

# Analiza wpływu na budżet płatnika

## Takhzyro<sup>®</sup> (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](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[Redacted]  
[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.

Takhyzo®  
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków  
dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

## Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie .....	6
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA .....	10
1 Cel analizy.....	11
2 Metodyka .....	11
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Takhzyro® oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	13
4 Perspektywa analizy .....	14
5 Horyzont czasowy .....	15
6 Porównywane scenariusze .....	15
7 Populacja docelowa.....	18
7.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej.....	18
7.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana.....	24
7.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	25
7.4 Analiza wrażliwości: oszacowanie populacji docelowej.....	25
8 Analiza kosztów .....	27
8.1 Koszt lekowy leczenia zapobiegawczego z wykorzystaniem lanadelumabu .....	28
8.2 Koszt administracji leczenia zapobiegawczego .....	29
8.3 Koszty diagnostyki i monitorowania .....	30
8.4 Koszty leczenia ostrych ataków choroby .....	31
9 Zestawienie parametrów modelu .....	33
9.1 Analiza podstawowa .....	33
9.2 Analiza wrażliwości .....	34
10 Wyniki analizy wpływu na budżet .....	35
10.1 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń .....	35
10.2 Wariant podstawowy .....	36
10.2.1 Z uwzględnieniem RSS .....	36

10.2.2	Bez uwzględnienia RSS.....	39
10.3	Wariant minimalny.....	41
10.3.1	Z uwzględnieniem RSS.....	41
10.3.2	Bez uwzględnienia RSS.....	44
10.4	Wariant maksymalny.....	45
10.4.1	Z uwzględnieniem RSS.....	45
10.4.2	Bez uwzględnienia RSS.....	48
10.5	Analiza wrażliwości.....	49
10.5.1	Z uwzględnieniem RSS.....	49
10.5.2	Bez uwzględnienia RSS.....	54
11	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	55
12	Aspekty etyczne i społeczne.....	56
13	Dyskusja i ograniczenia.....	57
14	Wnioski końcowe.....	58
15	Załączniki.....	60
15.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	60
15.2	Założenia wariantów minimalnego oraz maksymalnego analizy.....	60
15.3	Proponowany program lekowy.....	62
15.4	Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej.....	64
15.5	Cykliczne koszty w przeliczeniu na jednego pacjenta.....	76
15.5.1	Koszty u pacjentów w trakcie leczenia zapobiegawczego lanadelumabem.....	76
15.5.2	Koszty u pacjentów niestosujących leczenia zapobiegawczego.....	77
	Spis Tabel.....	80
	Spis Wykresów.....	81
	Piśmiennictwo.....	82

## Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
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> )
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</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> )
PL	Program lekowy
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
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> )
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <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 wpływu na budżet była ocena wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń publicznych w przypadkach podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii produktem leczniczym Takhzyro® (lanadelumab) w ramach programu lekowego leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

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 Shire Polska Sp. z o.o.

### Metodyka

Wpływ refundacji produktu leczniczego Takhzyro® na wydatki płatnika publicznego wyznaczono na podstawie przeprowadzonego oszacowania liczebności populacji docelowej oraz oszacowania kosztów ponoszonych przez płatnika w horyzoncie pierwszych trzech lat leczenia pacjenta.

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

- W **scenariuszu istniejącym**, w którym zakłada się, że w latach przyjętego horyzontu czasowego, refundowane leki utrzymają aktualny status refundacyjny, natomiast

produkt leczniczy Takhzyro® nie będzie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Scenariusz istniejący zakłada wzrost liczebności populacji docelowej, który został wyznaczony w oparciu o polskie dane z rejestru osób chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy,

- W **scenariuszu nowym**, w którym zakłada się wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Takhzyro® we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, a jako datę wprowadzenia refundacji przyjęto lipiec 2020 r. Refundowany produkt leczniczy Takhzyro® będzie stopniowo przejmował udziały rynkowe, aż do zakładanych udziałów docelowych. W związku z brakiem obecnie refundowanych opcji leczenia zapobiegawczego w tym wskazaniu, będzie on zastępował brak leczenia.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii oraz różne oszacowania rozpowszechnienia stanu chorobowego.

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

Horyzont czasowy objął pierwsze trzy lata kalendarzowe od prognozowanej daty wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Takhzyro®, tj. przedział czasowy od 07.2020 do 06.2023 r., odpowiadający okresowi, w którym przewidywana jest stabilizacja sytuacji rynkowej po pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Takhzyro®.

Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia produktem leczniczym Takhzyro® została wyznaczona w oparciu o historyczne dane z Polskiego Rejestru Pacjentów z Wrodzonym Obrzękiem Naczynioruchowym prowadzonym w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ oraz odnalezione publikacje naukowe dotyczące struktury zachowań.

Obecnie produkt leczniczy Takhzyro® nie jest finansowany ze środków publicznych. Wnioskowane jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zakładające utworzenie nowego programu lekowego leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z wykorzystaniem produktu Takhzyro®, a także [REDACTED]

[REDACTED] Przyjęta w analizie cena zbytu netto opakowania Takhzyro®, 1 fiolel. à 300 mg wynosi [REDACTED]. Wnioskodawca zaproponował dodatkowo instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), polegający na [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono koszty lekowe leczenia zapobiegawczego lanadelumabem, koszty świadczeń związane z administracją i monitorowaniem leczenia, koszty diagnostyki, a także

koszty leczenia ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego w podziale na koszty refundowanych leków ratunkowych oraz koszty świadczeń opieki zdrowotnej. Cenę zbytu netto lanadelumabu otrzymano od Wnioskodawcy. Ceny leków ratunkowych (produkty Berinert®, Firazyr®, Ruconest®) zaczerpnięto z aktualnego na dzień opracowania analizy Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 18/02/2020). Koszty nielekowe oszacowano na podstawie załączników do zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie opieki szpitalnej i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz w oparciu dostępne dane dotyczące świadczeń refundowanych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP).

Na analizę wpływu na budżet składają się analiza podstawowa oraz analiza wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnych wartościach oraz założeniach dla kluczowych parametrów modelu.

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

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012). Wszystkie obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2016 z wykorzystaniem języka programowania VBA.

## Wyniki

### Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z najnowszymi polskimi danymi epidemiologicznymi w Polsce w 2016 roku w krajowym rejestrze chorych na HAE zarejestrowanych było łącznie 341 chorych na HAE typu I lub II. Z wykorzystaniem regresji liniowej względem danych historycznych wyznaczono trend, na podstawie którego oszacowano liczebność w latach horyzontu czasowego analizy. Wyniosła ona odpowiednio 436, 460 oraz 484 pacjentów w latach 2020, 2021 oraz 2022. Po uwzględnieniu kryteriów kwalifikacji do programu lekowego (wiek, [REDAKTOWANE]) ustalono, że populacja docelowa dla leku Takhzyro® będzie wynosić [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] pacjentów, odpowiednio w kolejnych trzech latach horyzontu czasowego.

### Wpływ na budżet płatnika – wariant z RSS

Łączne wydatki w scenariuszu aktualnym w trzyletnim horyzoncie analizy oszacowano na 4,5 mln zł w pierwszym, 4,4 mln zł w drugim oraz 4,6 mln zł w trzecim roku. W scenariuszu nowym wzrastają one do odpowiednio [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE]. Wydatki inkrementalne, stanowiące różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i aktualnym wynoszą kolejno [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE].

W scenariuszu nowym koszty lekowe refundacji Takhzyro® wynoszą [REDAKTOWANE] (1. rok), [REDAKTOWANE] (2. rok) i [REDAKTOWANE] (3. rok).

W wariantcie minimalnym analizy wydatki inkrementalne wyniosły [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE]

i [REDAKTOWANE]. W wariantcie maksymalnym wzrastają one do [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE].

### Wpływ na budżet płatnika – wariant bez RSS

W scenariuszu nowym bez uwzględnienia zaproponowanego RSS wydatki płatnika wynoszą odpowiednio [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE]. Wydatki inkrementalne, stanowiące różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i aktualnym wynoszą kolejno [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE].

W scenariuszu nowym koszty lekowe refundacji Takhzyro® wynoszą [REDAKTOWANE] (1. rok), [REDAKTOWANE] (2. rok) i [REDAKTOWANE] (3. rok).

W wariantcie minimalnym analizy wydatki inkrementalne wyniosły [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE]. W wariantcie maksymalnym wzrastają one do [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE].

### Analiza wrażliwości

Większość testowany scenariuszy analizy wrażliwości nie doprowadziło do znacznych zmian w wynikach analizy wpływu na budżet.

Scenariuszami o największym wpływie na wyniki były scenariusz „Nieuwzględnienie zmian dawkowania lanadelumabu” w którym pominięto możliwość zmiany częstotliwości dawkowania lanadelumabu u pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz scenariusz „Alternatywne oszacowanie populacji docelowej”. Wydatki inkrementalne płatnika wzrosły w nich o 63,4% oraz 41,8% w stosunku do analizy podstawowej.



## Wnioski końcowe

---

Analiza wpływu na budżet wykazała, że decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego Takhzyro® (lanadelumab) wiązałaby się ze [REDAKTOWANE] wzrostem wydatków płatnika publicznego, przy jednoczesnym dodatkowym efekcie zdrowotnym uzyskiwanym w populacji docelowej, wynikającym z redukcji częstotliwości ataków choroby.

Wzrost wydatków związany z kosztami lekowymi refundacji Takhzyro® byłby częściowo rekompensowany przez oszczędności związane z mniejszą ilością ataków obrzęku naczynioruchowego wymagających zużycia leków ratunkowych, a w niektórych przypadkach także hospitalizacji pacjenta.

Wprowadzenie refundacji Takhzyro® zapewniłoby pacjentom z najcięższym przebiegiem choroby, którzy do tej pory nie posiadali refundowanej opcji leczenia zapobiegawczego, dostęp do skutecznego i dobrze tolerowanego leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego.

**ANALIZA**

**WPŁYWU**

**NA BUDŻET PŁATNIKA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego Takhzyro® (lanadelumab) w ramach proponowanego programu lekowego. Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje stosowanie lanadelumabu w leczeniu zapobiegawczym dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (HAE, ang. *Hereditary Angio-neurotic Edema*)

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

Analiza została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, firmy Shire Polska Sp. z o.o.

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. a 300 mg w 2 ml roztworu (kod EAN: 05060147027884), w ramach wnioskowanego programu lekowego leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego.

## 2 Metodyka

Analiza wpływu na budżet składa się z następujących etapów:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej, tj. liczby pacjentów kwalifikujących się do stosowania leczenia zapobiegawczego lanadelumabem zgodnie z wnioskowanymi wskazaniami refundacyjnymi; prognozowana liczebność roczna została przedstawiona dla stanu obecnego oraz dla każdego roku horyzontu czasowego analizy,
- Określenie sytuacji rynkowej w zakresie technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, tj. udziałów mierzonych odsetkiem pacjentów leczonych daną technologią medyczną, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (będącym przedłużeniem stanu obecnego, w którym Takhzyro® nie jest refundowane ze środków publicznych) oraz nowym (stan po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Takhzyro®),
- Ustalenie kosztów jednostkowych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu,

- Wyznaczenie prognozy rocznych kosztów terapii dla scenariuszy istniejącego i nowego; prognozowane roczne koszty zostały przedstawione dla każdego roku horyzontu czasowego,
- Wyznaczenie prognozy inkrementalnych wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącego kwotę refundacji produktu leczniczego Takhzyro®, dla każdego roku horyzontu czasowego analizy obliczono różnicę pomiędzy kosztem scenariusza nowego i kosztem scenariusza istniejącego.

Analiza została przeprowadzona zgodnie z następującymi wytycznymi przeprowadzania analiz HTA:

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, alternatywne warianty skonstruowano w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii, oraz różne oszacowania rozpowszechnienia stanu chorobowego.

Analiza wpływu na budżet zawiera analizę wrażliwości (AW), w której przeprowadzono obliczenia przyjmując m.in. alternatywne dane stanowiące podstawę oszacowania liczebności populacji docelowej.

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.

### 3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Takhzyro® oraz 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*) polegającego 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

Takhzyro®  
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Zawartość opakowania jednostkowego	fiolka zawierająca 300 mg lanadelumabu w 2 ml roztworu
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto <sup>1)</sup>	[REDAKTOWANE]
Urzędowa cena zbytu <sup>2)</sup>	[REDAKTOWANE]
Cena hurtowa <sup>3)</sup>	[REDAKTOWANE]
Grupa limitowa	[REDAKTOWANE]
Podstawa limitu	[REDAKTOWANE]
DDD	nieustalone <sup>4)</sup>
Wysokość limitu finansowania	[REDAKTOWANE]
Poziom odpłatności	[REDAKTOWANE]
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	[REDAKTOWANE]
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	[REDAKTOWANE]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS)	[REDAKTOWANE]

<sup>1)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

<sup>2)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

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

<sup>4)</sup> Aktualnie nie zostało jeszcze ustalone DDD dla lanadelumabu ([https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=B06AC05](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B06AC05), data dostępu 04.03.2020).

## 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.

## 5 Horyzont czasowy

W analizie zdecydowano się na przyjęcie 3-letniego horyzontu czasowego, w którym przewiduje się stabilizację sytuacji rynkowej po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Takhzyro®. Leczenie zapobiegawcze HAE przy pomocy lanadelumabu może potencjalnie trwać całe życie pacjenta, jednak horyzont dożywni nie jest odpowiedni dla analiz wpływu na budżet, w których nie uwzględnia się efektów dyskontowania kosztów. Z tego względu uznano, że okres trzech lat, będzie odpowiedni dla niniejszej analizy.

Uwzględniając czas trwania postępowania refundacyjnego, za prawdopodobną datę rozpoczęcia refundacji leku Takhzyro® w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej uznano 1 lipca 2020 roku. Horyzont czasowy analizy wpływu na budżet obejmuje zatem okres od 1 lipca 2020 do 30 czerwca 2023 roku.

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

W przygotowanym modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel® horyzont czasowy został podzielony na 28-dniowe cykle. Taka długość cyklu jest spójna z przyjętą w przeprowadzonej analizie ekonomicznej (*AE Takhzyro® 2020*).

## 6 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet zestawiono dwa alternatywne scenariusze:

Scenariusz istniejący, stanowiący przedłużenie na lata 2020-2023 stanu istniejącego, w którym:

- We wnioskowanym wskazaniu nie jest refundowana żadna technologia medyczna umożliwiającą długoterminowe leczenie zapobiegawcze HAE,

- We wnioskowanym wskazaniu nie nastąpią zmiany w znaczeniu wprowadzenia refundacji nowych leków; w szczególności, produkt leczniczy Takhzyro® nie będzie podlegać finansowaniu ze środków publicznych,
- Przyjęto stopniowy wzrost liczebności populacji docelowej.

Scenariusz nowy przedstawia sytuację, w której:

- Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Takhzyro® we wskazaniu zgodnym z wnioskiem o objęcie refundacją,
- Przyjęto, że refundacja produktu leczniczego Takhzyro® będzie mieć miejsce od dnia 1 lipca 2020,
- Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Takhzyro® skutkować będzie stopniowym, częściowym przejęciem rynku leczenia zapobiegawczego HAE przez lanadelumab,
- Przyjęto stopniowy wzrost liczebności populacji docelowej.

Docelowe udziały lanadelumabu przyjęto na poziomie 100% pacjentów z populacji docelowej, ze względu na brak obecnie refundowanego leczenia zapobiegawczego. Potencjalnie wszyscy pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego od lipca 2020 roku (założony moment wprowadzenia refundacji) mogliby rozpocząć leczenie już w pierwszym roku refundacji lanadelumabu. Założenie takie uznano jednak za niewiarygodne, zarówno w kontekście obserwacji rynku wysokospecjalistycznych leków obejmowanych w Polsce refundacją w ramach programów leków, jak również ze względu na stopniowe budowanie doświadczenia polskich klinicystów ze stosowaniem lanadelumabu. Z tego też względu, uznano, że docelowy udział produktu leczniczego Takhzyro® będzie stopniowo osiągany w ciągu pierwszych 3 lat refundacji Takhzyro®. Założono, że przejmowanie udziałów docelowych będzie się odbywać liniowo, począwszy od █████ w pierwszym roku refundacji.

Tabela 2. Prognozowane udziały rynkowe produktu leczniczego Takhzyro®.

Kategoria	1. rok	2. rok	3. rok
Udziały docelowe [1]		100%	
Przejęty odsetek udziałów docelowych [2]	████	████	100%
Efektywne udziały w populacji docelowej [1] * [2]	████	████	100%



Ze względu na przyjętą długość cyklu modelu (28-dni) założono, że pacjenci będą stopniowo rozpoczynać leczenie w każdym cyklu, w taki sposób, aby na koniec każdego roku udziały rynkowe Takhzyro® równały się prognozowanym udziałom przedstawionym w Tabeli 2 powyżej. Udziały rynkowe w każdym cyklu modelu zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 3. Udziały rynkowe produktu leczniczego Takhzyro® w kolejnych cyklach modelu.

Rok	Cykl	Udziały docelowe w danym roku	Wzrost udziałów w danym cyklu	Udział rynkowy Takhzyro®
1. rok	1		■	■
	2		■	■
	3		■	■
	4		■	■
	5		■	■
	6		■	■
	7	■	■	■
	8		■	■
	9		■	■
	10		■	■
	11		■	■
	12		■	■
	13		■	■
2. rok	14		■	■
	15		■	■
	16		■	■
	17		■	■
	18		■	■
	19		■	■
	20	■	■	■
	21		■	■
	22		■	■
	23		■	■
	24		■	■
	25		■	■
	26		■	■
3. rok	27	100%	■	■
	28		■	■

Rok	Cykl	Udziały docelowe w danym roku	Wzrost udziałów w danym cyklu	Udział rynkowy Takhzyro®
	29		■	■
	30		■	■
	31		■	■
	32		■	■
	33		■	■
	34		■	■
	35		■	■
	36		■	■
	37		■	■
	38		■	■
	39		■	■

W celu weryfikacji wpływu przyjętych założeń odnośnie liczebności populacji docelowej oraz udziałów rynkowych na wynik końcowy, analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach:

- Podstawowym (najbardziej prawdopodobnym),
- Minimalnym,
- Maksymalnym.

