	1274	-403
Liczba ataków wymagających hospitalizacji	27	39	-12
Czas spędzony w stanie „W trakcie ataku choroby” ¹⁾	3,12 lat	4,87 lat	-1,75 lat
Efekt wyrażony w QALY	16,14 QALY	14,88 QALY	1,27 QALY

¹⁾ Bez uwzględnienia dyskontowania.

Efekty zdrowotne osiągnięte w modelu przez lanadelumab wskazują na znaczną redukcję obciążenia chorobą. Prognozuje się, że pacjenci stosujący leczenie zapobiegawcze lanadelumabem w horyzoncie dożywotnim doświadczają ponad 400 mniej ataków, co w przełożeniu na lata oznacza, że spędzają oni

aż 1,8 lat (około 21 miesięcy) mniej w stanie „W trakcie ataku choroby”. W przeliczeniu na efekty w postaci lat życia skorygowanych o jakość, leczenie zapobiegawcze ataków HAE z wykorzystaniem lanadelumabu wiąże się z 1,27 dodatkowymi QALY względem braku leczenia zapobiegawczego.

5.2 Wyniki analizy podstawowej

Tabela 39 przedstawia wyniki analizy podstawowej w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej.

Kategoria	Lanadelumab	Brak leczenia zapobiegawczego	Inkrementalne
Koszty lekowe leczenia zapobiegawczego (z RSS)	█	0 zł	█
Koszty lekowe leczenia zapobiegawczego (bez RSS)	█		█
Koszty leczenia ostrych ataków HAE	1 171 135 zł	2 074 372 zł	-903 237 zł
Inne koszty bezpośrednie	24 985 zł	2 247 zł	22 738 zł
Całkowite koszty (z RSS)	█	2 076 620 zł	█
Całkowite koszty (bez RSS)	█		█
Wynik w postaci QALY	16,14 QALY	14,88 QALY	1,27 QALY
ICUR	Z uwzględnieniem RSS	█	█
	Bez uwzględnienia RSS	█	█

Leczenie zapobiegawcze z wykorzystaniem lanadelumabu wiąże się ze znacznymi inkrementalnymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości █ (z uwzględnieniem RSS). Głównym źródłem wydatków są koszty lekowe refundacji Takhzyro® (█). Koszty te są nieznacznie rekompensowane oszczędnościami generowanymi przez uniknięte ostre ataki choroby wymagające leczenia z wykorzystaniem dostępnych w Polsce leków (Ruconest®, Berinert®, Firazyr®). Oszczędności te wynoszą 0,9 mln zł, co stanowi około █ kosztów lekowych leczenia zapobiegawczego HAE lanadelumabem.

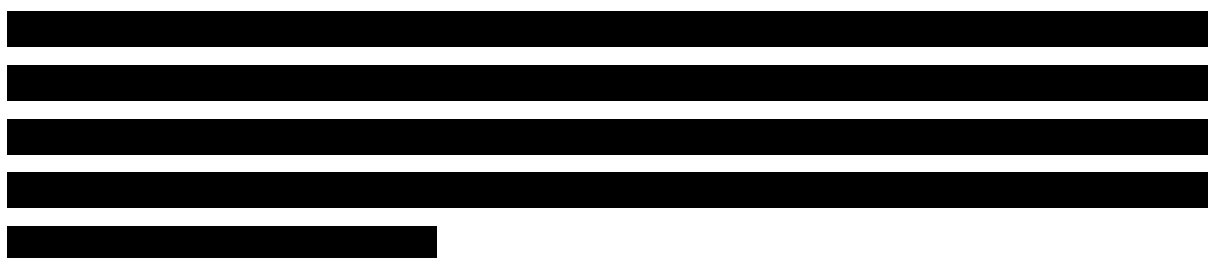
Dzięki wysokiej skuteczności lanadelumabu przekładającej się na 32% redukcję w ilości ataków choroby w całym horyzoncie dożywotnym, efekty zdrowotne osiągnięte u pacjentów stosujących lanadelumab wyniosły 16,14 QALY i były o 1,27 QALY wyższe niż u pacjentów bez leczenia zapobiegawczego.

Wskaźnik ICUR wyniósł █

Wynik bez uwzględnienia RSS jest o █ gorszy i wynosi █.

5.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Takhzyro® (1 fiol. à 300 mg), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (147 024 zł/QALY).



Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 40.

Tabela 40. Wyniki analizy progowej w wariantach podstawowym.

Produkt	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena zbytu brutto
Wariant z uwzględnieniem RSS		
Takhzyro® (1 fiol. à 300 mg)	██████████	██████████
Wariant bez uwzględnienia RSS		
Takhzyro® (1 fiol. à 300 mg)	██████████	██████████

¹⁾ Uwzględnia podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%).



5.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości modelu na zmiany wartości parametrów wejściowych przeprowadzono dwie analizy wrażliwości:

- Deterministyczną, w ramach której oszacowano wpływ pojedynczych parametrów (jednokierunkowa analiza wrażliwości) oraz zmiany przyjętych założeń, bądź źródeł danych (scenariuszowa analiza wrażliwości),
- Probabilistyczną, w ramach której parametrom modelu przypisano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie losowano z nich wartości parametrów w 5 000 iteracjach, otrzymując w ten sposób zakres zmienności modelu.

Parametry oraz scenariusze testowane w analizie deterministycznej przedstawiono w rozdziale 4.10.2 (str. 61), a rozkłady prawdopodobieństwa przypisane parametrom w analizie probabilistycznej w rozdziale 4.10.3 (str. 65).

Dla czytelności prezentacji wyodrębniono osobne podrozdziały, w których zaprezentowano wynik analizy z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka,

5.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

5.4.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki inkrementalne deterministycznej analizy wrażliwości w wariacie z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zawiera Tabela 41 na następnej stronie. W załączniku 9.6 (str. 96) przedstawiono całkowite koszty oraz efekty zdrowotne osiągnięte w analizie wrażliwości przez porównywane interwencje.

Tabela 41. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem RSS.

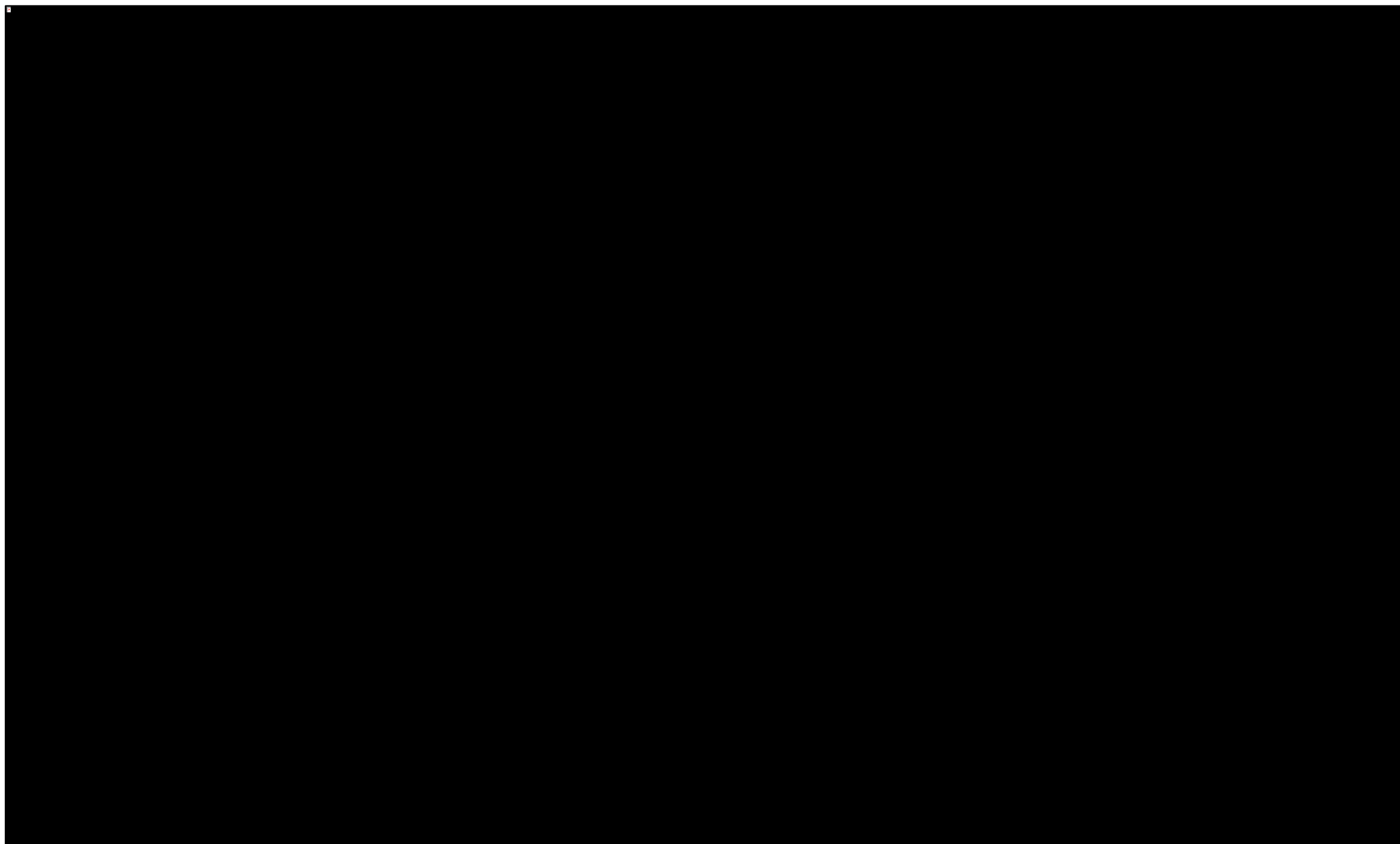
Nr.	Scenariusz	Wariant minimalny				Wariant maksymalny			
		Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Cena progowa	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Cena progowa
1	Wiek	████████	1,30	████████	████████	████████	1,20	████████	████████
2	Stała regresji - Lanadelumab Q2W	████████	1,29	████████	████████	████████	1,23	████████	████████
3	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Lanadelumab Q2W	████████	1,28	████████	████████	████████	1,25	████████	████████
4	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Lanadelumab Q2W	████████	1,30	████████	████████	████████	1,16	████████	████████
5	Stała regresji - Lanadelumab Q4W	████████	1,39	████████	████████	████████	1,07	████████	████████
6	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Lanadelumab Q4W	████████	1,30	████████	████████	████████	1,23	████████	████████
7	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Lanadelumab Q4W	████████	1,41	████████	████████	████████	0,99	████████	████████
8	Stała regresji – Placebo	████████	1,01	████████	████████	████████	1,59	████████	████████
9	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Placebo	████████	1,04	████████	████████	████████	1,67	████████	████████
10	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Placebo	████████	0,85	████████	████████	████████	1,91	████████	████████
11	Bazowa liczba ataków (miesięcznie)	████████	1,27	████████	████████	████████	1,27	████████	████████
12	Odsetek ataków leczonych farmakologicznie	████████	1,27	████████	████████	████████	1,27	████████	████████
13	Koszt hospitalizacji	████████	1,27	████████	████████	████████	1,27	████████	████████
14	Odsetki hospitalizacji (na atak)	████████	1,27	████████	████████	████████	1,27	████████	████████

