



***Analiza ekonomiczna dla produktu
leczniczego Berinert 2000/3000
w zapobieganiu napadom
nawracającego wrodzonego obrzęku
naczynioruchowego u młodzieży
i pacjentów dorosłych z niedoborem
inhibitora C1-esterazy***

Styczeń 2022

Luty 2023

Wersja 2.0

Analizę przeprowadzono na zlecenie:

CSL Behring sp. z o.o.
ul. A. Branickiego 17
02-972 Warszawa

Wykonawca opracowania:

EconMed Europe Sp. z o.o.
ul. Królewska 21
32-087 Wola Zachariaszowska
www.econmed.eu

Autorzy:

████████████████████
████████████████████
████████████████
██████████████

Data zakończenia opracowania:

Pierwotna analiza - Styczeń 2022 r.
Aktualizacja analizy i uzupełnienie zgodnie z otrzymanymi Uwagami do Minimalnych Wymagań (zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r.) – Luty 2023 r.

Konflikt interesów:

Autorzy raportu deklarują brak konfliktu interesów.

SPIS TREŚCI

1.	STRESZCZENIE	6
2.	CEL I ZAKRES ANALIZY EKONOMICZNEJ	8
3.	PROBLEM DECYZYJNY	9
3.1.	SCHEMAT PICO	9
3.2.	PRODUKTY LECZNICZE: BERINERT® 2000 I BERINERT® 3000 – WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA FINASOWANIEM ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH	11
4.	METODYKA ANALIZY EKONOMICZNEJ	13
4.1.	STRATEGIA ANALITYCZNA.....	13
4.2.	TECHNIKA ANALITYCZNA.....	13
4.3.	PERSPEKTYWA ANALIZY	14
4.4.	HORYZONT CZASOWY	14
4.5.	DYSKONTOWANIE	15
4.6.	PRÓG OPŁACALNOŚCI STOSOWANIA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	15
4.7.	STRUKTURA MODELU EKONOMICZNEGO	15
4.8.	PARAMETRY KLINICZNE MODELU.....	16
4.8.1.	Skuteczność kliniczna	16
4.8.2.	Bezpieczeństwo	19
4.8.3.	Parametry wykorzystane w modelu	19
5.	MODELOWANIE	21
5.1.	GŁÓWNE ZAŁOŻENIA MODELU	21
5.2.	PARAMETRY MODELU.....	22
5.2.1.	Charakterystyka wejściowa pacjentów	22
5.2.2.	Użyteczności przyjęte w modelu	23
5.2.3.	Pozostałe kliniczne parametry modelu	26
6.	KOSZTY	28
6.1.	KOSZT LEKÓW W LECZENIU ZAPOBIEGAWCZYM W PROGRAMIE LEKOWYM [REDAKCYJNA KROKOWA]	28
6.1.1.	Ludzki inhibitor C1-esterazy do podania dożylnego.....	28
6.1.2.	Lanadelumab	30
6.2.	KOSZT OBSŁUGI PROGRAMU LEKOWEGO [REDAKCYJNA KROKOWA]	32
6.3.	KOSZT DORAŻNEGO LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO ATAKÓW HAE	35
6.4.	KOSZT OPIEKI MEDYCZNEJ W LECZENIU DORAŻNYM ATAKÓW HAE	41

7.	ZESTAWIENIE PARAMETRÓW MODELU.....	46
8.	WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	48
8.1.	ANALIZA PODSTAWOWA	48
■	■.....	50
8.3.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	52
8.3.1.	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	52
8.3.2.	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA).....	60
9.	OGRANICZENIA MODELU	66
10.	WALIDACJA MODELU	68
10.1.	WALIDACJA WEWNĘTRZNA	68
10.2.	WALIDACJA KONWERCENCJI.....	68
10.3.	WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	68
11.	DYSKUSJA.....	69
12.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	70
13.	ZAŁĄCZNIKI	72
13.1.	ZAŁĄCZNIK 1 – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY ANALIZ EKONOMICZNYCH	72
13.2.	ZAŁĄCZNIK 2 – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY UŻYTECZNOŚCI	76
13.3.	ZAŁĄCZNIK 3 – TABLICE TRWANIA ŻYCIA.....	80
■	■.....	82
■	■.....	83
13.6.	ZAŁĄCZNIK 6 – UZGODNIONY PROGRAM LEKOWY	87
13.7.	ZAŁĄCZNIK 7 – WYCENA BADAŃ DIAGNOSTYCZNYCH NIEWYMAGANYCH PRZY ZASTOSOWANIU LUDZKIEGO INHIBITORA C1-ESTERAZY	91
14.	PIŚMIENNICTWO	92
15.	SPIS TABEL.....	95
16.	SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW	97

INDEKS SKRÓTÓW

Skrót	Pełna nazwa
AE	Działania niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AE-QOL	<i>Angioedema Quality of Life Questionnaire</i>
AKL	Analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AOS	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna
APD	Analiza problemu decyzyjnego
CER	Iloraz kosztu zastosowania i wyników zdrowotnych danej technologii
C1-INH-40 SC	Ludzki inhibitor C1-esterazy do podania podskórnego w dawce 40 IU/kg mc.
C1-INH-60 SC	Ludzki inhibitor C1-esterazy do podania podskórnego w dawce 60 IU/kg mc.
C1-INH SC	Ludzki inhibitor C1-esterazy do podania podskórnego
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
COMPACT	<i>Clinical Study for Optimal Management of Preventing Angioedema with Low-volume Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire</i>
HADS	<i>Hospital anxiety and Depression Scale</i>
HAE	Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (ang. <i>hereditary angioedema</i>)
HELP	<i>Hereditary Angioedema Long-term Prophylaxis</i> , badanie kliniczne lanadelumab
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IU	Jednostki międzynarodowe, inaczej oznaczane j.m.
j.m.	Jednostki międzynarodowe, inaczej oznaczane IU
LANA 300 mg	Lanadelumab w dawce jednorazowej 300 mg
LANA 300 mg/2 tyg.	Lanadelumab w dawce jednorazowej 300 mg podawanej co 2 tygodnie
LANA 300 mg/4 tyg.	Lanadelumab w dawce jednorazowej 300 mg podawanej co 4 tygodnie
LY	Lata życia (ang. <i>life years</i>)
mc.	masa ciała
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	Populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparator (ang. <i>comparator</i>), wyniki (ang. <i>outcomes</i>)
PKB <i>per capita</i>	Produkt krajowy brutto na jednego mieszkańca
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
QALY	Lata życia skorygowane o jakość, Lata życia w pełnym zdrowiu (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
SOR	Szpitalny oddział ratunkowy
TEAE	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
TQSM	<i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i>
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
WPAI	<i>Work Productivity and Activity Impairment</i>

1. Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania ludzkiego inhibitora C1-esterazy do podawania podskórnego (produkt leczniczy: Berinert® 2000, Berinert® 3000) jako profilaktyki długoterminowej w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

Analiza została wykonana na zlecenie CSL Behring Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych: Berinert® 2000 (kod EAN: 5909991363017) i Berinert® 3000 (kod EAN: 5909991363048)

Metodyka analizy

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu przygotowanym w oparciu o założenia publikowane w raporcie ICER [7] zaadaptowane do polskich warunków opieki zdrowotnej.

W analizie wykorzystano dane o kosztach jednostkowych leków stosowanych w długoterminowej profilaktyce ataków HAE, kosztach obsługi programu lekowego oraz kosztach leczenia doraźnego ataków HAE. Uwzględniono charakterystykę wyjściową pacjentów zaczerpniętą z badania COMPACT i HELP (wiek, płeć, masę ciała pacjentów, częstość ataków na miesiąc), wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia oraz dane dotyczące skuteczności stosowania długoterminowej profilaktyki w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy. Dla komparatora leczenie doraźne wykorzystano dane dla ramienia placebo z prób klinicznych COMPACT oraz HELP.

Analizę typu koszty użyteczność, przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (przyjęto 6-miesięczne cykle), z perspektywy płatnika publicznego (perspektywa wspólna tożsama z perspektywą płatnika) uwzględniając wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne oraz dyskontowanie kosztów na poziomie 5%, a efektów – 3,5%.

PICO

Populacja: Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub typu II – choroba ultraradka. Pacjenci od 12 roku życia.

[Redacted text]

Interwencja: Inhibitor C1-esterazy, ludzki do podania podskórnego (SC). Zalecane dawkowanie 60 IU/kg mc.,

Komparator: (1) Lanadelumab, produkt leczniczy Takhzyro do podania podskórnego. Dawka 300 mg/2 tygodnie, możliwość zastosowania również dawki 300 mg/4 tygodnie. (2) Leczenie doraźne – brak profilaktyki długoterminowej.

Wyniki: Jako główny wynik zdrowotny przyjęto współczynnik lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Dodatkowo sprawozdawano lata życia (LY) oraz liczba napadów HAE/pacjenta w ciągu całego życia chorych.

Struktura modelu

Skonstruowany model zawiera [Redacted text]

[REDAKTOWANE]

Efektywność kliniczna

Wykorzystano dane z badania Fridman 2020, który dokonał porównania leczenia aktywnego z placebo poprzez zastosowanie metod statystycznych z badania HELP w odniesieniu do danych z badania COMPACT. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ostatecznie wykorzystano względne zmniejszenie częstości napadów HAE/miesiąc w porównaniu do placebo, uznano bowiem, że bezwzględne zmniejszenie częstości napadów HAE nie może zostać wykorzystane w sytuacji znacznych różnic pomiędzy częstością ataków dla ramienia placebo pomiędzy badaniami klinicznymi.

Nie wykazano istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych, w związku z czym nie uwzględniono dodatkowych kosztów, jak i efektów zdrowotnych związanych z ich występowaniem, zakładając, że potencjalne AEs nie wpłyną na koszty, jak i efekty zdrowotne (przeżycie, jakość życia).

Prezentacja wyników

Wyniki przedstawiono w postaci współczynników koszty użyteczność (ICER) z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Dla każdego wyniku przeprowadzono analizę progową, przedstawiając ceny zbytu netto produktów Berinert® 2000 i Berinert® 3000, przy których współczynnik ICER jest równy progowi opłacalności stosowania technologii lekowej.

Wyniki przedstawiono w dwóch wariantach, w których założono następujące dane o dawkowaniu:

[REDAKTOWANE]

Dla analizy podstawowej przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, testując wpływ zmiany kluczowych parametrów na uzyskane wyniki.

Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki analizy użyteczności kosztów (analiza podstawowa) w dożywnym horyzoncie czasowym dla ludzkiego inhibitora C1-sterazy do podania podskórnego w długoterminowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wnioski końcowe

Wprowadzenie refundacji ludzkiego inhibitora C1-sterazy do podania podskórnego zapewni dostęp do alternatywnej opcji leczenia profilaktycznego u pacjentów [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Substancja czynna produktu Berinert SC jest fizjologicznym składnikiem

osocza ludzkiego, stosowanym przez wiele lat w postaci dożylniej, przez co wszechstronnie przebadanym w zakresie bezpieczeństwa stosowania jak i skuteczności, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

2. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania ludzkiego inhibitora C1-esterazy do podawania podskórnego (produkt leczniczy: Berinert® 2000, Berinert® 3000) jako profilaktyki długoterminowej w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u młodzieży i pacjentów dorosłych [REDACTED] z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

Pierwotna analiza została wykonana na zlecenie CSL Behring Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych: Berinert® 2000 (kod EAN: 5909991363017) i Berinert® 3000 (kod EAN: 5909991363048) w ramach [REDACTED] [REDACTED] (data zakończenia styczeń 2022 r.).

Dodatkowo w odniesieniu do wskazanych w piśmie z dnia 20 stycznia 2023 r. niezgodności względem minimalnych wymagań (zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 r.) uzupełniono pierwotną wersję analizy o następujące elementy:

- Uwzględnienie zapisów aktualnego [REDACTED] [REDACTED] wprowadzonych na etapie uzgodnień z Ministrem Zdrowia po złożeniu wniosku o objęcie refundacją,
- Spełnienie zapisów § 5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia MZ o minimalnych wymaganiach [1] – oszacowanie ilorazu kosztu stosowania i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię i komparator (lanadelumab) oraz ceny zbytu netto, przy której oszacowany współczynnik CER dla interwencji nie jest wyższy od CER dla komparatora,
- Uzupełnienie oszacowań o probabilistyczną analizę wrażliwości.

Ponadto zaktualizowano analizę względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych, aktualnych komunikatów DGL oraz aktualnego progu opłacalności. Dodatkowo zaktualizowano koszty monitorowania pacjentów z HAE, w tym koszty obsługi programu lekowego i monitorowania pacjentów leczonych doraźnie.

3. Problem decyzyjny

3.1. Schemat PICO

Kontekst kliniczny badanej technologii określono w oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (APD) [2] wykorzystując schemat PICO:

- **P** Populacja, w której dana interwencja będzie zastosowana
- **I** Wnioskowana interwencja
- **C** Komparatory
- **O** Efekty (wyniki) zdrowotne

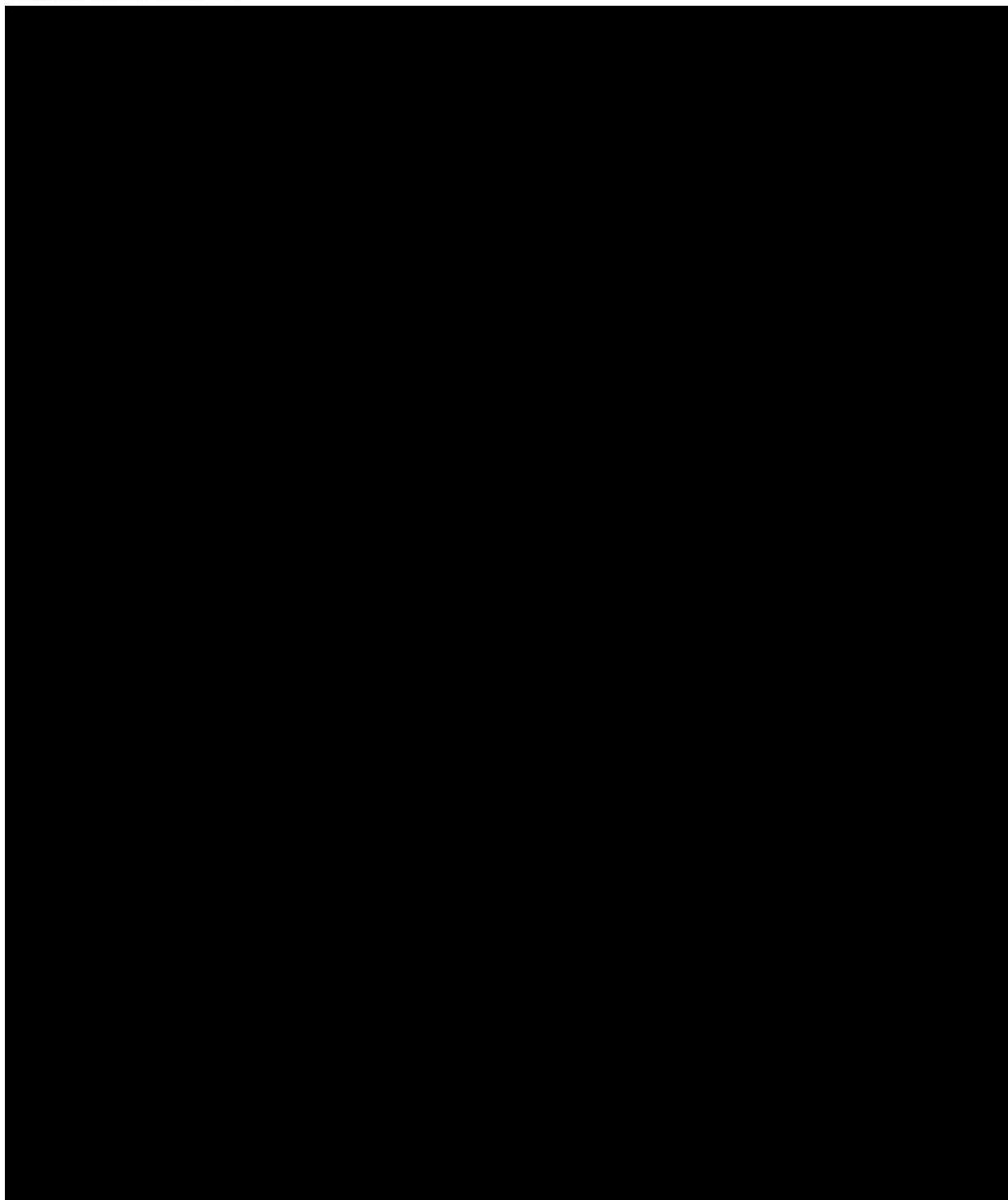
Wybór parametrów obejmujących populację, interwencję oraz komparatory szczegółowo opisano i uzasadniono w toku APD, a podsumowanie zamieszczono na poniższym diagramie (Diagram 1). Natomiast wyniki zdrowotne uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej obejmują standardowe dla analiz HTA punkty końcowe: liczbę uzyskanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *quality-adjusted life years*, QALY) oraz liczbę uzyskanych lat życia (ang. *life years*, LY). Ponadto zbadano punkt końcowy bezpośrednio związany z obrzękiem naczynioruchowym – liczbę napadów HAE na pacjenta.