Założenia wariantów minimalnego oraz maksymalnego opisano w Załączniku 15.2 (str. 60).

## 7 Populacja docelowa

Zgodnie z *ChPL Takhzyro®* produkt leczniczy Takhzyro® jest wskazany do stosowania w ramach leczenia zapobiegawczego nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE, z ang. *Hereditary Angioedema*) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.

### 7.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

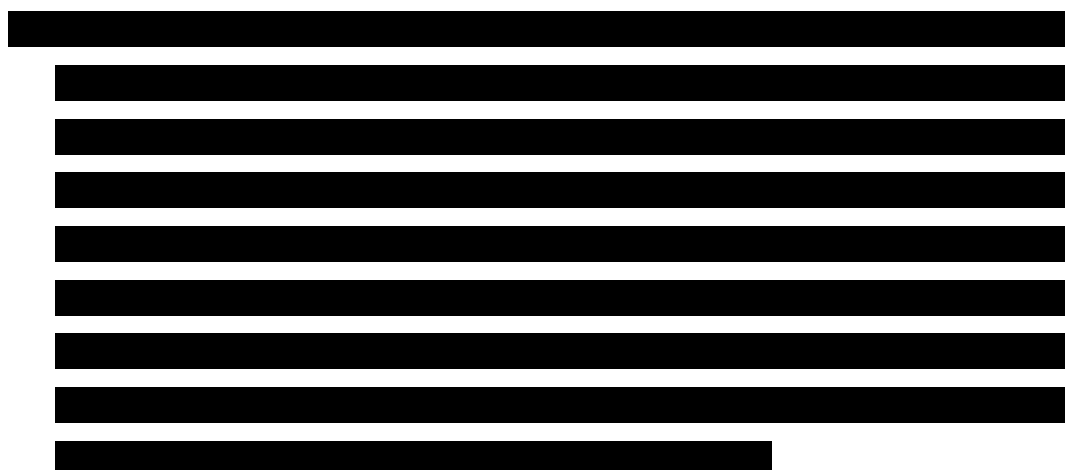
Populację docelową w niniejszej analizie stanowią chorzy z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub typu II, w wieku od 12 roku życia, u których zaobserwowano częste występowanie ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego w przeszłości ■■■■■

[REDACTED]

Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na danych epidemiologicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Szczegółowy opis epidemiologii dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego przedstawiono w Załączniku 15.4 (str. 64).

Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej wygląda następująco:

- 1) Oszacowanie prognozowanej liczby chorych na HAE w Polsce w horyzoncie czasowym analizy (2020-2023):
  - a) Aktualna na 2016 rok liczba chorych na HAE w Polsce została zaczerpnięta z publikacji *Stobiecki 2016*;
  - b) Prognozowany roczny przyrost chorych na HAE w Polsce w kolejnych latach oszacowano na podstawie informacji o liczbie nowych chorych na HAE zarejestrowanych w Polsce w latach 2012-2016 (*Stobiecki 2016*).
- 2) Udział chorych na HAE w wieku  $\geq 12$  lat równy 90,1% oszacowano na podstawie dwóch prac charakteryzujących polską populację chorych zarejestrowanych w krajowym rejestrze: *Obtułowicz 2016* oraz *Czarnobilska 2017*;
- 3) Spośród tych chorych do leczenia zapobiegawczego kwalifikować się będą wyłącznie pacjenci objawowi stanowiący około 95% wszystkich chorych na HAE w wieku  $\geq 12$  lat (*Obtułowicz 2016*);
- 4) Znając prognozowaną liczbę zdiagnozowanych objawowych chorych na HAE w wieku  $\geq 12$  lat w Polsce na podstawie wyników niesystematycznego przeglądu literatury ustalono ilu spośród nich spełnia kryterium [REDACTED]



Zgodnie z najnowszymi polskimi danymi epidemiologicznymi w Polsce w 2016 roku w krajowym rejestrze chorych na HAE zarejestrowanych było łącznie 341 chorych na HAE typu I lub II (*Stobiecki 2016*). Pomimo faktu, że dane z rejestru nie dostarczają pełnej informacji o rzeczywistej liczebności polskich chorych na HAE, wydaje się, że oszacowanie liczebności populacji docelowej na danych z krajowego rejestru jest podejściem prawidłowym. Przede wszystkim w rejestrze znajdują się pacjenci, z potwierdzoną diagnozą dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, którzy znajdują się pod opieką ośrodków wyspecjalizowanych w leczeniu HAE w Polsce. Jest to populacja, która potencjalnie będzie kierowana do leczenia we wnioskowanym programie lekowym. W rejestrze nie ma chorych, którzy nie są objęci leczeniem, ze względu na fakt, że objawy ich choroby nie są na tyle specyficzne by podjęto poszerzoną diagnostykę, co oznacza, że z całą pewnością nie jest to populacja rozważana do włączenia do proponowanego programu lekowego, więc jej pominięcie na etapie szacowania liczebności populacji chorych na HAE w Polsce nie będzie wpływało na końcowe oszacowanie liczebności populacji docelowej.

W latach 2012-2016 w Polsce zarejestrowano 119 nowych chorych na HAE, oznacza to, że średniorocznie w Polsce diagnozowane jest 23,8 nowych przypadków zachorowań (*Stobiecki 2016*). Na potrzeby analizy założono, stały przyrost liczby chorych na HAE na poziomie 23,8 chorych w kolejnych latach.

Tabela 4. Prognozowana liczba chorych na HAE w latach 2020-2023.

Polskie Rejestr HAE			Prognozowana liczba chorych na HAE <sup>^</sup>				
2016 rok	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok	2021 rok	2022 rok	2023 rok
341	365	389	412	<b>436</b>	<b>460</b>	<b>484</b>	<b>508</b>

<sup>^</sup> w tabeli przedstawiono wartości zaokrąglone do pełnych liczb. Roczny przyrost liczby chorych na HAE wynosi 23,8.

W kolejnym kroku populację chorych na HAE w Polsce ograniczono, do chorych spełniających szczegółowe kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Udział chorych na HAE w wieku od 12 roku życia obliczono, na podstawie danych z prac *Obtułowicz 2016* oraz *Czarnobilska 2017*. Celem pracy *Czarnobilska 2017* było opisanie przypadków klinicznych dzieci z HAE zarejestrowanych w krajowym rejestrze chorych na HAE. Zgodnie z wiedzą autorki w Polsce zarejestrowanych jest łącznie 53 dzieci w wieku od 3 do 18 lat chorych na HAE, z czego w wieku 3-13 lat: 43 tj. 81,13%, 14-18 lat: 10 osób tj. 18,87%. Nie mając danych o dokładnej liczbie dzieci w wieku powyżej 12 lat, założono, że udział dzieci w każdej grupie wiekowej będzie rozkładał się proporcjonalnie.

Tabela 5. Rozkład wieku w populacji dzieci chorych na HAE w Polsce (*Czarnobilska 2017*).

Grupa wiekowa	Liczba dzieci	Udział
<b>3-13 lat, w tym</b>	<b>43</b>	<b>81,13%</b>
Oszacowanie własne		
3 lata	3,9	7,38%
4 lata	3,9	7,38%
5 lat	3,9	7,38%
6 lat	3,9	7,38%
7 lat	3,9	7,38%
8 lat	3,9	7,38%
9 lat	3,9	7,38%
10 lat	3,9	7,38%
11 lat	3,9	7,38%
12 lat	3,9	7,38%
13 lat	3,9	7,38%
<b>14-18 lat, w tym</b>	<b>10</b>	<b>18,87%</b>
Oszacowanie własne		
14 lat	2	3,77%
15 lat	2	3,77%
16 lat	2	3,77%
17 lat	2	3,77%
18 lat	2	3,77%

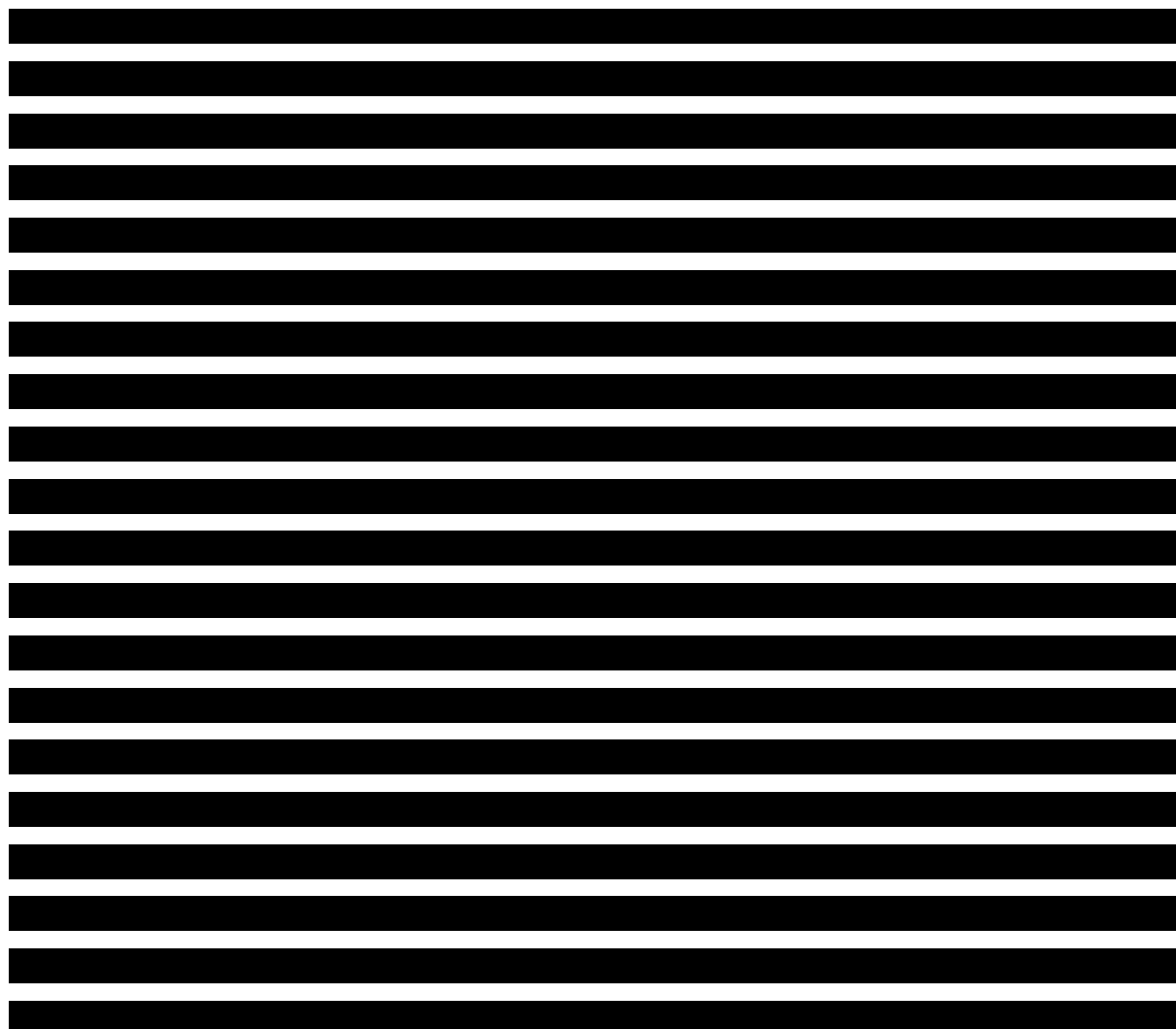
Na podstawie powyższej tabeli oszacowano, że udział chorych na HAE w wieku od 12 do 18 lat wśród populacji chorych na HAE w wieku od 3 do 18 lat wynosi 33,62%. Z kolei oszacowanie udziału chorych w wieku powyżej 18 lat w populacji chorych na HAE w Polsce możliwe było na podstawie danych

z pracy *Obtułowicz 2016*, autorka podaje, że w Polsce zarejestrowanych jest 341 chorych na HAE, z czego 14,96% jest w wieku do 18 lat. Na podstawie powyższych danych oszacowano, że **chorzy w wieku od 12 lat stanowią 90,07%** całkowitej populacji chorych na HAE w Polsce.

U większości chorych dziedziczny obrzęk naczyń ruchomy może manifestować się w postaci różnych objawów takich jak obwodowy obrzęk skóry, obrzęk żołądkowo-jelitowy czy obrzęk górnych dróg oddechowych. Jednak u części chorych możliwa jest sytuacja, że przez wiele lat nie będą zgłaszać żadnych objawów (przebieg bezobjawowy) (*APD Takhzyro® 2020*). Ponieważ lanadelumab jest wskazany w leczeniu HAE o ciężkim przebiegu, oszacowano udział chorych, u których choroba ma przebieg objawowy. Zgodnie z pracą *Obtułowicz 2016*, przedstawiającą charakterystykę polskiej populacji chorych na HAE z krajowego rejestru, u **95,01%** (324 z 341) chorych **choroba ma przebieg objawowy**.

W celu wyszukania danych epidemiologicznych, które pozwoliłyby oszacować jaki udział populacji chorych na HAE stanowią chorzy z najcięższym przebiegiem zgodnie z definicją zawartą w projekcie programu lekowego, wykonano niesystematyczny przegląd zasobów Internetu, którego wyniki przedstawiono w Rozdziale 15.4. Ponieważ, nie odnaleziono polskich danych dotyczących rozkładu częstości ataków oraz ich lokalizacji w populacji chorych na HAE, starano się zidentyfikować dane europejskie. W oszacowaniu liczebności populacji docelowej wykorzystano dane ze szwedzkiego rejestru chorych na HAE Sweha-Reg. Do szwedzkiego rejestru włączano chorych z potwierdzoną diagnozą HAE typu I lub II. Autorzy analizy podjęli próbę zidentyfikowania wszystkich chorych na HAE w Szwecji, w tym celu skontaktowali się ze Szwedzką Organizacją Pacjentów, z dwoma specjalistycznymi laboratoriami oraz wszystkimi szwedzkimi wydziałami medycyny wewnętrznej, otorynolaryngologii, alergologii, dermatologii i pediatrii. Łącznie skierowano zapytania do 629 jednostek klinicznych, z czego 239 udzieliło odpowiedzi. W ten sposób zidentyfikowani w latach 2007-2011 pacjenci zostali włączeni do rejestru Sweha-Reg. Dorośli pacjenci włączeni do rejestru udzielili informacji dotyczących HAE poprzez pisemny kwestionariusz (n = 102) i rozmowę telefoniczną (n = 99). Wybór tego źródła danych charakteryzujących populację chorych na HAE wydaje się być w pełni uzasadniony, ze względu na zbliżoną charakterystykę chorych ze Szwecji do pacjentów z polskiego rejestru. Stu dwóch chorych ze Szwecji włączonych do rejestru było w wieku od 1 do 87 lat, natomiast wiek chorych w Polsce wynosił od około 3 do 80 lat (*Obtułowicz 2009*). Poza tym, co wydaje się istotne, chorzy, których dane przedstawiono w pracy *Nordenfelt 2016* otrzymywali zbliżone leczenie

do polskich pacjentów. Znaczące różnice w stosowanym leczeniu chorych na HAE mogłyby mieć wpływ na charakterystykę pacjentów, m.in. częstość ataków. Chorzy w obydwu krajach przede wszystkim otrzymują leczenie w razie ataku (inhibitory C1 -esterazy, kwas traneksamowy, danazol, stanazolol) oraz w mniejszym stopniu przewlekłe leczenie zapobiegawcze. (*Obtułowicz 2009, Nordenfelt 2016*). Niewielkim ograniczeniem wykorzystanych danych, jest fakt, że w pracy *Nordenfelt 2016*, przedstawiono wyniki wyłącznie w populacji osób dorosłych, podczas gdy do programu włączani są pacjenci w wieku od 12 lat, wydaje się jednak, że nie powinno mieć to znaczącego wpływu na wynik oszacowania, gdyż pierwsze objawy choroby pojawiają się w dzieciństwie i wówczas ich częstotliwość jest niższa niż u osób dorosłych, ale w okresie dojrzewania następuje pogorszenie (*APD Takhzyro® 2020*). W związku z czym częstość ataków w podgrupie nastolatków (12-18 lat) nie powinna odbiegać od częstości ataków w populacji dorosłych chorych.



W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej.

Tabela 6. Oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Kategoria	2020 rok	2021 rok	2022 rok	2023 rok
Prognozowana liczba chorych na HAE	436	460	484	508
<i>Udział chorych w wieku od 12 roku życia (Czarnobilska 2017, Obtulowicz 2016)</i>			90,07%	
Liczba chorych na HAE w wieku od 12 roku życia	393	414	436	457
<i>Udział chorych z HAE objawowym (Obtulowicz 2016)</i>			95,01%	
Liczba chorych na objawowy HAE w wieku od 12 roku życia	373	394	414	434
<b>Liczebność populacji docelowej</b>				

Ze względu na przyjętą w analizie datę rozpoczęcia refundacji lanadelumabu w scenariuszu nowym (lipiec 2020 roku), lata analizy stanowią okresy od lipca do czerwca kolejnego roku. W kolejnych latach analizy liczebność populacji docelowej wynosi: [redacted] pacjentów.

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

Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Lanadelumab*), produkt leczniczy Takhzyro® jest wskazany do stosowania w ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku 12 lat i starszych. Jest to szersza definicja populacji niż w zaproponowanym programie lekowym, w którym ograniczono stosowanie lanadelumabu do pacjentów [redacted]

W kontekście przeprowadzonego oszacowania populacji docelowej (Rozdział 7.1, str. 18), zawężenie populacji zgodnej z ChPL do spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego odbywa



się w dwóch ostatnich krokach oszacowania, w których kolejno [REDACTED]

Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których można zastosować lanadelumab oszacowano zatem pomijając powyższe dwa kryteria w oszacowaniu populacji docelowej, otrzymując tym samym wartość **373** pacjentów, którzy potencjalnie mogą być leczeni z wykorzystaniem lanadelumabu (oszacowanie na 2020 rok).