Nr.	Scenariusz	Wariant minimalny				Wariant maksymalny			
		Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Cena progowa	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Cena progowa
15	Odsetki wizyt ambulatoryjnych (na atak)	████████	1,27	████████	████████	████████	1,27	████████	████████
16	Czas trwania ataku - lanadelumab	████████	1,29	████████	████████	████████	1,24	████████	████████
17	Czas trwania ataku - placebo	████████	1,20	████████	████████	████████	1,33	████████	████████
18	Wysokość ryczałtu diagnostycznego	████████	1,27	████████	████████	████████	1,27	████████	████████
19	Użyteczność bazowa "Bez ataków choroby"	████████	1,17	████████	████████	████████	1,35	████████	████████
20	Użyteczność "W trakcie ataku choroby"	████████	1,42	████████	████████	████████	1,11	████████	████████
21	Obniżenie użyteczności związane z ilością ataków	████████	1,45	████████	████████	████████	1,10	████████	████████
22	Uwzględnienie obniżenia użyteczności z wiekiem	████████	1,25	████████	████████	████████	1,27	████████	████████
23	Roczne stopy dyskontowe	████████	1,27	████████	████████	████████	1,27	████████	████████
24	Źródło danych dotyczących użyteczności	████████	0,91	████████	████████	████████	1,27	████████	████████
25	Uwzględnienie zmiany dawkowania	████████	1,50	████████	████████	████████	1,27	████████	████████
26	Rozkład dyskontynuacji leczenia	████████	0,65	████████	████████	████████	1,60	████████	████████
27	Wykorzystanie prolongacji danych z poziomu pacjenta	████████	1,27	████████	████████	████████	0,91	████████	████████
28	Źródło oszacowania bazowej ilości ataków	████████	1,27	████████	████████	████████	1,01	████████	████████

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na stabilność wyników otrzymanych w wariancie podstawowym analizy, żaden z testowanych scenariuszy nie zmienił wnioskowania z analizy. Największy wpływ na wartości wskaźnika ICUR miały scenariusze związane z parametrami regresji Poissona dotyczącej ilości ataków obrzęku naczynioruchowego w ramieniu placebo (braku leczenia zapobiegawczego). Scenariusze o numerach 8,9 i 10, dotyczące kolejno stałej regresji, współczynnika regresji względem zmiennej „ataki w poprzednim cyklu” oraz współczynnika względem zmiennej „ataki bazowo” doprowadziły do wartości ICUR [REDACTED]. Dużą zmianę wartości wskaźnika ICUR zaobserwowano również w scenariuszu „27. Wykorzystanie prolongacji danych z poziomu pacjenta”. Wykorzystanie alternatywnego podejścia opisanego w Załączniku 9.2 (str. 89) skutkowało wartością ICUR równą [REDACTED], co jest również efektem braku uwzględnienia korekty bazowej liczby ataków w tym scenariuszu.

Najniższa odnotowana w deterministycznej analizie wrażliwości wartość wskaźnika ICUR wyniosła [REDACTED] (w wariancie maksymalnym scenariusza 8. „Współczynnik regresji (ataki bazowo) – Placebo”), a najwyższa: [REDACTED] (w wariancie minimalnym tego scenariusza). W analizie podstawowej wartość ta wyniosła [REDACTED].

Wykres 6. Wpływ testowanych scenariuszy na wyniki analizy (wykres tornado dziesięciu scenariuszy).



Takhzyro®
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków
dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

5.4.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki inkrementalne deterministycznej analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zawiera kolejna tabela. W załączniku 9.6 (str. 96) przedstawiono całkowite koszty oraz efekty zdrowotne osiągnane w analizie wrażliwości przez porównywane interwencje.

Tabela 42. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia RSS.

Nr.	Scenariusz	Wariant minimalny				Wariant maksymalny			
		Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Cena progowa	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Cena progowa
1	Wiek	████████	1,30	████████	██████	████████	1,20	████████	██████
2	Stała regresji - Lanadelumab Q2W	████████	1,29	████████	██████	████████	1,23	████████	██████
3	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Lanadelumab Q2W	████████	1,28	████████	██████	████████	1,25	████████	██████
4	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Lanadelumab Q2W	████████	1,30	████████	██████	████████	1,16	████████	██████
5	Stała regresji - Lanadelumab Q4W	████████	1,39	████████	██████	████████	1,07	████████	██████
6	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Lanadelumab Q4W	████████	1,30	████████	██████	████████	1,23	████████	██████
7	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Lanadelumab Q4W	████████	1,41	████████	██████	████████	0,99	████████	██████
8	Stała regresji – Placebo	████████	1,01	████████	██████	████████	1,59	████████	██████
9	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Placebo	████████	1,04	████████	██████	████████	1,67	████████	██████

Nr.	Scenariusz	Wariant minimalny				Wariant maksymalny			
		Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Cena progowa	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Cena progowa
10	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Placebo	████████	0,85	████████	████████	████████	1,91	████████	████████
11	Bazowa liczba ataków (miesięcznie)	████████	1,27	████████	████████	████████	1,27	████████	████████
12	Odsetek ataków leczonych farmakologicznie	████████	1,27	████████	████████	████████	1,27	████████	████████
13	Koszt hospitalizacji	████████	1,27	████████	████████	████████	1,27	████████	████████
14	Odsetki hospitalizacji (na atak)	████████	1,27	████████	████████	████████	1,27	████████	████████
15	Odsetki wizyt ambulatoryjnych (na atak)	████████	1,27	████████	████████	████████	1,27	████████	████████
16	Czas trwania ataku - lanadelumab	████████	1,29	████████	████████	████████	1,24	████████	████████
17	Czas trwania ataku - placebo	████████	1,20	████████	████████	████████	1,33	████████	████████
18	Wysokość ryczałtu diagnostycznego	████████	1,27	████████	████████	████████	1,27	████████	████████
19	Użyteczność bazowa "Bez ataków choroby"	████████	1,17	████████	████████	████████	1,35	████████	████████
20	Użyteczność "W trakcie ataku choroby"	████████	1,42	████████	████████	████████	1,11	████████	████████
21	Obniżenie użyteczności związane z ilością ataków	████████	1,45	████████	████████	████████	1,10	████████	████████
22	Uwzględnienie obniżenia użyteczności z wiekiem	████████	1,25	████████	████████	████████	1,27	████████	████████
23	Roczne stopy dyskontowe	████████	1,27	████████	████████	████████	1,27	████████	████████
24	Źródło danych dotyczących użyteczności	████████	0,91	████████	████████	████████	1,27	████████	████████

Takhyzo®
(lanadelumab)

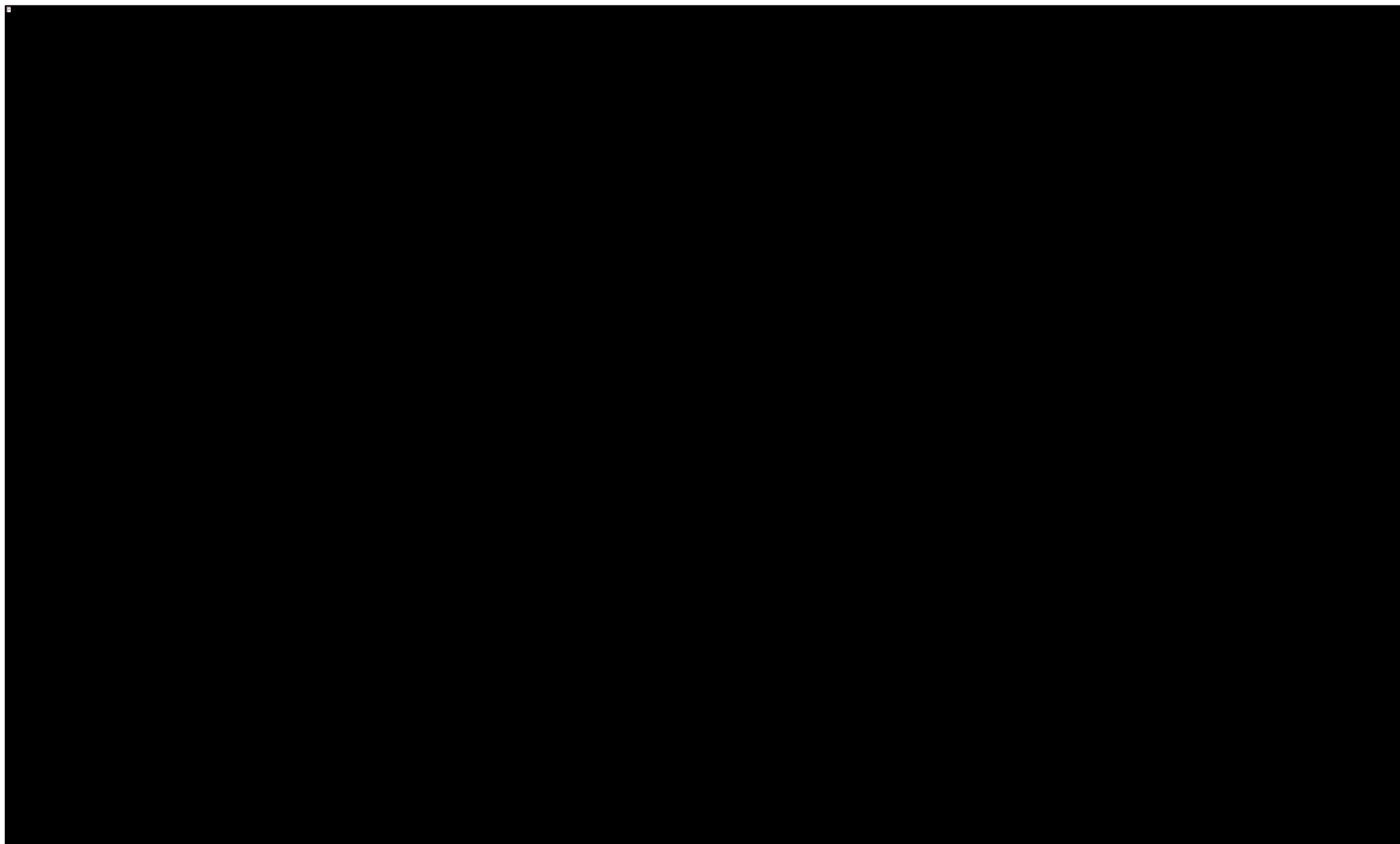
w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków
dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Nr.	Scenariusz	Wariant minimalny				Wariant maksymalny			
		Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Cena progowa	Inkrementalne koszty	Inkrementalne QALY	ICUR	Cena progowa
25	Uwzględnienie zmiany dawkowania	████████	1,50	████████	████████	████████	1,27	████████	████████
26	Rozkład dyskontynuacji leczenia	████████	0,65	████████	████████	████████	1,60	████████	████████
27	Wykorzystanie prolongacji danych z poziomu pacjenta	████████	1,27	████████	████████	████████	0,91	████████	████████
28	Źródło oszacowania bazowej ilości ataków	████████	1,27	████████	████████	████████	1,01	████████	████████

Wyniki w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka posiadają analogiczną interpretację, jak w wariacie z RSS. Żaden z rozważanych scenariuszy nie spowodował zmiany interpretacji wyników analizy.

Najniższą wartość wskaźnika ICUR ponownie odnotowano w wariacie maksymalnym scenariusza 8. „Współczynnik regresji (ataki bazowo) – Placebo” i wyniosła ona ██████████, zaś najwyższą, czyli ██████████ w wariacie minimalnym tego scenariusza. W analizie podstawowej wartość wskaźnika ICUR wynosiła ██████████.

Wykres 7. Wpływ testowanych scenariuszy na wyniki analizy (wykres tornado dziesięciu scenariuszy).



Takhzyro®
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków
dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

5.4.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

5.4.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Podsumowanie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Tabeli 43. Przedstawione wartości są wynikiem uśrednienia rezultatów otrzymanych podczas 5 000 iteracji.

Tabela 43. Podsumowanie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant z RSS.