Do wyznaczenia wymienionych efektów zdrowotnych posłużono się wynikami badań klinicznych (COMPACT [3, 4], HELP [5]) dla porównywanych interwencji. Do głównych parametrów efektywności klinicznej należy zaliczyć:

- względne zmniejszenie częstości napadów HAE/miesiąc vs placebo;
- liczbę pacjentów bez ataków HAE.

W niniejszej analizie do określenia skuteczności leczenia doraźnego wykorzystano wyniki ramienia placebo z badań klinicznych COMPACT i HELP.

Diagram 1. Schemat PICO



[REDACTED]

[REDACTED]

3.2. Produkty lecznicze: Berinert® 2000 i Berinert® 3000 – wnioskowane warunki objęcia finansowaniem ze środków publicznych

Produkty lecznicze Berinert 2000/3000 do podania podskórnego nie są aktualnie refundowane [6]. Wnioskowane jest objęcie finansowaniem wskazanych produktów [REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów Berinert® 2000 i Berinert® 3000 wraz z kalkulacją cen urzędowych (ceny, grupa limitowa, poziom odpłatności) oraz propozycją instrumentu dzielenia ryzyka zestawia Tabela 1.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów Berinert 2000/3000

Parametr	Opakowanie jednostkowe	
	Berinert® 2000	Berinert® 3000
Substancja czynna	Ludzki inhibitor C1-esterazy do podawania podskórnego	
Dawka	2000 IU	3000 IU
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka z proszkiem substancji czynnej (2000 IU) 1 fiolka z rozpuszczalnikiem (4 ml) 1 system do transferu 20/20 z filtrem Zestaw do podania: 1 strzykawka do jednoraz. użytku o poj. 5 ml 1 igła do podania podskórnego 1 zestaw do wkłucia podskórnego 2 waciki nasączone alkoholem 1 plaster	1 fiolka z proszkiem substancji czynnej (3000 IU) 1 fiolka z rozpuszczalnikiem (6 ml) 1 system do transferu 20/20 z filtrem Zestaw do podania: 1 strzykawka do jednoraz. użytku o poj. 10 ml 1 igła do podania podskórnego 1 zestaw do wkłucia podskórnego 2 waciki nasączone alkoholem 1 plaster
Kod EAN ¹	5909991363017	5909991363048
Cena zbytu netto	██████████	██████████
Urzędowa cena zbytu	██████████	██████████
Cena hurtowa	██████████	██████████
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa	
DDD ²	1,4 TU	
Wysokość limitu finansowania	██████████	██████████
Poziom odpłatności	Bezpłatny	
Dopłata pacjenta	0,00 zł	0,00 zł
Kwota refundacji NFZ	██████████	██████████
Kwota refundacji NFZ / IU	██████████	██████████
Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS)	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Kwota refundacji NFZ z uwzgl. RSS/ IU	██████████	██████████

jednoraz. – jednorazowego, poj. – pojemność, uwzgl. – uwzględnienie, TU – tysiąc jednostek

¹ http://bip.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Biuletyn_2018-03_EAN.pdf (dostęp 10.12.2021)

² https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B06AC01 (dostęp 17.11.2021)

4. Metodyka analizy ekonomicznej

4.1. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu przygotowanym w oparciu o założenia publikowane w raporcie ICER [7] zaadaptowane do polskich warunków opieki zdrowotnej.

W analizie wykorzystano dane o kosztach jednostkowych leków stosowanych w długoterminowej profilaktyce ataków HAE, kosztach obsługi programu lekowego [REDACTED] oraz kosztach leczenia doraźnego ataków HAE. Uwzględniono charakterystykę wyjściową pacjentów zaczerpniętą z badania COMPACT i HELP (wiek, płeć, masę ciała pacjentów, częstość ataków na miesiąc), wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia oraz dane dotyczące skuteczności stosowania długoterminowej profilaktyki w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości (deterministyczną analizę wrażliwości, probabilistyczną analizę wrażliwości). [REDACTED]

Dla wyników analizy podstawowej, [REDACTED] oraz wszystkich wariantów deterministycznej analizy wrażliwości wyznaczono cenę progową wnioskowanej technologii (cena, przy której inkrementalny współczynnik koszty użyteczność (ICER) jest równy wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość: 175 926 zł [8]).

4.2. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (Berinert 2000/3000) oraz aktualnej praktyki klinicznej, obejmującej brak profilaktyki długoterminowej napadów HAE oraz zastosowanie lanadelumabu w PL B.122, z wyszczególnieniem:

- oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii,
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów.

Głównym wynikiem analizy koszty-użyteczność jest inkrementalny współczynnik koszty efektywność określający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu komparatora przez technologię wnioskowaną. W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji (brak bezpośrednich badań RCT dowodzących wyższości analizowanej interwencji nad refundowanym komparatorem) wyniki dla porównania inhibitor C1-esterazy vs lanadelumab wyniki przedstawiono również w postaci współczynników koszty efektywność (CER). CER to ilorazu kosztu stosowania i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących odpowiednio wnioskowaną technologię i komparator (lanadelumab).

Niniejszą analizę przeprowadzono uwzględniając polskie wytyczne HTA dotyczące leków [9] oraz minimalne wymagania jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [1].

4.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [9] analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.

Nie przedstawiono wyników z perspektywy wspólnej, tzn. płatnika publicznego i świadczeniobiorców, gdyż koszty ponoszone przez pacjentów są znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego na realizację programu lekowego. Ponadto leczenie w programie lekowym dostępne jest dla pacjentów bezpłatnie, przez co świadczeniobiorca nie partycypuje w kosztach refundacji analizowanej interwencji.

4.4. Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Z uwagi na fakt, iż Berinert 2000/3000 jest stosowany w ramach długoterminowej profilaktyki oraz charakterystyka HAE wiąże się z występowaniem ataków choroby w całym okresie życia uznano, że dożywotni horyzont czasowy jest wymagany do wykazania różnic w kosztach i efektach zdrowotnych pomiędzy

porównywanymi technologiami. Pozwala on określić wpływ zastosowanego leczenia profilaktycznego na jakość i długość życia pacjentów.

Horyzont czasowy podzielono na sześciomiesięczne cykle, których długość odpowiada jednemu cyklu terapii Berinert 2000/3000.

4.5. Dyskontowanie

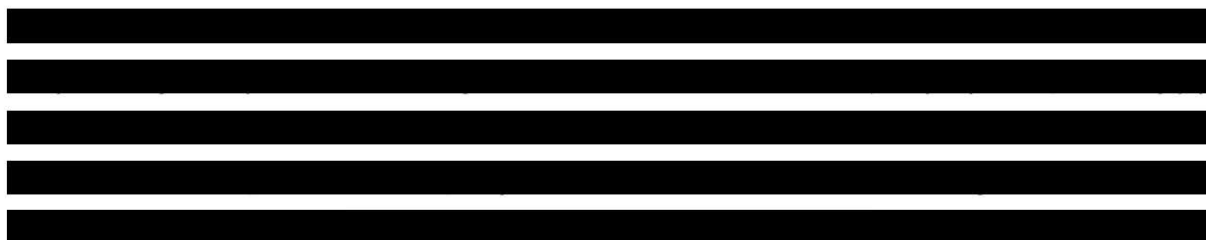
W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi, tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym założono brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych.

4.6. Próg opłacalności stosowania technologii medycznych

Przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono koszt długoterminowej profilaktyki z zastosowanie produktu leczniczego Berinert 2000/3000 w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; Ustawa 2011). Obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 175 926 zł [8].

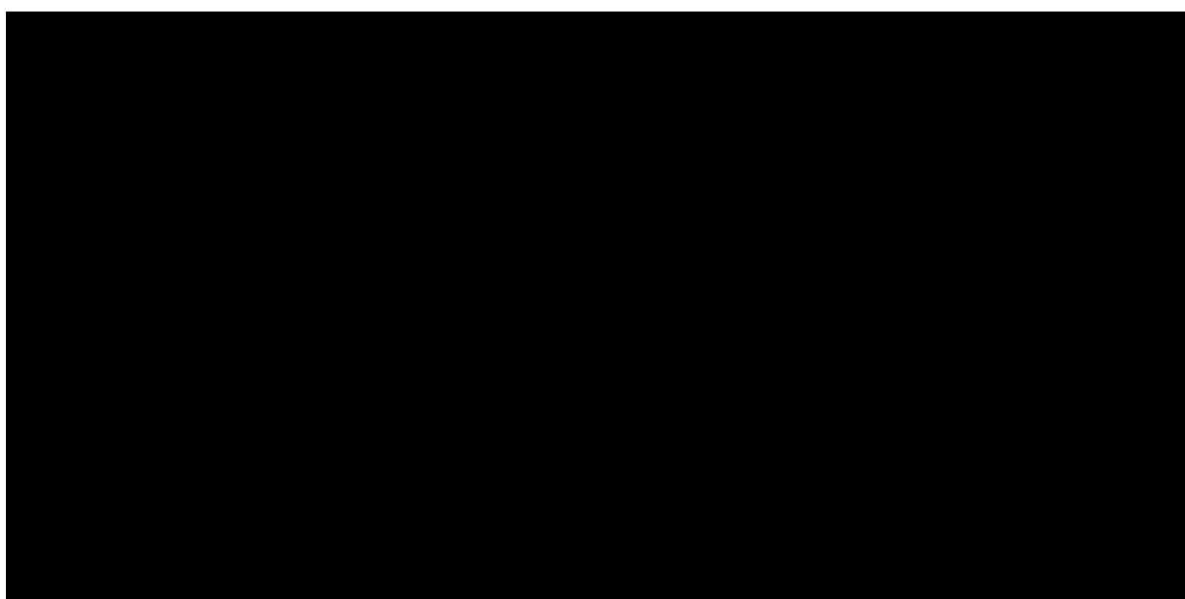
Strategię uznaje się za efektywną kosztową, jeżeli znajduje się poniżej progu opłacalności (3 x PKB na mieszkańca) oraz za wysoce efektywną kosztową – jeżeli ICER jest mniejszy niż wartość 1 x PKB na mieszkańca. Przyjmuje się, że strategia jest dominująca, jeśli jest opcją mniej kosztową i jednocześnie bardziej skuteczną od komparatora.

4.7. Struktura modelu ekonomicznego



Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) uwzględniając wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne oraz dyskontowanie kosztów na poziomie 5%, a efektów 3,5%.

Diagram 2. Struktura modelu ekonomicznego



4.8. Parametry kliniczne modelu

4.8.1. Skuteczność kliniczna

W poniższej tabeli zestawiono wyniki badań klinicznych: COMPACT [3] i HELP [5] w zakresie skuteczności klinicznej ludzkiego inhibitora C1-esterazy do podawania podskórnego (C1-INH) oraz lanadelumabu (LANA) w porównaniu do placebo.

Tabela 2. Skuteczność kliniczna badanych interwencji

Porównanie	Parametr	Wartość	Okres obserwacji	Badanie
Znormalizowana liczba napadów HAE/miesiąc				
C1-INH-60 vs PLC	MD (95% CI), p-value	-3,51 (-4,21; -2,81), p<0,001	14 tygodni	COMPACT
C1-INH-40 vs PLC		-2,42 (-3,38; -1,46), p<0,001		
LANA 300 mg/2wk vs PLC		-1,71 (-2,09; -1,33), p<0,001	0-182 dni	HELP
LANA 300 mg/4wk vs PLC		-1,44 (-1,84; -1,04), p<0,001		

Porównanie	Parametr	Wartość	Okres obserwacji	Badanie
Procentowe zmniejszenie liczby napadów HAE				
C1-INH-60 vs PLC	Mediana (średnia)	95% (84%)	14 tygodni	COMPACT
C1-INH-40 vs PLC		89% (55%)		
LANA 300 mg/2wk wzgl. wartości wyjściowej	Średnia	97,2%	0-182 dni	HELP
LANA 300 mg/4wk wzgl. wartości wyjściowej		96,6%		
Odpowiedź na leczenie (% pacjentów) - zmniejszenie liczby napadów HAE o $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$				
C1-INH-60 vs PLC	$\geq 50\%$	90%	14 tygodni	COMPACT
	$\geq 70\%$	83%		
	$\geq 90\%$	58%		
C1-INH-40 vs PLC	$\geq 50\%$	76%		
	$\geq 70\%$	67%		
	$\geq 90\%$	43%		
LANA 300 mg/2wk vs PLC wzgl. okresu <i>run-in</i>	$\geq 50\%$	100%	0-182 dni	HELP
	$\geq 70\%$	89%		
	$\geq 90\%$	67%		
LANA 300 mg/4wk vs PLC wzgl. okresu <i>run-in</i>	$\geq 50\%$	100%		
	$\geq 70\%$	76%		
	$\geq 90\%$	55%		
Liczba pacjentów bez napadów HAE				
C1-INH-60 vs PLC	% pacjentów / RB (95% CI), p-value	40% / 6,00 (1,90; 18,96), p=0,002	14 tygodni	COMPACT
C1-INH-40 vs PLC		38% / -		
LANA 300 mg/2wk vs PLC		44% / 18,22 (2,51; 132,15), p=0,004	0-182 dni	HELP
LANA 300 mg/4wk vs PLC		31% / 12,72 (1,70; 95,01), p=0,013,		

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), MD – różnica średnich zmian (ang. *mean difference*), RB - korzyść względna (ang. *relative benefit*), PLC - placebo

Poprawa jakości życia (QoL) względem placebo u pacjentów leczonych podskórnym C1-INH 60 IU była statystycznie istotna, a różnicę pomiędzy grupami terapeutycznymi dla średnich zmian względem wartości wyjściowych odnotowano dla następujących kwestionariuszy i domen: EQ-5D VAS, HADS depresja, WPAI prezenteizm, utrata wydajności pracy, pogorszenie aktywności, TQSM efektywność i satysfakcja ogólna [11].

W badaniu HELP odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia względem wartości wyjściowych, ocenianą za pomocą kwestionariusza *Angioedema Quality of Life Questionnaire* (AE-QoL) u pacjentów leczonych lanadelumabem 300 mg/2wk oraz 300 mg/4wk w porównaniu z placebo dla wyników AE-QoL ogółem, domeny funkcjonowania, domeny związanej ze zmęczeniem/nastrojem oraz odżywianiem. Jednocześnie odnotowano

porównywalne wartości dla części opisowej oraz wizualnej skali analogowej EQ VAS dla kwestionariusza EQ-5D w analizowanych ramionach terapeutycznych [11].

Dodatkowo uwzględniono badanie Fridman 2020 [4], celem którego była standaryzacja metod statystycznych zastosowanych w badaniach COMPACT [3] (model mieszany, uwzględniający korelację w obrębie pojedynczego pacjenta) oraz HELP [5] (model regresji Poissona).

[REDACTED]

Tabela 3. Wyniki porównania pośredniego

Interwencja	Badanie	Zmniejszenie częstości napadów HAE/miesiąc w porównaniu do placebo*	
		Bezwzględne (95%CI)	Względne (95%CI)
C1-INH-60	COMPACT	3,29 (2,65–3,98)	0,13 (0,07–0,24)
C1-INH-40**		[REDACTED]	[REDACTED]
LANA 300 mg/2wk	HELP	1,44 (1,04–1,84)	0,27 (0,18–0,41)
LANA 300 mg/4wk		1,71 (1,33–2,09)	0,13 (0,07–0,24)

* dane pochodzą z publikacji Fridman 2020 [4], [REDACTED]

[REDACTED]

4.8.2. Bezpieczeństwo

Z analizy klinicznej [11] zgodnie z badaniem COMPACT wynika, że profil bezpieczeństwa C1-INH 60 IU SC był porównywalny z placebo. W obydwu grupach ze zbliżoną częstością występowały zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie (głównie reakcje w miejscu podania, o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu). Również odsetek pacjentów z niewytypowanymi zdarzeniami niepożądanymi był porównywalny na przestrzeni obydwu grup.

W grupie pacjentów leczonych nie odnotowano przypadków zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych (AEs), ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs) ani zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Nie wystąpiły tam również żadne ciężkie niewytypowane zdarzenia niepożądane oraz u żadnego z pacjentów nie doszło do wytworzenia przeciwciał neutralizujących anty-C1-INH.

5% iniekcji C1-INH 60 IU SC oraz 6% iniekcji placebo prowadziło do wystąpienia co najmniej 1 reakcji w miejscu podania. Odsetki pacjentów utraconych z badania były niewielkie i porównywalne między ramionami terapeutycznymi.

Nie wykazano istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych, w związku z czym w niniejszej analizie ekonomicznej nie uwzględniono dodatkowych kosztów, jak i efektów zdrowotnych związanych z ich występowaniem, zakładając, że potencjalne AEs nie wpłyną na koszty i efekty zdrowotne (przeżycie, jakość życia).

4.8.3. Parametry wykorzystane w modelu

Zgodnie z przeprowadzoną w ramach analizy klinicznej ocena heterogeniczności wskazuje na istotne rozbieżności pomiędzy badaniami zarówno pod względem sposobu przeprowadzenia, charakterystyki wyjściowej pacjentów, jak również sposobu oceny punktów końcowych. Zaobserwowana heterogeniczność mogła mieć istotny wpływ na uzyskiwane rezultaty, co odzwierciedlają różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy grupami kontrolnymi obu badań.

[Redacted content]

5. Modelowanie

5.1. Główne założenia modelu

Do głównych założeń modelu należy zaliczyć:

[REDACTED]

- ✓ Przyjęto, że pacjenci z rozpoznaniem wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) z niedoborem inhibitora C1-esterazy mają zbliżoną śmiertelność do pacjentów z populacji ogólnej (NICE [13], Tahkzyro [14]).