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

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, oszacowano na podstawie danych przekazanych przez Wnioskodawcę, [REDACTED]

### 7.4 Analiza wrażliwości: oszacowanie populacji docelowej

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, z alternatywnym oszacowaniem liczebności populacji docelowej:

- Do etapu oszacowania liczebności populacji chorych na objawowy HAE w wieku od 12 roku życia oszacowanie to jest identyczne z analizą podstawową (Tabela 6, str. 24).
- W kolejnym etapie populację ograniczono do chorych [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

<sup>^</sup> oszacowanie własne.

---

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie liczebności populacji docelowej, które było testowana w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 7. Oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Kategoria	2020 rok	2021 rok	2022 rok	2023 rok
Prognozowana liczba chorych na HAE	436	460	484	507
<i>Udział chorych w wieku od 12 roku życia (Czarnobilska 2017, Obtulowicz 2016)</i>			90,07%	
Liczba chorych na HAE w wieku od 12 roku życia	393	414	436	457
<i>Udział chorych z HAE objawowym (Obtulowicz 2016)</i>			95,01%	
Liczba chorych na objawowy HAE w wieku od 12 roku życia	373	394	414	434
<b>Liczebność populacji docelowej</b>				

Oszacowana w tym wariantcie początkowa liczebność populacji docelowej wynosi ■ pacjentów (na 1 lipca 2020 roku).

## 8 Analiza kosztów

W analizie uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty leków,
- Koszty administracji,
- Koszty diagnostyki oraz monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego.

Oszacowania kosztów rocznych opierają się na założeniach modelu ekonomicznego i są zgodne z przeprowadzoną analizą ekonomiczną dla wnioskowanej terapii (AE Takhzyro® 2020). Koszty w całej populacji wyznaczone zostały jako iloczyn cyklicznych kosztów jednostkowych (na jednego pacjenta) oraz oszacowanej liczebności pacjentów. W modelu dokonano rozróżnienia kosztów ze względu na rodzaj przyjmowanego leczenia zapobiegawczego: pacjenci mogą otrzymywać lanadelumab lub nie stosować leczenia zapobiegawczego.

Wszystkie kategorie kosztów przeliczono na roczny koszt pacjentoterapii w podziale na kolejne lata leczenia. Metodyka wyznaczenia kosztów jednostkowych na jednego pacjenta pokrywa się w większości z metodyką opisaną w przeprowadzonej równoległej analizie ekonomicznej (AE Takhzyro® 2020),

dlatego w kolejnych podrozdziałach omówiono jedynie najważniejsze zagadnienia oraz różnice pomiędzy oboma analizami.

## 8.1 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 decyzji o ich 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 3 (str. 13).

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

Tabela 8. 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 RSS przyjęto, [REDACTED]

Koszty lekowe leczenia zapobiegawczego, przypadające na jeden 28-dniowy cykl modelu, wyznaczono na podstawie modelu ekonomicznego przedstawionego w analizie ekonomicznej *AE Takhzyro® 2020*. Wyznaczone koszty uwzględniają następujące kwestie:

- Uwzględniono 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,
- Przy pomocy danych z badania *HELP-03* (publikacja *Banerji 2018*) i ich ekstrapolacji na horyzont dożywni oszacowano odsetki pacjentów przerywających leczenie lanadelumabem, zarówno z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, jak i decyzji pacjenta.

Dzięki bezpośredniemu połączeniu kosztów roczny z kosztami obliczonymi w modelu ekonomicznym, koszt przeciętnej terapii w analizie wpływu na budżet również uwzględnia obie te kwestie. Ze względu na charakter tych obliczeń, koszty roczne różnią się w zależności od czasu, który upłynął od rozpoczęcia leczenia zapobiegawczego.

Koszty w przeliczeniu na cykle leczenia zapobiegawczego przedstawiono w Załączniku 15.5 (str. 76). Odpowiadają one kosztom wyznaczonym w modelu analizy kosztów-użyteczności, bez uwzględnienia śmiertelności i efektów dyskontowania.

## 8.2 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*).

Po uwzględnieniu średniej ilości podań na cykl koszty administracji zaprezentowane są w Załączniku 15.5 (str. 76).

### 8.3 Koszty diagnostyki i monitorowania

Zakładając realizację leczenia lanadelumabem w ramach programu lekowego, badania diagnostyczne przy kwalifikacji do programu oraz w jego trakcie będą finansowane w ramach rocznego ryczałtu za diagnostykę.

Wartość rocznego ryczałtu we wnioskowanym programie leczenia zapobiegawczego HAE lanadelumabem oszacowano w analizie ekonomicznej *AE Takhzyro® 2020* w oparciu o zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu, określonych w opisie projektu programu (*PL Lanadelumab 2020*). Ponieważ Narodowy Fundusz Zdrowia nie kontraktuje oddzielnie wykonywania badań laboratoryjnych, ceny tych badań oszacowano w oparciu o aktualne, dostępne online cenniki usług wybranych świadczeniobiorców. 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. Roczną wartość ryczałtu za diagnostykę obliczono jako sumę iloczynów jednostkowych kosztów oraz liczby wykonań poszczególnych badań w okresie rocznym.

Łącznie roczny koszt diagnostyki i monitorowanie w programie lekowym oszacowano na **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**. W analizie wpływu na budżet jest on naliczany w pierwszym cyklu od rozpoczęcia leczenia.

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 oraz monitorowania przedstawiono ponownie w Załączniku 15.5 (str. 76).

## 8.4 Koszty leczenia ostrych 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.

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

Tabela 9. 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® <sup>1)</sup>	1 500 j.m.	6 606,36 zł	6 936,68 zł	7 051,89 zł	7 051,89 zł	3,20 zł
Berinert® <sup>1)</sup>	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

<sup>1)</sup> 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:

- 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 10.

Tabela 10. 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.

Takhyzo®  
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Tabela 11. 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%
Beriner® <sup>®</sup> , opakowanie 1 500 j.m.	1 763	2 124	56%
Beriner® <sup>®</sup> , 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 12. Koszt leczenia ostrego ataku HAE.

Lek	Koszt leczenia w przeliczeniu na jeden atak HAE	Udział rynkowy preparatu	Koszt ważony
Firazyr®	7 233,98 zł	41%	2 939,32 zł
Beriner® <sup>®</sup>	7 529,30 zł	56%	4 228,14 zł
Ruconest®	7 054,46 zł	3%	226,60 zł
<b>Koszt leczenia jednego ataku</b>			<b>7 394,05 zł</b>

Powyższe koszty naliczono dla 50% ataków w modelu, zgodnie z założeniami co do ilości ataków wymagających leczenia farmakologicznego, przedstawionymi w analizie ekonomicznej *AE Takhzyro® 2020*.

Leczenie części ataków HAE wymagało dodatkowych świadczeń opieki zdrowotnej w postaci wizyt ambulatoryjnych, wizyt lekarskich bądź też hospitalizacji.

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 poda pacjentowi jeden z leków refundowanych w leczeniu ostrych ataków HAE.

Koszty wizyty ambulatoryjnej oraz hospitalizacji oszacowano na podstawie statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów. W analizie ekonomicznej *AE Takhzyro® 2020* zidentyfikowano grupy pacjentów, w ramach których rozliczane są zdarzenia związane z obrzękiem naczynioruchowym (według klasyfikacji ICD-10: T78.3). Na podstawie ilości świadczeń rozliczonych w ramach tych grup, a także odsetków



świadczeń powiązanych z kodem ICD-10 T78.3 oszacowano udziały tych grup, a następnie uśredniono koszty hospitalizacji otrzymując koszt uśrednionej hospitalizacji, równy 1 585,30 zł.

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.

Uwzględniając przeciętne zużycie tych zasobów na pojedynczy ostry atak choroby (pełne założenia przedstawiono w *AE Takhzyro® 2020*) otrzymano średni koszt świadczeń opieki zdrowotnej przypadający na jeden atak HAE równy **107,14 zł**.

Koszty leczenia farmakologicznego oraz koszty świadczeń związanych z wystąpieniem ostrego ataku obrzęku naczynioruchowego w przeliczeniu na cykl znajdują się w Załączniku 15.5 (str. 76). Koszty te zależą od ilości ataków HAE w danym cyklu, dlatego są zmienne w czasie, a także różnią się w zależności od przyjmowanego leczenia zapobiegawczego.

## 9 Zestawienie parametrów modelu

### 9.1 Analiza podstawowa

W poniższej tabeli zebrano parametry, ich wartości oraz źródła oszacowania, wykorzystane na potrzeby obliczenia wpływu refundacji lanadelumabu na budżet płatnika publicznego.

Tabela 13. Zestawienie parametrów modelu.

Parametr	Wartość	Źródło/uzasadnienie
<b>Parametry epidemiologiczne</b>		
Początkowa liczebność populacji docelowej	■	Oszacowanie własne na podstawie <i>Stobiecki 2016, Obtulowicz 2016, Czarnobilska oraz Nordenfelt 2016</i>
Roczny liniowy przyrost populacji docelowej w horyzoncie czasowym modelu	1,8	Oszacowanie własne na podstawie <i>Nordenfelt 2014</i>
Udziały docelowe produktu leczniczego Takhzyro®	100%	Założenie własne
Czas do przyjęcia udziałów docelowych przez produkt leczniczy Takhzyro®	3 lata, założono liniowy wzrost udziałów w rynku leczenia zapobiegawczego, od ■ w pierwszym roku analizy do 100% w trzecim	Prognoza Wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło/uzasadnienie
<b>Parametry kosztowe</b>		
Cena zbytu netto Takhzyro®, fiol. a 300 mg	■	Dane od Wnioskodawcy
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	■	Dane od Wnioskodawcy
Koszty lekowe leczenia zapobiegawczego lanadelumabem na cykl modelu	Zestawienie tabelaryczne załączono w Załączniku 15.5 (str. 76).	Obliczenia własne na podstawie założeń opisanych w AE Takhzyro® 2020
Cena za mg substancji Firazyr®	241,13 zł	MZ 18/02/2020
Cena za j.m. substancji Berinert®	4,70 zł	MZ 18/02/2020
Cena za j.m. substancji Ruconest®	1,68 zł	MZ 18/02/2020
Koszt leczenia pojedynczego ostrego ataku HAE	7 394,05 zł	Obliczenia własne na podstawie założeń opisanych w AE Takhzyro® 2020
Koszty leczenia ostrych ataków HAE na cykl modelu	Zestawienie tabelaryczne załączono w Załączniku 15.5 (str. 76).	Obliczenia własne na podstawie założeń opisanych w AE Takhzyro® 2020
Koszt pojedynczej administracji lanadelumabu	108,16 zł	DGL 2020/016
Koszty administracji lanadelumabu na cykl modelu	Zestawienie tabelaryczne załączono w Załączniku 15.5 (str. 76).	Obliczenia własne na podstawie założeń opisanych w AE Takhzyro® 2020
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym leczenia zapobiegawczego HAE	959,77 zł	AE Takhzyro® 2020
Kwalifikacja do programu przez zespół koordynacyjny	338,00 zł	AE Takhzyro® 2020
Koszty diagnostyki i monitorowania na cykl modelu	Zestawienie tabelaryczne załączono w Załączniku 15.5 (str. 76).	Obliczenia własne na podstawie założeń opisanych w AE Takhzyro® 2020
Roczny koszt diagnostyki i monitorowania w przypadku braku leczenia zapobiegawczego	134 zł	DSOZ 2019/088, Nowicka 2007

## 9.2 Analiza wrażliwości

Opis scenariuszy testowanych w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14. Scenariusze analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
1	Alternatywne oszacowanie populacji docelowej	Początkowa liczebność: ■ pacjentów	Początkowa liczebność: ■ pacjentów	Alternatywne źródło danych, pełny opis w Rozdziale 7.2, str. 24.
2	Brak wzrostu liczebności populacji docelowej	Przyrost 2 pacjentów rocznie	Brak przyrostu	Alternatywne założenie

Takhzyro®  
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
3	Wzrost ceny Takhzyro® o 5%	■	■	Zalecenia AOTMIT 2016
4	Spadek ceny Takhzyro® o 5%	■	■	Zalecenia AOTMIT 2016
5	Nieuwzględnienie zmian dawkowania lanadelumabu	77% pacjentów przechodzi na dawkę Q4W po 6 miesiącach	Nie uwzględniono zmiany dawkowania (pacjenci pozostają na dawce Q2W)	Alternatywne założenie
6	Alternatywny rozkład dyskontynuacji leczenia (Wykładniczy)	Krzywa parametryczna Weibulla	Krzywa parametryczna wykładnicza	Alternatywne założenie
7	Alternatywny rozkład dyskontynuacji leczenia (Log-normalny)	Krzywa parametryczna Weibulla	Krzywa parametryczna log-normalna	Alternatywne założenie
8	Odsetek ataków leczonych farmakologicznie	50%	72%	Na podstawie ilości ataków wymagających podania leku w badaniu HELP-03

## 10 Wyniki analizy wpływu na budżet

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy w wariancie podstawowym, minimalnym i maksymalnym, a także wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości.

### 10.1 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń

W związku z brakiem finansowania leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z budżetu podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, aktualne wydatki płatnika publicznego na refundację leków wynoszą 0 zł.

Szacowane koszty leczenia ostrych ataków HAE, a także koszty diagnostyki i monitorowania w ramach leczenia objawowego przedstawiono w poniższej tabeli. Liczebność populacji docelowej na aktualny rok (2020) oszacowano na ■ pacjentów.

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

Kategoria	Wydatki płatnika
Diagnostyka i monitorowanie	4 399 zł
Leczenie ostrych ataków HAE	4 367 981 zł
<b>Koszty łączne</b>	<b>4 372 380 zł</b>

łączne wydatki płatnika na leczenie ostrych ataków oraz monitorowanie przebiegu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w populacji docelowej oszacowano na 4,4 mln zł.

## 10.2 Wariant podstawowy

### 10.2.1 Z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy w wariantcie podstawowym z uwzględnieniem RSS wskazują na wzrost wydatków. Wzrost ten spowodowany jest głównie kosztami lekowymi leczenia zapobiegawczego z wykorzystaniem lanadelumabu w scenariuszu nowym, w porównaniu z brakiem kosztów lekowych w scenariuszu aktualnym.

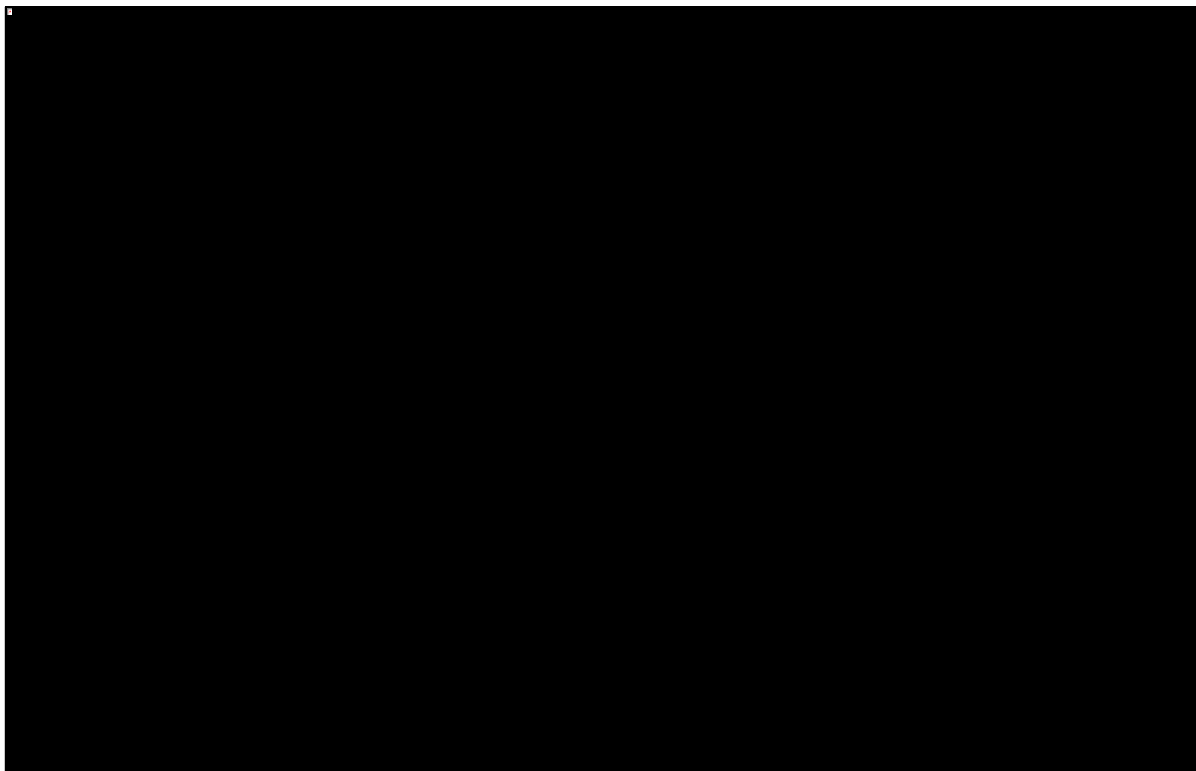
Tabela 16 przedstawia wyniki analizy podstawowej.

Tabela 16. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet – z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	1. rok	2. rok	3. rok
<b>Scenariusz aktualny</b>			
Koszty całkowite	4 492 364 zł	4 417 007 zł	4 633 094 zł
Koszty leczenia zapobiegawczego (lekowe)	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty administracji leczenia	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	4 520 zł	4 753 zł	4 986 zł
Koszty leczenia ostrych ataków HAE	4 487 845 zł	4 412 254 zł	4 628 108 zł
<b>Scenariusz nowy</b>			
Koszty całkowite	████████	████████	████████
Koszty leczenia zapobiegawczego (lekowe)	████████	████████	████████
Koszty administracji leczenia	25 962 zł	45 012 zł	56 004 zł
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	20 108 zł	26 525 zł	32 650 zł
Koszty leczenia ostrych ataków HAE	3 305 733 zł	2 029 543 zł	1 565 980 zł



Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet – z uwzględnieniem RSS.



W Tabeli 17 przedstawiono prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań Takhzyro® w horyzoncie czasowym analizy.

Tabela 17. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Takhzyro®.

Produkt leczniczy	1. rok	2. rok	3. rok
Takhzyro®, fiol. a 300 mg	■	■	■

### 10.2.2 Bez uwzględnienia RSS

W wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka koszty inkrementalne pomiędzy scenariuszem nowym a aktualnym znacznie wzrastają, co przedstawia kolejna tabela.