Kategoria	Lanadelumab	Brak leczenia zapobiegawczego	Inkrementalne
Całkowite koszty	██████████	2 086 715 zł	██████████
Całkowite QALY	16,10	14,83	1,27
ICUR probabilistyczny	██████████		

Otrzymany w analizie wrażliwości probabilistyczny wskaźnik ICUR wyniósł ██████████ i był bardzo bliski wartości z analizy podstawowej (██████████). Podczas analizy przedstawionego w Załączniku 9.6.1 (str. 100) wykresu rozrzutu wyników na płaszczyźnie inkrementalnych kosztów-użyteczności zaobserwowano znaczącą ilość iteracji odstających od średniej w kierunku wyższych efektów i kosztów inkrementalnych. Obserwacja ta jest potwierdzona wysoką wartością skośności rozkładu inkrementalnych QALY. Wartości miar obu rozkładów przedstawiono w Tabeli 44.

Tabela 44. Charakterystyki rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych (z RSS).

Kategoria	Dolny percentyl	Średnia	Górny percentyl	Kurtoza	Skośność	Wsp. korelacji
Inkrementalne koszty	██████████	██████████	██████████	-0,42	0,17	0,84
Inkrementalne QALY	0,57	1,27	2,22	0,23	0,54	

Percentyle obliczone przy przyjęciu progu ufności $\alpha=0,05$.

Miary rozkładu empirycznego kosztów oraz efektów zdrowotnych uzyskanych w wyniku modelowania również wskazują na stabilność wyników analizy. Rozrzut pomiędzy dolnym a górnym percentylem rozkładu kosztów wynosi ██████████, co stanowi 109% wartości średniej. Dla rozkładu empirycznego efektów zdrowotnych wartość ta wynosi 1,63 QALY, czyli 130% wartości średniej.

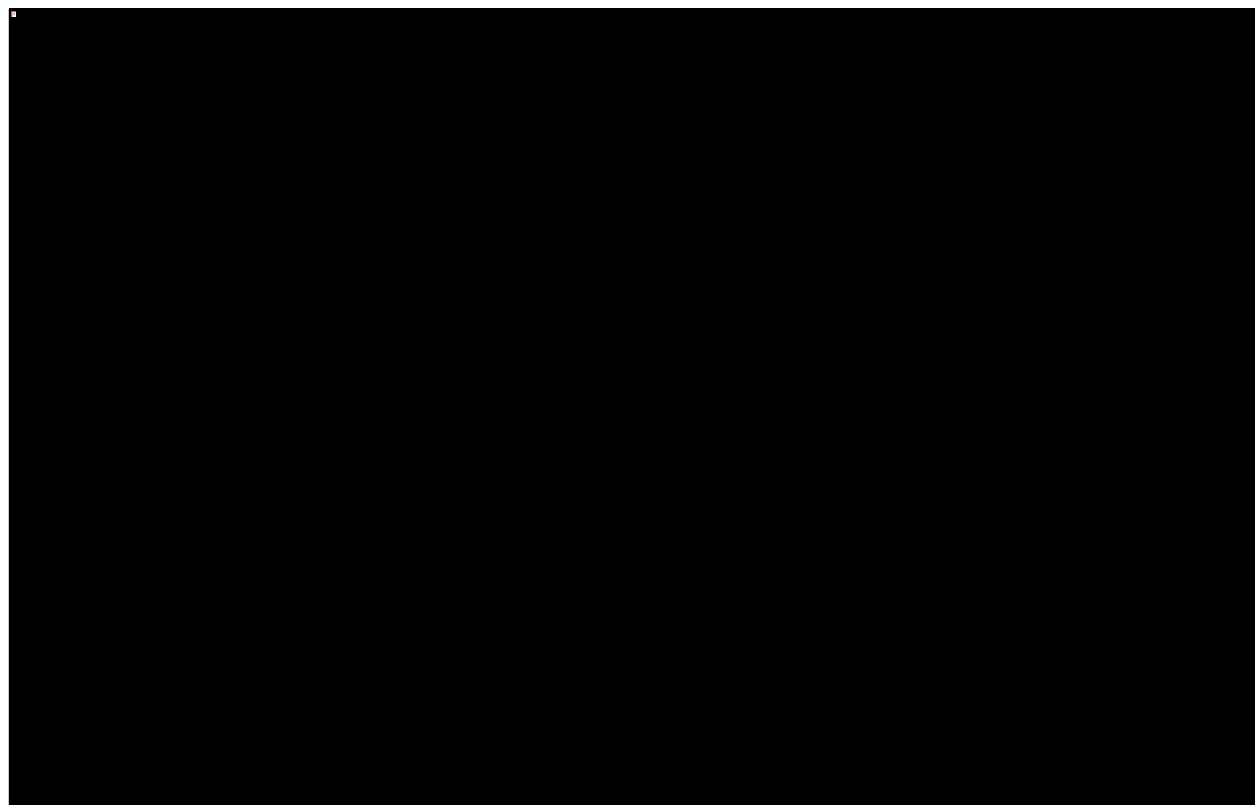
Rozkład empiryczny inkrementalnych kosztów charakteryzował się znaczną, ujemną kurtozą, wskazującą na niską koncentrację wyników wokół średniej. Niewielka dodatnia wartość skośności dla tego rozkładu związana jest z obecnością symulacji, w których inkrementalne koszty całkowite były znacznie wyższe od wyznaczonej wartości średniej.

Dla rozkładu empirycznego inkrementalnych efektów zdrowotnych wyznaczona wartość kurtozy wskazywała na nieznacznie wyższą koncentrację wyników w pobliżu wartości średniej, jednakże na poziomach zbliżonych do rozkładu normalnego. Rozkład ten charakteryzował się również znaczną prawostronną skośnością, która oznacza, że w iteracjach częściej pojawiały się wyniki odbiegające od średniej w kierunku wyższych efektów zdrowotnych w postaci QALY, co pokrywa się z obserwacją poczynioną na etapie graficznej analizy wykresu rozrzutu.

Pomiędzy kosztami a efektami w postaci QALY istnieje znaczna dodatnia korelacja o sile 0,84. Oznacza to, że wyższe inkrementalne efekty zdrowotne wiązały się w przeważającej ilości symulacji z dodatkowymi kosztami inkrementalnymi.

Wykres 8 przedstawia krzywą prawdopodobieństwa kosztowej efektywności lanadelumabu vs. brak leczenia zapobiegawczego. Prawdopodobieństwo to przy gotowości do zapłaty równej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (147 024 zł/QALY) wynosi ■.

Wykres 8. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności – wariant z RSS.



5.4.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia RSS przedstawia poniższa tabela.

Tabela 45. Podsumowanie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant bez RSS.

Kategoria	Lanadelumab	Brak leczenia zapobiegawczego	Inkrementalne
Całkowite koszty	■	2 074 270 zł	■
Całkowite QALY	16,10	14,83	1,27
ICUR probabilistyczny		■	

Ponownie, otrzymany w analizie wrażliwości probabilistyczny wskaźnik ICUR był bliski swojemu deterministycznemu odpowiednikowi, wyniósł on ■ i był o ■ niż wartość z analizy podstawowej (■).

Wartości miar obu rozkładów probabilistycznych (efektów i kosztów) przedstawiono w Tabeli 46.

Tabela 46. Charakterystyki rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych (bez RSS).

Kategoria	Dolny percentyl	Średnia	Górny percentyl	Kurtoza	Skośność	Wsp. korelacji
Inkrementalne koszty	■	■	■	-0,33	0,21	0,83
Inkrementalne QALY	0,57	1,27	2,22	0,45	0,60	

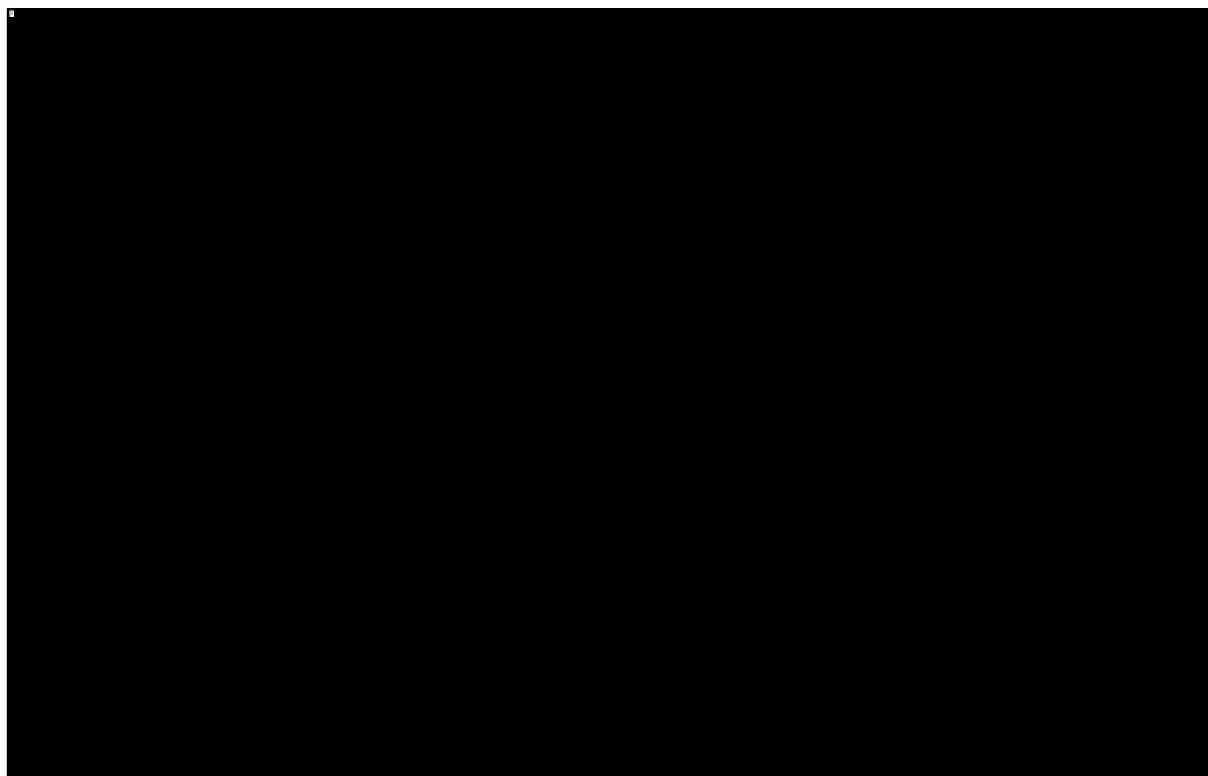
Percentyle obliczone przy przyjęciu progu ufności $\alpha=0,05$.

Miary rozkładu empirycznego kosztów oraz efektów zdrowotnych nie odbiegają od przedstawionych w wariancie z uwzględnieniem RSS, w związku z czym ich omówienie pokrywa się z tym przedstawionym w poprzednim rozdziale.

Wykres na następnej stronie przedstawia krzywą prawdopodobieństwa kosztowej efektywności lanadelumabu vs. brak leczenia zapobiegawczego w wariancie bez uwzględnienia RSS.

Prawdopodobieństwo to przy gotowości do zapłaty równej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (147 024 zł/QALY) wynosi ponownie ■.

Wykres 9. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności – wariant bez RSS.



6 Ograniczenia analizy

W poniższym rozdziale zebrano zidentyfikowane ograniczenia analizy, które mogły mieć wpływ na wyniki bądź stanowić źródło niepewności dla przeprowadzonego modelowania ekonomicznego.