[REDACTED]

- Dawkowanie inhibitora C1-esterazy do podania podskórnego przyjęto zgodnie z opisem programu lekowego i zapisami ChPL, [REDACTED]

[REDACTED]

- ✓ Dawkę lanadelumabu w analizie podstawowej [REDACTED]
- [REDACTED]

- ✓ Użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z publikacji *Nordenfelt 2014* [15]. Wartość podstawowa użyteczności zależna jest od wieku i liczby ataków w poprzednim cyklu modelu. Podczas wystąpienia ataku HAE, nalicza się obniżenie użyteczności uzależnione od nasilenia napadu.
- ✓ Uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:
 - koszty leków stosowanych w profilaktyce HAE,
 - koszty obsługi programu lekowego, związane z podaniem/wydaniem leku, diagnostyką oraz monitorowaniem skuteczności terapii,
 - koszty doraźnego leczenia ataków HAE w tym: leki stosowane w leczeniu napadu HAE oraz koszty leczenia szpitalnego (wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR), hospitalizacje),
 - koszty monitorowania w grupie pacjentów leczonych wyłącznie doraźnie (porady w ramach a ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS)).

5.2. Parametry modelu

5.2.1. Charakterystyka wejściowa pacjentów

W analizie podstawowej wykorzystano dane o wieku, płci, średniej wadze pacjentów oraz średniej częstotliwości ataków HAE na miesiąc z analizy klinicznej [11] z publikacji Longhurst 2017 [3] i Banerji 2018 [5].

Wiek startowy przyjęty w modelu (39,8) oszacowano jako średni wiek ważony liczbą pacjentów biorących udział w badaniu COMPACT [3] i HELP [5]. Analogicznie oszacowano odsetek kobiet przyjęty w modelu (68,4%).

Tabela 5. Wiek i płeć pacjentów przyjęte w modelu

Parametr	C1-INH-60	C1-INH-40	LANA 300 mg/2 tyg.	LANA 300 mg/4 tyg.	PLACEBO
Badanie	COMPACT [3]		HELP [5]		
Liczba pacjentów	45	45	27	29	41
Średni wiek pacjentów	36,8	42,4	40,3	39,5	40,1
Wiek startowy przyjęty w modelu	39,8				
Liczba kobiet biorących udział w badaniu	32	28	15	19	34
Odsetek kobiet przyjęty w modelu (%)	68,4%				

Średnią masę ciała pacjentów przyjętą w modelu zaczerpnięto z badania COMPACT z publikacji Longhurst 2017 [3] oraz badania HELP [14] i wynosi ona [REDACTED]. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ zmiany wagi (\pm SD) na wyniki analizy.

Tabela 6. Masa ciała pacjentów

Interwencja	Średnia masa ciała [kg]	SD [kg]	Badanie
C1-INH-60	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LANA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Częstość ataków na miesiąc oszacowano jako średnia liczba napadów/miesiąc [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 7. Częstość ataków na miesiąc przyjęta w modelu

Parametr	C1-INH-60	C1-INH-40	LANA 300 mg/2 tyg.	LANA 300 mg/4 tyg.	PLACEBO
Badanie	COMPACT [3]		HELP [5]		
Liczba pacjentów	45	45	27	29	41
Średnia liczba napadów/miesiąc w okresie run-in	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Częstość ataków/miesiąc	[REDACTED]				

W poniższej tabeli zestawiono dane wejściowe o populacji docelowej wykorzystane w modelu.

Tabela 8. Dane wejściowe w populacji docelowej

Dane wyjściowe	Wartość
Wiek startowy	39,8
Płeć (% kobiet)	68,4%
Masa ciała (kg)	[REDACTED]
Częstość ataków/miesiąc	[REDACTED]

5.2.2. Użyteczności przyjęte w modelu

Proces wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia chorych z obrzękiem naczynioruchowym opisano szczegółowo w rozdziale 13.2.

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia chorych z HAE wyłoniono 7 publikacji spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu. Ostatecznie w analizie podstawowej wykorzystano dane z publikacji Nordenfelt 2014 [15], podobnie postąpiono w analizie ekonomicznej lanadelumabu [14], raporcie NICE [13] czy raporcie ICER [7]. Ponadto w pozostałych zidentyfikowanych publikacjach wykorzystano niezwalidowaną metodę badania użyteczności [13]. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono użyteczności z publikacji Aygören-Pürsün 2016 [16].

W analizie podstawowej użyteczność bazową (bez ataku HAE) oszacowano na podstawie następującego wzoru:

$$Utility = 0,825 - 0,02205 \cdot age - 0,0043 \cdot \#attacks$$

gdzie *age* – wiek w przeliczeniu na 10 lat, natomiast *#attacks* – liczba ataków odnotowana w poprzednim cyklu.

Wystąpienie ataku HAE wiązało się z obniżeniem jakości życia o odpowiednią wartość uzależnianą od stopnia nasilenia ataku (Tabela 9).

Tabela 9. Wartości użyteczności przyjęte w analizie

Parametr	Wartość użyteczności	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Użyteczność w czasie pomiędzy atakami	0,825	0,722
Obniżenie użyteczności związane z wiekiem	-0,02205	-
Obniżenie użyteczności związane z atakami w poprzednim cyklu	-0,0043	-
Obniżenie użyteczności podczas napadu łagodnego	-0,070	-0,091
Obniżenie użyteczności podczas napadu umiarkowanego	-0,369	-0,255
Obniżenie użyteczności podczas napadu ciężkiego	-0,486	-0,642
Źródło	Nordenfelt 2014 [15]	Aygören-Pürsün 2016 [16]

Uwzględniając użyteczności w czasie pomiędzy atakami oraz obniżenie użyteczności przypadające na każde 10 lat, oraz biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów w badaniu Nordenfelt 2014 [15], tj. 44 lata oszacowano wartość użyteczności zależną od wieku chorych.

Tabela 10. Wartości użyteczności zależne od wieku w stanie bez ataków

Przedział wiekowy	Wartość użyteczności w czasie pomiędzy atakami	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
34–43	0,847	0,744
44–53	0,825	0,722
54–63	0,803	0,700
64–73	0,781	0,678
74–83	0,759	0,656
84–93	0,737	0,634
≥94	0,715	0,612
Źródło	Nordenfelt 2014 [15]	Aygören-Pürsün 2016 [16], Nordenfelt 2014 [15]

Czas trwania ataku

Czas trwania napadu uzależniono od jego rodzaju i zgodnie z założeniami analizy ICER 2018 [7], przyjęto, że atak łagodny/umiarkowany trwa 1 dzień, a atak ciężki 2 dni. Na czas trwania ataku założono obniżenie użyteczności. Przyjęto, że czas trwania ataku jest niezależny od zastosowanej opcji terapeutycznej.

W analizie wrażliwości testowano zmianę czasu trwania ataku o $\pm 50\%$.

5.2.3. Pozostałe kliniczne parametry modelu

Dane na temat skuteczność klinicznej zaczerpniętej z badań klinicznych szczegółowo opisano w rozdziale 4.8, gdzie przedstawiono także uzasadnienie wyboru poszczególnych parametrów. Pozostałe parametry kliniczne wykorzystanie podczas modelowania zestawiono poniżej.

Nasilenie ataków HAE

Nasilenie ataków HAE zaczerpnięto z wielośrodkowego, obserwacyjnego rejestru przeprowadzonego w latach 2010-2014 w 30 stanach USA oraz 7 krajach europejskich u pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę C1-INH, z jakiegokolwiek powodu (Riedl 2016 [17]). W oszacowaniach uwzględniono ataki z określonym poziomem nasilenia ataku, stanowiące 86,5% wszystkich ataków odnotowanych w rejestrze.

Tabela 12. Nasilenie ataków HAE (Riedl 2016 [17])

Nasilenie ataku HAE	Liczba ataków	% ataków HAE
Atak łagodny	3 748	36,6%
Atak umiarkowany	4 734	46,2%
Atak ciężki	1 764	17,2%
Łącznie	10 246	100%

Według danych z rejestru Riedl 2016 [17] najwięcej napadów to ataki o nasileniu umiarkowanym (46,2%), atak łagodny stanowi blisko 37% wszystkich ataków, a napadów ciężkich odnotowuje się najmniej, tj. nieco ponad 17%.

Przerwanie leczenia

Brak jest dowodów na stwierdzenie, że częstość występowania napadów HAE zmniejsza się wraz z wiekiem. Dlatego istnieje konieczność dożywotniego stosowania profilaktyki/leczenia ataków. Przyjęto zatem konserwatywne założenie o braku przerwania leczenia, przez co koszty leczenia zapobiegawczego naliczane są do końca życia pacjentów.

W badaniach klinicznych zaobserwowano zbliżony odsetek pacjentów przerywających leczenie wśród chorych stosujących ludzki inhibitor C1-esterazy oraz lanadelumab (Tabela 13). Z uwagi na powyższe uwzględnienie danych o przerwaniu nie wpłynęłoby w znaczący sposób na wyniki analizy ekonomicznej.

Tabela 13. Przerwanie leczenia w badaniach klinicznych

Interwencja	Okres obserwacji (tygodnie)	Liczba pacjentów przerywających leczenie (n)	Ogólna liczba pacjentów (N)	Odsetek pacjentów przerywających leczenie (%)
C1-INH IU [3]	16	8	90	8,9%
LANA [5]	26	5	56	8,9%

Śmiertelność

Przyjęto założenie, że śmiertelność pacjentów z HAE nie będzie odbiegać od śmiertelności naturalnej. Podobne założenie przyjęto w raportach dla produktu Takhzyro [13, 14]. Ponadto brak jest danych potwierdzających występowanie różnic w śmiertelności pomiędzy analizowanymi grupami. Śmiertelność naturalną określono na podstawie publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny *Tablic trwania życia* [10] (zobacz rozdz. 13.3).

6. Koszty

6.1. Koszt leków w leczeniu zapobiegawczym w programie lekowym [REDACTED]

6.1.1. Ludzki inhibitor C1-esterazy do podania dożylnego

Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktów Berinert 2000/3000 opisano szczegółowo w rozdz. 3.2. Zgodnie z danymi dostarczonymi przez wnioskodawcę [REDACTED]

[REDACTED] (szczegóły zobacz Tabela 14).

Tabela 14. Cena produktów Berinert 2000/3000

Produkt, postać, dawka, zawartość opakowania	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto / Limit finansowania	Wysokość dopłaty pacjenta
Berinert 2000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m., 1 fiol.	5909991363017	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Berinert 3000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m., 1 fiol.	5909991363048	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) polega [REDACTED]

Ludzki inhibitor C1-esterazy jest przeznaczony do samodzielnego podawania w postaci wstrzykiwań podskórnych, po przeszkoleniu pacjenta lub jego opiekuna w zakresie techniki wykonywania wstrzykiwań podskórnych. Zalecana dawka ludzkiego inhibitora C1-esterazy to 60 IU/kg masy ciała dwa razy w tygodniu (co 3-4 dni), w postaci wstrzykiwań podskórnych.

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

6.1.2. Lanadelumab

W ramach programu lekowego B.122 stosowana jest substancja czynna lanadelumab. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ finansowany jest jeden produkt leczniczy

Takhzyro®. Produkty refundowane w ramach programu lekowego dostępne są dla pacjenta bezpłatnie. Zgodnie z oficjalnymi danymi MZ koszt pojedynczej dawki leku wynosi 68 870,09 zł, jednocześnie brak danych o potencjalnym instrumencie podziału ryzyka, dlatego wszystkie porównania przeprowadzono przy założeniu ceny z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Tabela 18. Cena produktu Takhzyro [14]

Produkt, postać, dawka, zawartość opakowania	GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto / Limit finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Takhzyro, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg, 1 fiol.	05060147027884	1228.0, Lanadelumab	65 590,56 zł	68 870,09 zł	0,00 zł

Zgodnie z ChPL Takhzyro oraz zapisami programu lekowego B.122 zalecana dawka początkowa to 300 mg lanadelumabu co 2 tygodnie. Zmniejszenie dawki do 300 mg lanadelumabu co 4 tygodnie można rozważyć u pacjentów, u których nastąpiło stabilne ustąpienie napadów w trakcie leczenia, w szczególności u tych z małą masą ciała.

W analizie podstawowej, przyjęto, że wszyscy pacjenci stosują dawkę 300 mg/2 tygodnie. Jest to założenie analogiczne jak dla produktu Berinert SC, gdzie przyjęto stosowanie dawki maksymalnej w całym okresie leczenia pacjenta.

Zgodnie z przyjętym podejściem sześciomiesięczne koszty lanadelumabu oszacowano na 897 771 zł (szczegóły zawiera Tabela 19).

Tabela 19. Koszty lanadelumabu w kolejnych cyklach modelu – analiza podstawowa

Cykl modelu	Dawkowanie	Liczba podań na cykl	Koszt LANA na podanie (zł)*	Koszt/cykl (zł)
1+ cykl	300 mg /2 tyg.	13,04	68 870,09	897 771

* koszt jednostkowy równy jest cenie hurtowej brutto pojedynczego opakowania leku Takhzyro (Tabela 18)

[Redacted content]

[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 content]

6.2. Koszt obsługi programu lekowego [Redacted]

Koszty obsługi programu lekowego [Redacted]

oszacowano zgodnie z przyjętą długością cyklu w modelu leczenia – 6 miesięcy dla wszystkich komparatorów. Według ChPL liczba podań Berinert 2000/3000 na cykl leczenia wynosi 52, natomiast Takhzyro przy schemacie podawania: co 2 tygodnie - 13, a przy schemacie podawania: co 4 tygodnie – 7 [20, 21].

W wariantcie podstawowym przyjęto, że 100% pacjentów będzie przyjmować leki w domu.

[Redacted] Przeszkolenie pacjenta i wydanie leków rozliczane będzie w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*, które zgodnie z Zarządzeniem Nr 160/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2022 [22] wyceniono na 108,16 pkt (1pkt = 1,35 zł). W kolejnych cyklach,

[Redacted content]

Tabela 21. Koszty wydania leku w programie lekowym

Cykl modelu	1 cykl modelu (rozpoczęcie leczenia w programie lekowym)	Kolejne cykle (kontynuacja leczenia w programie)	Źródło
Liczba wizyt w celu przeszkolenia pacjentów		1	Opinia ekspertów
Liczba wizyt w celu wydania leku/monitorowania leczenia/diagnostyki		1	
Łączna liczba wizyt na cykl		1	
Koszt wizyty w celu wykonania programu (zł)			[22]
Koszt na cykl (zł)			Obliczenia własne

dotyczy wydania, na wydanie na pierwsze 3 miesiące terapii odbywa się na jednej z wizyt szkoleniowych, *wycena świadczenia 108,16 pkt, cena za punkt = 1,35 zł w 2023 r., za świadczenie w zakresie program lekowy, Informator o umowach NFZ, <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (dostęp 8.02.2023 r.)

Natomiast w analizie wrażliwości założono zgodnie z publikacją Piotrowicz-Wójcik 2020 [23], że 70,91% pacjentów przyjmuje leki w domu (patrz Tabela 22), natomiast pozostała część chorych w szpitalu. Koszt pojedynczej wizyty pacjenta w szpitalu w celu przyjęcia leku jest rozliczany również w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*.

Tabela 22. Odsetek pacjentów przyjmujących leki ratunkowe w domu (założenia: w analizie wrażliwości)

Lokalizacja ataku	Liczba pacjentów	Przyjmująca leki ratunkowe w domu*	Źródło
Krtań	19	15	Piotrowicz-Wójcik 2020 [23]
Pozostałe	36	24	
Odsetek pacjentów przyjmujących leki ratunkowe w domu	70,91%		Obliczenie własne

*samodzielnie lub przy pomocy przeszkolonego członka rodziny

W programie lekowym

badania diagnostyczne są finansowane w ramach ryczałtu rocznego. Według Zarządzenia Nr 160/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2022 [22] wartość rocznego ryczałtu dla

Tabela 23. Ryczałt roczny za diagnostykę – produkt Berinert SC (zł)

Do kosztów obsługi programu lekowego [redacted] doliczany jest koszt kwalifikacji pacjenta w programie i weryfikacja jego skuteczności, zgodnie z Zarządzeniem Nr 160/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2022 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [22] wartość punktowa świadczenia 5.08.07.0000023 *Kwalifikacja do leczenia w programie oraz weryfikacja jego skuteczności* wynosi 338,00 pkt (1 pkt = 1,35 zł). Koszt ten został doliczony w każdym cyklu leczenia, ponieważ w PL [redacted] wymagana jest weryfikacja skuteczności leku przez zespół koordynacyjny w każdym cyklu leczenia.

Koszt monitorowania dla komparatora - leczenie doraźne przyjęto na podstawie publikacji Nowicka 2007 [24] jako koszt wizyty w ramach, której należy wykonać USG jamy brzusznej, badanie CPK oraz badanie enzymów wątrobowych co 6 miesięcy. Jest ono rozliczane w ramach grupy W12 *Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu*, zgodnie z Zarządzeniem Nr 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2023 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [25] i wynosi 75,00 pkt (1 pkt = 1,59 zł).