Tabela 18. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet – bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	1. rok	2. rok	3. rok
<b>Scenariusz aktualny</b>			
Koszty całkowite	4 492 364 zł	4 417 007 zł	4 633 094 zł
Koszty leczenia zapobiegawczego (lekowe)	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty administracji leczenia	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	4 520 zł	4 753 zł	4 986 zł
Koszty leczenia ostrych ataków HAE	4 487 845 zł	4 412 254 zł	4 628 108 zł
<b>Scenariusz nowy</b>			
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zapobiegawczego (lekowe)	██████████	██████████	██████████
Koszty administracji leczenia	25 962 zł	45 012 zł	56 004 zł
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	20 108 zł	26 525 zł	32 650 zł
Koszty leczenia ostrych ataków HAE	3 305 733 zł	2 029 543 zł	1 565 980 zł

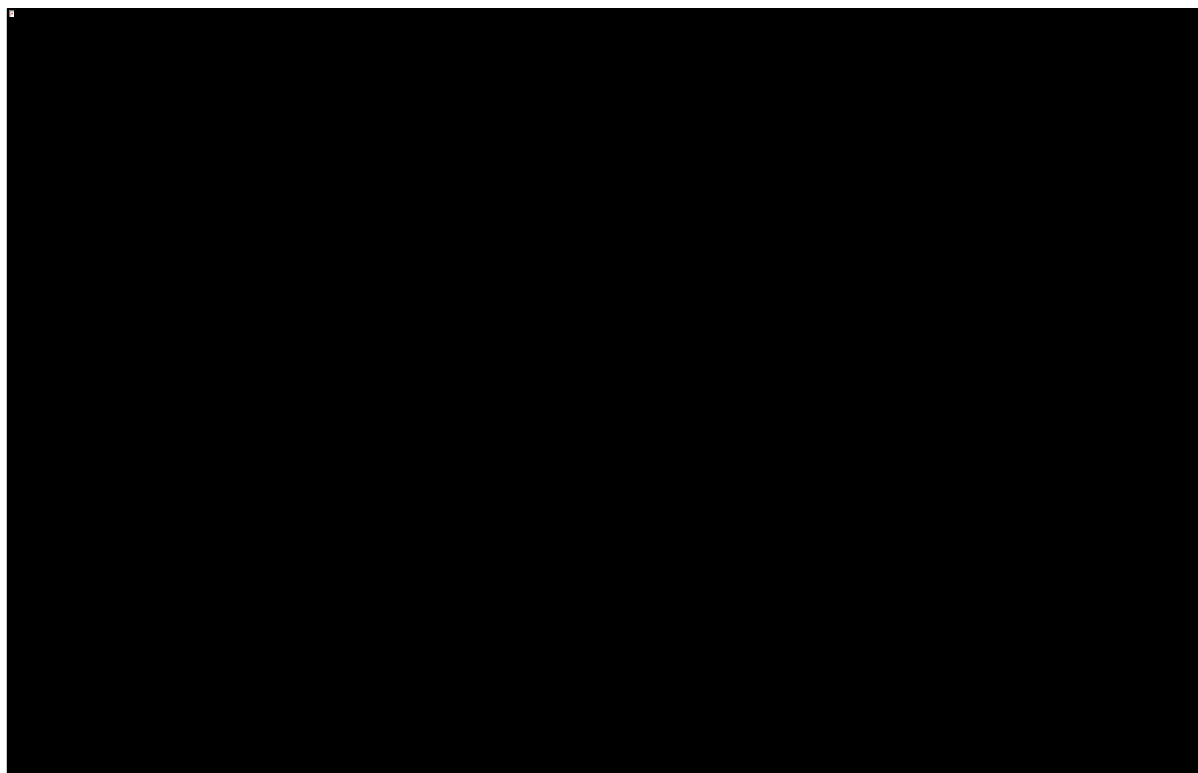
Kategoria	1. rok	2. rok	3. rok
<b>Koszty inkrementalne</b>			
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zapobiegawczego (lekowe)	██████████	██████████	██████████
Koszty administracji leczenia	25 962 zł	45 012 zł	56 004 zł
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	15 589 zł	21 772 zł	27 664 zł
Koszty leczenia ostrych ataków HAE	-1 182 112 zł	-2 382 712 zł	-3 062 128 zł

Porównując wyniki wariantu analizy bez uwzględnienia RSS z wariantem z uwzględnieniem RSS można zauważyć znaczący wzrost wydatków płatnika, szczególnie w pierwszym roku analizy. Zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka pozwolił znacznie ograniczyć wydatki płatnika ██████████. Bez jego uwzględnienia wydatki inkrementalne pomiędzy scenariuszem nowym a aktualnym wynoszą ██████████ (wzrost o ██████████) już w pierwszym roku analizy i wzrastają do kolejno ██████████ w drugim i ██████████ w trzecim roku.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.



Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na budżet – bez uwzględnieniem RSS.



### 10.3 Wariant minimalny

Założenia wariantu minimalnego opisano w Załączniku 15.2 (str. 60). Konstrukcja tego wariantu pozwala na eksplorację wyników analizy przy przyjęciu alternatywnego założenia o braku przyrostu populacji docelowej.

#### 10.3.1 Z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników analizy w wariacie minimalnym z uwzględnieniem zaproponowanego RSS.

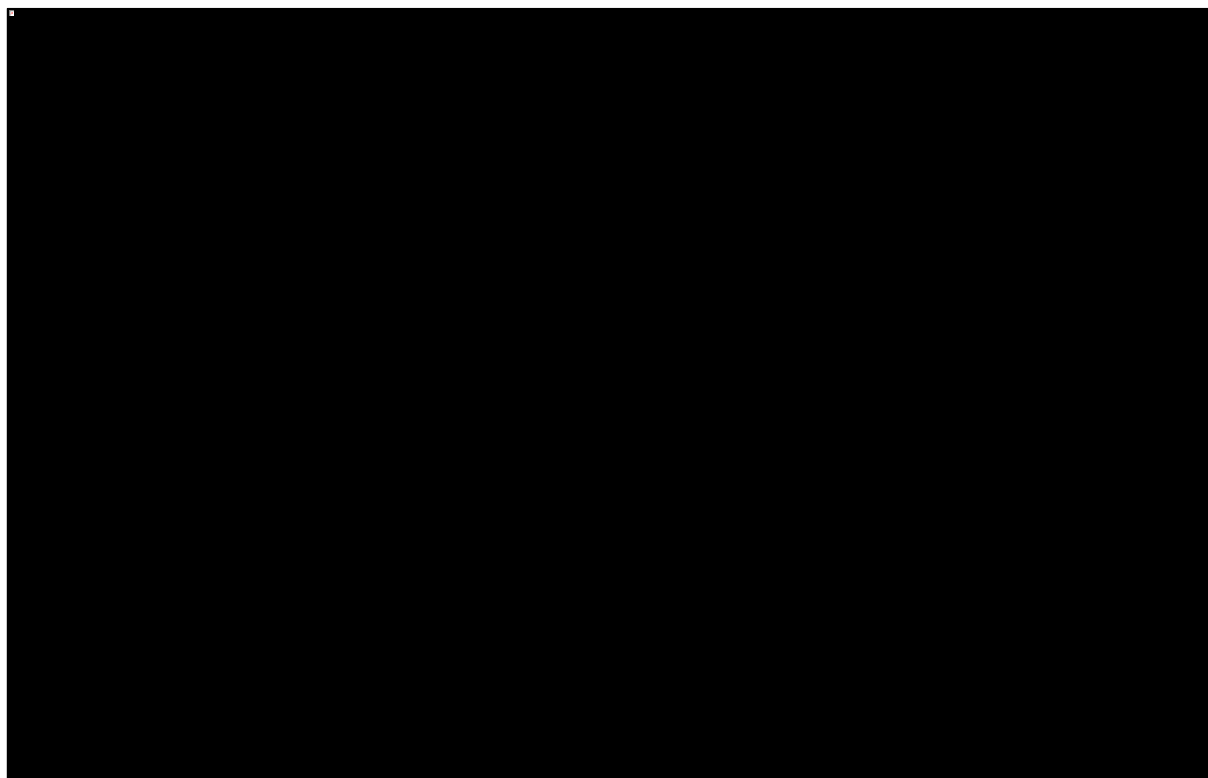
Tabela 19. Wyniki analizy w wariacie minimalnym – z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	2020	2021	2022
<b>Scenariusz aktualny</b>			
Koszty całkowite	4 369 232 zł	4 075 936 zł	4 073 407 zł
Koszty leczenia zapobiegawczego (lekowe)	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty administracji leczenia	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	4 394 zł	4 394 zł	4 394 zł
Koszty leczenia ostrych ataków HAE	4 364 838 zł	4 071 542 zł	4 069 013 zł
<b>Scenariusz nowy</b>			
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zapobiegawczego (lekowe)	██████████	██████████	██████████
Koszty administracji leczenia	24 982 zł	41 096 zł	48 524 zł
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	19 322 zł	24 101 zł	28 198 zł
Koszty leczenia ostrych ataków HAE	3 226 051 zł	1 881 882 zł	1 393 887 zł
<b>Koszty inkrementalne</b>			
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zapobiegawczego (lekowe)	██████████	██████████	██████████
Koszty administracji leczenia	24 982 zł	41 096 zł	48 524 zł
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	14 928 zł	19 707 zł	23 804 zł
Koszty leczenia ostrych ataków HAE	-1 138 788 zł	-2 189 660 zł	-2 675 126 zł

Całkowite koszty inkrementalne w wariantcie minimalnym wynoszą [REDAKTOWANO] w pierwszym roku refundacji, [REDAKTOWANO] w drugim oraz [REDAKTOWANO] w trzecim. Oznacza to spadek wydatków o 2%, 6% oraz 12% w kolejnych trzech pierwszych latach analizy względem wariantu podstawowego.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant minimalny) – z uwzględnieniem RSS.



W poniższej tabeli przedstawiono prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań Takhzyro® w horyzoncie czasowym analizy.

Tabela 20. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Takhzyro®, wariant minimalny.

Produkt leczniczy	Rok 2020	Rok 2021	Rok 2022
Takhzyro®, fiol. a 300 mg	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

### 10.3.2 Bez uwzględnienia RSS

Wyniki w wariacie minimalny bez uwzględnienia zaproponowanego RSS przedstawia poniższa tabela.

Tabela 21. Wyniki analizy w wariacie minimalnym – bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	2020	2021	2022
<b>Scenariusz aktualny</b>			
Koszty całkowite	4 369 232 zł	4 075 936 zł	4 073 407 zł
Koszty leczenia zapobiegawczego (lekowe)	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty administracji leczenia	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	4 394 zł	4 394 zł	4 394 zł
Koszty leczenia ostrych ataków HAE	4 364 838 zł	4 071 542 zł	4 069 013 zł
<b>Scenariusz nowy</b>			
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zapobiegawczego (lekowe)	██████████	██████████	██████████
Koszty administracji leczenia	24 982 zł	41 096 zł	48 524 zł
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	19 322 zł	24 101 zł	28 198 zł
Koszty leczenia ostrych ataków HAE	3 226 051 zł	1 881 882 zł	1 393 887 zł

Kategoria	2020	2021	2022
<b>Koszty inkrementalne</b>			
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zapobiegawczego (lekowe)	██████████	██████████	██████████
Koszty administracji leczenia	24 982 zł	41 096 zł	48 524 zł
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	14 928 zł	19 707 zł	23 804 zł
Koszty leczenia ostrych ataków HAE	-1 138 788 zł	-2 189 660 zł	-2 675 126 zł

Ponownie, jak miało to miejsce również w wariancie podstawowym analizy, zaobserwowano ██████████ wzrost wydatków płatnika w pierwszym roku refundacji Takhzyro® oraz mniejsze wzrosty w kolejnych latach analizy. Brak uwzględnienia RSS powodują wzrost rocznych wydatków o kolejno ██████████, ██████████ i ██████████ w pierwszych trzech latach refundacji lanadelumabu.

## 10.4 Wariant maksymalny

Założenia wariantu maksymalnego opisano w Załączniku 15.2 (str. 60). Konstrukcja tego wariantu pozwala na eksplorację wyników analizy przy przyjęciu alternatywnych założeń o udziałach rynkowych lanadelumabu, mianowicie w scenariuszu, w którym czas przejmowania rynkowych udziałów docelowych został skrócony o rok w stosunku do wariantu podstawowego.

### 10.4.1 Z uwzględnieniem RSS

Wyniki wariantu maksymalnego z uwzględnieniem RSS przedstawia Tabela 22.

Tabela 22. Wyniki analizy w wariancie maksymalnym – z uwzględnieniem RSS.

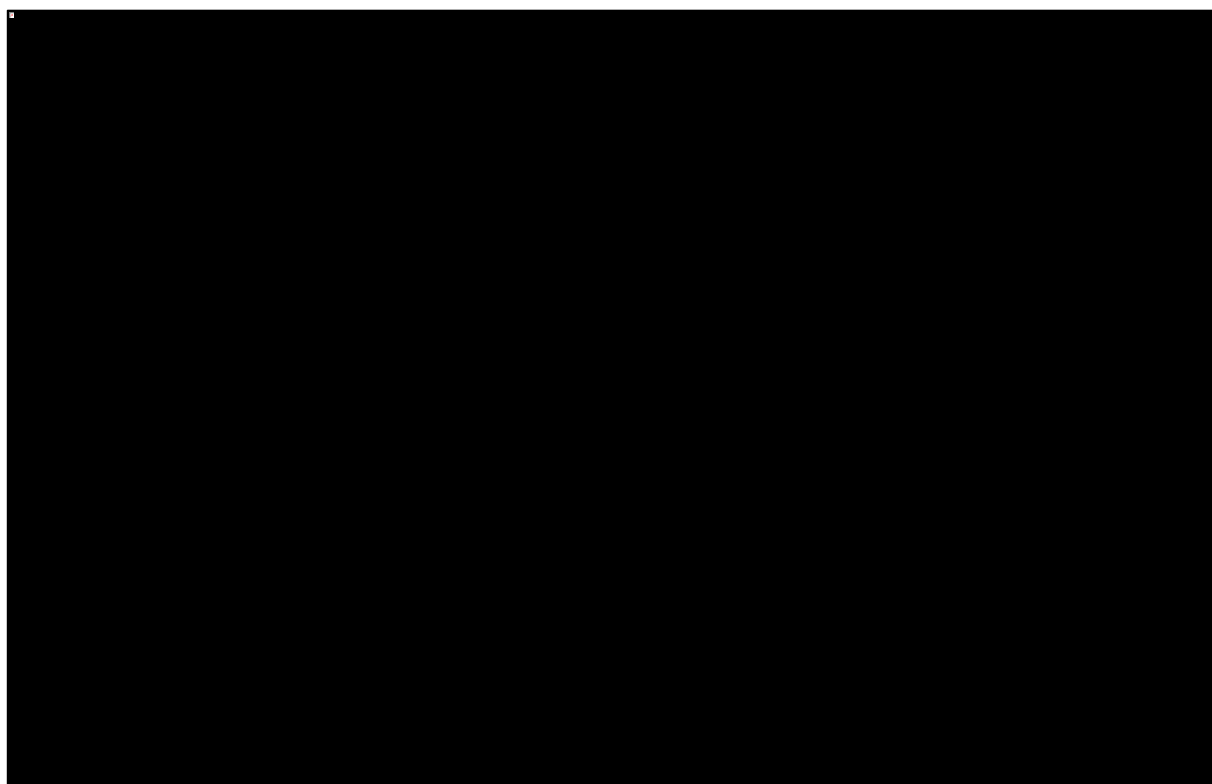
Kategoria	2020	2021	2022
<b>Scenariusz aktualny</b>			
Koszty całkowite	4 533 432 zł	4 420 711 zł	4 585 035 zł
Koszty leczenia zapobiegawczego (lekowe)	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty administracji leczenia	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	4 520 zł	4 753 zł	4 986 zł
Koszty leczenia ostrych ataków HAE	4 528 912 zł	4 415 958 zł	4 580 049 zł
<b>Scenariusz nowy</b>			
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zapobiegawczego (lekowe)	██████████	██████████	██████████
Koszty administracji leczenia	34 616 zł	56 984 zł	57 769 zł
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	25 305 zł	31 962 zł	32 339 zł
Koszty leczenia ostrych ataków HAE	2 952 763 zł	1 377 075 zł	1 305 764 zł
<b>Koszty inkrementalne</b>			
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zapobiegawczego (lekowe)	██████████	██████████	██████████
Koszty administracji leczenia	34 616 zł	56 984 zł	57 769 zł
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	20 785 zł	27 209 zł	27 352 zł
Koszty leczenia ostrych ataków HAE	-1 576 149 zł	-3 038 883 zł	-3 274 284 zł

Całkowite koszty inkrementalne w wariancie maksymalnym w kolejnych latach horyzontu czasowego wynoszą odpowiednio ██████████, ██████████ oraz ██████████. Jest to równoważne wzrostowi o 33%,

31% oraz 18% w pierwszym, drugim i trzecim roku refundacji, względem wariantu podstawowego analizy. Wzrost ten spowodowany jest wyższymi kosztami leczenia zapobiegawczego (więcej leczonych pacjentów w całym horyzoncie czasowym analizy, a także krótszy okres przejmowania udziałów rynkowych - docelowe udziały przejmowane są w drugim roku analizy).

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny) – z uwzględnieniem RSS.



W poniższej tabeli przedstawiono prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań Takhzyro® w horyzoncie czasowym analizy.

Tabela 23. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Takhzyro®, wariant maksymalny.