Rozbieżność pomiędzy populacją z badania *HELP-03* a proponowanym programem lekowym

Zarówno do badania *HELP-03* oraz do proponowanego programu lekowego włączani są pacjenci w wieku powyżej dwunastu lat, z potwierdzoną diagnozą dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II. Różnica pomiędzy kryteriami kwalifikacji polega na ilości wymaganych ataków choroby w przeszłości. Do badania *HELP-03* włączani byli pacjenci, którzy w okresie inicjującym trwającym cztery tygodnie mieli co najmniej jeden atak HAE, lub też w okresie ośmiu tygodni mieli dwa ataki HAE. Tymczasem, do proponowanego programu lekowego kwalifikowani będą pacjenci, u których

W analizie starano się ograniczyć wpływ tych różnic na wyniki poprzez dokonanie korekty bazowej ilości ataków miesięcznie (korektę tą opisano w Rozdziale 4.8.2.1, str. 30). Jednakże, ze względu na wyniki analizy w podgrupach badania *HELP-03* (suplement do *Banerji 2018*) można stwierdzić, że pełne uwzględnienie w analizie bardziej rygorystycznych kryteriów włączenia do programu lekowego wpływałoby korzystnie na wyniki analizy, między innymi poprzez powiększenie inkrementalnych efektów zdrowotnych w postaci ilości ataków choroby zapobieganych przez rutynowe leczenie zapobiegawcze z wykorzystaniem lanadelumabu.

W związku z tym, można założyć, że w cięższej populacji pacjentów kwalifikowanych do proponowanego programu lekowego wyniki bezwzględne analizy byłyby lepsze, niż w populacji badania *HELP-03*, co oznacza, że podejście przyjęte w niniejszej analizie jest podejściem konserwatywnym.

Długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność terapii lanadelumabem

W ramach długoterminowej oceny leczenia zapobiegawczego lanadelumabem należy rozważyć trzy odrębne kwestie: skuteczność schematu 300 mg Q4W, po wcześniejszej terapii schematem 300 mg Q2W, jakoś ekstrapolacji danych o przerwaniach leczenia na horyzont dożywotni oraz utrzymanie się efektu leczenia zapobiegawczego na częstotliwość ataków choroby po jej przerwaniu.

Pierwszą kwestię rozwiązano w modelu przyjmując odrębne skuteczności dla obu schematów leczenia zapobiegawczego lanadelumabem, zgodnie z wynikami badania *HELP-03*. Schemat 300 mg Q4W został w badaniu *HELP-03* oceniony gorzej (niższa skuteczność) niż schemat 300 mg Q2W, jednakże wyniki fazy przedłużonej sugerują, że wpływ zwiększonej częstotliwości podań na skuteczność po 4-6 miesiącach leczenia zapobiegawczego (po osiągnięciu stabilizacji choroby) jest minimalny (raport *FDA 2017*), co oznacza, że podejście przyjęte w analizie podstawowej jest wysoce konserwatywne i przy większej ilości danych długoterminowych można by rozważyć podejście polegające na stałym zachowaniu efektu schematu 300 mg Q2W z badania *HELP-03*.

Badanie *HELP-03* dostarczyło ograniczonej ilości danych o przerwaniach leczenia. Lanadelumab jest dobrze tolerowany, w badaniu nie raportowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z terapią. Z tego też powodu jedynie 11 pacjentów z 125 włączonych do badania (9%) wycofało się z niego w trakcie leczenia. Ekstrapolacja na horyzont dożywotni (60 lat) na podstawie tak skromnej próbki jest obarczona dużym ryzykiem błędu. Aby zminimalizować wpływ małej próbki na zachowanie

dopasowanej krzywej parametrycznej w długim horyzoncie, dobierano ją ze szczególnym naciskiem na akceptowalne zachowanie w rozważanym horyzoncie czasowym.

Ostatnią kwestią związaną z długoterminową skutecznością lanadelumabu jest utrzymywanie się efektu leczenia zapobiegawczego w okresie po jego przerwaniu. W modelu założono konserwatywnie, że wszystkie pozytywne efekty leczenia zapobiegawczego wygasają w momencie przerwania leczenia. W rzeczywistości takie założenie jest wysoce nieprawdopodobne, na co wskazują choćby wstępne wyniki fazy przedłużonej badania *HELP-03*, w której pacjentom po badaniu *HELP-03*, niezależnie od rodzaju leczenia w jego trakcie, podano jedną dawkę i monitorowano okres do wystąpienia pierwszego ataku choroby. Po 10 tygodniach jedynie 21,2% pacjentów, którzy otrzymywało placebo w badaniu *HELP-03* nie doświadczyło jeszcze ataku, w porównaniu z 56,0% pacjentów, którzy stosowali leczenie zapobiegawcze z wykorzystaniem lanadelumabu w dawce 300 mg Q2W. Oznacza to, że efekty leczenia zapobiegawczego utrzymują się u części pacjentów przez okres co najmniej dwóch i pół miesiąca po przerwaniu leczenia. Ze względu na brak możliwości oszacowania u ile pacjentów oraz jak długo utrzymuje się odpowiedź na leczenie zapobiegawcze zdecydowano się na konserwatywne założenie o braku utrzymywania się efektu.

7 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej leczenia zapobiegawczego ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczyń naczynioruchowego przy pomocy lanadelumabu. Głównym źródłem danych dla modelu farmakoekonomicznego było badanie III fazy *HELP-03* (publikacja *Banerji 2018*), porównujące leczenie zapobiegawcze z wykorzystaniem lanadelumabu z brakiem leczenia zapobiegawczego (placebo). Ze względu na brak aktualnie refundowanych opcjonalnych technologii medycznych leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczyń naczynioruchowego analizę przeprowadzono porównując lanadelumab z brakiem leczenia zapobiegawczego.

Wyniki analizy podstawowej w wariacie z uwzględnieniem zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka wskazują na wartość wskaźnika ICUR na poziomie [REDACTED], co równoznaczne jest z [REDACTED]. W wariacie bez uwzględnienia RSS wartość ICUR wzrasta do [REDACTED].

Lanadelumab jest interwencją przynoszącą znaczne korzyści w postaci efektów zdrowotnych przeliczonych na QALY – wynik inkrementalny względem braku leczenia zapobiegawczego wyniósł 1,27 QALY, na co składa się mniejsza liczba ataków choroby, a także lepsza jakość życia pacjentów pomiędzy nimi.

Dodatkową trudnością napotkaną w trakcie wyszukiwania danych źródłowych była relatywnie mała liczba odnalezionych publikacji, co spowodowane jest tym, że dziedziczny obrzęk naczynioruchowy ma status choroby rzadkiej, a także tym że lanadelumab jest na wczesnym etapie oceny farmakologicznej – produkt Takhzyro® otrzymał pozytywną decyzję o dopuszczeniu na rynek europejski 18 października 2018 roku¹. Ta trudność przekłada się na brak możliwości przeprowadzenia walidacji zewnętrznej wyników modelu z badaniami obserwacyjnymi, a także oparcie analizy w znacznej części na jednym badaniu randomizowanym *HELP-03*.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd literatury skierowany na odnalezienie opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową lanadelumabu. Odnaleziono jedną analizę (publikacja *Agboola 2019* oraz abstrakt konferencyjny *Lubinga 2019*), która dotyczyła porównania lanadelumabu opcjami dostępnymi dla pacjentów w USA: produktami Cinryze® oraz Haegarda®, a także brakiem leczenia zapobiegawczego. Struktura modelu ekonomicznego, na podstawie którego generowano wyniki analizy, była zgodna z przedstawioną w niniejszej analizie. Autorzy analizy nie przeprowadzili porównania pośredniego, a jedynie oszacowali wyniki każdej interwencji w porównaniu z placebo (brakiem leczenia zapobiegawczego). Ze względu na specyficzną perspektywę analizy dostosowaną do warunków systemu opieki zdrowotnej w Stanach Zjednoczonych (najbliższym jej odpowiednikiem w warunkach polskich jest perspektywa społeczna), a także wysokie koszty świadczeń opieki zdrowotnej w USA nie można porównać wyników ekonomicznych analizy *Agboola 2019* z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie. Jedynym możliwym porównaniem jest porównanie wyników w postaci QALY osiągniętych w horyzoncie dożywoć. W analizie *Agboola 2019* wynosiły one 18,66 QALY dla lanadelumabu oraz 17,47 QALY dla braku leczenia zapobiegawczego (różnica 1,19 QALY), zaś w poniższej analizie wyniosły one 16,14 QALY dla lanadelumabu oraz 14,88 QALY dla braku leczenia zapobiegawczego (różnica 1,27 QALY). Różnica w bezwzględnych wartościach poza innymi źródłami danych oraz założeniami, jest spowodowana również między innymi stopami dyskontowymi: 3% (*Agboola 2019*) oraz 3,5% (obecna analiza).

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-takhzyro_en.pdf

Na stronach zagranicznych agencji HTA odnaleziono cztery analizy ekonomiczne oceniające opłacalność refundacji produktu leczniczego Takhzyro® w Kanadzie, Francji, Szkocji i Wielkiej Brytanii. W analizach *CADTH 2020*, *NICE 2019* i *SMC 2019*, leczenie zapobiegawcze wykorzystujące lanadelumab zostało uznane za interwencję dominującą względem komparatora, za który uznano zbiorczo inhibitory estrazy C1 (produkty Berinert IV i Cinryze IV) stosowane również w leczeniu zapobiegawczym. Takie ich zastosowanie nie jest refundowane ze środków publicznych w Polsce, lek Berinert dostępny jest dla pacjentów jedynie w sytuacji wystąpienia ataku choroby zagrażającemu życiu. Przedstawione w publikacjach wyniki kosztowe są trudne do porównania z wynikami przeprowadzonej analizy ze względu na odmienne warunki finansowania świadczeń. W przypadku wyników zdrowotnych, przedstawionych w postaci lat życia skorygowanych o jakość, wyniki z analiz zagranicznych agencji wahają się od 18,37 do 24,35 QALY w trakcie dożywotniej terapii lanadelumabem, podczas gdy w niniejszej analizie wyniosły one 16,14 QALY. Niższą wartość, przynajmniej częściowo, uzasadniają wyższe stopy dyskontowe.

Wyniki szerokiej analizy wrażliwości wskazują na względną stabilność wyników analizy podstawowej. Parametrami generującymi największą zmienność w deterministycznej analizie wrażliwości były parametry związane z modelem regresji Poissona dopasowanym do danych o częstotliwości ataków HAE w ramieniu placebo badania *HELP-03*. Różnica w częstotliwości ataków jest jedynym efektem zdrowotnym uwzględnionym w modelu, tak więc czułość modelu ekonomicznego na parametry z nią związane nie jest zjawiskiem niepokojącym, wynika ona bezpośrednio z jego struktury. W analizie probabilistycznej średnia wartość wskaźnika ICUR była bardzo bliska swojemu deterministycznemu odpowiednikowi w obu wariantach analizy. Charakterystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych nie wykazały żadnych anomalii w strukturze modelu i charakteryzowały się względnym podobieństwem tych rozkładów z oczekiwanym rozkładem normalnym.

8 Wnioski końcowe

Pomimo wysokiej skuteczności potwierdzonej wynikami badania klinicznego *HELP-03* (Banerji 2018) oraz dobrego profilu bezpieczeństwa, leczenie zapobiegawcze lanadelumabem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Inkrementalny wynik w postaci QALY wyniósł 1,27 QALY, zaś inkrementalne koszty

względem braku leczenia zapobiegawczego wyniosły [REDACTED] na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnym.