Podsumowanie przyjętych kosztów obsługi PL [redacted] w analizie podstawowej i wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Koszt obsługi programu lekowego █████ (zł)

Komparator	C1-INH SC	LANA 300 mg	Placebo
Analiza podstawowa			
Koszt podania leku - pierwszy cykl	████	████	██
Koszt podania leku - kolejne cykle	████	████	██
Koszt diagnostyki i monitorowania na cykl	████	████	████
Koszt kwalifikacji przez zespół koordynujący	████	████	██
Weryfikacja przez zespół koordynujący na cykl	████	████	██
Pierwszy cykl leczenia	████	████	
Kolejny cykl leczenia	████	████	
Analiza wrażliwości			
Koszt podania leku na cykl	████	████	██
Koszt podania leku - pierwszy cykl	████	████	██
Koszt diagnostyki i monitorowania na cykl	████	████	████
Koszt kwalifikacji przez zespół koordynujący	████	████	██
Weryfikacja przez zespół koordynujący na cykl	████	████	██
Pierwszy cykl leczenia	████	████	
Kolejny cykl leczenia	████	████	

6.3. Koszt doraźnego leczenia farmakologicznego ataków HAE

W Polsce refundowanych jest osiem produktów leczniczych – *Ruconest*, *Icatibant Accord*, *Icatibant Medical Valley*, *Icatibant Zentiva*, *Ikatybant Ranbaxy*, *Firazyr*, *Berinert 500* oraz *Berinert 1500* stosowane w celu przerwania ostrego ataku HAE. Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2023 roku [6], *Berinert 500* oraz *Berinert 1500* mogą być stosowane w celu przerwania ostrego ataku HAE obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną. W poniższej tabeli zestawiono ceny ww. leków.

Tabela 25. Ceny leków refundowanych w Polsce we wskazaniu przerwania ostrego ataku HAE (zł)

Nazwa i substancja czynna	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ruconest, Conestatum alfa	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania	3 690,36	3 874,88	3 951,82	3 951,82	3,20
Icatibant Accord, Icatibantum	1 amp.-strz. po 3 ml	3 024,00	3 175,20	3 243,39	3 243,39	3,20
Icatibant Medical Valley, Icatibantum	1 amp.-strz. po 3 ml	2 025,00	2 126,25	2 194,44	2 194,44	3,20
Icatibant Zentiva, Icatibantum	1 amp.-strz. po 3 ml	2 197,80	2 307,69	2 375,88	2 375,88	3,20
Ikatybant Ranbaxy, Icatibantum	1 amp.-strz. po 3 ml	2 052,00	2 154,60	2 222,79	2 222,79	3,20
Firazyr, Icatibantum	1 amp.-strz. po 3 ml	3 024,00	3 175,20	3 243,39	3 243,39	3,20
Berinert 1500, Inhibitor C1-esterazy, ludzki	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z wodą do wstrzykiwań po 3 ml	6 606,36	6 936,68	7 051,89	7 051,89	3,20
Berinert 500, Inhibitor C1-esterazy, ludzki	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp. + 1 zestaw do podawania	2 202,12	2 312,23	2 369,63	2 350,41	22,42

Zgodnie z ChPL [27-31] zalecane dawkowanie *Firazyr*, *Icatibant Accord/Medical Valley/Zentiva* oraz *Ikatybant Ranbaxy* to jedno wstrzyknięcie podskórne produktu - 30 mg. Zalecane dawkowanie dla produktu *Ruconest* to 50 j.m./kg [32] (dla masy ciała < 84 kg) lub 4200 j.m./kg (dla masy ciała ≥84 kg), natomiast *Berinert 500* oraz *Berinert 1500* to 20 j.m./kg masy ciała [26].

W poniższej tabeli zestawiono dawkowanie leków zgodne z ich ChPL wraz ze schematem dawkowania przyjętym w modelu.

Tabela 26. Schemat dawkowania leków

Lek	Dawkowanie z ChPL	Dawka na podanie	Całkowita dawka / jedno podanie
Ruconest	Masa ciała < 84 kg: 50 IU/kg masy ciała Masa ciała ≥ 84 kg: 4200 IU	██████	██████
Icatibant Accord	30 mg Maksymalna dawka – 90 mg na 24 h	30 mg	30 mg
Icatibant Medical Valley	30 mg Maksymalna dawka – 90 mg na 24 h	30 mg	30 mg
Icatibant Zentiva	30 mg Maksymalna dawka – 90 mg na 24 h	30 mg	30 mg
Ikatybant Ranbaxy	30 mg Maksymalna dawka – 90 mg na 24 h	30 mg	30 mg
Firazyr	30 mg Maksymalna dawka – 90 mg na 24 h	30 mg	30 mg
Berinert 1500	20 IU/kg masy ciała	██████	██████
Berinert 500			

Koszt leków ratunkowych na jedno podanie oszacowano na podstawie danych zebranych w poniższej tabeli.

Tabela 27. Koszt leków ratunkowych na jedno podanie

Lek	Koszt NFZ za opakowanie [6]	Liczba IU w opakowaniu	Koszt za 1 IU	Dawka na jedno podanie	Koszt na jedno podanie (zł)
Ruconest	3 948,62 zł	2100	1,88 zł	██████	██████
Icatibant Accord	3 240,19 zł	-	-	30 mg	3 240,19
Icatibant Medical Valley	2 191,24 zł	-	-	30 mg	2 191,24
Icatibant Zentiva	2 372,68 zł	-	-	30 mg	2 372,68
Ikatybant Ranbaxy	2 219,59 zł	-	-	30 mg	2 219,59
Firazyr	3 243,39 zł	-	-	30 mg	3 243,39
Berinert 1500	7 048,69 zł	1500	4,70 zł	██████	██████
Berinert 500	2 350,41 zł	500	4,69 zł	██████	██████

Udziały w rynku poszczególnych leków oszacowano na podstawie liczby zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-październik 2022 roku [19], liczby rozliczonych jednostek oraz liczby rozliczonych jednostek na jedno podanie, przy założeniu, że średnia masa ciała pacjenta ██████ (patrz Tabela 26). Termin wejścia w życie decyzji refundacyjnej dla produktów Icatibant Medical Valley i Ikatybant Ranbaxy to 01.01.2023, natomiast dla produktu Icatibant Zentiva – 01.09.2022. Z tego względu brak jest danych o liczbie zrefundowanych opakowań tych produktów (Icatibant Medical Valley, Ikatybant Ranbaxy, Icatibant Zentiva), więc w dalszej analizie nie uwzględniono tych produktów. Dla pozostałych produktów obliczono ważony koszt jednostkowy leku ratunkowego na podstawie niżej oszacowanych udziałów (Tabela 28) oraz kosztów poszczególnych leków (Ruconest, Icatibant Accord, Firazyr, Berinert 500, Berinert

1500) na jedno podanie. W poniższej tabeli zestawiono udziały poszczególnych leków wraz z obliczonym ważonym kosztem jednostkowym leku ratunkowego.

Tabela 28. Ważony koszt jednostkowy leku ratunkowego

Lek	Liczba zrefund. opak. 01-10.2022	Liczba rozliczonych jednostek	Liczba rozliczonych jednostek na jedno podanie	Udział	Koszt na podanie (zł)	Ważony koszt jednostkowy leku ratunkowego (zł)
Ruconest	28	58 800	15	0,3%	██████████	5 737,00
Icatibant Accord	549	-	549	11,2%	3 240,19 zł	
Firazyr	1 502	-	1 502	30,7%	3 243,39 zł	
Berinert 1500	2 811	4 216 500	2 629	53,7%	██████████	
Berinert 500	635	317 500	198	4,0%	██████████	

zrefund. – zrefundowanych; opak. – opakowań

Liczba podań leku doraźnego na atak została uzależniona od komparatora na podstawie wyników badań: COMPACT (Tabela 29).

Tabela 29. Liczba podań leku ratunkowego na atak [3]

Komparator	C1-INH SC	LANA 300 mg	Placebo
Analiza podstawowa			
Napady HAE leczone doraźnie, 1 lek	100%		88,83%
Napady HAE leczone doraźnie, 2 leki	0%		7,54%
Napady HAE leczone doraźnie, 3 leki	0%		3,63%
Liczba podań leku na atak	1		1,15
████████████████████	██████████		██████████
████████████████████	██████████		██████████
████████████████████	██████████		██████████
████████████████████	██████████		██████████

Następnie na podstawie ważonego kosztu jednostkowego leku ratunkowego (Tabela 28) oraz liczby podań leku na atak (Tabela 29) oszacowano koszt leku doraźnego przypadający na jeden atak HAE z perspektywy płatnika publicznego w zależności od komparatora (Tabela 30).

Tabela 30. Koszt jednostkowy leku doraźnego (zł) w podziale na interwencję

Komparator	C1-INH SC	LANA 300 mg	Leczenie doraźne
Analiza podstawowa			
Liczba podań leku ratunkowego na atak	1		1,15
Koszt jednostkowy leku doraźnego (zł)	5 737,00	5 737,00	6 586,33

W analizie podstawowej przyjęto założenie zgodne z badaniem COMPACT, że odsetek ataków wymagających zastosowania leku doraźnego dla ramienia Berinert 2000/3000 wynosi 49,30%. Zgodnie z wynikami badania HELP dla produktu Takhzyro odsetek ten oszacowano na 82,6%, natomiast dla leczenia doraźnego, w oparciu o łączne wyniki dla ramienia placebo z badań COMPACT i HELP, odsetek ten wyniósł 82,8%.

Tabela 31. Odsetek ataków kwalifikujących się do leczenia ratunkowego

Interwencja	Odsetek wymagający leczenia ratunkowego	Referencje
Analiza podstawowa		
C1-INH 60 SC	49,3%	COMPACT [3]
LANA 300 mg/ 2 tyg.	82,6%	HELP [5]
Leczenie doraźne (placebo)	82,8%	COMPACT [3], HELP [5]

W ramach analizy wrażliwości przyjęto, że do leczenia ratunkowego będą kwalifikować się ataki zlokalizowane w obrębie krtani i jamy brzusznej – odsetek pacjentów oszacowano w oparciu o badania COMPACT i HELP. W wyniku przeprowadzonych kalkulacji (patrz Tabela 32) 49,13% ataków kwalifikuje się do leczenia doraźnego ataków, i takiej grupie pacjentów, niezależnie od interwencji, w analizie wrażliwości naliczony został koszt leku ratunkowego.

Tabela 32. Odsetek ataków kwalifikujących się do leczenia ratunkowego – analiza wrażliwości

Parametr	Badanie COMPACT Berinert	Badanie HELP Takhzyro
Liczba ataków zlokalizowana w obrębie krtani i jamy brzusznej	261	361
Liczba ataków zlokalizowana w pozostałych obszarach	282	362
Odsetek ataków zlokalizowanych w obrębie krtani i jamy brzusznej – kwalifikujących się do leczenia doraźnego	49,13%	

Do kosztu leku ratunkowego doliczono koszt wizyty lekarskiej w ramach, której lekarz wystawia receptę pacjentowi na lek do stosowania w domu. Koszt ten rozliczany jest w ramach grupy W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, zgodnie z Zarządzeniem Nr 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2023 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna wynosi 69,96 zł (wycena świadczenia: 44 pkt, cena za punkt 1,59 zł) [25]. Całkowity koszt leku ratunkowego na atak przedstawiono w poniższej tabeli zarówno dla założeń z analizy podstawowej, jak i analizy wrażliwości. Dla ramienia Berinert 2000/3000 i Takhzyro koszt w analizie podstawowej wynosi kolejno 2 862,58 zł i 4 797,05 zł, natomiast dla ramienia Leczenie doraźne 5 508,65 zł.

Tabela 33. Całkowity koszt leku ratunkowego na atak HAE

Komparator	C1-INH SC	LANA 300 mg	Leczenie doraźne
Analiza podstawowa			
Koszt jednostkowy leku ratunkowego (zł)	5 737,00	5 737,00	6 586,33
Koszt wizyty lekarskiej (zł)	69,96*		
Odsetek ataków wymagających leczenia doraźnego wg badań klinicznych	49,30%	82,72%	82,76%
Koszt uśredniony leku ratunkowego (zł)	2 828,10	4 739,26	5 450,75
Koszt opieki medycznej (wizyta lekarska) (zł)	34,49	57,79	57,90
Całkowity koszt leku ratunkowego na atak HAE (zł)	2 862,58	4 797,05	5 508,65
Analiza wrażliwości			
Koszt jednostkowy leku ratunkowego (zł)	5 737,00	5 737,00	6 586,33
Koszt wizyta lekarska (zł)	69,96*		

Komparator	C1-INH SC	LANA 300 mg	Leczenie doraźne
Odsetek ataków zlokalizowanych w obrębie krtani i jamy brzusznej – kwalifikujących się do leczenia doraźnego		49,13%	
Koszt jednostkowy leku ratunkowego (zł)	2 818,65	2 818,65	3 235,94
Koszt opieki medycznej (wizyta lekarska) (zł)	34,37	34,37	34,37
Całkowity koszt leku ratunkowego na atak HAE (zł)	2 853,02	2 853,02	3 270,31

*wycena punktowa świadczenia 44 pkt, natomiast średnia cena za punkt = 1,59 zł w 2023 r., za świadczenie w zakresie alergologii, Informator o umowach NFZ, <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (dostęp 8.02.2023 r.)

6.4. Koszt opieki medycznej w leczeniu doraźnym ataków HAE

Zgodnie z analizą ICER 2018 [7] leczenie ataków HAE jest uzależnione od stopnia intensywności ataku. Poniżej przedstawiono koszty opieki zdrowotnej tzn. wizyt lekarskich, wizyt na oddziale ratunkowym i hospitalizacji, które wpływają na wydatki płatnika. Oszacowano koszty jednostkowe poszczególnych świadczeń oraz koszty w przeliczeniu na jeden atak HAE.

Zgodnie z publikacją Riedl 2021 [17] pacjenci z atakami łagodnymi i umiarkowanym są kierowani do lekarza (11,83% pacjentów) lub są leczeni w domu (88,17% pacjentów) (przez pielęgniarkę – 11,83% lub samodzielnie – 76,34%), natomiast pacjenci z atakami ciężkimi zgodnie z publikacją Zilberbeg 2011 [33] wymagają wizyty na oddziale ratunkowym (SOR) (12,42% pacjentów) lub hospitalizacji (3,22% pacjentów).

Na koszt opieki medycznej pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi atakami składa się głównie wizyta lekarska rozliczana w ramach grupy *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu* [25], i wynosi 44,00 zł (1 pkt = 1,59 zł). Świadczenia udzielane przez pielęgniarkę w domu rozliczane są na podstawie stawki kapitacyjnej. Koszt ten pominięto w modelu, ponieważ jest to koszt stały, jaki NFZ płaci niezależnie od wykonanego świadczenia.

Koszt wizyty na oddziale ratunkowym (SOR) oszacowano na podstawie liczby świadczeń udzielonych w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w szpitalnym oddziale ratunkowym dla dzieci w ramach świadczenia: *porada (porada + badanie), pobyt, leczenie jednego dnia (+ osoba leczona)* zgodnie z Załącznikiem IV.3.1 do Uchwały Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 roku w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 rok [34]. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę rozliczonych świadczeń w 2020 roku.

Tabela 34. Liczba rozliczonych świadczeń w szpitalnym oddziale ratunkowym w 2020 roku

Grupa pacjentów	Zakres świadczeń	Liczba rozliczonych świadczeń w 2020 roku
Dorośli	Porada (porada + badanie)	1 503 885
	Pobyt	1 481 393

Grupa pacjentów	Zakres świadczeń	Liczba rozliczonych świadczeń w 2020 roku
Dzieci	Leczenie jednego dnia (+ osoba leczona)	49 450
	Porada (porada + badanie)	78 272
	Pobyt	68 529
	Leczenie jednego dnia (+ osoba leczona)	7 942
Ogółem	Porada (porada + badanie)	1 582 157
	Pobyt	1 549 922
	Leczenie jednego dnia (+ osoba leczona)	57 392

Koszt jednostkowy świadczeń z powyższej tabeli oszacowano na podstawie średnich z wag Kategorii stanu zdrowia pacjenta w SOR zawartych w Zarządzeniu Nr 16/2018/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2018 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie: świadczenia w izbie przyjęć [35]. Poniżej zestawiono średni koszt jednostkowy Kategorii stanu zdrowia pacjenta w SOR przyjętych w modelu.

Tabela 35. Średni koszt kategorii stanu zdrowia pacjenta w SOR

Kategoria	Zakres świadczeń udzielanych pacjentom	Waga	Średni koszt jednostkowy (zł)
I	Ocena stanu pacjenta (triage), podstawowa diagnostyka (badania laboratoryjne – pakiet podstawowy, EKG), porada lekarska, opieka pielęgniarska, farmakoterapia	93	170,5
II	Rozszerzona diagnostyka (badania laboratoryjne – pakiet dodatkowy, RTG przeglądowe, USG), konsultacja, małe zabiegi	248	
III	Rozszerzona diagnostyka obrazowa, monitorowanie podstawowych czynności życiowych, farmakoterapia (dożylna, doszpikowa), mały zabieg operacyjny w trybie ambulatoryjnym, badanie inwazyjne (nakłucie lędźwiowe, nakłucie jam ciała), inne badania dodatkowe	342	420
IV	Czynności związane z podtrzymaniem funkcji życiowych, rozszerzona diagnostyka, prowadzenie infuzji dożylnych, endoskopia, resuscytacja (ALS z użyciem urządzeń mechanicznych)	498	
V	Jednodniowa hospitalizacja pacjenta w SOR – monitorowanie funkcji życiowych, rozszerzona diagnostyka obrazowa (angiotomografia, trauma scan, TK w znieczuleniu ogólnym u dzieci)	746	808,5
VI	Jednodniowa hospitalizacja pacjenta na stanowisku IT – monitorowanie funkcji życiowych pacjenta wg karty wzmożonego nadzoru - stanowiącej odpowiednio załącznik nr 8 i 9 do zarządzenia, monitoring, sztuczna wentylacja, farmakoterapia, dalsza diagnostyka, damage control	871	

Koszt wizyty na SOR to ważony liczbą świadczeń koszt jednostkowy (patrz Tabela 36).