Produkt leczniczy	1. rok	2. rok	3. rok
Takhzyro®, fiol. a 300 mg	■	■	■

## 10.4.2 Bez uwzględnienia RSS

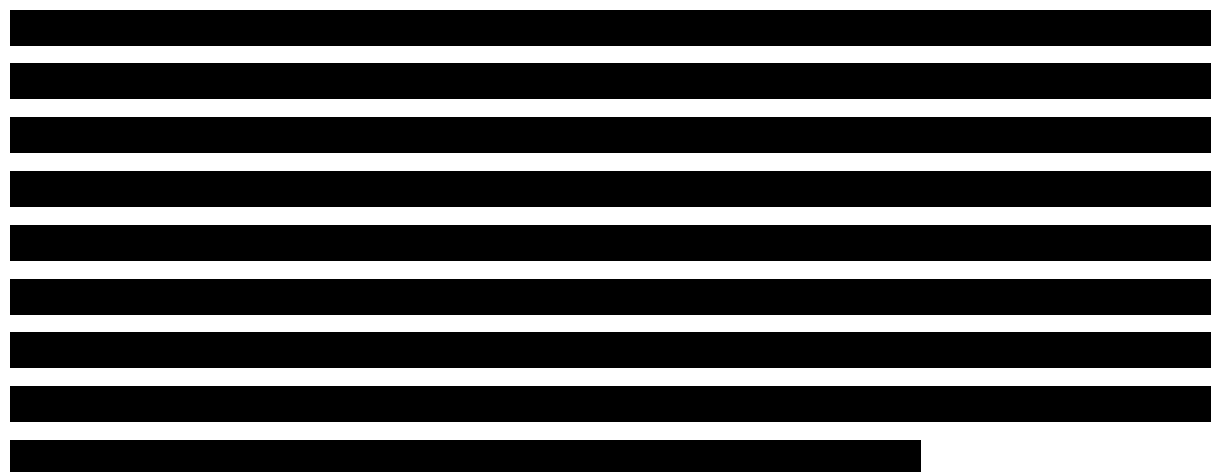
Wyniki analizy w wariancie maksymalnym bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka przedstawia Tabela 24.

Tabela 24. Wyniki analizy w wariancie maksymalnym – bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	2020	2021	2022
<b>Scenariusz aktualny</b>			
Koszty całkowite	4 533 432 zł	4 420 711 zł	4 585 035 zł
Koszty leczenia zapobiegawczego (lekowe)	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty administracji leczenia	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	4 520 zł	4 753 zł	4 986 zł
Koszty leczenia ostrych ataków HAE	4 528 912 zł	4 415 958 zł	4 580 049 zł
<b>Scenariusz nowy</b>			
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zapobiegawczego (lekowe)	██████████	██████████	██████████
Koszty administracji leczenia	34 616 zł	56 984 zł	57 769 zł
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	25 305 zł	31 962 zł	32 339 zł
Koszty leczenia ostrych ataków HAE	2 952 763 zł	1 377 075 zł	1 305 764 zł



Kategoria	2020	2021	2022
<b>Koszty inkrementalne</b>			
Koszty całkowite	████████	████████	████████
Koszty leczenia zapobiegawczego (lekowe)	████████	████████	████████
Koszty administracji leczenia	34 616 zł	56 984 zł	57 769 zł
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	20 785 zł	27 209 zł	27 352 zł
Koszty leczenia ostrych ataków HAE	-1 576 149 zł	-3 038 883 zł	-3 274 284 zł



## 10.5 Analiza wrażliwości

Scenariusze analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 9.2 (str. 34). Do analizy włączono scenariusze specyficzne dla analizy wpływu na budżet, jak np. alternatywne oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz scenariusze, w których zmieniono kluczowe założenia dotyczące kosztów liczonych na podstawie wyników analizy ekonomicznej (*AE Takhzyro® 2020*) – alternatywne krzywe parametryczne dopasowane do czasów do przerywania leczenia lanadelumabem czy też nieuwzględnianie w analizie zmian w dawkowaniu lanadelumabu.

### 10.5.1 Z uwzględnieniem RSS

W Tabeli 25 przedstawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w rozbiciu na poszczególne lata horyzontu czasowego w wariacie analizie z uwzględnieniem RSS.

Tabela 25. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS.

Lp.	Scenariusz	Koszty całkowite – scenariusz nowy	Koszty całkowite – scenariusz aktualny	Koszty inkrementalne	w tym koszty lekowe (Takhzyro®)
<b>1. rok</b>					
1	Alternatywne oszacowanie populacji docelowej	██████████	6 480 247 zł	██████████	██████████
2	Brak wzrostu liczebności populacji docelowej	██████████	4 369 232 zł	██████████	██████████
3	Wzrost ceny Takhzyro® o 5%	██████████	4 492 364 zł	██████████	██████████
4	Spadek ceny Takhzyro® o 5%	██████████	4 492 364 zł	██████████	██████████
5	Nieuwzględnienie zmian dawkowania lanadelumabu	██████████	4 492 364 zł	██████████	██████████
6	Alternatywny rozkład dyskontynuacji leczenia (Wykładniczy)	██████████	4 492 364 zł	██████████	██████████
7	Alternatywny rozkład dyskontynuacji leczenia (Log-normalny)	██████████	4 492 364 zł	██████████	██████████
8	Odsetek ataków leczonych farmakologicznie	██████████	5 518 378 zł	██████████	██████████
<b>2. rok</b>					
1	Alternatywne oszacowanie populacji docelowej	██████████	6 271 448 zł	██████████	██████████
2	Brak wzrostu liczebności populacji docelowej	██████████	4 075 936 zł	██████████	██████████
3	Wzrost ceny Takhzyro® o 5%	██████████	4 417 007 zł	██████████	██████████
4	Spadek ceny Takhzyro® o 5%	██████████	4 417 007 zł	██████████	██████████
5	Nieuwzględnienie zmian dawkowania lanadelumabu	██████████	4 417 007 zł	██████████	██████████
6	Alternatywny rozkład dyskontynuacji leczenia (Wykładniczy)	██████████	4 417 007 zł	██████████	██████████
7	Alternatywny rozkład dyskontynuacji leczenia (Log-normalny)	██████████	4 417 007 zł	██████████	██████████
8	Odsetek ataków leczonych farmakologicznie	██████████	5 535 623 zł	██████████	██████████

Lp.	Scenariusz	Koszty całkowite – scenariusz nowy	Koszty całkowite – scenariusz aktualny	Koszty inkrementalne	w tym koszty lekowe (Takhzyro®)
<b>3. rok</b>					
1	Alternatywne oszacowanie populacji docelowej	██████████	6 486 384 zł	██████████	██████████
2	Brak wzrostu liczebności populacji docelowej	██████████	4 073 407 zł	██████████	██████████
3	Wzrost ceny Takhzyro® o 5%	██████████	4 633 094 zł	██████████	██████████
4	Spadek ceny Takhzyro® o 5%	██████████	4 633 094 zł	██████████	██████████
5	Nieuwzględnienie zmian dawkowania lanadelumabu	██████████	4 633 094 zł	██████████	██████████
6	Alternatywny rozkład dyskontynuacji leczenia (Wykładniczy)	██████████	4 633 094 zł	██████████	██████████
7	Alternatywny rozkład dyskontynuacji leczenia (Log-normalny)	██████████	4 633 094 zł	██████████	██████████
8	Odsetek ataków leczonych farmakologicznie	██████████	5 807 156 zł	██████████	██████████

W pierwszym roku refundacji największy wpływ na koszty inkrementalne miały scenariusze „Nieuwzględnienie zmian dawkowania lanadelumabu” oraz „Alternatywne oszacowanie populacji docelowej”, które doprowadziły do wzrostu wydatków inkrementalnych do odpowiednio ██████████ i ██████████ (analiza podstawowa: ██████████). Pozostałe scenariusze miały jedynie ograniczony wpływ na wyniki analizy.

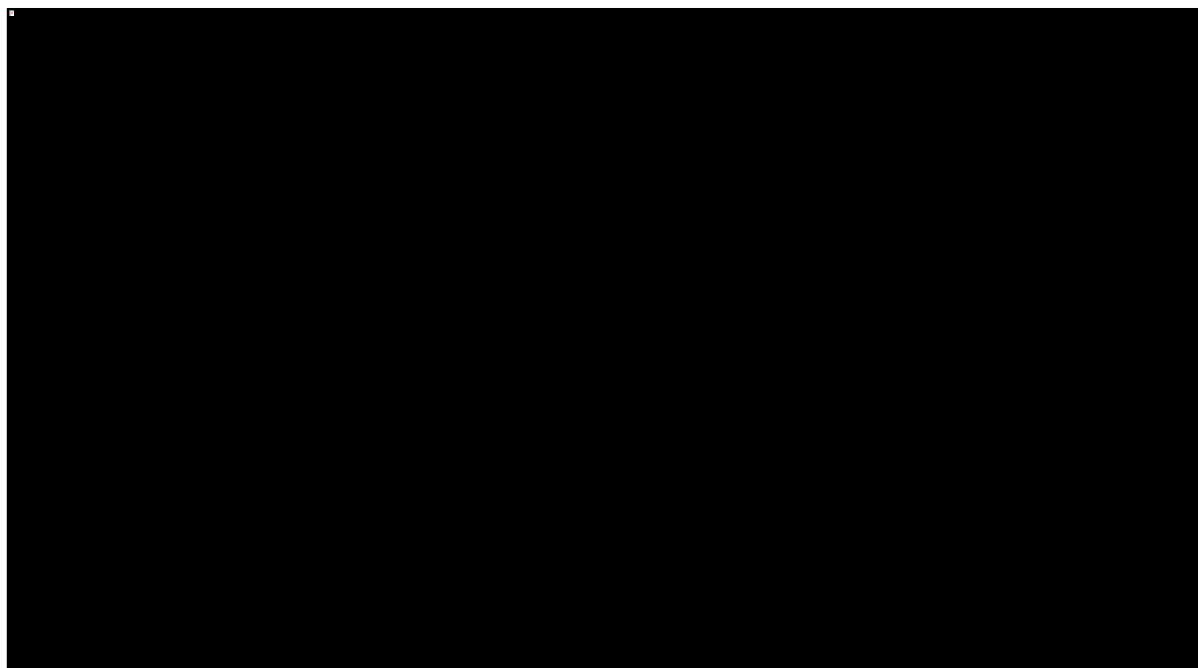
W drugim roku ponownie scenariusz „Nieuwzględnienie zmian dawkowania lanadelumabu” miał największy wpływ na wyniki analizy wrażliwości. Koszty inkrementalne wyniosły w nim ██████████ (wobec ██████████ w wariacie podstawowym). Ponownie jak w pierwszym roku wyróżniał się scenariusz „Alternatywne oszacowanie populacji docelowej”, w którym wydatki inkrementalne płatnika wzrosły do ██████████. W obu scenariuszach wzrost powiązany jest ze znaczącym wzrostem kosztów lekowych leczenia zapobiegawczego lanadelumabem. Nie zaobserwowano znacznych odchyień od analizy podstawowej w pozostałych scenariuszach.

Jakościowo wyniki analizy wrażliwości w trzecim roku analizy są zbliżone do wyników z roku drugiego. Największe odchylenia od wariantu podstawowego zaobserwowano ponownie w scenariuszach „Nieuwzględnienie zmian dawkowania lanadelumabu” oraz „Alternatywne oszacowanie populacji docelowej”, w których wydatki inkrementalne wyniosły odpowiednio ██████████ oraz ██████████ (analiza podstawowa: ██████████).

Kolejne trzy wykresy tornado prezentują w sposób graficzny wpływ testowanych scenariuszy na całkowite wydatki inkrementalne w kolejnych trzech latach horyzontu czasowego.

2020 rok

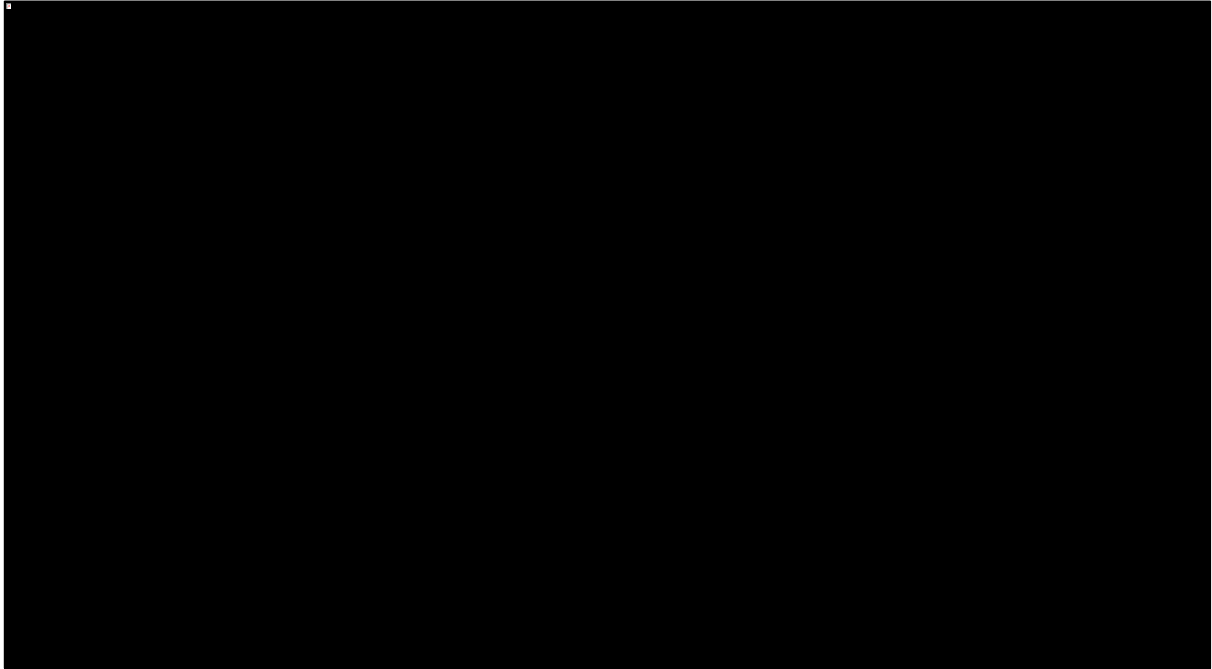
Wykres 5. Wykres tornado: wydatki inkrementalne względem scenariusza aktualnego (1. rok).



---

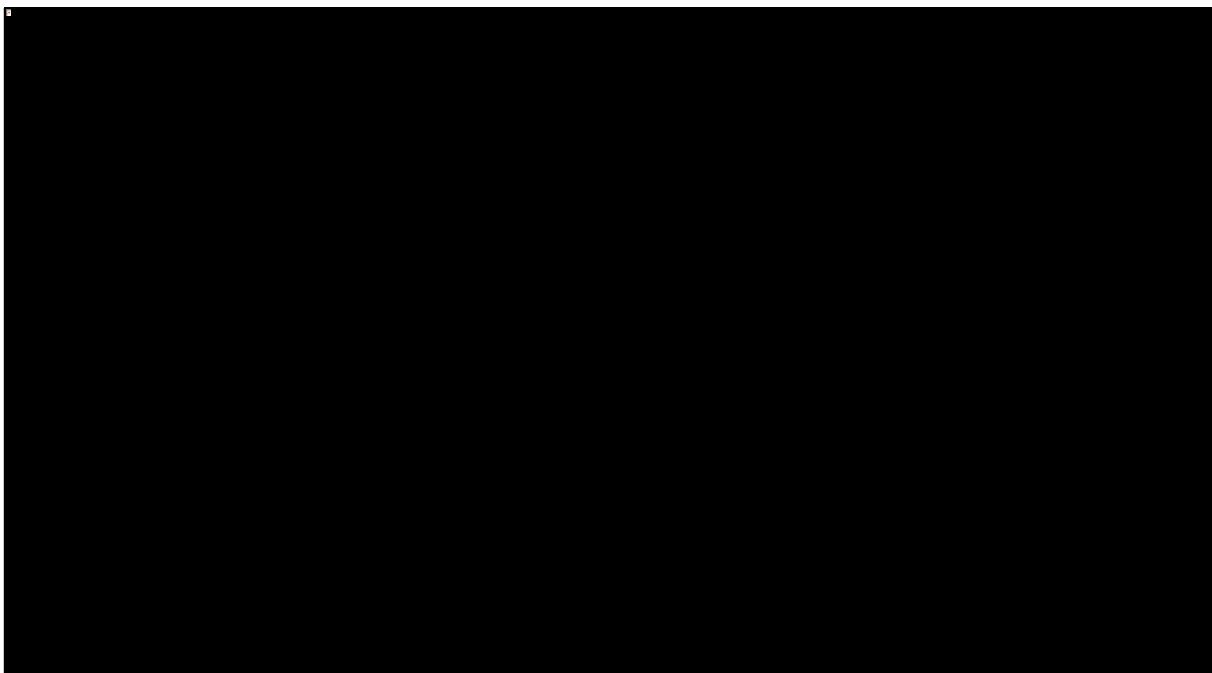
2021 rok

Wykres 6. Wykres tornado: wydatki inkrementalne względem scenariusza aktualnego (2. rok).



2022 rok

Wykres 7. Wykres tornado: wydatki inkrementalne względem scenariusza aktualnego (3. rok).



Takhyzo®  
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków  
dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

## 10.5.2 Bez uwzględnienia RSS

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia RSS.

Tabela 26. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS.