Różnica w kosztach całkowitych wynikała w znacznej części z kosztów leczenia zapobiegawczego lanadelumabem, które wynoszą [REDACTED] w horyzoncie dożywotnym (z uwzględnieniem dyskontowania). Oszczędności związane z mniejszą o 32% ilością ostrych ataków choroby wyniosły 878 tys. zł, na co w głównej mierze składają się koszty leczenia farmakologicznego ostrych ataków brzusznych lub gardłowo-krtaniowych. Przeciętny koszt leczenia takiego ataku oszacowano na 7 394 zł, bez uwzględnienia kosztów świadczeń opieki zdrowotnej.

Wysoki wynik inkrementalny w postaci QALY jest następstwem wysokiej skuteczności leczenia zapobiegawczego lanadelumabem, w badaniu *HELP-03* lanadelumab podawany w dawce 300 mg co dwa tygodnie przyczynił się do uniknięcia aż 86,8% ataków choroby, oraz znacznego obciążenia pacjentów spowodowanego dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (*Banerji 2018*). Na wynik w postaci 1,27 QALY złożyło się 0,34 QALY wynikających z mniejszej ilości ataków HAE (mniej czasu spędzonego w modelu w stanie „Podczas ataku choroby”) oraz 0,93 QALY wynikających z poprawy jakości życia pacjentów w okresie pomiędzy atakami choroby (wyższa użyteczność stanu zdrowia „Okres bez ataków choroby” w ramieniu lanadelumabu): pacjenci z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym częściej niż populacja ogólna cierpią na depresję oraz stany lękowe (*Lumry 2010, Fouche 2014*). Odpowiednie leczenie zapobiegawcze, skutkujące obniżeniem częstotliwości ataków może się przyczynić do obniżenia obciążenia tymi poważnymi dolegliwościami psychicznymi u pacjentów (*Caballero 2014*).

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Takhzyro® zapewni pacjentom z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym dostęp do nowoczesnej, skutecznej i bezpiecznej opcji leczenia zapobiegawczego tej nieuleczalnej choroby, stanowiącej znaczne obciążenie przez cały okres życia chorego.

9 Załączniki

9.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOWANE]	bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTOWANE]	modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich opis metodyki analizy analiza kosztów walidacja modelu przeprowadzenie obliczeń i opis wyników przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości opis ograniczeń analizy, dyskusja
[REDAKTOWANE]	przegląd systematyczny analiz ekonomicznych przegląd systematyczny użyteczności
[REDAKTOWANE]	bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTOWANE]	bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

9.2 Prolongacja danych z poziomu pacjenta

W modelu globalnym wykorzystywano alternatywną metodę oszacowania ilości ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego miesięcznie. W niniejszej analizie odstąpiono od jej wykorzystania w wariantcie podstawowym, ze względu na dwie kluczowe kwestie:

- Opisywana metoda jest postępowaniem wykraczającym poza standardowe techniki wykorzystywane w raportach HTA. Autorzy modelu globalnego wskazują, że metoda ta pozwala na dokładniejsze oszacowanie liczby ataków w czasie. Nie odnaleziono jednak potwierdzenia dla tej tezy w literaturze. Dodatkowo przyjęte wartości dla niektórych parametrów, jak np. ilość iteracji modelu, po których uznaje się, że jest on dopasowany, nie zostały w żaden sposób uzasadnione przez autorów, co może mieć wpływ na wyniki otrzymane z wykorzystaniem tej metody.
- Alternatywą dla niej było skorzystanie z regresji Poissona, która jest metodą szeroko stosowaną i pomimo swoich ograniczeń, generuje oszacowania, które przyjęło się uznawać za wystar-

czająco dokładne na potrzeby raportów HTA. Wyniki otrzymane tą metodą wskazują również, że jest to metoda bardziej konserwatywna, co stanowi dodatkowy argument za przyjęciem jej w analizie podstawowej.

Niemniej, ze względu na jej znaczenie w modelu globalnym, gdzie uznano ją za domyślną metodę oszacowania ilości ataków HAE miesięcznie, zdecydowano się zaprezentować wyniki nią otrzymywane w ramach analizy wrażliwości (w wariantcie „27. Wykorzystanie prolongacji danych z poziomu pacjenta”). Ze względów technicznych w wariantcie analizy wrażliwości korzystającym z tej metody przyjęto bazową średnią ilość ataków HAE za równą ■■■ (średnia dla całej populacji badania *HELP-03*, bez wprowadzonej korekty zgodnej z zapisami programu lekowego opisanej w Rozdziale 4.8.2.1 (str. 30).

Oszacowanie miesięczne ilości ataków choroby otrzymano w następujących krokach:

- W pierwszych sześciu 28-dniowych cyklach modelu wykorzystywano bezpośrednio dane z poziomu pacjenta badania *HELP-03*, dotyczące ilości ataków w poprzednim cyklu (dla cyklu pierwszego wykorzystywano dane z okresu kwalifikacji do badania),
- Zebrane dane wykorzystano do wyznaczenia, przy pomocy regresji Poissona, ilości ataków w pierwszych siedmiu cyklach, cały czas na poziomie pacjenta. Dokonano tego, dopasowując regresję do danych każdego pacjenta z osobna.
- Indywidualne predykcje uśredniono ze względu na rodzaj leczenia, otrzymując średnią liczbę ataków w pierwszych siedmiu cyklach modelu w całej kohorcie. Otrzymane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Prognozowana ilość ataków w pierwszych siedmiu cyklach.

Cykl (28-dniowy)	Lanadelumab Q2W	Lanadelumab Q4W	Placebo
1	■■■	■■■	■■■
2	■■■	■■■	■■■
3	■■■	■■■	■■■
4	■■■	■■■	■■■
5	■■■	■■■	■■■
6	■■■	■■■	■■■
7	■■■	■■■	■■■

- Jedną ze zmiennych objaśniających wykorzystywanych w analizie regresji była ilość ataków w poprzedzającym cyklu Z tego względu, aby wyznaczyć np. ilość ataków w ósmym cyklu, należało najpierw wyznaczyć ilość ataków w cyklu siódmym,
- Liczbę ataków wyznaczono dopasowując krzywą regresji Poissona do średniej ilości ataków w całej kohorcie pacjentów, a następnie losując próbki z powstałego rozkładu, otrzymując symulację ilości ataków na poszczególnych pacjentów.
- Wykorzystując przedłużone na 7 cykl dane z poziomów pacjenta, powtórzono procedurę ich przedłużenia przy pomocy regresji Poissona na cykl 8. Przedłużone obserwacje z poziomu pacjenta ponownie uśredniono otrzymując średnią ilość ataków w 8 cyklu na poziomie kohortowym,
- Metodę tę powtórzono dla wszystkich (770) cykli modelu, otrzymując średnie ilości ataków w horyzoncie dożywotnym,
- Jako, że liczba ataków w poprzednim cyklu była każdorazowo losowana z wyznaczonego rozkładu Poissona, przeprowadzono wielokrotnie losowanie (100 iteracji) i dopiero uśrednione wartości z tych iteracji wykorzystywano do dalszego prognozowania.

9.3 Tablice trwania życia na rok 2017

W celu prognozy śmiertelności w modelu wykorzystano ostatnie publikowane tablice trwania życia w Polsce na rok 2017.

Tabela 48. Tablice trwania życia na rok 2017 (GUS).

Wiek	q_x (M)	q_x (K)	q_x (Ważony)	q_x (na cykl)	Wiek	q_x (M)	q_x (K)	q_x (Ważony)	q_x (na cykl)
40	0,0025	0,0008	0,0013	0,0001	71	0,0356	0,0172	0,0226	0,0018
41	0,0027	0,0009	0,0015	0,0001	72	0,0381	0,0187	0,0244	0,0019
42	0,0030	0,0011	0,0016	0,0001	73	0,0409	0,0204	0,0264	0,0021
43	0,0033	0,0012	0,0018	0,0001	74	0,0440	0,0223	0,0287	0,0022
44	0,0036	0,0013	0,0020	0,0002	75	0,0477	0,0246	0,0315	0,0024
45	0,0040	0,0015	0,0022	0,0002	76	0,0517	0,0274	0,0346	0,0027
46	0,0044	0,0016	0,0025	0,0002	77	0,0564	0,0307	0,0383	0,0030
47	0,0049	0,0018	0,0027	0,0002	78	0,0615	0,0345	0,0425	0,0033
48	0,0054	0,0020	0,0030	0,0002	79	0,0672	0,0390	0,0474	0,0037
49	0,0060	0,0022	0,0033	0,0003	80	0,0733	0,0442	0,0528	0,0042
50	0,0066	0,0025	0,0037	0,0003	81	0,0800	0,0501	0,0589	0,0046

Wiek	q _x (M)	q _x (K)	q _x (Ważony)	q _x (na cykl)	Wiek	q _x (M)	q _x (K)	q _x (Ważony)	q _x (na cykl)
51	0,0072	0,0027	0,0041	0,0003	82	0,0871	0,0566	0,0656	0,0052
52	0,0080	0,0030	0,0045	0,0003	83	0,0947	0,0638	0,0730	0,0058
53	0,0088	0,0033	0,0049	0,0004	84	0,1028	0,0717	0,0809	0,0064
54	0,0096	0,0037	0,0055	0,0004	85	0,1114	0,0803	0,0895	0,0072
55	0,0106	0,0041	0,0060	0,0005	86	0,1204	0,0896	0,0987	0,0079
56	0,0116	0,0045	0,0066	0,0005	87	0,1300	0,0995	0,1085	0,0088
57	0,0127	0,0050	0,0073	0,0006	88	0,1402	0,1102	0,1191	0,0097
58	0,0139	0,0055	0,0080	0,0006	89	0,1512	0,1216	0,1304	0,0107
59	0,0151	0,0061	0,0087	0,0007	90	0,1627	0,1339	0,1424	0,0117
60	0,0164	0,0067	0,0095	0,0007	91	0,1753	0,1471	0,1554	0,0129
61	0,0178	0,0073	0,0104	0,0008	92	0,1885	0,1612	0,1693	0,0141
62	0,0192	0,0080	0,0113	0,0009	93	0,2025	0,1762	0,1840	0,0155
63	0,0207	0,0088	0,0123	0,0009	94	0,2172	0,1921	0,1995	0,0169
64	0,0223	0,0096	0,0134	0,0010	95	0,2327	0,2089	0,2160	0,0185
65	0,0239	0,0105	0,0145	0,0011	96	0,2489	0,2267	0,2332	0,0202
66	0,0257	0,0114	0,0156	0,0012	97	0,2658	0,2453	0,2513	0,0219
67	0,0274	0,0124	0,0169	0,0013	98	0,2833	0,2647	0,2702	0,0239
68	0,0293	0,0135	0,0182	0,0014	99	0,3016	0,2850	0,2899	0,0259
69	0,0312	0,0146	0,0195	0,0015	100	0,3205	0,3061	0,3104	0,0281
70	0,0333	0,0159	0,0210	0,0016					

9.4 Ceny badań laboratoryjnych na podstawie cenników wybranych świadczeniodawców

Oszacowania kosztów jednostkowych badań laboratoryjnych dokonano przy pomocy odnalezionych online cenników usług wybranych świadczeniodawców. Dla każdego badania laboratoryjnego wyszukano pięciu świadczeniodawców, którzy w swojej ofercie podali koszt tego badania, a następnie uśredniono podane ceny, otrzymując w ten sposób wycenę jednostkową.

9.5 Proponowany program lekowy

Poniżej przedstawiono projekt proponowanego programu lekowego leczenia zapobiegawczego ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

Tabela 50. Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Takhzyro®
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Zakres świadczenia gwarantowanego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9.6 Wyniki całkowite deterministycznej analizy wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano całkowite wydatki oraz efekty zdrowotne osiągnięte przez porównywane interwencje w analizie wrażliwości. Wyniki inkrementalne przedstawiono w rozdziale 5.4.1 (str. 71).