Tabela 36. Koszt wizyty na SOR

Grupa pacjentów	Zakres świadczeń	Liczba rozliczonych świadczeń w 2020 roku	Koszt jednostkowy (zł)	Ważony koszt jednostkowy (zł)
Dorośli	Porada (porada + badanie)	1 503 885	170,50	302,70

Grupa pacjentów	Zakres świadczeń	Liczba rozliczonych świadczeń w 2020 roku	Koszt jednostkowy (zł)	Ważony koszt jednostkowy (zł)
	Pobyt	1 481 393	420,00	
	Leczenie jednego dnia (+ osoba leczona)	49 450	808,50	
Dzieci	Porada (porada + badanie)	78 272	170,50	313,70
	Pobyt	68 529	420,00	
	Leczenie jednego dnia (+ osoba leczona)	7 942	808,50	
Ogółem	Porada (porada + badanie)	1 582 157	170,50	303,20
	Pobyt	1 549 922	420,00	
	Leczenie jednego dnia (+ osoba leczona)	57 392	808,50	

Założono, że koszt wizyty na SOR pacjentów z atakiem ciężkim HAE wynosi 303,20 zł.

Do oszacowania kosztów hospitalizacji pacjentów z atakami ciężkimi HAE wykorzystano dane ze statystyk Jednorodnych Grupach Pacjentów (JGP): J39 *Duże choroby dermatologiczne*, S33 *Choroby alergiczne (>17 roku życia)* oraz P31 *Alergie - ostre stany alergiczne (<18 roku życia)* o liczbie rozliczonych hospitalizacji z kodem ICD-10: T78.3 *Obrzęk naczynionerwowy* w 2019 roku [36]. Zebrano dane o odsetku hospitalizacji wśród dzieci i dorosłych w obrębie ww. grup JGP, który wykorzystano do oszacowania liczby zdarzeń T78.3. W ramach grupy J39 mogą być rozliczani zarówno dzieci, jak i dorośli, natomiast w ramach grupy S33 – dorośli, a grupy P31 – dzieci. W poniższej tabeli przedstawiono dane o liczbie zdarzeń T78.3 wśród dzieci i dorosłych w ramach ww. grup JGP.

Tabela 37. Liczba zdarzeń T78.3 Obrzęk naczynionerwowy u dzieci i dorosłych w 2019 roku

Grupa JGP	Liczba zdarzeń T78.3 Obrzęk naczynionerwowy w 2019 roku	Odsetek hospitalizacji w danej grupie wiekowej	Liczba zdarzeń T78.3 w danej grupie wiekowej	Udział grupy
HOSPITALIZACJE U DOROSŁYCH (>17 ROKU ŻYCIA)				
J39	646	90,2%	582,7	40,4%
S33	858	100%	858,0	59,6%
HOSPITALIZACJE U DZIECI (<17 ROKU ŻYCIA)				
J39	646	9,8%	63,3	6%
P31	995	100%	995,0	94%

Następnie zebrano dane o średnim koszcie hospitalizacji w grupach J39, S33 oraz P31 w 2019 roku [36], który wykorzystano do oszacowania uśrednionego kosztu hospitalizacji (patrz Tabela 38).

Tabela 38. Koszt uśrednionej hospitalizacji

Grupa JGP	Średni koszt hospitalizacji w 2019 roku (zł)	Udział grupy	Koszt ważony (zł)	Koszt uśrednionej hospitalizacji (zł)
HOSPITALIZACJE U DOROSŁYCH (>17 ROKU ŻYCIA)				2 117,30
J39	1 827,0	40,4%	1 508,4	

Grupa JGP	Średni koszt hospitalizacji w 2019 roku (zł)	Udział grupy	Koszt ważony (zł)	Koszt uśrednionej hospitalizacji (zł)
S33	1 292,0	59,6%	2 946,2	
HOSPITALIZACJE U DZIECI (<17 ROKU ŻYCIA)				
J39	1 827,0	6,0%		
P31	3 017,5	94,0%		

Uśredniony koszt hospitalizacji u pacjentów z ciężkimi atakami HAE wynosi 2 117,30 zł.

Zgodnie z Riedl 2016 [37] założono, że odsetek ataków łagodnych i umiarkowanych stanowi 82,78% wszystkich ataków, natomiast ataki ciężkie - 17,22%.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów opieki medycznej podczas ataku HAE.

Tabela 39. Podsumowanie kosztów opieki medycznej podczas ataku HAE

Rodzaj opieki medycznej	Koszt jednostkowy (zł)	Odsetek ataków wymagających opieki medycznej	Koszt opieki medycznej podczas ataku (zł)	Całkowity koszt opieki medycznej podczas ataku HAE (zł)
Odsetek łagodnych i umiarkowanych ataków HAE				82,78%
Wizyta u lekarza	69,96*	11,83%	8,28	6,85
Podanie leku przez pacjenta w domu	0,00	76,34%	0	
Podanie leku przez pielęgniarkę w domu	0,00	11,83%	0	
Odsetek ciężkich ataków HAE				17,22%
Wizyta na SOR	303,20	100%	303,22	201,30
Hospitalizacja	2 117,30	40,90%	865,99	
Sumaryczny koszt opieki medycznej na atak HAE				208,15

* 44 pkt, cena za punkt = 1,59 zł

Całkowity koszt opieki medycznej podczas ataków łagodnych i umiarkowanych wynosi 6,85 zł, natomiast koszt opieki medycznej podczas ataków ciężkich 201,30 zł. Sumaryczny koszt na atak HAE wynosi zatem 208,15 zł.

W analizie wrażliwości zgodnie z publikacją Aygoren-Pursun 2014 [38] przyjęto, że 23% wszystkich pacjentów wymagało opieki medycznej podczas ostatniego ataku HAE (w tym 54% zgłosiło się na SOR, natomiast 14% było hospitalizowanych). Na tej podstawie oszacowano, że u 12,42% pacjentów naliczone zostają koszty wizyty na oddziale ratunkowym, natomiast u 3,22% - koszty hospitalizacji. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyliczenia kosztów opieki zdrowotnej przyjęte w analizie wrażliwości.

Tabela 40. Podsumowanie kosztów opieki medycznej na atak HAE przyjęte w analizie wrażliwości

Rodzaj opieki medycznej	Koszt jednostkowy (zł)	Odsetek pacjentów wymagających opieki medycznej	Całkowity koszt opieki medycznej podczas ataku HAE (zł)
Wizyta na SOR	2 117,30	12,42%	37,66
Hospitalizacja	303,20	3,22%	68,18
Sumaryczny koszt opieki medycznej na atak HAE			105,84

Zgodnie z wyżej wyliczonymi kosztami jednostkowymi poszczególnych świadczeń, sumaryczny koszt opieki medycznej na atak HAE wynosi 105,84 zł.

7. Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry modelu przyjęte w ramach analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości.

Tabela 41. Zestawienie parametrów modelu

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (nazwa wariantu)	Uzasadnienie	Referencja
Charakterystyka wyjściowa				
Wiek	39,8	-	-	COMPACT [3], HELP [5] Tabela 5
Odsetek kobiet	68,4%	-	-	COMPACT [3], HELP [5] Tabela 5
Masa ciała [kg]	█	█	Przyjęto skrajne wartości na podstawie \pm SD [3]	COMPACT [3], HELP [5] Tabela 6
Częstość ataków/miesiąc	█	█	Na postawie minimalnej i maksymalnej wartości obserwowanej dla poszczególnych interwencji █	COMPACT [3], HELP [5] Tabela 7
Skuteczność kliniczna				
Względne zmniejszenie częstości napadów HAE/miesiąc w porównaniu do placeboPLC*	Tabela 4	Tabela 4 (IRR – dolna granica 95%CI) (IRR – górna granica 95%CI)	W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano dolną i górną granicę przedziału ufności	Fridman 2020 [4], COMPACT [3], HELP [5]
Użyteczności				
Użyteczności stanów zdrowia	Tabela 9	Tabela 9 (Użyteczności Aygören-Pürsün 2016), Tabela 11 (Użyteczności Takhzyro_AE)	W analizie podstawowej przyjęto wartości użyteczności na podstawie Nordenfelt 2014 [15], natomiast w ramach analizy wrażliwości uwzględniono Aygören-Pürsün 2016 [16] oraz podejście przyjęte w analizie dla produktu Takhzyro [14]	Nordenfelt 2014 [15], Aygören-Pürsün 2016 [16,14]
Czas trwania ataków HAE	Atak łagodny/umiarkowany: 1 dzień Atak ciężki: 2 dni	Atak łagodny/umiarkowany: 0,5 dnia / 1,5 dnia (Czas trwania ataków -50%) Atak ciężki: 1 dzień / 3 dni (Czas trwania ataków+50%)	Od czasu trwania ataków uzależnione jest obniżenie użyteczności związane zapadami. Przyjęto zmianę czasu trwania ataków o \pm 50%	ICER 2018 [7]
Nasilenie ataków				
Atak łagodny	36,6%	-	-	Riedl 2016 [17]
Atak umiarkowany	46,2%	-		
Atak ciężki	17,2%	-		
Śmiertelność				
Śmiertelność	Śmiertelność naturalna	-	-	Tablice trwania życia [10]
Dawkowanie				

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (nazwa wariantu)	Uzasadnienie	Referencja
C1-INH SC	Tabela 15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty (zł)				
Obsługa programu lekowego	[REDACTED]	[REDACTED]	Alternatywny koszt obsługi programu lekowego, przy założeniu samodzielnego podania leku u 70,91% [REDACTED]	Piotrowicz-Wójcik 2020 [23], Tabela 24
Doraźne leczenie farmakologiczne ataków HAE	Tabela 33	Tabela 33 (Alternatywny koszt leczenia ratunkowego - leki)	W oparciu o alternatywny odsetek pacjentów wymagających zastosowania leczenia ratunkowego	COMPACT [3], HELP [5]
Koszty opieki medycznej – atak	208,15	105,84 (Alternatywny koszt leczenia ratunkowego – opieka medyczna)	Alternatywny koszt leczenia ratunkowego w zakresie opieki medycznej na podstawie założeń przyjętych w Aygoren-Pursun 2014	ICER 2018 [7]; Tabela 39, Aygoren-Pursun 2014 [38]; Tabela 40
Dyskontowanie				
Koszty	5%	0% (Brak dyskontowania)	Stopy dyskontowe zgodne z Wytocznymi HTA Brak dyskontowania testowano w ramach analizy wrażliwości	Wytoczne HTA [9]
Efekt	3,5%	0% (Brak dyskontowania)		
[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]

8. Wyniki analizy ekonomicznej

8.1. Analiza podstawowa

Zestawienie kosztów konsekwencji

Zestawienie kosztów konsekwencji (Tabela 43) dla analizy podstawowej wskazuje, że największą część kosztów dla produktów Berinert SC i Takhzyro stanowią koszty leków stosowanych

. Natomiast w ramieniu Leczenie doraźne 95,3% kosztów stanowią koszty leków ratunkowych.

Zastosowania leczenia profilaktycznego C1-INH-60 SC w porównaniu do LANA 300 mg/2 tyg. skutkuje przy jednoczesnym obniżeniu kosztów obsługi programu lekowego oraz leczenia ataków HAE (leki ratunkowe, wizyty ambulatoryjne, SOR i hospitalizacje). Podobnie dla porównaniu C1-INH-60 SC vs leczenie doraźne obserwuje się oraz obniżeniem kosztów leków ratunkowych oraz leczenia medycznego ataków HAE

W dożywotnym horyzoncie czasowym otrzymano zdyskontowaną liczbę lat życia równą Liczba ataków na pojedynczego pacjenta dla C1-INH-60 SC w dożywotnym okresie obserwacji wyniosła mniej niż dla wyłącznie leczenia doraźnego.

Tabela 43. Zestawienie kosztów konsekwencji – analiza podstawowa

Parametr		C1-INH-60 SC	LANA 300 mg/2 tyg.	C1-INH-60 SC vs LANA 300 mg/2 tyg.	Leczenie doraźne	C1-INH-60 SC vs leczenie doraźne
Koszty						
Leki programu lekowego	Z RSS					
	Bez RSS					
Obsługa programu lekowego						
Monitorowanie poza programem lekowym						
Leki ratunkowe						
Leczenie ataków HAE						
Konsekwencje zdrowotne						
Lata życia (LY) - zdyskontowane						
Lata życia (LY) – bez dyskontowania						
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)						
Liczba ataków						

Wyniki analizy koszty-użyteczność

Tabela 44. Wyniki analizy koszty-użyteczność – analiza podstawowa

Produkt leczniczy		C1-INH-60 SC	LANA 300 mg/ 2 tyg.	Leczenie doraźne
Z uwzględnieniem RSS				
Koszty (zł)		████████	████████	████████
QALY		████████	████████	████████
Inkrementalne	Koszty (zł)	█	████████	████████
	QALY	█	██████	██████
ICER (zł/QALY)		█	████████	████████
Cena progowa (zł)	Berinert® 2000	█	████████	████████
	Berinert® 3000	█	████████	████████
CER (zł/QALY)		████████	████████	█
Cena progowa (zł)	Berinert® 2000	████████	█	█
	Berinert® 3000	████████	█	█
Bez uwzględnienia RSS				
Koszty (zł)		████████	████████	████████
QALY		████████	████████	████████
Inkrementalne	Koszty (zł)	█	████████	████████
	QALY	█	██████	██████
ICER (zł/QALY)		█	████████	████████
Cena progowa (zł)	Berinert® 2000	█	████████	████████
	Berinert® 3000	█	████████	████████
CER (zł/QALY)		████████	████████	
Cena progowa (zł)	Berinert® 2000	████████	█	█
	Berinert® 3000	████████	█	█

Wyniki analizy użyteczności kosztów (analiza podstawowa) w dożywotnim horyzoncie czasowym dla ludzkiego inhibitora C1-sterazy do podania podskórnego w długoterminowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego ██████████ ██████████ wykazują, że zastosowanie produktu Berinert SC ██████████ ██████████ ██████████

Wartość współczynnika koszty-użyteczność z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla interwencji C1-INH-60 SC w porównaniu do:

- lanadelumabu (LANA 300 mg/2 tyg.) [redacted]
[redacted]
[redacted],
- leczenia doraźnego – wartość współczynnika ICER wynosi [redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]						
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted text block]

Największe zmiany współczynnika ICER obserwujemy dla następujących parametrów

[Redacted text block]

Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Parametr	C1-INH-60 SC vs LANA 300 mg/2 tyg.				C1-INH-60 SC vs leczenie dorażne			
	Różnica kosztów	Różnica efektów (QALY)	ICER (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	Różnica kosztów	Różnica efektów (QALY)	ICER (zł/QALY)	Cena progowa (zł)
Analiza podstawowa				Berinert 2000 Berinert 3000				Berinert 2000 Berinert 3000
Masa ciała -SD								
Masa ciała +SD								
Wyjściowa liczba ataków - min								
Wyjściowa liczba ataków -max								
Dawkowanie na podst. GEAB								
Alternatywny koszt obsługi programu								
Alternatywny koszt leczenia ratunkowego - leki								
Alternatywny koszt leczenia ratunkowego – opieka medyczna								
Użyteczności - Aygören-Pürsün 2016								
Użyteczności - Takhzyro_AE								
Czas trwania ataku -min								
Czas trwania ataku -max								
IRR – dolna granica 95%CI								
IRR – górna granica 95%CI								
Brak dyskontowania								

Wykres 1. Wykresy tornado obrazujące wyniki zmiany współczynnika ICER parametrów analizowanych w ramach analizy wrażliwości przy uwzględnieniu RSS