Lp.	Scenariusz	Koszty całkowite – scenariusz nowy	Koszty całkowite – scenariusz aktualny	Koszty inkrementalne	w tym koszty lekowe (Takhzyro®)
<b>1. rok</b>					
1	Alternatywne oszacowanie populacji docelowej	██████████	6 480 247 zł	██████████	██████████
2	Brak wzrostu liczebności populacji docelowej	██████████	4 369 232 zł	██████████	██████████
3	Wzrost ceny Takhzyro® o 5%	██████████	4 492 364 zł	██████████	██████████
4	Spadek ceny Takhzyro® o 5%	██████████	4 492 364 zł	██████████	██████████
5	Nieuwzględnienie zmian dawkowania lanadelumabu	██████████	4 492 364 zł	██████████	██████████
6	Alternatywny rozkład dyskontynuacji leczenia (Wykładniczy)	██████████	4 492 364 zł	██████████	██████████
7	Alternatywny rozkład dyskontynuacji leczenia (Log-normalny)	██████████	4 492 364 zł	██████████	██████████
8	Odsetek ataków leczonych farmakologicznie	██████████	5 518 378 zł	██████████	██████████
<b>2. rok</b>					
1	Alternatywne oszacowanie populacji docelowej	██████████	6 271 448 zł	██████████	██████████
2	Brak wzrostu liczebności populacji docelowej	██████████	4 075 936 zł	██████████	██████████
3	Wzrost ceny Takhzyro® o 5%	██████████	4 417 007 zł	██████████	██████████
4	Spadek ceny Takhzyro® o 5%	██████████	4 417 007 zł	██████████	██████████
5	Nieuwzględnienie zmian dawkowania lanadelumabu	██████████	4 417 007 zł	██████████	██████████
6	Alternatywny rozkład dyskontynuacji leczenia (Wykładniczy)	██████████	4 417 007 zł	██████████	██████████
7	Alternatywny rozkład dyskontynuacji leczenia (Log-normalny)	██████████	4 417 007 zł	██████████	██████████
8	Odsetek ataków leczonych farmakologicznie	██████████	5 535 623 zł	██████████	██████████

Lp.	Scenariusz	Koszty całkowite – scenariusz nowy	Koszty całkowite – scenariusz aktualny	Koszty inkrementalne	w tym koszty lekowe (Takhzyro®)
<b>3. rok</b>					
1	Alternatywne oszacowanie populacji docelowej	██████████	6 486 384 zł	██████████	██████████
2	Brak wzrostu liczebności populacji docelowej	██████████	4 073 407 zł	██████████	██████████
3	Wzrost ceny Takhzyro® o 5%	██████████	4 633 094 zł	██████████	██████████
4	Spadek ceny Takhzyro® o 5%	██████████	4 633 094 zł	██████████	██████████
5	Nieuwzględnienie zmian dawkowania lanadelumabu	██████████	4 633 094 zł	██████████	██████████
6	Alternatywny rozkład dyskontynuacji leczenia (Wykładniczy)	██████████	4 633 094 zł	██████████	██████████
7	Alternatywny rozkład dyskontynuacji leczenia (Log-normalny)	██████████	4 633 094 zł	██████████	██████████
8	Odsetek ataków leczonych farmakologicznie	██████████	5 807 156 zł	██████████	██████████

Największe różnice pomiędzy wariantem analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS zaobserwowano w pierwszym roku analizy. W wariantcie bez RSS scenariuszem, w którym zaobserwowaną największą różnicę w stosunku do wyników analizy podstawowej jest scenariusz „Alternatywne oszacowanie populacji docelowej”, w którym koszty inkrementalne w pierwszym roku wyniosły ██████████ (analiza podstawowa ██████████). Drugim scenariuszem o znacznym wpływie na wyniki analizy jest scenariusz „Nieuwzględnienie zmian dawkowania lanadelumabu”, który jest również scenariuszem o największym wpływie na wyniki w kolejnych latach.

## 11 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Refundacja produktu leczniczego Takhzyro® będzie miała znaczny wpływ na organizację udzielania świadczeń opieki zdrowotnej w rozpatrywanej populacji docelowej. Leczenie zapobiegawcze dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego z wykorzystaniem lanadelumabu wymaga częstych wizyt ambulatoryjnych związanych z administracją leku (co 2 tygodnie, lub w przypadku pacjentów, u których uzyska się stabilne ustąpienie napadów co 4 tygodnie). Jednocześnie, dzięki wysokiej skuteczności leczenia zapobiegawczego lanadelumabem (w badaniu *HELP-03* [Banerji 2018] uzyskano 87% redukcję częstotliwości ataków choroby względem braku leczenia zapobiegawczego) unika się wielu wizyt oraz hospitalizacji związanych z ostrymi atakami obrzęku naczynioruchowego.

## 12 Aspekty etyczne i społeczne

Finansowanie produktu leczniczego Takhzyro® ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Takhzyro® ze środków publicznych nie oddziałuje w jakikolwiek sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, nie wiąże się również ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 27).

Tabela 27. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Takhzyro®.

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



## 13 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego refundacji Takhzyro® (lanadelumab) w ramach programu lekowego leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego objętym nim byłoby pacjentów z HAE typu I lub typu II, w wieku od dwunastego roku życia, u których [REDACTED]

Analiza wpływu na budżet w wariantach podstawowym wykazała [REDACTED] wzrost wydatków płatnika w scenariuszu nowym, zakładającym refundację Takhzyro®. Całkowite koszty inkrementalne względem scenariusza istniejącego wyniosły [REDACTED] ([REDACTED] bez RSS) w pierwszym, [REDACTED] ([REDACTED]) w drugim oraz [REDACTED] ([REDACTED]) w trzecim roku refundacji. Tak duży wzrost spowodowany jest faktem, że obecnie w Polsce nie ma refundowanej opcji leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, w związku z czym w aktualnym scenariuszu niniejszej analizy pacjenci nie stosują żadnego schematu leczenia zapobiegawczego (koszty lekowe wynoszą 0 zł). Pozytywna decyzja refundacyjna będzie się wiązała z udostępnieniem pacjentom pierwszej w Polsce refundowanej opcji leczenia zapobiegawczego HAE, umożliwiając chorym z najcięższym przebiegiem choroby ([REDACTED]) dostęp do skutecznej metody złagodzenia objawów choroby. W tym kontekście znaczny wzrost wydatków płatnika jest uzasadniony, jako konsekwencja wprowadzenia pierwszej opcji terapeutycznej w grupie pacjentów, która dotychczas nie przyjmowała żadnego leczenia.

Oszacowanie populacji docelowej oparto na danych z Polskiego Rejestru Pacjentów z Wrodzonym Obrzękiem Naczynioruchowym prowadzonym w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ. Należy jednak zauważyć, że dane te nie dostarczają pełnej informacji o rzeczywistej liczebności polskich chorych na HAE, gdyż rejestr nie obejmuje wszystkich ośrodków prowadzących terapię HAE, a ponadto duża liczba chorych nie jest objęta leczeniem, gdyż objawy u nich występujące nie były na tyle charakterystyczne i dotkliwe by podjęto poszerzoną diagnostykę. Niemniej, dane z tego rejestru uznano za wysoce wiarygodne. Najnowsze dane z tego rejestru obejmują stan na 2016 r. (*Stobiec-ki 2016, Obtulowicz 2016*), według którego w Polsce zarejestrowanych jest 341 pacjentów z HAE, zaś przeciętny roczny przyrost populacji wynosi około 24 pacjentów. Uwzględniając kryteria kwalifi-

kacji do programu lekowego dla produktu leczniczego Takhzyro® (wiek, występowanie objawów, [REDAKTOWANE]) wyznaczono liczebności populacji docelowej w latach horyzontu czasowego na [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] pacjentów, odpowiednio w kolejnych pierwszych trzech latach analizy.

Ze względu na fakt iż Takhzyro® byłoby pierwszą refundowaną technologią medyczną w tym wskazaniu, wyznaczenie docelowych udziałów rynkowych oraz tempa ich przejmowania przez Takhzyro® było znacznie utrudnione przez brak możliwości odwołania się do sytuacji precedensowych, np. wejścia na rynek leku o podobnej skuteczności w tym wskazaniu. Wyznaczając udziały docelowej dla Takhzyro® (100% pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej) uwzględniono wysoką skuteczność lanadelumabu oraz brak obecnie dostępnego leczenia zapobiegawczego. Jednocześnie brakuje danych potrzebnych do dokładnego oszacowania odsetków pacjentów, którzy mogliby potencjalnie zrezygnować z uczestnictwa w programie lekowym leczenia zapobiegawczego HAE lanadelumabem, dlatego w analizie przyjęto arbitralnie założenie, że wszyscy kwalifikujący się pacjenci zdecydują się na długoterminowe leczenie zapobiegawcze. Kolejną kwestią związaną z udziałami rynkowymi Takhzyro® było tempo przejmowania udziałów docelowych. Również w stosunku do tej dynamiki, ze względu na brak danych, posłużono się arbitralnym założeniem zaproponowanym przez Wnioskodawcę. Za wystarczający do przejścia docelowych udziałów rynkowych uznano okres trzech lat, w pierwszym roku przyjmując, że Takhzyro® przejmie [REDAKTOWANE] udziałów docelowych, w drugim [REDAKTOWANE] i wreszcie w trzecim 100%.

## 14 Wnioski końcowe

Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego w pierwszych trzech latach refundacji produktu leczniczego Takhzyro®, z około 4,5 mln zł rocznie w scenariuszu aktualnym do [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] w scenariuszu nowym.

Znacząca część wydatków w scenariuszu aktualnym związana jest z leczeniem ratunkowym ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego, jedynie niecałe 5 tys. zł rocznie stanowią koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów w ramach obecnej praktyki klinicznej.

Główną kategorię kosztów w scenariuszu nowym stanowią koszty lekowe refundacji Takhzyro® ([REDAKTOWANE] całkowitych wydatków). Ze względu na mniejszą liczbę ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego,

koszty ich leczenia wyniosą w tym scenariuszu jedynie około 2,3 mln zł rocznie i odpowiadają za [REDACTED] kosztów całkowitych. Koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia, a także jego administracją stanowią łącznie zaledwie [REDACTED] wydatków w tym scenariuszu.

Ze względu na założony przyrost populacji docelowej oraz stopniowe przejmowanie przez Takhzyro® docelowych udziałów rynkowych koszty lekowe wyniosą początkowo [REDACTED] w pierwszym roku i będą stopniowo wzrastać do [REDACTED] w trzecim roku analizy. W dalszych latach, przy założeniu stałej ceny Takhzyro® oraz zachowania przyjętych w analizie założeń, koszty te nie będą wzrastać i z czasem ulegną stabilizacji, relatywnie do wielkości populacji docelowej.

Wyniki przeprowadzonej równoległej analizy ekonomicznej (*AE Takhzyro® 2020*) w formie analizy kosztów-użyteczności wskazują na brak kosztowej efektywności produktu Takhzyro®, jednakże warto zwrócić uwagę na generowaną dodatkową korzyść kliniczną wyrażoną jako zyskane 1,27 QALY względem braku stosowania leczenia zapobiegawczego.

## 15 Załączniki

### 15.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>bieżące konsultacje</li> <li>ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu</li> </ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>przygotowanie modelu ekonomicznego</li> <li>opis metodyki analizy</li> <li>analiza kosztów</li> <li>przeprowadzenie obliczeń i opis wyników</li> <li>przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości</li> <li>opis ograniczeń analizy, dyskusja</li> </ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie liczebności populacji docelowej</li> <li>opis epidemiologii</li> </ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>bieżące konsultacje</li> </ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>bieżące konsultacje</li> <li>korekta i formatowanie tekstu</li> <li>ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu</li> </ul>

### 15.2 Założenia wariantów minimalnego oraz maksymalnego analizy

Warianty minimalny oraz maksymalny analizy skonstruowano w oparciu o udziały rynkowe produktu leczniczego Takhzyro® osiągnane w scenariuszu nowym. W analizie podstawowej założono, że udziały docelowe wyniosą 100% populacji docelowej i będą osiągnięte w ciągu pierwszych trzech lat od wprowadzenia refundacji lanadelumabu – pełny opis założeń znajduje się w Rozdziale 6 (str. 15).

Wariant minimalny analizy zakłada brak wzrostu liczebności populacji docelowej i utrzymanie się jej na poziomie wyznaczonym na początek analizy (lipiec 2020), tzn. █████ pacjentów.

W wariantcie maksymalnym założono natomiast, że docelowe udziały rynkowe leku Takhzyro® zostaną przejęte już w drugim roku refundacji. Podwyższono również prognozę udziałów w pierwszym roku refundacji z █████ w wariantcie podstawowym na █████.

Zarówno założenia o tempie osiągnięcia udziałów rynkowych oraz wielkości populacji docelowej są ważnymi założeniami, od których znacząco zależą wyniki analizy wpływu na budżet. Jednocześnie z racji tego, że lanadelumab byłby pierwszą refundowaną w Polsce opcją leczenia zapobiegawczego

---

dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego nie ma możliwości weryfikacji przyjętych wartości, dlatego też oparcie wariantów minimalnego oraz maksymalnego na oszacowaniach dotyczących zasięgu rynkowego Takhzyro® i wielkości populacji docelowej pozwala na uwzględnienie niepewności dotyczących tych kluczowych parametrów modelu w analizie.

### 15.3 Proponowany program lekowy

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

Tabela 28. Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego 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]

Takhzyro®  
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego

Zakres świadczenia gwarantowanego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 15.4 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej

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

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

U większości chorych z typem I i II HAE stwierdza się mutację genu SERPING1 (APD Takhzyro® 2019).

Zgodnie z danymi europejskimi oszacowana częstość występowania HAE-C1-INH mieści się w granicach od 1,07:100 000 do 1,54:100 000 mieszkańców (Psarros 2014 za Aygören-Pürsün 2018, Nordenfelt 2014). Częstość występowania HAE w populacji polskiej nie jest znana (Nowicka 2005). Dane dotyczące liczebności polskiej populacji chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy pochodzą głównie z Polskiego Rejestru Pacjentów z Wrodzonym Obrzękiem Naczynioruchowym prowadzonym w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ. Należy jednak zauważyć, że dane te nie dostarczają pełnej informacji o rzeczywistej liczebności polskich chorych na HAE, gdyż rejestr nie obejmuje wszystkich ośrodków prowadzących terapię HAE, a ponadto duża liczba chorych nie jest objęta leczeniem, gdyż objawy u nich występujące nie były na tyle charakterystyczne i dotkliwe by podjęto poszerzoną diagnostykę. W poniższej tabeli zebrano odnalezione dane odnoszące się do liczebności populacji polskiej chorych na HAE.



Tabela 29. Liczba chorych na HAE w Polsce.

Źródło	Rok	Liczba chorych ogółem	Liczba chorych < 18 lat	Liczba chorych z objawami
<i>Obtułowicz 2000</i>	Bd.	102 <sup>2</sup> osób z 35 rodzin	bd.	ogółem: 93/102 (91,18%*)
<i>Obtułowicz 2002</i>	2002	55 <sup>1</sup> osób, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>HAE typu I: 53 osoby</li> <li>HAE typu II: 2 osoby</li> </ul>	bd.	ogółem: 47/55 (85,45%*)
<i>Obtułowicz 2005</i>	2005	102 <sup>1</sup> osób z 41 rodzin, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>HAE typu I: 96 osób</li> <li>HAE typu II: 6 osób</li> </ul>	bd.	ogółem: 96/102 (93,20%*)
<i>Nowicka 2005</i>	bd.	66 <sup>3</sup> osób (w tym 55 osób z 18 rodzin), w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>HAE typu I: 57 osób</li> <li>HAE typu II: 9 osób</li> </ul>	18 osób (27,27%*), w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>10 osób w wieku &lt; 12 lat</li> </ul>	dzieci: 14/15 (93,33%*)
<i>Nowicka 2009</i>	Bd.	Bd.	15 osób w wieku 7-18 lat	bd.
<i>Obtułowicz 2006</i>	2006	około 180 <sup>2</sup> osób 130 osób z 50 rodzin, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>HAE typu I: 124 osoby</li> <li>HAE typu II: 6 osób</li> </ul>	bd.	ogółem: 121/130 (93,08%*)
<i>AWA Firazyr 2015</i>	2008	189 <sup>2</sup>	bd.	bd.
<i>Obtułowicz 2009</i>	2009	około 200 <sup>2</sup> osób 180 <sup>1</sup> osób z 87 rodzin, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>HAE typu I: 172 osoby</li> <li>HAE typu II: 8 osób</li> </ul>	bd.	ogółem: 171/180 (95,53%*)
<i>AWA Firazyr 2015</i>	2011	216 <sup>2,4</sup> , w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>HAE typu I: 204 osoby</li> <li>HAE typu II: 12 osób</li> </ul>	46 osób (21,30%*)	ogółem: 216/216 (100%*)
<i>AWA Firazyr 2015</i>	maj 2012	232 osoby	około 50 osób (21,55%*)	ogółem: 219/232 (94,40%*)
<i>APD Firazyr 2015</i>	2012	ponad 240 osób z ponad 100 rodzin	52 osoby	bd.
<i>AWA Firazyr 2015</i>	2014	302 osób	44 osób (14,57%*)	bd.
<i>Stobiecki 2016</i>	2016	341 <sup>1</sup> osób z 166 rodzin, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>HAE typu I: 310 osób</li> <li>HAE typu II: 31 osób</li> </ul>	50 osób (14,66%*)	ogółem: 324/341 (95,01%*), w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>HAE typu I: 295/310 (95,16%*)</li> <li>HAE typu II: 29/31 (93,55%*)</li> </ul> dorośli: 277/291 (95,19%*) dzieci: 47/50 (94,00%*)

Źródło	Rok	Liczba chorych ogółem	Liczba chorych < 18 lat	Liczba chorych z objawami
<i>Obtułowicz 2016</i>		341 <sup>1</sup> osób z 166 rodzin	51 osób (14,96%*)	ogółem: 324/341 osoby (95,01%*) dzieci: 41/51 (80,39%*)
<i>Czarnobilska 2017</i>		nd.	53 osób (wiek 3-18 lat), w tym: • 43 osób w wieku 3-13 lat, • 10 osób w wieku 14-18 lat	dzieci w wieku 4-18 lat: 40/44 (90,91%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 pacjenci zarejestrowani w Zakładzie Alergologii Klinicznej i Środowiskowej CM UJ;

2 pacjenci z rejestru krajowego;

3 pacjenci zarejestrowani w Poradni Alergologicznej Zakładu Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej IP-CZD;

4 wyłącznie pacjenci objawowi;

5 pacjenci z rejestru warszawskiego.

Zgodnie z najnowszymi danymi (z 2016 roku) w polskim rejestrze chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy zarejestrowanych jest 341 chorych, z czego blisko 15% stanowią dzieci (*Stobiecki 2016, Obtułowicz 2016*). W tej populacji u zdecydowanej większości chorych występuje objawowy przebieg choroby: 95,19% dorosłych oraz 80,39-94,00% dzieci (*Stobiecki 2016, Obtułowicz 2016*).

Postępowanie terapeutyczne jest warunkowane między innymi lokalizacją oraz stopniem ciężkości napadów obrzęku naczynioruchowego. Celem określenia, jaka jest częstość występowania napadów HAE w poszczególnych lokalizacjach, wykonano przegląd literatury w wyniku, którego odnaleziono doniesienia analizujące zarówno populacje międzynarodowe, jak również bardziej szczegółowe, odnoszące się do populacji polskiej.