9.6.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki wariantów minimalnych:

Tabela 51. Całkowite wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (warianty minimalne) – wariant z uwzględnieniem RSS.

Nr.	Scenariusz	Lanadelumab				Placebo			
		Całkowite koszty	Koszty lekowe	Inne koszty bezpośrednie	QALY	Całkowite koszty	Koszty lekowe	Inne koszty bezpośrednie	QALY
1	Wiek	████████	████████	1 307 453 zł	17,49	2 208 631 zł	0 zł	2 208 631 zł	16,18
2	Stała regresji - Lanadelumab Q2W	████████	████████	1 180 543 zł	16,16	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
3	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Lanadelumab Q2W	████████	████████	1 188 478 zł	16,15	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
4	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Lanadelumab Q2W	████████	████████	1 173 314 zł	16,17	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
5	Stała regresji - Lanadelumab Q4W	████████	████████	1 111 032 zł	16,27	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
6	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Lanadelumab Q4W	████████	████████	1 173 326 zł	16,18	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
7	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Lanadelumab Q4W	████████	████████	1 092 255 zł	16,29	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
8	Stała regresji – Placebo	████████	████████	1 046 272 zł	16,39	1 724 629 zł	0 zł	1 724 629 zł	15,38
9	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Placebo	████████	████████	1 120 367 zł	16,27	1 826 152 zł	0 zł	1 826 152 zł	15,23
10	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Placebo	████████	████████	950 889 zł	16,54	1 508 091 zł	0 zł	1 508 091 zł	15,70

11	Bazowa liczba ataków (miesięcznie)	██████	██████	1 196 120 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
12	Odsetek ataków leczonych farmakologicznie	██████	██████	972 545 zł	16,14	1 680 613 zł	0 zł	1 680 613 zł	14,88
13	Koszt hospitalizacji	██████	██████	1 192 394 zł	16,14	2 070 020 zł	0 zł	2 070 020 zł	14,88
14	Odsetki hospitalizacji (na atak)	██████	██████	1 193 339 zł	16,14	2 071 694 zł	0 zł	2 071 694 zł	14,88
15	Odsetki wizyt ambulatoryjnych (na atak)	██████	██████	1 193 701 zł	16,14	2 072 334 zł	0 zł	2 072 334 zł	14,88
16	Czas trwania ataku - lanadelumab	██████	██████	1 196 120 zł	16,17	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
17	Czas trwania ataku - placebo	██████	██████	1 196 120 zł	16,19	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	15,00
18	Wysokość ryczałtu diagnostycznego	██████	██████	1 194 511 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
19	Użyteczność bazowa "Bez ataków choroby"	██████	██████	1 196 120 zł	14,49	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	13,32
20	Użyteczność "W trakcie ataku choroby"	██████	██████	1 196 120 zł	15,96	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,54
21	Obniżenie użyteczności związane z ilością ataków	██████	██████	1 196 120 zł	16,04	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,59
22	Uwzględnienie obniżenia użyteczności z wiekiem	██████	██████	1 196 120 zł	15,65	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,40
23	Roczne stopy dyskontowe	██████	██████	1 196 120 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
24	Źródło danych dotyczących użyteczności	██████	██████	1 196 120 zł	16,67	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	15,77
25	Uwzględnienie zmiany dawkowania	██████	██████	1 043 493 zł	16,38	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
26	Rozkład dyskontynuacji leczenia	██████	██████	1 590 661 zł	15,53	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
27	Wykorzystanie prolongacji danych z poziomu pacjenta	██████	██████	1 196 120 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
28	Źródło oszacowania bazowej ilości ataków	██████	██████	1 196 120 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88

Wyniki wariantów maksymalnych:

Tabela 52. Całkowite wyniki analizy wrażliwości (warianty maksymalne) – wariant z uwzględnieniem RSS.

Nr.	Scenariusz	Lanadelumab				Placebo			
		Całkowite koszty	Koszty lekowe	Inne koszty bezpośrednie	QALY	Całkowite koszty	Koszty lekowe	Inne koszty bezpośrednie	QALY
1	Wiek	████████	████████	1 052 640 zł	14,45	1 898 343 zł	0 zł	1 898 343 zł	13,25
2	Stała regresji - Lanadelumab Q2W	████████	████████	1 225 810 zł	16,10	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
3	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Lanadelumab Q2W	████████	████████	1 211 472 zł	16,13	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
4	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Lanadelumab Q2W	████████	████████	1 272 650 zł	16,04	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
5	Stała regresji - Lanadelumab Q4W	████████	████████	1 335 312 zł	15,95	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
6	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Lanadelumab Q4W	████████	████████	1 223 276 zł	16,10	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
7	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Lanadelumab Q4W	████████	████████	1 393 857 zł	15,86	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
8	Stała regresji – Placebo	████████	████████	1 380 440 zł	15,85	2 532 977 zł	0 zł	2 532 977 zł	14,26
9	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Placebo	████████	████████	1 299 155 zł	15,97	2 500 142 zł	0 zł	2 500 142 zł	14,30
10	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Placebo	████████	████████	1 549 889 zł	15,59	2 980 846 zł	0 zł	2 980 846 zł	13,68
11	Bazowa liczba ataków (miesięcznie)	████████	████████	1 196 120 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
12	Odsetek ataków leczonych farmakologicznie	████████	████████	1 419 756 zł	16,14	2 472 734 zł	0 zł	2 472 734 zł	14,88
13	Koszt hospitalizacji	████████	████████	1 203 282 zł	16,14	2 089 306 zł	0 zł	2 089 306 zł	14,88
14	Odsetki hospitalizacji (na atak)	████████	████████	1 199 174 zł	16,14	2 082 030 zł	0 zł	2 082 030 zł	14,88
15	Odsetki wizyt ambulatoryjnych (na atak)	████████	████████	1 198 750 zł	16,14	2 081 278 zł	0 zł	2 081 278 zł	14,88

Takhyzo®
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków
dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Nr.	Scenariusz	Lanadelumab				Placebo			
		Całkowite koszty	Koszty lekowe	Inne koszty bezpośrednie	QALY	Całkowite koszty	Koszty lekowe	Inne koszty bezpośrednie	QALY
16	Czas trwania ataku - lanadelumab	████████	████████	1 196 120 zł	16,12	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
17	Czas trwania ataku - placebo	████████	████████	1 196 120 zł	16,09	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,76
18	Wysokość ryczałtu diagnostycznego	████████	████████	1 197 729 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
19	Użyteczność bazowa "Bez ataków choroby"	████████	████████	1 196 120 zł	17,53	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	16,18
20	Użyteczność "W trakcie ataku choroby"	████████	████████	1 196 120 zł	16,33	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	15,22
21	Obniżenie użyteczności związane z ilością ataków	████████	████████	1 196 120 zł	16,24	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	15,14
22	Uwzględnienie obniżenia użyteczności z wiekiem	████████	████████	1 196 120 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
23	Roczne stopy dyskontowe	████████	████████	1 196 120 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
24	Źródło danych dotyczących użyteczności	████████	████████	1 196 120 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
25	Uwzględnienie zmiany dawkowania	████████	████████	1 196 120 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
26	Rozkład dyskontynuacji leczenia	████████	████████	1 013 138 zł	16,48	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
27	Wykorzystanie prolongacji danych z poziomu pacjenta	████████	████████	1 076 068 zł	16,32	1 731 575 zł	0 zł	1 731 575 zł	15,41
28	Źródło oszacowania bazowej ilości ataków	████████	████████	884 956 zł	16,70	1 553 377 zł	0 zł	1 553 377 zł	15,69

9.6.1 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki wariantów minimalnych:

Tabela 53. Całkowite wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (warianty minimalne) – wariant bez uwzględnienia RSS.

Nr.	Scenariusz	Lanadelumab				Placebo			
		Całkowite koszty	Koszty lekowe	Inne koszty bezpośrednie	QALY	Całkowite koszty	Koszty lekowe	Inne koszty bezpośrednie	QALY
1	Wiek	████████	████████	1 307 453 zł	17,49	2 208 631 zł	0 zł	2 208 631 zł	16,18
2	Stała regresji - Lanadelumab Q2W	████████	████████	1 180 543 zł	16,16	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
3	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Lanadelumab Q2W	████████	████████	1 188 478 zł	16,15	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
4	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Lanadelumab Q2W	████████	████████	1 173 314 zł	16,17	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
5	Stała regresji - Lanadelumab Q4W	████████	████████	1 111 032 zł	16,27	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
6	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Lanadelumab Q4W	████████	████████	1 173 326 zł	16,18	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
7	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Lanadelumab Q4W	████████	████████	1 092 255 zł	16,29	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
8	Stała regresji – Placebo	████████	████████	1 046 272 zł	16,39	1 724 629 zł	0 zł	1 724 629 zł	15,38
9	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Placebo	████████	████████	1 120 367 zł	16,27	1 826 152 zł	0 zł	1 826 152 zł	15,23
10	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Placebo	████████	████████	950 889 zł	16,54	1 508 091 zł	0 zł	1 508 091 zł	15,70
11	Bazowa liczba ataków (miesięcznie)	████████	████████	1 196 120 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
12	Odsetek ataków leczonych farmakologicznie	████████	████████	972 545 zł	16,14	1 680 613 zł	0 zł	1 680 613 zł	14,88
13	Koszt hospitalizacji	████████	████████	1 192 394 zł	16,14	2 070 020 zł	0 zł	2 070 020 zł	14,88
14	Odsetki hospitalizacji (na atak)	████████	████████	1 193 339 zł	16,14	2 071 694 zł	0 zł	2 071 694 zł	14,88

15	Odsetki wizyt ambulatoryjnych (na atak)	████████	████████	1 193 701 zł	16,14	2 072 334 zł	0 zł	2 072 334 zł	14,88
16	Czas trwania ataku - lanadelumab	████████	████████	1 196 120 zł	16,17	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
17	Czas trwania ataku - placebo	████████	████████	1 196 120 zł	16,19	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	15,00
18	Wysokość ryczałtu diagnostycznego	████████	████████	1 194 511 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
19	Użyteczność bazowa "Bez ataków choroby"	████████	████████	1 196 120 zł	14,49	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	13,32
20	Użyteczność "W trakcie ataku choroby"	████████	████████	1 196 120 zł	15,96	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,54
21	Obniżenie użyteczności związane z ilością ataków	████████	████████	1 196 120 zł	16,04	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,59
22	Uwzględnienie obniżenia użyteczności z wiekiem	████████	████████	1 196 120 zł	15,65	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,40
23	Roczne stopy dyskontowe	████████	████████	1 196 120 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
24	Źródło danych dotyczących użyteczności	████████	████████	1 196 120 zł	16,67	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	15,77
25	Uwzględnienie zmiany dawkowania	████████	████████	1 043 493 zł	16,38	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
26	Rozkład dyskontynuacji leczenia	████████	████████	1 590 661 zł	15,53	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
27	Wykorzystanie prolongacji danych z poziomu pacjenta	████████	████████	1 196 120 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
28	Źródło oszacowania bazowej ilości ataków	████████	████████	1 196 120 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88

Wyniki wariantów maksymalnych:

Tabela 54. Całkowite wyniki analizy wrażliwości (warianty maksymalne) – wariant bez uwzględnienia RSS.