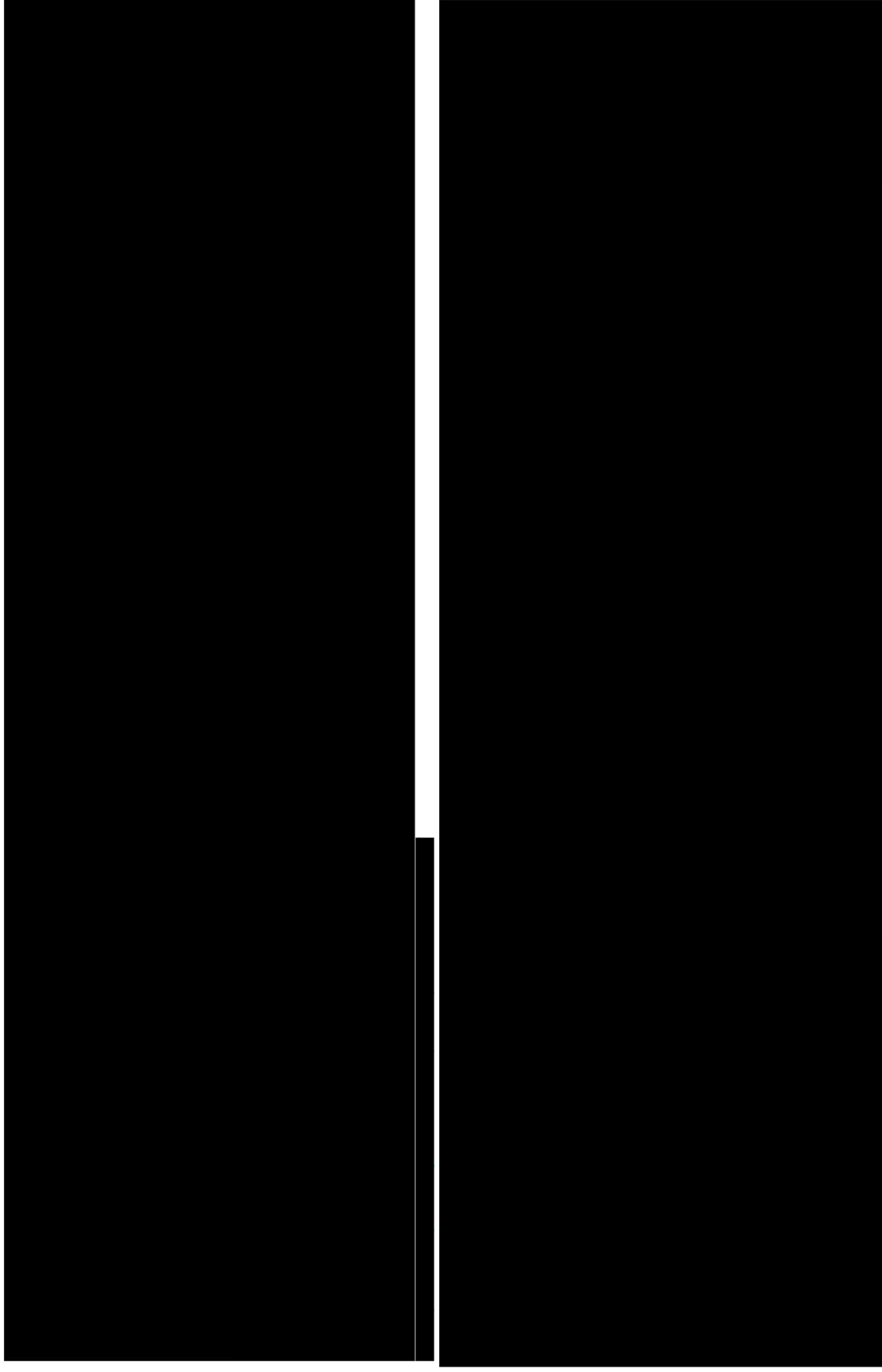


Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Parametr	C1-INH-60 SC vs LANA 300 mg/2 tyg.				C1-INH-60 SC vs leczenie dorażne			
	Różnica kosztów	Różnica efektów (QALY)	ICER (zł/QALY)	Cena progowa (zł)	Różnica kosztów	Różnica efektów (QALY)	ICER (zł/QALY)	Cena progowa (zł)
Analiza podstawowa				Berinert 2000 Berinert 3000				Berinert 2000 Berinert 3000
Masa ciała -SD								
Masa ciała +SD								
Wyjściowa liczba ataków - min								
Wyjściowa liczba ataków -max								
Dawkowanie na podst. GEAB								
Alternatywny koszt obsługi programu								
Alternatywny koszt leczenia ratunkowego - leki								
Alternatywny koszt leczenia ratunkowego – opieka medyczna								
Użyteczności - Aygören-Pürsün 2016								
Użyteczności - Takhzyro_AE								
Czas trwania ataku -min								
Czas trwania ataku -max								
IRR – dolna granica 95%CI								
IRR – górna granica 95%CI								
Brak dyskontowania								

Wykres 2. Wykresy tornado obrazujące wyniki zmiany współczynnika ICER parametrów analizowanych w ramach analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS

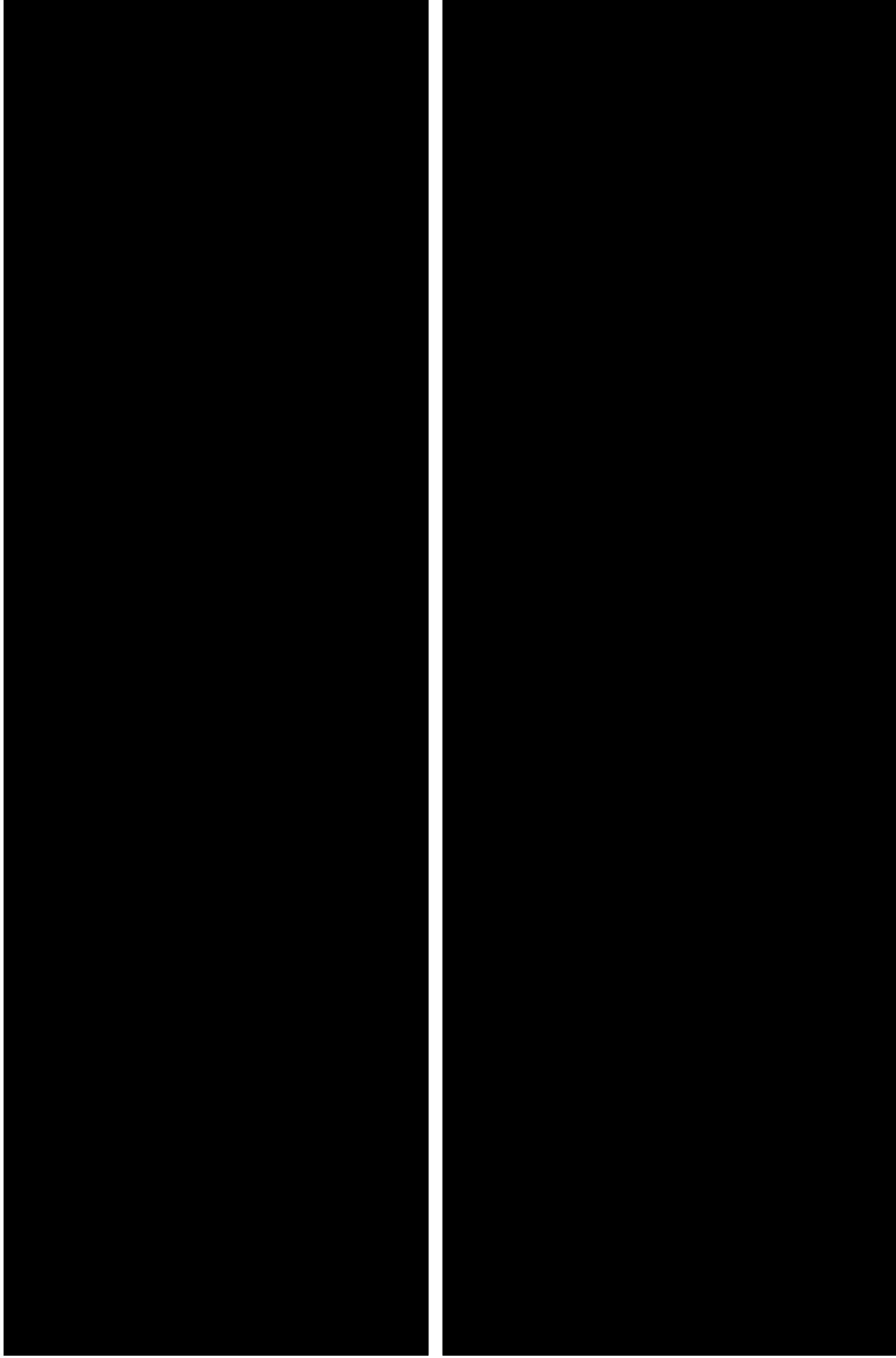


Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, wynik w postaci CER, C1-INH-60 SC vs LANA 300 mg/2 tyg.

Parametr	C1-INH-60 SC		LANA		CER (zł/QALY)			Cena progowa (zł)	
	Koszty (zł)	Efekty (QALY)	Koszty (zł)	Efekty (QALY)	C1-INH-60 SC	LANA	Berinert 2000	Berinert 3000	
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Masa ciała -SD	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Masa ciała +SD	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wyjściowa liczba ataków - min	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wyjściowa liczba ataków -max	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Dawkowanie na podst. GEAB	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Alternatywny koszt obsługi programu	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Alternatywny koszt leczenia ratunkowego - leki	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Alternatywny koszt leczenia ratunkowego – opieka medyczna	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności - Aygören-Pürsün 2016	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności - Takhzyro_AE	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Czas trwania ataku -min	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Czas trwania ataku -max	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
IRR – dolna granica 95%CI	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
IRR – górna granica 95%CI	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Brak dyskontowania	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnieniem RSS, wynik w postaci CER, C1-INH-60 SC vs LANA 300 mg/2 tyg.

Parametr	C1-INH-60 SC		LANA		CER (zł/QALY)		Cena progowa (zł)	
	Koszty (zł)	Efekty (QALY)	Koszty (zł)	Efekty (QALY)	C1-INH-60 SC	LANA	Berinert 2000	Berinert 3000
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Masa ciała -SD	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Masa ciała +SD	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wyjściowa liczba ataków - min	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wyjściowa liczba ataków -max	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Dawkowanie na podst. GEAB	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Alternatywny koszt obsługi programu	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Alternatywny koszt leczenia ratunkowego - leki	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Alternatywny koszt leczenia ratunkowego – opieka medyczna	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności - Aygören-Pürsün 2016	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności - Takhzyro_AE	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Czas trwania ataku -min	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Czas trwania ataku -max	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
IRR – dolna granica 95%CI	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
IRR – górna granica 95%CI	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Brak dyskontowania	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

8.3.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Założenia probabilistycznej analizy wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości poprzez 1 000 symulacji z parametrami modelu wybranymi losowo według zadanym im rozkładów dla analizy podstawowej (z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS). PSA pozwala ocenić jednoczesny wpływ niepewności oszacowań parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy w postaci interpretacji graficznej przedstawiono za pomocą:

- wykresów rozrzutu wyników symulacji na płaszczyźnie kosztów-efektywności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w efektach;
- krzywych akceptowalności (na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy gotowości do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma).

Wykorzystane rozkłady, zgodnie z zalecanymi AOTMiT [39], zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 51. Rozkłady przyjęte w probabilistycznej analizie wrażliwości

Parametr	Rozkład
Koszty	Gamma
Charakterystyka wyjściowa (wiek, masa ciała, liczba ataków HAE)	Normalny
Skuteczność (ryzyko względne HAE)	Lognormalny
Wartość użyteczności	Beta

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

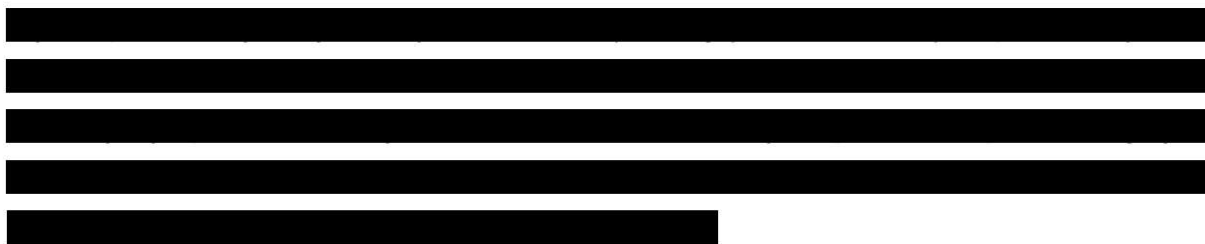
W poniższej tabeli zebrano średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla porównania inhibitor C1-esterazy vs lanadelumab.

Tabela 52. Wyniki analizy probabilistycznej, C1-INH-60 IU SC – wariant z uwzględnieniem RSS

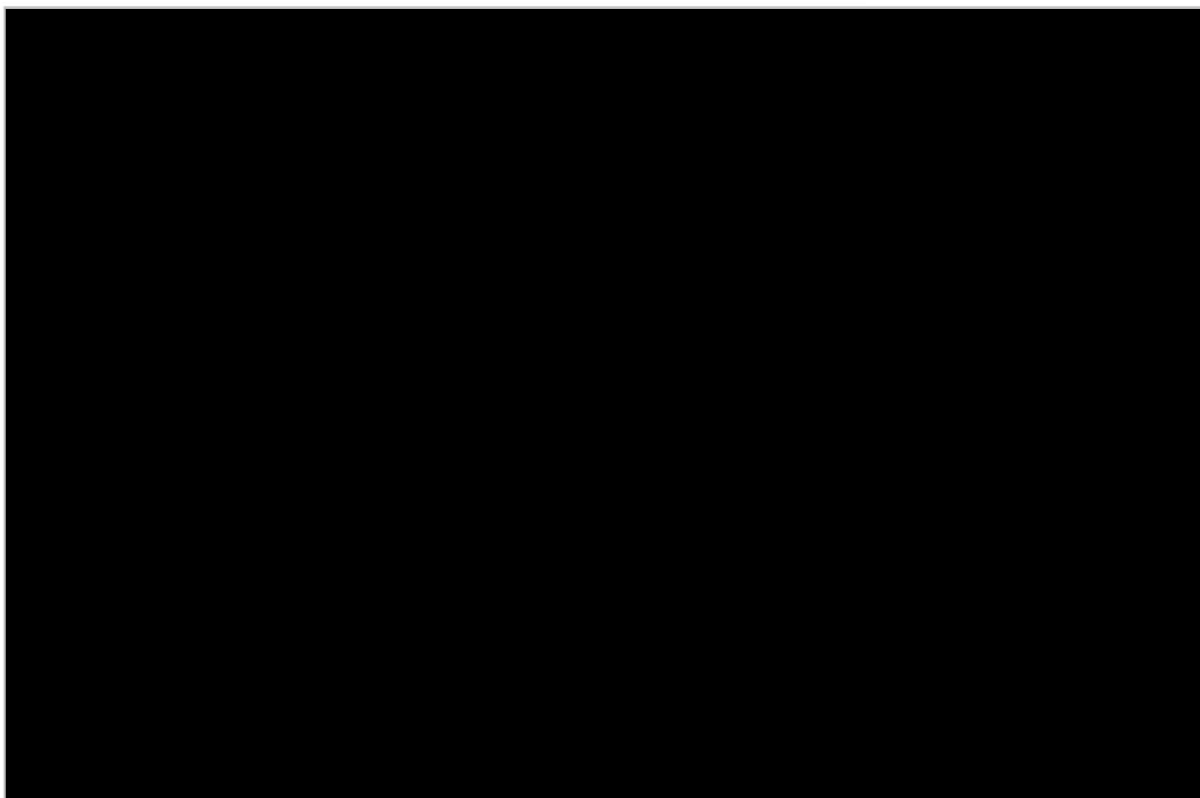
Parametr	C1-INH-60 IU SC	LANA 300 mg co 2 tyg.	Inkrementalne	Zmiana procentowa*
Koszty całkowite (zł)	██████████	██████████	██████████	████
QALY	████	████	████	████
ICER (zł/QALY)	██████████			████

* zmiana procentowa wyników inkrementalnych i współczynnika ICER w odniesieniu do wyników analizy podstawowej

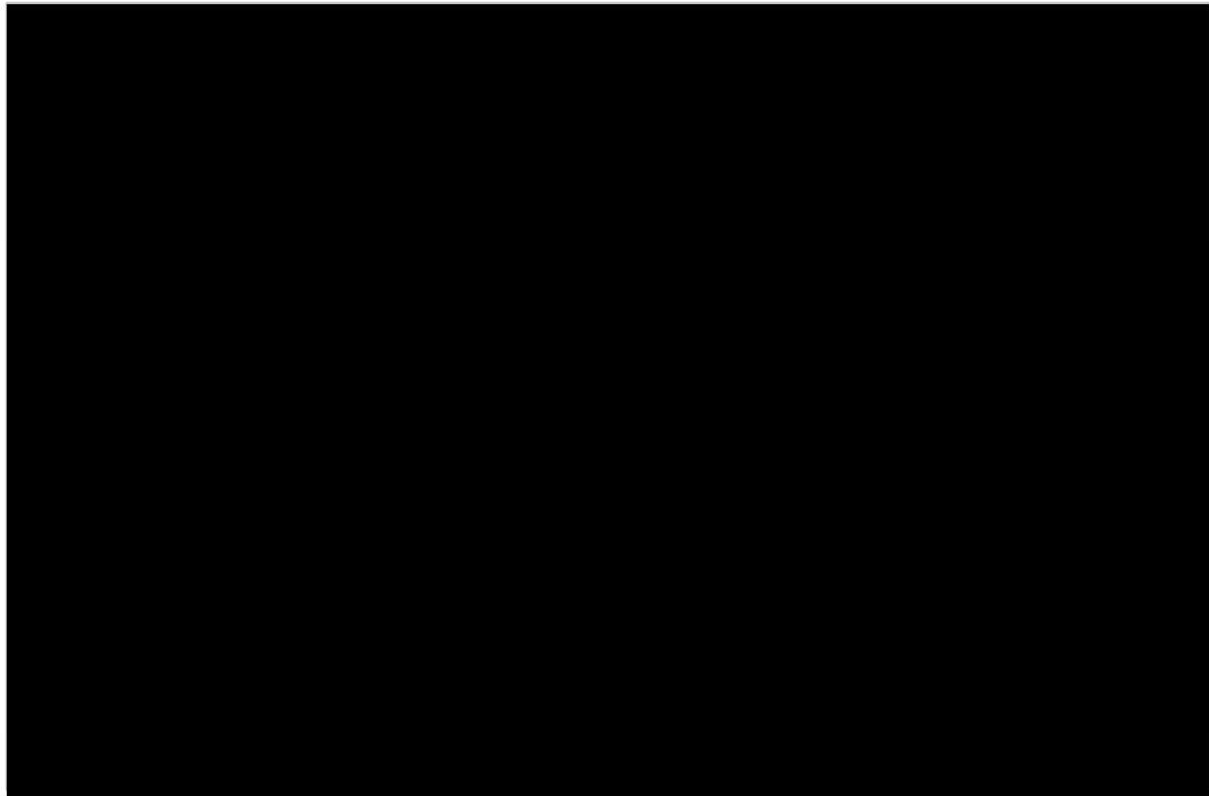




Wykres 3. Wykres rozrzutu, C1-INH vs LANA, z RSS



Wykres 4. Krzywa akceptowalności, C1-INH vs LANA, z RSS



WTP – próg opłacalności, ang. willingness to pay

W poniższej tabeli zebrano średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla porównania ludzki inhibitor C1-esterazy vs leczenie doraźne.