Częstość napadów u chorych na HAE może być różna, od jednego napadu na kilka lat, do nawet 2-3 napadów tygodniowo (*Obtułowicz 2000, Obtułowicz 2005*). Jako czynnik wywołujący napad choroby zgłaszali najczęściej uraz, stres, infekcję czy okres owulacji u kobiet (*Obtułowicz 2005*). Nie zidentyfikowano w polskiej literaturze bardziej szczegółowych danych dotyczących częstości występowania ataków w populacji chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy. W związku, z czym podjęto próbę odnalezienia takich danych dotyczących populacji europejskiej oraz Stanów Zjednoczonych. W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące częstości ataków w populacji chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z kilku państw (Włochy, Szwecja, Niemcy, Dania, Stany Zjednoczone).

Tabela 30. Częstość ataków w populacji chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy.

Częstość ataków	Liczba pacjentów [n]	Udział pacjentów z atakiem [%]	
<i>Zanichelli 2011</i>			
> 12 ataków/rok	23	22,3%	
6-12 ataków/rok	24	23,3%	
1-5 ataków/rok	38	36,9%	
< 1 ataku/rok	13	12,6%	
Brak ataków	5	4,9%	
<i>Nordenfelt 2016</i>			
Średnio od momentu diagnozy	> 24 ataków/rok	Bd.	11%
	12-24 ataków/rok	Bd.	36%
	6-11 ataków /rok	Bd.	28%
	1-5 ataków/rok	Bd.	15%
	< 1 ataku/rok	Bd.	9%
Średnio w ostatnich 12 miesiącach	≥ 12 ataków/rok	Bd.	47%
	4-11 ataków/rok	Bd.	21%
	1-3 ataków/rok	Bd.	11%
	Brak ataków	Bd.	22%
<i>Steiner 2016</i>			
≥ 1 ataku na tydzień	10	12,8%^	
≤ 1 ataku na tydzień; ≥ 1 ataku na miesiąc	30	38,5%^	
≤ 1 ataku na miesiąc; ≥ 1 ataku na rok	38	48,7%^	
<i>Prior 2016</i>			
Brak ataków HAE oraz brak stosowania długoterminowego leczenia zapobiegawczego	8	2,9%	
Brak ataków zagrażających życiu oraz brak długoterminowego leczenia zapobiegawczego, ≤ 3 napady / ostatnie 6 mies.	65	23,4%	
Brak ataków zagrażających życiu oraz			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 6 ataków / ostatnie 6 mies. z długoterminowym leczeniem zapobiegawczym (z wyłączeniem pdC1INH) lub</li> <li>• 4-12 ataków/ostatnie 6 mies. bez długoterminowego leczenia zapobiegawczego</li> </ul>	89	32,6%	
Napad zagrażający życiu i/lub			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 ataków / ostatnie 6 mies. z długoterminowym leczeniem zapobiegawczym</li> <li>• leczenie pdC1INH</li> <li>• &gt; 12 ataków / ostatnie 6 mies. bez długoterminowego leczenia zapobiegawczego</li> </ul>	112	41,8%	

Częstość ataków		Liczba pacjentów [n]	Udział pacjentów z atakiem [%]
<i>Riedl 2014</i>			
1-3 ataków/ tydz.	2010 r.	Bd.	5,38%*
	2013 r.	Bd.	13,92%*
1 atak / 2 tyg.	2010 r.	Bd.	11,20%*
	2013 r.	Bd.	16,00%*
1 atak / 3 tyg.	2010 r.	Bd.	11,20%*
	2013 r.	Bd.	9,90%*
1 atak / 1 mies.	2010 r.	Bd.	24,47%*
	2013 r.	Bd.	18,09%*
1 atak / 2 mies.	2010 r.	Bd.	12,27%*
	2013 r.	Bd.	11,34%*
1 atak / 3 mies.	2010 r.	Bd.	19,23%*
	2013 r.	Bd.	12,49%*
1 atak / 6 mies.	2010 r.	Bd.	11,77%*
	2013 r.	Bd.	11,27%*
1 atak / rok	2010 r.	Bd.	5,38%*
	2013 r.	Bd.	7,82%*
<i>Aabom 2017</i>			
W czasie 45 miesięcznego okresu obserwacji	Brak ataków	1	7%
	< 1 ataku /mies.	10	72%
	> 1 ataku/mies.	3	21%
<i>Banerji 2018</i>			
2-3 ataki/tydz.	2013 r.	Bd.	10,07%*
	2015 r.	Bd.	15,99%*
1 atak/tydz.	2013 r.	Bd.	15,17%*
	2015 r.	Bd.	9,16%*
2-3 ataki/mies.	2013 r.	Bd.	17,26%*
	2015 r.	Bd.	32,10%*
1 atak/mies.	2013 r.	Bd.	17,17%*
	2015 r.	Bd.	16,14%*
1 atak/2-3 mies.	2013 r.	Bd.	16,05%*
	2015 r.	Bd.	11,08%*
< 1 ataku/6 mies.	2013 r.	Bd.	17,21%*
	2015 r.	Bd.	14,21%*

Częstość ataków	Liczba pacjentów [n]	Udział pacjentów z atakiem [%]
<i>Longhurst 2015</i>		
≥ 1 ataków/tydz.	13	8,6%
12-51 ataków/rok	50	32,9%
7-11 ataków/rok	22	14,5%
3-6 ataków/rok	40	26,3%
1- 2 ataków/ rok	14	9,2%
< 1 ataku/rok	13	8,6%

^ oszacowanie własne na podstawie dostępnych danych

\* dane odczytane z wykresu

Częstość ataków w populacji chorych na HAE jest zmienna i zależy od wielu czynników, należą do nich między innymi wiek pacjentów czy otrzymywane leczenie.

Zgodnie z kryteriami włączenia, do proponowanego programu lekowego będą kwalifikowani chorzy, u których odnotowano ataki w obrębie brzucha, krtani lub gardła. Celem określenia, jaka jest częstość występowania napadów HAE w poszczególnych lokalizacjach (brzuch, krtań, gardło), wykonano szybki przegląd literatury w wyniku, którego odnaleziono doniesienia analizujące zarówno populacje międzynarodowe, jak również bardziej szczegółowe, odnoszące się do populacji polskiej.

Tabela 31. Liczby i odsetki napadów HAE w obrębie jamy brzusznej, gardła oraz krtani.

Jama brzuszna	Gardło	Krtań
<i>Obtułowicz 2000</i>		
63 z 102 chorych (61,76%*)	Gardło lub krtań: 34 z 102 chorych (33,33%*)	
<i>Obtułowicz 2005</i>		
38 z 102 chorych (37,25%*)	Bd.	21 ze 102 chorych (20,59%*)
<i>Obtułowicz 2009</i>		
65% chorych	Obrzęki twarzy i górnych dróg oddechowych: 35% chorych	
<i>Nowicka 2007</i>		
38 z 39 chorych (97,44%*)	Ostre obrzęki gardła i krtani: 14 z 39 chorych (35,90%*)	
<i>Zanichelli 2011</i>		
Ogółem: 698 z 1 532 ataków (45,56%*)	Bd.	Ogółem: 99 z 1 532 ataków (6,46%*)
Leczonych Berinert P: 60 z 376 ataków (15,96%*)	Bd.	Leczonych Berinert P: 94 z 376 ataków (25,0%*)
Leczonych kwasem traneksamowy: 88 z 212 ataków (41,5%*)	Bd.	Leczonych kwasem traneksamowy: 2 z 212 ataków (0,94%*)

Jama brzuszna	Gardło	Krtań
<i>Nordenfelt 2016</i>		
U 76* z 98 chorych (78%)	Bd.	U 26* z 98 chorych (27%)
<i>Riedl 2016</i>		
Leczonych Berinert: 4 839 ataków (40,9%)	Bd.	Leczonych Berinert: 242 ataków (2,0%)
Leczonych Berinert: 239 chorych (78,4%)	Bd.	Leczonych Berinert: 85 chorych (27,9%)
<i>Craig 2011</i>		
747 z 1 085 ataków (68,8%)	Bd.	48 z 1 085 ataków (4,4%)
u 51 z 57 chorych (89,5%)	Bd.	u 16 z 57 chorych (28,1%)

^ gardło lub krtań;  
\* oszacowanie własne.

W większości z odnalezionych badań dane dotyczące częstości i lokalizacji ataków były zbierane za pomocą kwestionariuszy bezpośrednio od chorych lub pochodzą z krajowych rejestrów. Populacje chorych na HAE w odnalezionych pracach różniły się przede wszystkim, narodowością, średnim wiekiem oraz rodzajem otrzymywanego leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono najistotniejsze różnice między charakterystyką populacji z odnalezionych publikacji będących źródłem informacji o częstości i/lub lokalizacji ataków HAE (Tabela 30, Tabela 31.)

Tabela 32. Najistotniejsze różnice między charakterystyką populacji z odnalezionych publikacji będących źródłem informacji o częstości i/lub lokalizacji ataków HAE.

Źródło	Kraj	Wielkość populacji chorych na HAE (typ I i II)	Średni wiek chorych	Sposób zbierania danych o chorych	Okres obserwacji	Stosowane leczenie	Średnia częstość ataków na rok
<i>Aabom 2017</i>	Dania	14 dzieci z objawowym HAE	Mediana: 4 lat Zakres: 1-11 lat	Badanie retrospektywne, uwzględniono dzieci urodzone po 1995 roku znajdujące się w rejestrze chorych na HAE, dane zbierano w 2013 roku	45 miesięcy	<p>Kwas traneksamowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W razie ataku (n=4)</li> <li>▪ Krótkoterminowe leczenie zapobiegawcze (n=1)</li> <li>▪ Długoterminowe leczenie zapobiegawcze (n=1)</li> </ul> <p>Inhibitor C1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W razie ataku (n= 12)</li> <li>▪ Krótkoterminowe leczenie zapobiegawcze (n = 4)</li> <li>▪ Długoterminowe leczenie zapobiegawcze (n = 1)</li> </ul> <p>Ikatybant</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W razie ataku (n= 1)</li> </ul>	Liczba ataków w okresie obserwacji: mediana: 13 ataków/45 mies. zakres: 4-12 nie uwzględniono 4 dzieci, które w tym okresie ukończyły 18 lat
<i>Banerji 2018</i>	Stany Zjednoczone	149 chorych w 2013 roku 106 chorych z 2015 roku	Większość chorych w wieku: 2013 rok: 46-55 lat (26,2%) 2015 rok: 46-55 lat(23,6%)	Badanie ankietowe przeprowadzone wśród chorych na HAE uczestniczących w konferencji <i>Hereditary Angioedema Association</i> w 2015 roku, wyniki porównano z 2013 rokiem	2013 rok 2015 rok	<p>Dostęp do leczenia w razie ataku:</p> <p>2015 rok: 88,7%</p> <p>Stosowanie leczenia zapobiegawczego:</p> <p>2015 rok: 69,8%</p>	Bd.
<i>Craig 2011</i>	Ameryka Północna	57 chorych na HAE leczonych inhibitorem C1 (Berinert)	Średnia: 31,9 lat Zakres: 10-53 lat	Wyniki badania IMPACT 2 (faza otwarta badania IMPACT 1)	Mediana: 24 miesiące (zakres 0 do 51 miesięcy)	Inhibitor C1 (Berinert) w razie ataku	Mediana: 7 ataków/rok Zakres: 1-184

Takhyzo®  
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Źródło	Kraj	Wielkość populacji chorych na HAE (typ I i II)	Średni wiek chorych	Sposób zbierania danych o chorych	Okres obserwacji	Stosowane leczenie	Średnia częstość ataków na rok
Longhurst 2015	Austria, Dania, Francja, Niemcy, Grecja, Izrael, Włochy, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania	170 chorych	Średnia: 39,6 lat	Retrospektywnie zbierane dane z <i>Icatibant Outcome Survey</i>	Luty 2008 – grudzień 2012	Ikatybant w razie ataku	Bd.
Nordenfelt 2016	Szwecja	102 dorosłych chorych na HAE	Mediana: 40 lat	Chorzy ze szwedzkiego rejestru krajowego Sweha-Reg 102 chorych wypełniło kwestionariusz ankietowy, również uczestniczyło w ankiecie telefonicznej	Chorzy włączeni do rejestru w latach 2007-2011	W razie ataku: inhibitor C1, świeżo mrożone osocze, kwas traneksamowy, androgeny, epinefryna, leki przeciw-histaminowe, glikokortykosteroidy, niesteroidowe środki przeciwzapalne leki i opioidy Leczenie zapobiegawcze: leki przeciwfibrinolityczne (49%), androgeny (43%) i / lub pdC1INH (8%)	Mediana: 14/rok (n =76) w ubiegłym roku
Nowicka 2007	Polska	39 chorych	Zakres: 9-57 lat	Doświadczenia własne autorki w leczeniu chorych na HAE	Bd.	Brak leczenia (n = 6) Leczenie zapobiegawcze <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Danazol (n=8)</li> </ul> Leczenie zapobiegawcze zlecane okresowo (n=25) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Danazol (n = 7)</li> <li>▪ Kwas –aminokapronowy – EACA (n=10)</li> <li>▪ Kwas traneksamowy (n=8)</li> </ul>	Bd.

Takhyro®  
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego



Źródło	Kraj	Wielkość populacji chorych na HAE (typ I i II)	Średni wiek chorych	Sposób zbierania danych o chorych	Okres obserwacji	Stosowane leczenie	Średnia częstość ataków na rok
<i>Obtułowicz 2000</i>	Polska (Kraków, Warszawa, Łódź)	102 chorych	Zakres: 1-73 lat	Dane z polskiego rejestru chorych na HAE	Bd.	<p>W razie ataku zagrażającego życiu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Berinert (n = 6)</li> </ul> <p>Krótkoterminowe leczenie zapobiegawcze:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sterydy anaboliczna (n =8)</li> </ul> <p>W razie ataku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Danazol</li> <li>▪ Stanazolol</li> <li>▪ Anapolon</li> </ul> <p>Długoterminowe leczenie zapobiegawcze:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Danazol (n =5)</li> </ul>	Bd.
<i>Obtułowicz 2005</i>	Polska (Kraków)	102 chorych	Średnia: 40,3 lat Zakres: 5-87 lat	Dane z rejestru krakowskiego	Publikacja opublikowana 2005 roku	<p>W razie ataku zagrażającego życiu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Berinert P (n = 12)</li> </ul> <p>Leczenie wspomagające w razie ataku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy (Dexaven), adrenalina</li> </ul> <p>Leczenie przewlekłe w przypadku nawracających ataków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Danazol (n=15)</li> </ul>	od 2-3 w tyg. do 1 na kilka lat

Takhyzo®  
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Źródło	Kraj	Wielkość populacji chorych na HAE (typ I i II)	Średni wiek chorych	Sposób zbierania danych o chorych	Okres obserwacji	Stosowane leczenie	Średnia częstość ataków na rok
<i>Obtułowicz 2009</i>	Polska	Około 200 chorych z krajowego rejestru chorych na HAE	Zakres: 3-80 lat	Dane z krajowego rejestru chorych na HAE	Publikacja opublikowana w 2009 roku	<p>W razie ataku zagrażającego życiu;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Berinert P, świeżo mrożone osocze</li> </ul> <p>Leczenie doraźne ataków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy – Exacyl)</li> <li>▪ Leki anabolizujące (Stanazolol, Danazol)</li> </ul> <p>Leczenie wspomagające w razie ataku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anaboliki, antyfibrynolityki, glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe</li> </ul> <p>Leczenie przewlekłe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Danazol</li> <li>▪ Stanazolol/Winstrol</li> <li>▪ Antyfibrynolityki (Epsicapron, Exacyl)</li> </ul>	Bd.
<i>Prior 2016</i>	Badanie międzynarodowe (Argentyna, Austria, Brazylia, Kanada, Chiny, Dania, Francja, Niemcy, Węgry, Izrael, Włochy, Macedonia, Holandia, Wielka Brytania, Panama, Polska, Rumunia, Hiszpania)	274	Średnia: 41,5 lat	Badanie małe na celu ocenę jakości życia chorych na HAE	Bd.	Bd.	Bd.

Takhyzo®  
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Źródło	Kraj	Wielkość populacji chorych na HAE (typ I i II)	Średni wiek chorych	Sposób zbierania danych o chorych	Okres obserwacji	Stosowane leczenie	Średnia częstość ataków na rok
Riedl 2014	Stany Zjednoczone	2010 rok: 172 lekarzy leczących chorych na HAE 2013 rok: 245 lekarzy leczących chorych na HAE	Bd.	Badanie ankietowe przeprowadzone w okresie od października 2009 do lutego 2010, a następnie w od marca do czerwca 2013 roku ■ wśród lekarzy	2010 rok oraz 2013 rok	Inhibitor C1, ikatybant, Ecallantidel, osocze świeżo mrożone, środki przeciwbólowe	Bd.
Riedl 2016	Stanu Zjednoczone, Niemcy, Dania, Szwajcaria	318	Średnia: 38,8 lat Zakres: 5-83 lat	Beriner Registry, badanie obserwacyjne	2010-2014	Beriner w leczeniu zapobiegawczym (n = 13) oraz w razie ataku (n = 213) lub zarówno w ramach leczenia zapobiegawczego jak i leczenia ataku (n = 92)	Bd.
Steiner 2016	Szwajcaria	104 chorych	Średnia: 44 lata	Chorzy odpowiedzieli na pytanie retrospektywnie na 2012 rok, w 2013 i 2014 roku kontaktowano się z chorymi, lekarzami, szpitalami lub krewnymi w celu uzyskania dodatkowych informacji	2013-2014	Leczenie zapobiegawcze: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Danazol (n = 26)</li> <li>▪ Kwas traneksamowy (n = 10)</li> <li>▪ inhibitor C1 (n = 9)</li> </ul> Leczenie w razie ataku: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ikatybant (n = 12)</li> <li>▪ Inhibitor C1 (n = 57)</li> </ul>	Bd.
Zanichelli 2011	Włochy	103	Mediana: 39,2 lat Zakres: 5-93 lat	Badanie prospektywne	21 miesięcy (386 semestrów)	Leczenie zapobiegawcze (n=47): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Danazol (n = 37)</li> <li>▪ Stanozolol (n = 4)</li> <li>▪ Kwas traneksamowy (n = 6)</li> </ul> Brak leczenia zapobiegawczego (n = 56)	Leczenie zapobiegawcze: Mediana: 7,6-8,1 ataków/rok Brak leczenia zapobiegawczego: Mediana: 8,9 ataków/rok

Takhyzo®  
(lanadelumab)

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

## 15.5 Cykliczne koszty w przeliczeniu na jednego pacjenta

Kolejne dwa podrozdziały tego załącznika prezentują koszty naliczane w każdym 28-dniowym cyklu modelu. W pierwszym załączniku przedstawiono koszty jednostkowe u pacjentów będących w trakcie terapii lanadelumabem (lub po jej dyskontynuacji), zaś w drugim dla pacjentów niestosujących leczenia zapobiegawczego.