Nr.	Scenariusz	Lanadelumab				Placebo			
		Całkowite koszty	Koszty lekowe	Inne koszty bezpośrednie	QALY	Całkowite koszty	Koszty lekowe	Inne koszty bezpośrednie	QALY
1	Wiek	████████	████████	1 052 640 zł	14,45	1 898 343 zł	0 zł	1 898 343 zł	13,25
2	Stała regresji - Lanadelumab Q2W	████████	████████	1 225 810 zł	16,10	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
3	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Lanadelumab Q2W	████████	████████	1 211 472 zł	16,13	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
4	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Lanadelumab Q2W	████████	████████	1 272 650 zł	16,04	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
5	Stała regresji - Lanadelumab Q4W	████████	████████	1 335 312 zł	15,95	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
6	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Lanadelumab Q4W	████████	████████	1 223 276 zł	16,10	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
7	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Lanadelumab Q4W	████████	████████	1 393 857 zł	15,86	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
8	Stała regresji – Placebo	████████	████████	1 380 440 zł	15,85	2 532 977 zł	0 zł	2 532 977 zł	14,26
9	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Placebo	████████	████████	1 299 155 zł	15,97	2 500 142 zł	0 zł	2 500 142 zł	14,30
10	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Placebo	████████	████████	1 549 889 zł	15,59	2 980 846 zł	0 zł	2 980 846 zł	13,68
11	Bazowa liczba ataków (miesięcznie)	████████	████████	1 196 120 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
12	Odsetek ataków leczonych farmakologicznie	████████	████████	1 419 756 zł	16,14	2 472 734 zł	0 zł	2 472 734 zł	14,88
13	Koszt hospitalizacji	████████	████████	1 203 282 zł	16,14	2 089 306 zł	0 zł	2 089 306 zł	14,88
14	Odsetki hospitalizacji (na atak)	████████	████████	1 199 174 zł	16,14	2 082 030 zł	0 zł	2 082 030 zł	14,88
15	Odsetki wizyt ambulatoryjnych (na atak)	████████	████████	1 198 750 zł	16,14	2 081 278 zł	0 zł	2 081 278 zł	14,88

Takhyzo®
(lanadelumab)

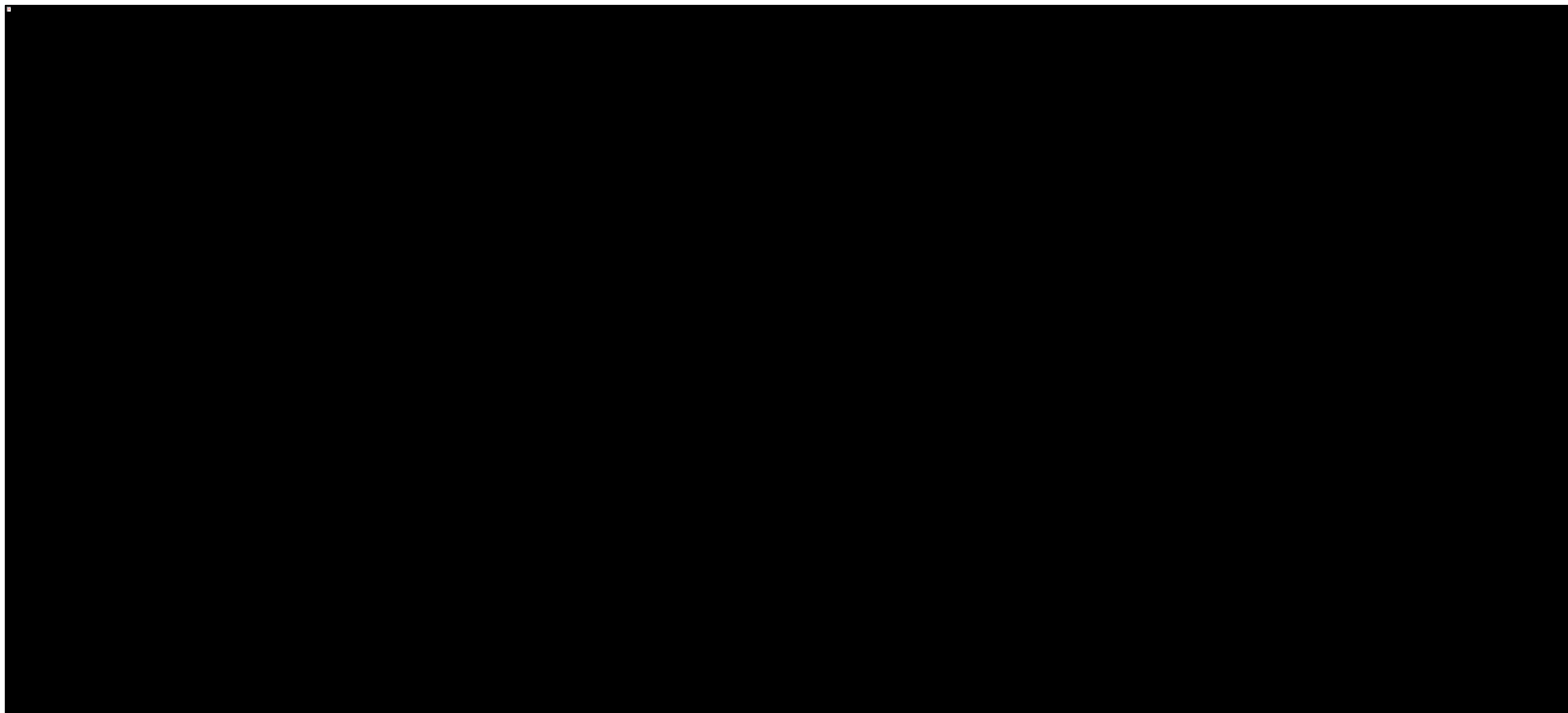
w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków
dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Nr.	Scenariusz	Lanadelumab				Placebo			
		Całkowite koszty	Koszty lekowe	Inne koszty bezpośrednie	QALY	Całkowite koszty	Koszty lekowe	Inne koszty bezpośrednie	QALY
16	Czas trwania ataku - lanadelumab	████████	████████	1 196 120 zł	16,12	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
17	Czas trwania ataku - placebo	████████	████████	1 196 120 zł	16,09	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,76
18	Wysokość ryczałtu diagnostycznego	████████	████████	1 197 729 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
19	Użyteczność bazowa "Bez ataków choroby"	████████	████████	1 196 120 zł	17,53	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	16,18
20	Użyteczność "W trakcie ataku choroby"	████████	████████	1 196 120 zł	16,33	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	15,22
21	Obniżenie użyteczności związane z ilością ataków	████████	████████	1 196 120 zł	16,24	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	15,14
22	Uwzględnienie obniżenia użyteczności z wiekiem	████████	████████	1 196 120 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
23	Roczne stopy dyskontowe	████████	████████	1 196 120 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
24	Źródło danych dotyczących użyteczności	████████	████████	1 196 120 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
25	Uwzględnienie zmiany dawkowania	████████	████████	1 196 120 zł	16,14	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
26	Rozkład dyskontynuacji leczenia	████████	████████	1 013 138 zł	16,48	2 076 620 zł	0 zł	2 076 620 zł	14,88
27	Wykorzystanie prolongacji danych z poziomu pacjenta	████████	████████	1 076 068 zł	16,32	1 731 575 zł	0 zł	1 731 575 zł	15,41
28	Źródło oszacowania bazowej ilości ataków	████████	████████	884 956 zł	16,70	1 553 377 zł	0 zł	1 553 377 zł	15,69

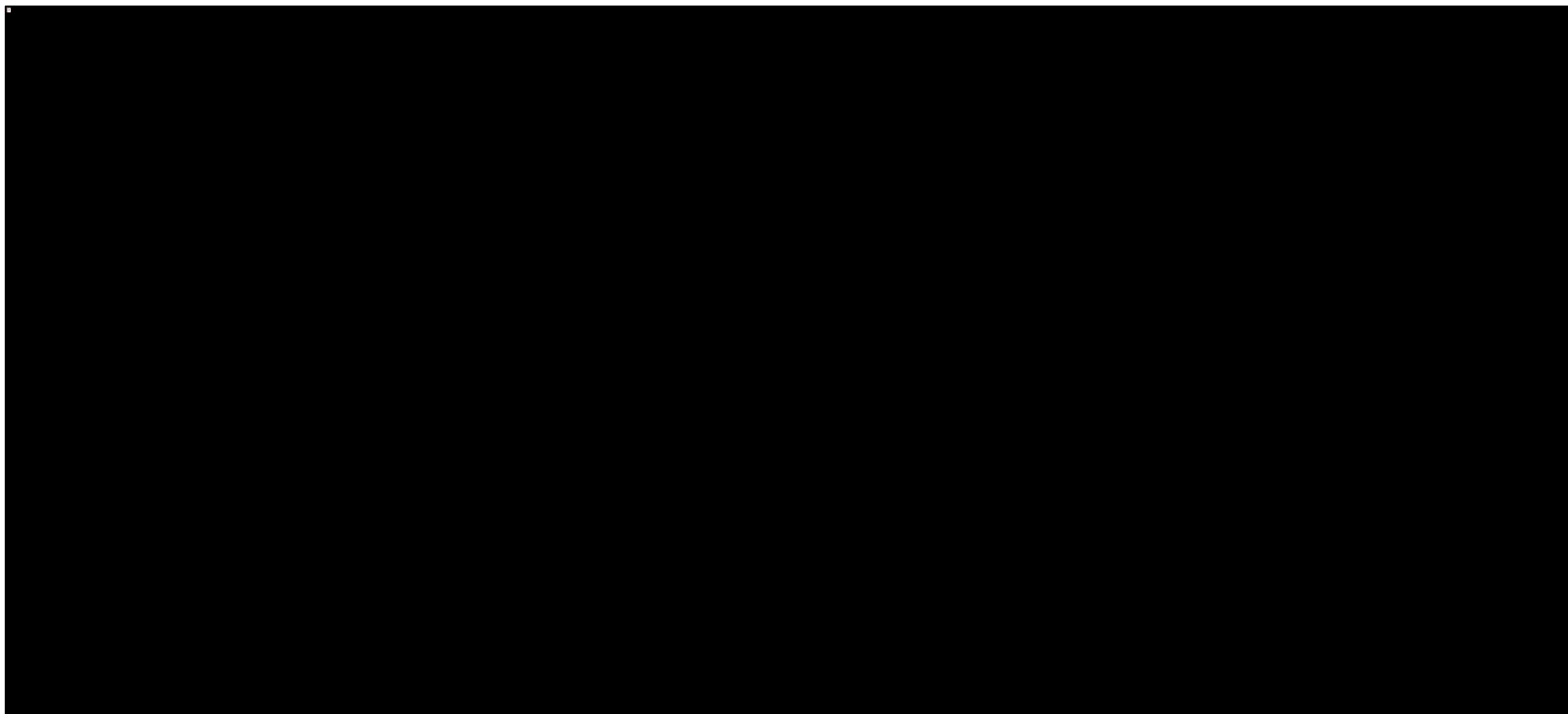
9.7 Wykresy rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności

Poniżej przedstawiono wykresy rozrzutu (ang. *scatter-plot*) będące wynikiem obu wariantów probabilistycznej analizy wrażliwości.

Wykres 10. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant z uwzględnieniem RSS).



Wykres 11. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-żyteczności (wariant bez uwzględnienia RSS).