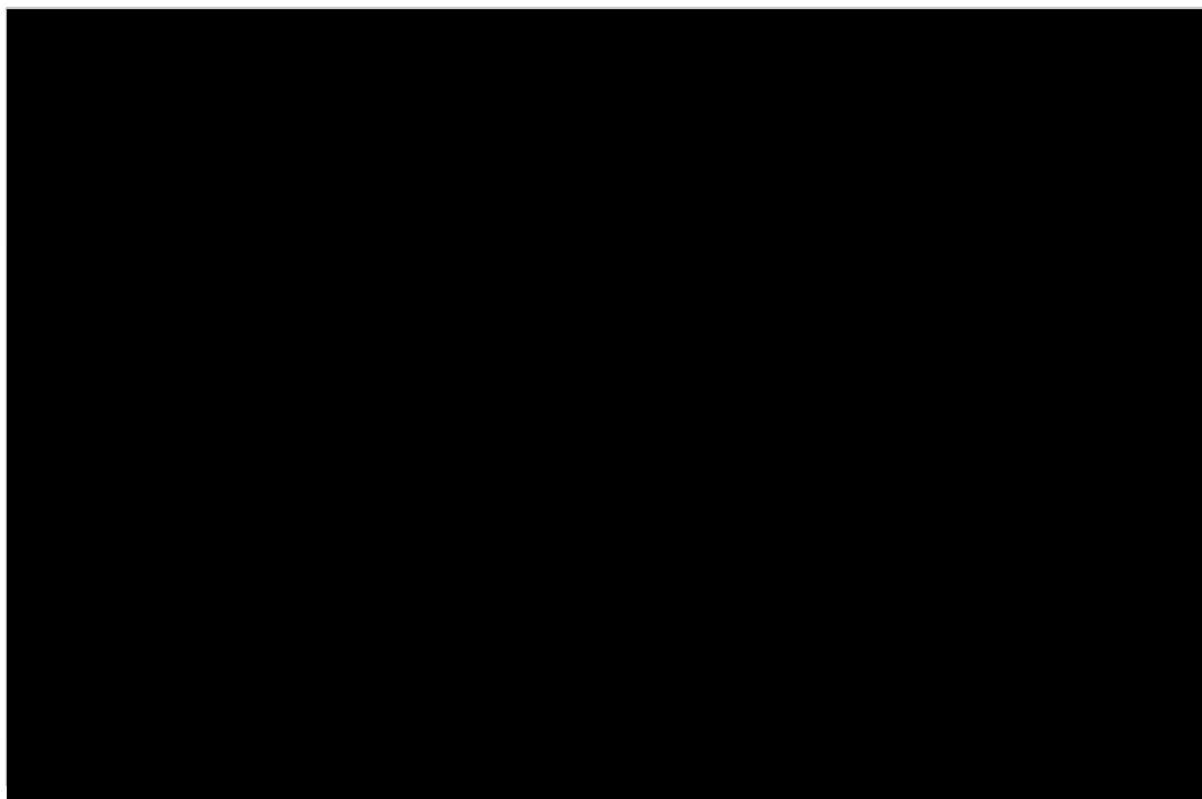
Tabela 53. Wyniki analizy probabilistycznej, C1-INH vs Leczenie doraźne – wariant z uwzględnieniem RSS

Parametr	C1-INH-60 IU SC	Leczenie doraźne	Inkrementalne	Zmiana procentowa*
Koszty całkowite (zł)	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]
QALY	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]	[czarna klatka]
ICER (zł/QALY)	[czarna klatka]			[czarna klatka]

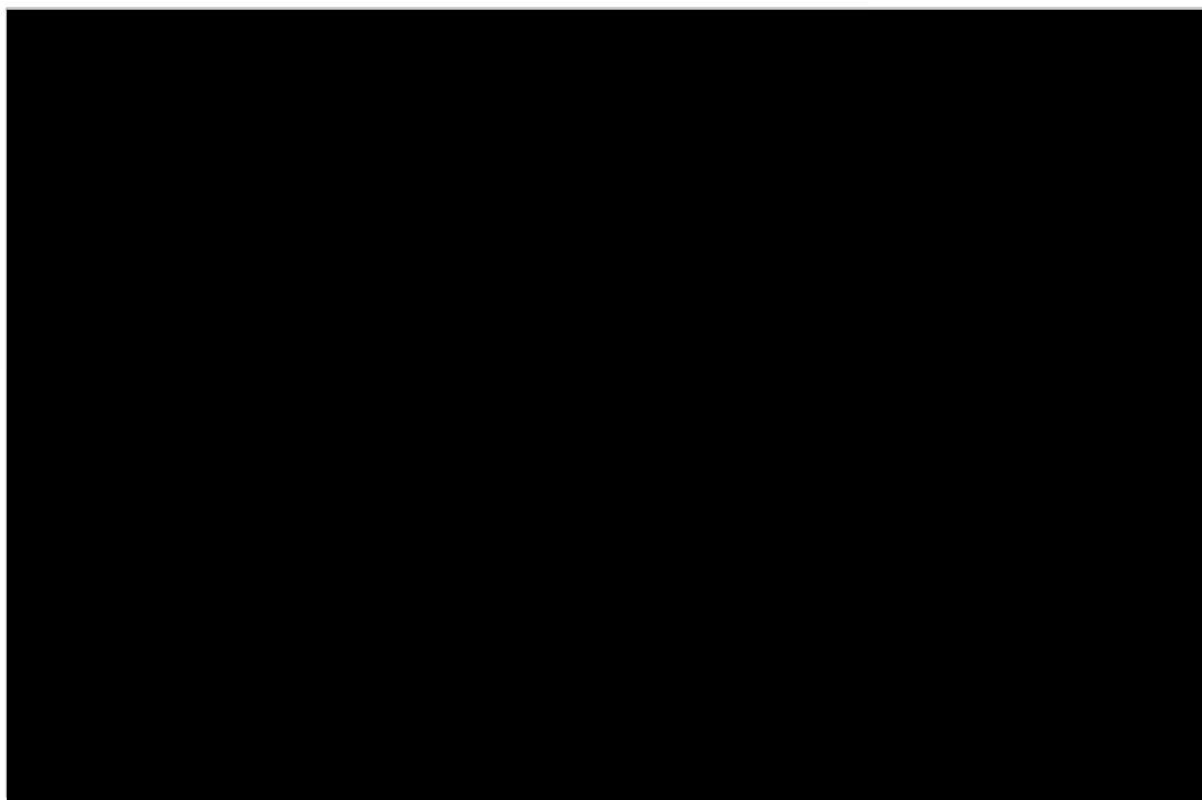
* zmiana procentowa wyników inkrementalnych i współczynnika ICER w odniesieniu do wyników analizy podstawowej

[czarna klatka]
[czarna klatka]
[czarna klatka]
[czarna klatka]
[czarna klatka]
[czarna klatka]
[czarna klatka]
[czarna klatka]
[czarna klatka]
[czarna klatka]
[czarna klatka]
[czarna klatka]

Wykres 5. Wykres rozrzutu, C1-INH vs Leczenie dorażne, z RSS



Wykres 6. Krzywa akceptowalności, C1-INH vs Leczenie dorażne, z RSS

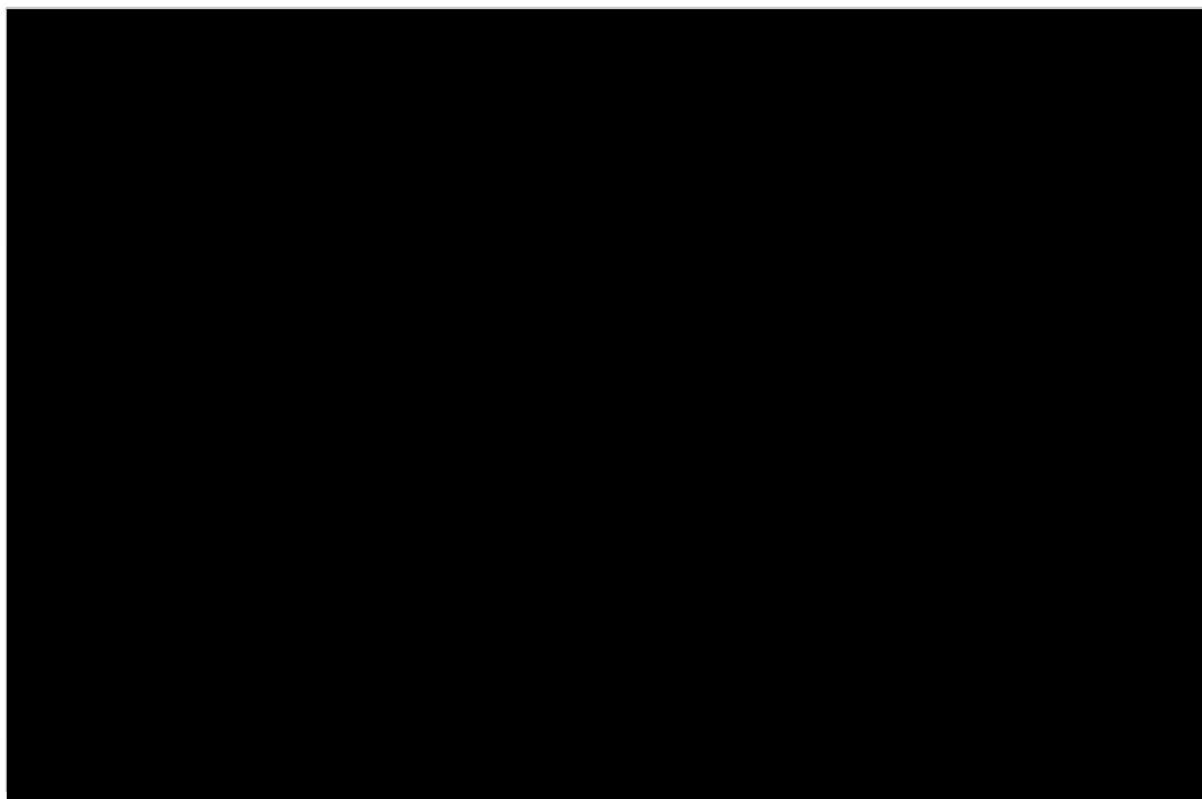


Poniżej zestawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS w postaci graficznej. Interpretacja uzyskanych wyników zgodna jest z wariantem uwzględniającym RSS.

Wykres 7. Wykres rozrzutu, C1-INH vs LANA, bez RSS

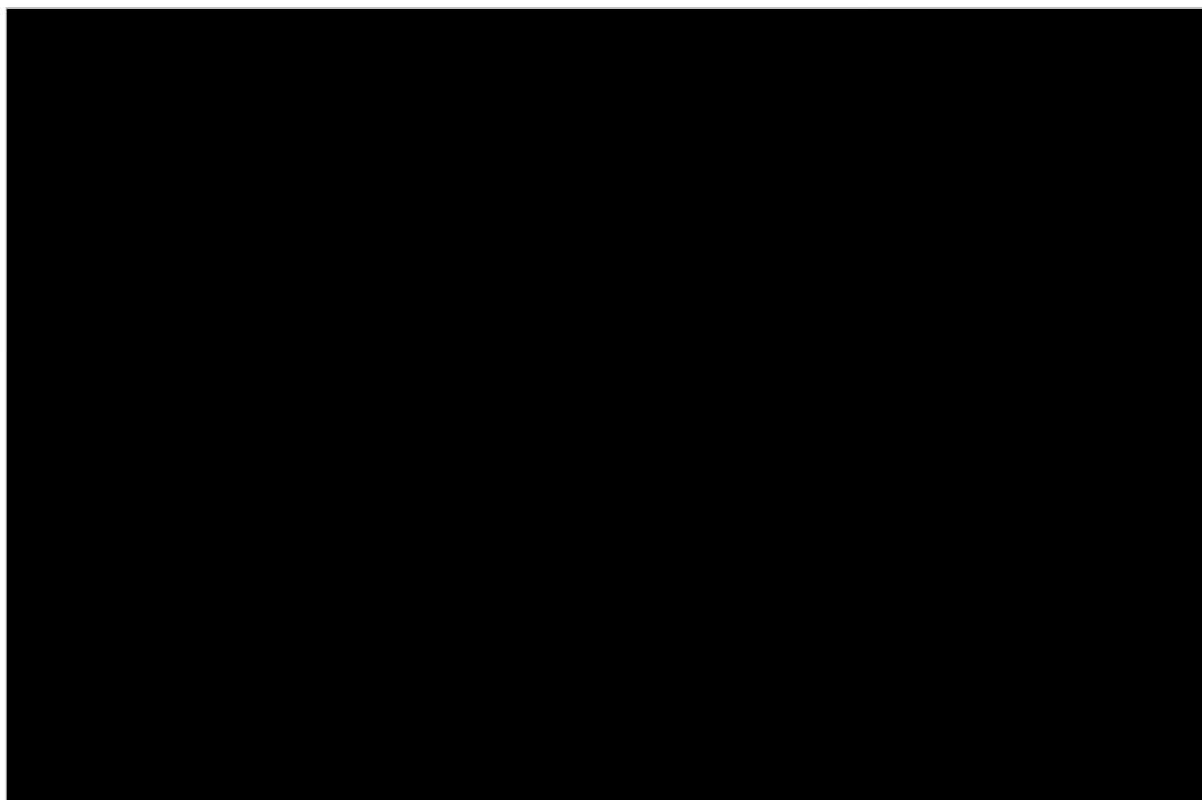


Wykres 8. Krzywa akceptowalności, C1-INH vs LANA, bez RSS

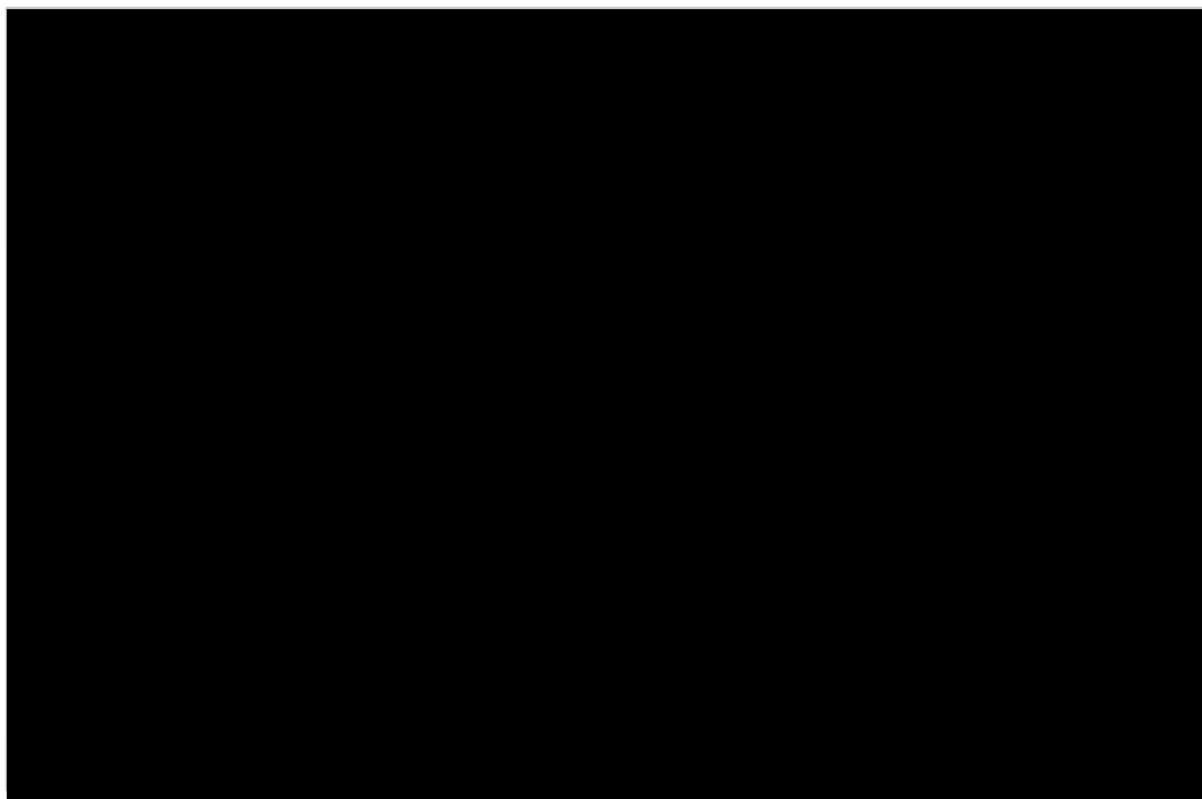


WTP – próg opłacalności, ang. willingness to pay

Wykres 9. Wykres rozrzutu, C1-INH vs Leczenie dorażne, bez RSS



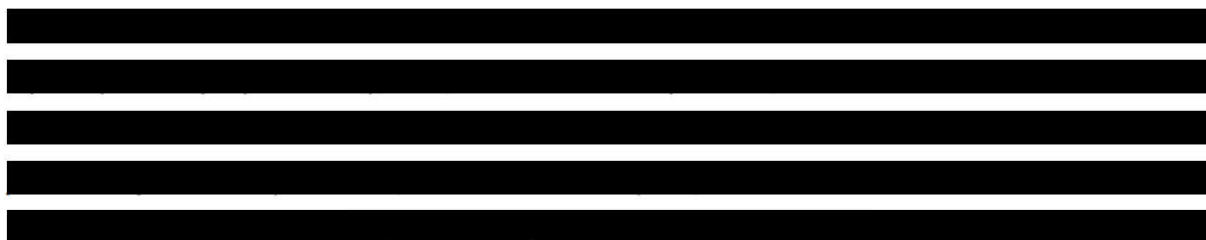
Wykres 10. Krzywa akceptowalności, C1-INH vs Leczenie dorażne, bez RSS



9. Ograniczenia modelu

Populacja docelowa zawiera się w populacji pacjentów włączonych do badania klinicznego. Należy mieć na uwadze, że dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (klasyfikacja ICD-10: D84.1 – zaburzenia układu dopełniacza, niedobór inhibitora esterazy C1) to należący do chorób rzadkich, uwarunkowany genetycznie obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej. i przeprowadzenie badań klinicznych na grupie pacjentów z chorobą ultraradką jak wiadomo jest utrudnione.