### 15.5.1 Koszty u pacjentów w trakcie leczenia zapobiegawczego lanadelumabem

Poniższa tabela zawiera zestawienie kosztów naliczanych pacjentowi podczas leczenia lanadelumabem.

Tabela 33. Zestawienie kosztów na jednego pacjenta w przeliczeniu na cykl modelu (leczenie zapobiegawcze z wykorzystaniem lanadelumabu).

Cykl	Koszty lekowe (z uwzg. RSS)	Koszty lekowe (bez uwzg. RSS)	Administracja leczenia	Diagnostyka oraz monitorowanie	Leczenie ostrych ataków HAE	Całkowite koszty (z uwzg. RSS)	Całkowite koszty (bez uwzg. RSS)
1	■	■	215 zł	411 zł	5 533 zł	■	■
2	■	■	208 zł	71 zł	1 239 zł	■	■
3	■	■	206 zł	71 zł	966 zł	■	■
4	■	■	206 zł	71 zł	948 zł	■	■
5	■	■	204 zł	70 zł	1 002 zł	■	■
6	■	■	201 zł	69 zł	1 115 zł	■	■
7	■	■	121 zł	68 zł	2 301 zł	■	■
8	■	■	121 zł	68 zł	2 433 zł	■	■
9	■	■	121 zł	68 zł	2 448 zł	■	■
10	■	■	121 zł	68 zł	2 450 zł	■	■
11	■	■	121 zł	68 zł	2 450 zł	■	■
12	■	■	121 zł	68 zł	2 450 zł	■	■
13	■	■	121 zł	68 zł	2 450 zł	■	■
14	■	■	121 zł	68 zł	2 450 zł	■	■
15	■	■	121 zł	68 zł	2 450 zł	■	■
16	■	■	121 zł	68 zł	2 476 zł	■	■
17	■	■	120 zł	67 zł	2 508 zł	■	■
18	■	■	120 zł	67 zł	2 540 zł	■	■

Cykl	Koszty lekowe (z uwzg. RSS)	Koszty lekowe (bez uwzg. RSS)	Administracja leczenia	Diagnostyka oraz monitorowanie	Leczenie ostrych ataków HAE	Całkowite koszty (z uwzg. RSS)	Całkowite koszty (bez uwzg. RSS)
19	■	■	119 zł	67 zł	2 572 zł	■	■
20	■	■	118 zł	66 zł	2 603 zł	■	■
21	■	■	118 zł	66 zł	2 635 zł	■	■
22	■	■	117 zł	66 zł	2 666 zł	■	■
23	■	■	116 zł	66 zł	2 697 zł	■	■
24	■	■	116 zł	65 zł	2 727 zł	■	■
25	■	■	115 zł	65 zł	2 758 zł	■	■
26	■	■	115 zł	65 zł	2 788 zł	■	■
27	■	■	114 zł	64 zł	2 818 zł	■	■
28	■	■	113 zł	64 zł	2 847 zł	■	■
29	■	■	113 zł	64 zł	2 877 zł	■	■
30	■	■	112 zł	64 zł	2 906 zł	■	■
31	■	■	112 zł	63 zł	2 935 zł	■	■
32	■	■	111 zł	63 zł	2 964 zł	■	■
33	■	■	111 zł	63 zł	2 992 zł	■	■
34	■	■	110 zł	63 zł	3 021 zł	■	■
35	■	■	109 zł	62 zł	3 049 zł	■	■
36	■	■	109 zł	62 zł	3 077 zł	■	■
37	■	■	108 zł	62 zł	3 105 zł	■	■
38	■	■	108 zł	62 zł	3 133 zł	■	■
39	■	■	107 zł	61 zł	3 160 zł	■	■

### 15.5.2 Koszty u pacjentów niestosujących leczenia zapobiegawczego

Poniższa tabela zawiera zestawienie kosztów naliczanych pacjentowi, który nie stosuje leczenia zapobiegawczego.

Tabela 34. Zestawienie kosztów na jednego pacjenta w przeliczeniu na cykl modelu (brak leczenia zapobiegawczego).

Cykl	Koszty lekowe	Administracja leczenia	Diagnostyka oraz monitorowanie	Leczenie ostrych ataków HAE	Całkowite koszty
1	0 zł	0 zł	10 zł	14 371 zł	14 381 zł
2	0 zł	0 zł	10 zł	10 774 zł	10 784 zł
3	0 zł	0 zł	10 zł	9 766 zł	9 776 zł

Cykl	Koszty lekowe	Administracja leczenia	Diagnostyka oraz monitorowanie	Leczenie ostrych ataków HAE	Całkowite koszty
4	0 zł	0 zł	10 zł	9 500 zł	9 511 zł
5	0 zł	0 zł	10 zł	9 432 zł	9 442 zł
6	0 zł	0 zł	10 zł	9 414 zł	9 424 zł
7	0 zł	0 zł	10 zł	9 409 zł	9 420 zł
8	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 419 zł
9	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
10	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
11	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
12	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
13	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
14	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
15	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
16	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
17	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
18	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
19	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
20	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
21	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
22	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
23	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
24	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
25	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
26	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
27	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
28	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
29	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
30	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
31	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
32	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
33	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
34	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
35	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
36	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł
37	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	9 418 zł

---

Cykl	Koszty lekowe	Administracja leczenia	Diagnostyka oraz monitorowanie	Leczenie ostrych ataków HAE	Całkowite koszty
38	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	<b>9 418 zł</b>
39	0 zł	0 zł	10 zł	9 408 zł	<b>9 418 zł</b>

## Spis Tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Takhzyro® (lanadelumab). .....	13
Tabela 2. Prognozowane udziały rynkowe produktu leczniczego Takhzyro®. ....	16
Tabela 3. Udziały rynkowe produktu leczniczego Takhzyro® w kolejnych cyklach modelu. ....	17
Tabela 4. Prognozowana liczba chorych na HAE w latach 2020-2023. ....	20
Tabela 5. Rozkład wieku w populacji dzieci chorych na HAE w Polsce ( <i>Czarnobiliska 2017</i> ). ....	21
Tabela 6. Oszacowanie liczebności populacji docelowej. ....	24
Tabela 7. Częstość dowolnych ataków w ciągu 12 miesięcy w badaniu <i>Nordenfelt 2016</i> . .... <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	
Tabela 8. Oszacowanie liczebności populacji docelowej. ....	27
Tabela 9. Urzędowe ceny produktu Takhzyro® w przypadku umieszczenia go w wykazie leków refundowanych. ....	28
Tabela 10. Ceny jednostkowe leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE ( <i>MZ 18/02/2020</i> ). ....	31
Tabela 11. Schematy dawkowania leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE. ....	31
Tabela 12. Udziały rynkowe leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE. ....	32
Tabela 13. Koszt leczenia ostrego ataku HAE. ....	32
Tabela 14. Zestawienie parametrów modelu. ....	33
Tabela 15. Scenariusze analizy wrażliwości. ....	34
Tabela 16. Aktualne na 2020 rok wydatki płatnika publicznego związane z HAE w populacji docelowej. ....	35
Tabela 17. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet – z uwzględnieniem RSS. ....	36
Tabela 18. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Takhzyro®. ....	38
Tabela 19. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet – bez uwzględnienia RSS. ....	39
Tabela 20. Wyniki analizy w wariacie minimalnym – z uwzględnieniem RSS. ....	42
Tabela 21. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Takhzyro®, wariant minimalny. ....	43
Tabela 22. Wyniki analizy w wariacie minimalnym – bez uwzględnienia RSS. ....	44
Tabela 23. Wyniki analizy w wariacie maksymalnym – z uwzględnieniem RSS. ....	46
Tabela 24. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Takhzyro®, wariant maksymalny. ....	47
Tabela 25. Wyniki analizy w wariacie maksymalnym – bez uwzględnienia RSS. ....	48
Tabela 26. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości – z uwzględnieniem RSS. ....	50
Tabela 27. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości – bez uwzględnienia RSS. ....	54
Tabela 28. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Takhzyro®. ....	56
Tabela 29. Rutynowe leczenie zapobiegawcze nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ICD-10: D84.1) .....	62
Tabela 30. Liczba chorych na HAE w Polsce. ....	65
Tabela 31. Częstość ataków w populacji chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy. ....	67
Tabela 32. Liczby i odsetki napadów HAE w obrębie jamy brzusznej, gardła oraz krtani. ....	69



Tabela 33. Najistotniejsze różnice między charakterystyką populacji z odnalezionych publikacji będących źródłem informacji o częstotliwości i/lub lokalizacji ataków HAE. ....	71
Tabela 34. Zestawienie kosztów na jednego pacjenta w przeliczeniu na cykl modelu (leczenie zapobiegawcze z wykorzystaniem lanadelumabu).....	76
Tabela 35. Zestawienie kosztów na jednego pacjenta w przeliczeniu na cykl modelu (brak leczenia zapobiegawczego). ....	77

## Spis Wykresów

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet – z uwzględnieniem RSS. ....	38
Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na budżet – bez uwzględnieniem RSS. ....	41
Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant minimalny) – z uwzględnieniem RSS. ....	43
Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny) – z uwzględnieniem RSS. ....	47
Wykres 5. Wykres tornado: wydatki inkrementalne względem scenariusza aktualnego (1. rok).....	52
Wykres 6. Wykres tornado: wydatki inkrementalne względem scenariusza aktualnego (2. rok).....	53
Wykres 7. Wykres tornado: wydatki inkrementalne względem scenariusza aktualnego (3. rok).....	53

## Piśmiennictwo

- Aabom 2017** Aabom A., Andersen KE., Fegerberg C., Fisker N., Jakobsen MA., Bygum A. Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12:55
- AE Takhzyro® 2020** [redacted]. Analiza ekonomiczna. Takhzyro® (lanadelumab w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Kraków 2020.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- APD Firazyr 2015** Analiza Problemu Decyzyjnego. Firazyr (ikatybant, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) stosowany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych (z niedoborem inhibitora C1 esterazy).  
Dostępne on-line pod adresem:  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/003/AW/003\\_AW\\_2\\_OT\\_4350\\_3\\_A\\_PD\\_%20Firazyr\\_HAE\\_2015.03.13.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/003/AW/003_AW_2_OT_4350_3_A_PD_%20Firazyr_HAE_2015.03.13.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 08.07.2019 r.
- APD Takhzyro® 2020** [redacted]. Analiza problemu decyzyjnego. Takhzyro® (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Kraków 2019.
- AWA Firazyr 2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Firazyr (ikatybant) we wskazaniu: leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4350-3/2015  
Dostępne on-line pod adresem:  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/003/AWA/003\\_AWA\\_OT-4350-3\\_Firazyr\\_HAE\\_13.03.2015.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/003/AWA/003_AWA_OT-4350-3_Firazyr_HAE_13.03.2015.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 08.07.2019 r.
- Aygören-Pürsün 2018** Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):73.
- Banerji 2018** Banerji A., Li Y., Busse P., Riedl MA., Holtzman NS., Li HH., Davis-Lorton M., Bernstein JA., Frank M., Castaldo AJ., Long J., Zuraw B., Lumry W., Christiansen S. Hereditary angioedema from the patient's perspective: A follow-up patient survey. *Allergy Asthma Proc* 39:212–223, 2018
- ChPL Lanadelumab** Charakterystyka produktu leczniczego. TAKHZYRO 300 mg roztwór do wstrzykiwań. Dostęp online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_pl.pdf), data dostępu: 04.03.2020.
- Craig 2011** Craig TJ., Bewtra AK., Bahna SL., Hurewitz D., Schneider LC., Levy RJ., Moy JN., Offenberger J., Jacobson KW., Yang WH., Eidelman F., Janss G., Packer FR., Rojavin MA., Machnig T., Keinecke HO., Wasserman RL. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema at-

tacks – final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy* 2011; 66: 1604–1611.

- Czarnobilska 2017** Czarnobilska E, Bulanda M, Podgrajny I, Czarnobilska M, Klimaszewska-Rembiasz M. Wrodzony obrzęk naczyńioruchowy u dzieci. *Przegląd Lekarski* 2017; 74(11):616-620.
- 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.
- Longhurst 2015** Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, Bethune C, Cale C, Dempster J, Gompels M, Jolles S, Seneviratne S, Symons C, Price A, Edgar D. C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom Consensus Document. *Clin Exp Immunol.* 2015;180(3):475-83.
- Magliano 2016** Magliano C.A., Tura B.R., Santos M., Senna K., Costa M.G. cost effectiveness of icatibant for hereditary angioedema in Brazil: challenges in the economic evaluation of orphan drugs. *Value in Health* 19 ( 2 0 1 6 ) A1-A318.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego 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.
- 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;35(2):185-90.
- Nordenfelt 2016** Nordenfelt P, Nilsson M, Björkander J, Mallbris L, Lindfors A, Wahlgren CF. Hereditary Angioedema in Swedish Adults: Report From the National Cohort. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(4):540-5.
- Nordenfelt 2017** Nordenfelt P., Nilsson M., Lindfors A., Wahlgren CF., Bjorkander 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., Björkander 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 2005** Nowicka E, Najberg E, Madaliński K, Gregorek H. Dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy – obraz kliniczny (rejestr warszawski). *Alergia Astma Immunologia* 2005; 10(1): 27-31.
- Nowicka 2007** Nowicka E., Najberg E., Gregorek H. Leczenie wrodzonego obrzęku naczyńioruchowego – opis 39 pacjentów. *Alergia Astma Immunologia* 2007, 12(4):200-209.
- Nowicka 2009** Nowicka E., Najberg E., Gregorek H. dziedziczny obrzęk naczyńioruchowy u dzieci (rejestr warszawski). *Alergia Astma Immunologia* 2009, 15(2):00-00.
- Nowicki 2018** Nowicki RJ. Obrzęk naczyńioruchowy. W: *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2018: 2182-2188.

- Obtułowicz 2000** Obtulowicz K, Madaliński K, Chorążykiewicz M, Kowalski ML: Hereditary angioedema in Poland: characteristics of 102 patients. *Central Europ J Immunol* 2000; 25(1): 7-10.
- Obtułowicz 2002** Obtulowicz K, Kapusta M, Obtulowicz A, Mazurkiewicz A. Niedobór inhibitora C1 esterazy. Postać wrodzona i nabyta. Objawy, problemy diagnostyczne i lecznicze. *Przegl. Lek.* 2002; 59(6):438–441.
- Obtułowicz 2005** Obtulowicz K, Obtulowicz P, Kapusta M. Hereditary angioedema (HAE) in patients with C1 inhibitor deficiency – Cracow register. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2005; XXII (1): 23-28.
- Obtułowicz 2006** Obtulowicz K. Hereditary angioedema (HAE) w Polsce. Diagnostyka, rejestr i ośrodki leczenia. *Alergologia. Immunologia.* 2006; 3: 76-77.
- Obtułowicz 2009** Obtulowicz K, Porębski G, Stobiecki M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1 inhibitora. Diagnostyka, leczenie oraz opieka medyczna nad chorymi w Polsce. *Alergologia Immunologia* 2009;6(3): 115-117.
- Obtułowicz 2016** Obtulowicz K. Current status of diagnosis, registry and management of hereditary angioedema (HAE) in Poland. *Alergologia Immunologia* 2016; 13(3-4): 19-21.
- Orphanet 2019** Orphanet Repost Series. Rare Diseases collection. List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order. January 2019.  
Dostęp on-line pod adresem:  
[https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List\\_of\\_rare\\_diseases\\_in\\_alphabetical\\_order.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 08.07.2019 r.
- Prior 2016** Prior N., Remor E., Pérez-Fernández E., Caminoa M., Gómez-Traseira C., Gayá F., Aabom A., Aberer W., Betschel S., Boccon-Gibod I., Bouillet L., Bygum A., Csuka D., Farkas H., Gomide M., Grumach A., Leibovich I., Malbran A., Moldovan D., Mihaly E., Obtulowicz K., Perpén C., Peveling-Oberhag A., Porebski G., Rayonne Chavannes C., Reshef A., Staubach P., Wiednig M., Caballero T. Psychometric Field Study of Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults: HAE-QoL. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:464-73
- Psarros 2014** Psarros F., Koutsostathis N., Farmaki E., Speletas MG., Germenis AE. Hereditary Angioedema in Greece: The First Results of the Greek Hereditary Angioedema Registry. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164:326–332b
- Riedl 2014** Riedl MA., Banerji A., Gower R. Current Medical Management of Hereditary Angioedema: Follow-up Survey of US Physicians. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015 Mar-Apr;3(2):220-7. doi: 10.1016/j.jaip.2014.08.017. Epub 2014 Nov 18.
- Riedl 2016** Riedl MA., Bygum A., Lumry W., Magerl M., Bernstein JA., Busse P., Craig T., Frank MM., Edelman J., Williams-Herman D., Feuersenger H., Rojavin M. Safety and Usage of C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema: Berinert Registry Data. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Sep-Oct;4(5):963-71
- Steiner 2016** Steiner U., Weber-Chrysochoou C., Helbling A., Scherer K., Schmid Grendelmeier P., Wuillemin WA. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:43
- Stobiecki 2016** Stobiecki M, Czarnobilska E, Obtulowicz K. Nabyty obrzęk naczynioruchowy – kliniczna charakterystyka chorych diagnozowanych w kierunku nabytego niedoboru C1 inhibitora w latach

2012-2016. Przegląd Lekarski 2016;73; 12

- 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.
- Zanichelli 2011*** Zanichelli A., Vacchini R., Badini M., Penna V., Cicardi. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients. Allergy 2011; 66: 192–196.