Takhzyro®
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków
dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Spis Tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Takhzyro® (lanadelumab).	15
Tabela 2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Takhzyro® w długoterminowym leczeniu zapobiegającym napadom HAE – Embase.	17
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Takhzyro® w długoterminowym leczeniu zapobiegającym napadom HAE – Pubmed.	18
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku dla leku Takhzyro® w długoterminowym leczeniu zapobiegającym napadom HAE – Cochrane Library.....	18
Tabela 5. Opis analizy ekonomicznej <i>Agboola 2019</i>	20
Tabela 6. Wybrane charakterystyki pacjentów włączonych do badania <i>HELP-03 (Banerji 2018)</i>	28
Tabela 7. Parametry modelu analizy regresji Poissona przyjęte w analizie podstawowej.	29
Tabela 8. Pacjenci przerywający leczenie (dane zagregowane z badania <i>HELP-03</i>).	31
Tabela 9. Charakterystyki dopasowanych krzywych parametrycznych.	32
Tabela 10. Średnia oraz mediana czasu pozostawiania w trakcie leczenia zapobiegawczego w rozważanym horyzoncie czasowym.	33
Tabela 11. Podział ataków ze względu na lokalizację w badaniu <i>HELP-03 (suplement do Banerji 2018)</i>	35
Tabela 12. Średni czas trwania ataku HAE na podstawie badania <i>HELP-03</i>	36
Tabela 13. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem HAE.	37
Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed: użyteczności związane z przebiegiem HAE.	38
Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase: użyteczności związane z przebiegiem HAE.	38
Tabela 16. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.	40
Tabela 17. Wartości użyteczności używane w wariancie podstawowym analizy (<i>Nordenfelt 2014</i>).	43
Tabela 18. Wartości użyteczności w stanach stabilnych modelu ze względu na stan oraz rodzaj leczenia zapobiegawczego.	44
Tabela 19. Wykorzystane w modelu użyteczności stanu zdrowia „Okres bez ataków” (<i>Lluncor 2018, Banerji 2018</i>).	45
Tabela 20. Urzędowe ceny produktu Takhzyro® w przypadku umieszczenia go w wykazie leków refundowanych.	46
Tabela 21. Schematy dawkowania lanadelumabu wykorzystane w analizie.	47
Tabela 22. Koszty leczenia zapobiegawczego lanadelumabem w przeliczeniu na cykl modelu.	47
Tabela 23. Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu.	48
Tabela 24. Ceny jednostkowe badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu.	49

Tabela 25. Oszacowanie rocznego ryczaftu diagnostycznego w proponowanym programie lekowym.....	50
Tabela 26. Koszty diagnostyki i monitorowania uwzględnione w modelu ekonomicznym.....	51
Tabela 27. Ceny jednostkowe leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE (MZ 18/02/2020).....	51
Tabela 28. Schematy dawkowania leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE.	52
Tabela 29. Udziały rynkowe leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE.	52
Tabela 30. Koszt leczenia ostrego ataku HAE.....	53
Tabela 31. Średnie koszty hospitalizacji w grupach JGP związanych z ICD-10: T78.3.....	54
Tabela 32. Koszt świadczeń opieki zdrowotnej w przeliczeniu na pojedynczy atak HAE.	55
Tabela 33. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu.	57
Tabela 34. Zestawienie parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.	58
Tabela 35. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.	61
Tabela 36. Zestawienie parametrów oraz ich rozkładów	65
Tabela 37. Zestawienie kosztów w podziale na główne kategorie.	68
Tabela 38. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.	68
Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej.....	69
Tabela 40. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym.	70
Tabela 41. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem RSS.	72
Tabela 42. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia RSS.....	76
Tabela 43. Podsumowanie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant z RSS.....	80
Tabela 44. Charakterystyki rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych (z RSS).	80
Tabela 45. Podsumowanie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant bez RSS.	82
Tabela 46. Charakterystyki rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych (bez RSS).	82
Tabela 47. Prognozowana ilość ataków w pierwszych siedmiu cyklach.....	90
Tabela 48. Tablice trwania życia na rok 2017 (GUS).....	91
Tabela 49. Oszacowanie kosztów jednostkowych badań laboratoryjnych.	93
Tabela 50. Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10: D84.1).....	94
Tabela 51. Całkowite wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (warianty minimalne) – wariant z uwzględnieniem RSS.....	96
Tabela 52. Całkowite wyniki analizy wrażliwości (warianty maksymalne) – wariant z uwzględnieniem RSS.....	98
Tabela 53. Całkowite wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (warianty minimalne) – wariant bez uwzględnienia RSS.	100
Tabela 54. Całkowite wyniki analizy wrażliwości (warianty maksymalne) – wariant bez uwzględnienia RSS.	102

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Takhzyro®.	19
Wykres 2. Struktura modelu ekonomicznego.	26
Wykres 3. Przewidywana liczba ataków HAE miesięcznie na podstawie modelu regresji Poissona.	30
Wykres 4. Dopasowane krzywe parametryczne czasu pozostawiania w trakcie leczenia zapobiegawczego.	33
Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem HAE.	39
Wykres 6. Wpływ testowanych scenariuszy na wyniki analizy (wykres tornado dziesięciu scenariuszy).	75
Wykres 7. Wpływ testowanych scenariuszy na wyniki analizy (wykres tornado dziesięciu scenariuszy).	79
Wykres 8. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności – wariant z RSS.	81
Wykres 9. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności – wariant bez RSS.	83
Wykres 10. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant z uwzględnieniem RSS).	104
Wykres 11. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant bez uwzględnienia RSS).	105

Piśmiennictwo

- Agboola 2019** Agboola F, Lubinga S, Carlson J, Lin GA, Dreitlein WB, Pearson SD. The Effectiveness and Value of Lanadelumab and C1 Esterase Inhibitors for Prophylaxis of Hereditary Angioedema Attacks. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019 Feb;25(2):143-148.
- AKL Takhzyro® 2020** [redacted] et al. Takhzyro® (lanadelumab) w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Analiza kliniczna. Kraków, 2020.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD Takhzyro® 2020** [redacted] et al. Takhzyro® (lanadelumab) w leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2020.
- Aygoren-Pursun 2014** Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, Boysen HB, Caballero T. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Jul 4;9:99.
- Aygoren-Pursun 2016** Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Boysen HB, Caballero T. Estimation of EuroQol 5-Dimensions health status utility values in hereditary angioedema. *Patient Prefer Adherence*. 2016 Sep 6;10:1699-707.
- Banerji 2018** Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, Busse PJ, Anderson J, Magerl M, Martinez-Saguer I, Davis-Lorton M, Zanichelli A, Li HH, Craig T, Jacobs J, Johnston DT, Shapiro R, Yang WH, Lumry WR, Manning ME, Schwartz LB, Shennak M, Soteres D, Zaragoza-Urdaz RH, Gierer S, Smith AM, Tachdjian R, Wedner HJ, Hebert J, Rehman SM, Staubach P, Schranz J, Baptista J, Nothaft W, Maurer M; HELP Investigators. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov 27;320(20):2108-2121.
- Bjorkander 2013** Björkander J, Nordenfelt P, Lindfors A, Löfdahl K, Mallbris L, Werner S, Dawson S, Wahlgren C-F. Burden of hereditary angioedema for patients in Sweden; results from a retrospective patient registry survey implemented by a population based census SWEHA of patients with HAE type 1 and 2. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 68():612
- Caballero 2014** Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, Boysen HB. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy Asthma Proc*. 2014 Jan-Feb;35(1):47-53.
- CADTH 2020** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacoeconomic Review Report. Lanadelumab (Takhzyro) for the routine prevention of attacks of hereditary angioedema in adolescents and adults. Dostęp online: <https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0618-takhzyro-pharmacoeconomic-review-report.pdf>, data dostępu: 28.02.2020.
- ChPL Berinert®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert® (inhibitor C1-estrazy). Dostęp online: http://leki.urpl.gov.pl/files/36_Berinert_proszek_rozp_do_rr_do_wstrzyk_500jm_1500jm.pdf, data dostępu: 01.04.2019.
- ChPL Firazyr®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Firazyr® (ikatybant). Dostęp online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160526135040/anx_135040_pl.pdf, data dostępu: 01.04.2019.
- ChPL Ruconest®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ruconest® (konestat alfa). Dostęp online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010102889069/anx_89069_pl.pdf, data dostępu 01.04.2019.

- Cottrell 2011** Cottrell S, Tilden D, Jayaram N, Sinani R, Barnes D. Hereditary Angioedema Health State Utility Valuation Study from the Perspective of A Representative Sample of the Australian General Public. Value in Health Volume 14, Issue 7: A324
- DGL 2020/016** Zarządzenie nr 16/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- DSOZ 2019/088** Zarządzenie nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- FDA 2017** Center for drug evaluation and research. Multi-disciplinary Review and Evaluation. Takhzyro® (lanadelumab). Wrzesień 2017. Dostęp online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761090Orig1s000MultidisciplineR.pdf, data dostępu: 01.04.2019.
- Fouche 2014** Fouche AS, Saunders EF, Craig T. Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 Apr;112(4):371-5.
- GUS (dane o śmiertelności)** Trwanie życia w 2017 r. Główny Urząd Statystyczny, 2018. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/>
- HAS 2019** Haute Autorite de Sante. Avis d'efficience. Takhzyro® (lanadelumab). Dostęp online: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/takhzyro_15102019_avis_efficience_2020-01-15_10-52-6_990.pdf, data dostępu: 28.02.2020.
- Kawalec 2013** 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 Jun;30(3):152-8.
- Latimer 2011** NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data. Sheffield: Report by the Decision Support Unit. <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>
- Lluncor 2018** Lluncor M, Lamacchia D, Hernanz A, Pedrosa M, Alvez A, Cabañas R, Prior N, Caballero T. Determinants of health related quality of life (HRQoL) in adult patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (C1-INH-HAE). Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 141, Issue 2, AB266
- Longhurst 2012** Longhurst H, Bygum A. The Humanistic, Societal, and Pharmaco-economic Burden of Angioedema. Clin Rev Allergy Immunol. 2016 Oct;51(2):230-9.
- Lubinga 2019** Lubinga SJ, Agboola FO, Lin G, Seidner M, Rind D, Carlson J. PRO24 Cost-effectiveness of lanadelumab and C1-inhibitors for prophylaxis against acute attacks of hereditary angioedema. Value in Health (2019) 22:S339.
- Lumry 2010** Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. Allergy Asthma Proc. 2010 Sep-Oct;31(5):407-14.
- Lumry 2018** Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, Bernstein JA, Anderson J, Riedl MA, Manning ME, Keith PK, Levy DS, Caballero T, Banerji A, Gower RG, Farkas H, Lawo JP, Pragst I, Machnig T, Watson DJ. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Sep - Oct;6(5):1733-1741.e3.

- Magliano 2016** Magliano CA, Tura BR, Santos M, Senna K, Costa MG. Cost effectiveness of icatibant for hereditary angioedema in brazil: challenges in the economic evaluation of orphan drugs. *Vaule in Health*, May 2016; Volume 19, Issue 3, A248.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 18/02/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema [ID1268]. Appraisal Consultation Document. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta606/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6955530878> , data dostępu: 28.02.2020.
- Nordenfelt 2014** 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 Mar-Apr;35(2):185-90.
- Nordenfelt 2017** 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 Nov 30;38(6):447-455.
- Nordenfelt 2017a** Nordenfelt P, Nilsson M, Lindfors A, Wahlgren C-F, Bjorkander J. Study of health-related quality of life and disease activity in adults with HAE in Sweden. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2017, 13: Supplement 2.
- Nowicka 2007** Nowicka E, Najberg E, Gregorek H. Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego – opis 39 pacjentów. *Alergia Astma Immunologia* 2007, 12(4): 200-209.
- SMC 2019** Scottish Medicines Consortium. Lanadelumab 300 mg for injection (Takhzyro®). Dostęp online: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4947/lanadelumab-takhzyro-final-november-2019-for-website.pdf> , data dostępu: 28.02.2020.
- Statystyki JGP** NFZ. Statystyka JGP. Dostęp online: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> , data dostępu: 27.02.2020.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.