Należy mieć na uwadze, że kalkulacje długoterminowych wyników klinicznych zastosowania leczenia profilaktycznego (C1-INH, lanadelumab) jest niepewnie z uwagi na brak danych lokalnych dotyczących danych historycznych o częstości napadów w ciągu całego życia chorych oraz w związku z małym rozmiarem badanej próby klinicznej i krótkim czasem trwania badań klinicznych.



[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

10. Walidacja modelu

10.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu, poprzez weryfikację poprawności formuł obliczeniowych w modelu, sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych, przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych oraz poprawność wyników przy użyciu skrajnych i zerowych wartości. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej poprawiono.

10.2. Walidacja konwergencji

W celu porównania wyników niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami innych modeli ekonomicznych przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne opublikowanych analiz ekonomicznych (Załącznik 1, rodz. 13.1). Na podstawie zdefiniowanych kryteriów włączenia i wyłączenia odnaleziono 3 analizy (6 publikacji), które włączono do wyników przeglądu.

Wszystkie badania porównują zastosowanie długoterminowego leczenia profilaktycznego z wyłącznie leczeniem doraźnym ataków HAE. Wynika z nich, że brak leczenia profilaktycznego jest opcją tańszą i równocześnie mniej skuteczną [7, 41-45]. W publikacjach ICER 2018 [7, 41-43] oraz CADTH 2019 [45] w ramach profilaktyki rozważano zastosowanie produktu Cinryze, Takhzyro oraz Berinert SC (wskazany w publikacjach jako Haegarda), natomiast w publikacji Graham 2017 [44] oceniono jedynie koszty C1-INH SC. Według analiz koszty użyteczność [7, 41-43, 45] leczenie z zastosowaniem produktu Berinert SC jest opcją droższą i jednocześnie bardziej skuteczną w porównaniu do braku leczenia profilaktycznego. Wyniki te zgadzają się z wynikami niniejszej analizy ekonomicznej.

W ramach odnalezionych badań nie przeprowadzono bezpośredniego porównania Berinert SC vs Takhzyro, przez co nie można dokonać oceny takich wyników.

10.3. Walidacja zewnętrzna

Na etapie wyszukiwania danych klinicznych nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności profilaktyki długoterminowej produktami do podania podskórnego, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

11. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania ludzkiego inhibitora C1-esterazy do podawania podskórnego (produkt leczniczy: Berinert® 2000, Berinert® 3000) w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u młodzieży i pacjentów dorosłych [REDACTED] z niedoborem inhibitora C1-esterazy, [REDACTED]

[REDACTED] Inhibitora C1-esterazy do podania podskórnego porównywano z obecnie refundowanym w ramach programu lekowego B.122 produktem Takhzyro (lanadelumab) oraz leczeniem doraźnym (brak długoterminowej profilaktyki).

Wyniki analizy podstawowej przy uwzględnianiu zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenie ryzyka w dożywotnim horyzoncie czasowym wynoszą w porównaniu do:

- lanadelumabu (LANA 300 mg/2 tyg.) [REDACTED]
[REDACTED],
- leczenia doraźnego – wartość współczynnika ICER wynosi [REDACTED]
[REDACTED]

Zastosowania leczenia profilaktycznego C1-INH-60 SC w porównaniu do LANA 300 mg/2 tyg. [REDACTED] przy jednoczesnym obniżeniu kosztów obsługi programu lekowego oraz leczenia ataków HAE (leki ratunkowe, wizyty ambulatoryjne, SOR i hospitalizacje). Podobnie dla porównaniu C1-INH-60 SC vs leczenie doraźne obserwuje się [REDACTED] lekowego oraz obniżeniem kosztów leków ratunkowych [REDACTED] oraz leczenia medycznego ataków HAE [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości wskazują na względną stabilność wyników analizy wrażliwości. Z uwagi na fakt, iż dawkowanie ludzkiego inhibitora C1-esterazy uzależnione jest od masy ciała pacjenta, co przy wysokich kosztach oraz niewielkich różnic w efektach pomiędzy C1-INH a lanadelumabem jakiegokolwiek zmiany w dawkowaniu powodują znaczne wahania wyników. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12. Wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wprowadzenie refundacji ludzkiego inhibitora C1-sterazy do podania podskórnego zapewni dostęp do alternatywnej opcji leczenia profilaktycznego u pacjentów [REDACTED]. Substancja czynna produktu Berinert SC jest fizjologicznym składnikiem osocza ludzkiego, stosowanym przez wiele lat w postaci dożylniej (w Polsce refundowane są dwa produkty: Berinert® 500 – na wykazie leków refundowanych od marca 2014 r., Berinert® 1500 – od listopada 2015 r. do podania dożylnego w doraźnym leczeniu ciężkich ataków HAE), przez co wszechstronnie przebadanym w zakresie

bezpieczeństwa stosowania, [REDACTED]
[REDACTED]

13. Załączniki

13.1. Załącznik 1 – Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Strategia wyszukiwania i proces selekcji publikacji

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych wykonano w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych. Szczegóły wyszukiwania oraz kwerendy zastosowane w poszczególnych bazach znajdują się w analizie klinicznej [26]. Wyszukiwanie uzupełniono o bazy: AOTMiT [46], NICE [47], PBAC [48], SMC [49], CRD [50], ISPOR [51], CADTH [52], ICER [53] (szczegóły tego wyszukiwania zamieszczono w poniższej tabeli).

Tabela 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach informacji medycznej

Baza	Słowa klucz	Liczba rekordów
AOTMiT	Ludzki inhibitor C1	3
	inhibitor C1 - esterazy	2
	Berinert	4
	Haegarda	0
NICE	Human C1-esterase inhibitor	0
	C1-esterase inhibitor	2
	Berinert	1
	Haegarda	0
PBAC	Human C1-esterase inhibitor	0
	C1-esterase inhibitor	0
	Berinert	0
	Haegarda	0
SMC	Human C1-esterase inhibitor	0
	C1-esterase inhibitor	2
	Berinert	0
	Haegarda	0
CRD	(Human C1-esterase inhibitor) OR (C1-esterase inhibitor) OR (Berinert) IN NHSEED, HTA	4
ISPOR	Human C1-esterase inhibitor	4
	C1-esterase inhibitor	14
	Berinert	0
	Haegarda	3
CADTH	Human C1-esterase inhibitor	0

Baza	Słowa klucz	Liczba rekordów
	C1-esterase inhibitor	3
	Berinert	0
	Haegarda	0
ICER	Human C1-esterase inhibitor	0
	C1-esterase inhibitor	0
	Berinert	0
	Haegarda	9

W poniższej tabeli zestawiono kryteria włączenia i wyłączenia, jakie przyjęto podczas selekcji odnalezionych badań.

Tabela 55. Kryteria włączenia i wyłączenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia	
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> Substancja czynna ludzki inhibitor C1 - esterazy, długoterminowe leczenie profilaktyczne (leczenie zapobiegawcze)
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Raporty HTA, Analizy ekonomiczne typu kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów
Typ publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w formie pełnotekstowej Doniesienia konferencyjne
Język	<ul style="list-style-type: none"> Prace opublikowane w j. polskim i angielskim
Kryteria wyłączenia	
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Populacja inna niż wskazana w kryteriach włączenia
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Substancja czynna inna niż wskazana w kryteriach włączenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny kosztów
Typ publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Brak formy pełnotekstowej publikacji
Język	<ul style="list-style-type: none"> Język publikacji inny niż wskazany w kryteriach włączenia

Diagram 3. Diagram PRISMA - wyszukiwanie publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych

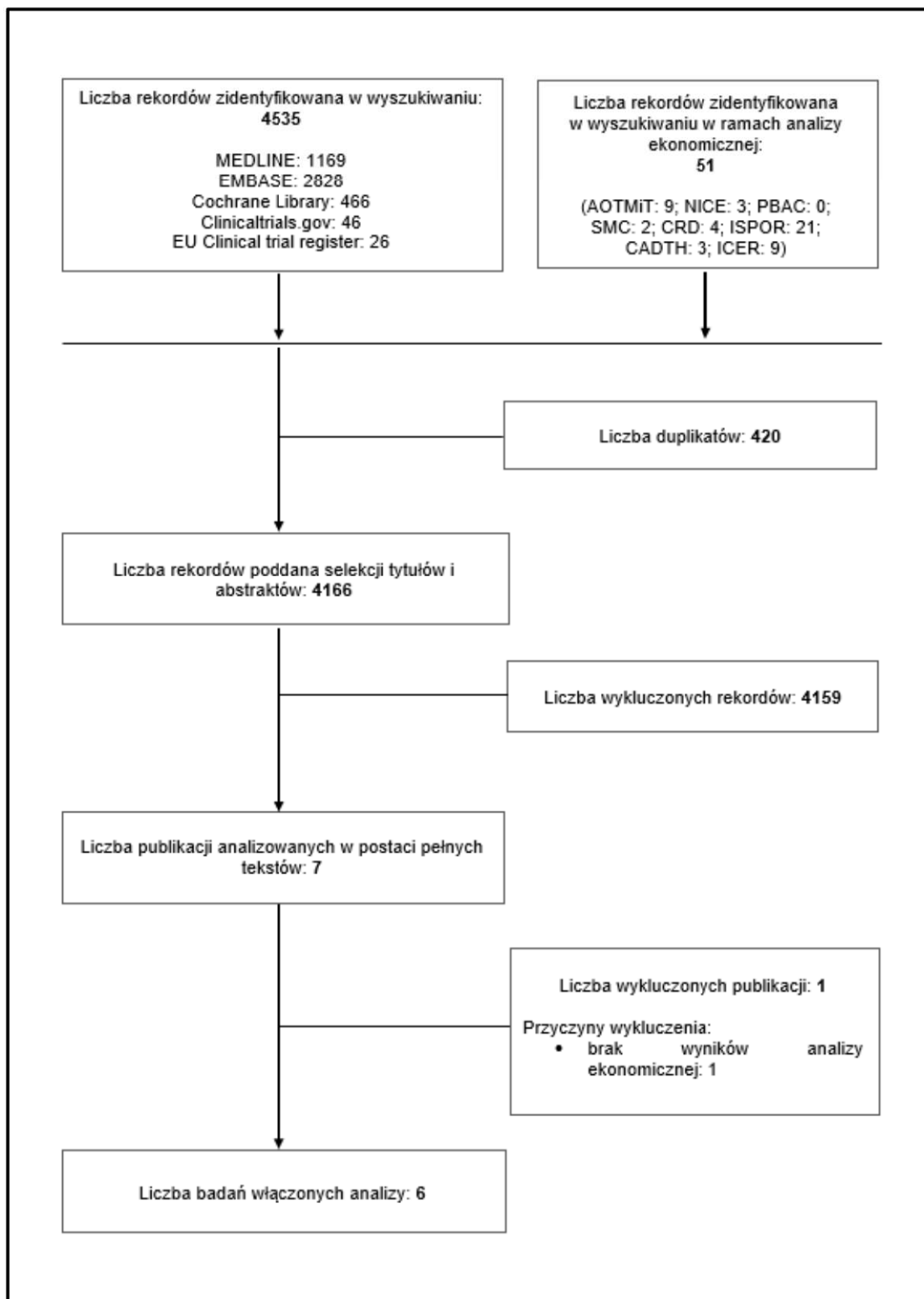


Tabela 56. Podsumowanie publikacji włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych

Publikacja	Parametry modelu	Metodyka badania	Wyniki analizy ekonomicznej
ICER 2018 [7-43]	<p><u>Horyzont czasowy:</u> dożywotni (cykle miesięczne)</p> <p><u>Interwencja:</u> Lanadelumab, Cinryze, Haegarda w długoterminowym leczeniu profilaktycznym</p> <p><u>Komparator:</u> brak leczenia profilaktycznego</p> <p><u>Perspektywa:</u> system opieki zdrowotnej, USA</p> <p><u>Koszty jednostkowe:</u> ceny netto leków w USA</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 3% koszty i efekty (QALY)</p>	<p><u>Cel badania:</u> Analiza opłacalności stosowania leczenia profilaktycznego z inhibitorami C1-esterazy i lanadelumab vs brak leczenia profilaktycznego</p> <p><u>Typ badania:</u> Analiza typu koszty użyteczność</p>	<p><u>Koszty całkowite:</u> Brak leczenia profilaktycznego: 9,953 mln \$ Cinryze: 14,396 mln \$ Haegarda: 10,343 mln \$ Takhzyro: 11,274 mln \$</p> <p><u>QALY:</u> Brak leczenia profilaktycznego: 17,47 Cinryze: 18,21 Haegarda: 18,65 Takhzyro: 18,66</p> <p><u>ICER:</u> Brak leczenia profilaktycznego: - Cinryze: 5,954 mln \$/QALY Haegarda: 328 000 \$/QALY Takhzyro: 1,108 mln \$/QALY</p>
Graham 2017 [44]	<p><u>Interwencja:</u> C1-INH (SC) (60 IU/kg mc.) w długoterminowym leczeniu profilaktycznym</p> <p><u>Komparator:</u> C1-INH (IV) w leczeniu doraźnym ataków HAE</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego w USA</p>	<p><u>Cel badania:</u> Analiza oszczędności wynikająca z zastosowania długoterminowego leczenia profilaktycznego z zastosowaniem C1-INH (SC) (60 IU/kg mc.) vs leczenie doraźne ataków z zastosowaniem ludzkiego inhibitora C1-esterazy (C1-INH (IV)) u pacjentów z ≥ 2 ataki/msc</p> <p><u>Typ badania:</u> Analiza kosztów</p>	<p><u>Koszty ataków:</u> C1-INH (SC): 17 500 \$ C1-INH (IV): 175 500 \$</p> <p><u>Inne koszty medyczne:</u> C1-INH (SC): 3 600 \$ C1-INH (IV): 27 700 \$</p>
CADTH 2019 [45]	<p><u>Horyzont czasowy:</u> dożywotni (cykle miesięczne)</p> <p><u>Interwencja:</u> Cinryze/Lanadelumab/Berinert/Haegarda w długoterminowym leczeniu profilaktycznym</p> <p><u>Komparator:</u> Berinert/Icatibant w leczeniu doraźnym</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego w Kanadzie</p> <p><u>Koszty jednostkowe:</u> Koszty leczenia i monitorowania na podstawie danych kosztowych z Kanady</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 1,5% koszty (według kanadyjskich wytycznych)</p>	<p><u>Cel badania:</u> Analiza kosztów długoterminowego leczenia profilaktycznego vs brak leczenia profilaktycznego ataków HAE w oparciu o zaadaptowany model wykorzystany w analizie ICER</p> <p><u>Typ badania:</u> Analiza kosztów, koszty- użyteczność</p>	<p><u>Koszty:</u> Brak profilaktyki: 9 172 106 \$ Leczenie profilaktyczne: • Cinryze: 9 827 239 \$ • Lanadelumab: 17 363 457 \$ • Berinert IV: 24 468 170 \$</p> <p><u>QALY:</u> Brak profilaktyki: 22,5573 Leczenie profilaktyczne: • Cinryze: 23,5299 • Lanadelumab: 24,1099 • Berinert IV: 24,0993 Lanadelumab zdominował Berinert IV.</p> <p><u>ICER:</u> Cinryze vs brak profilaktyki: 673 632 \$/QALY Lanadelumab vs Cinryze: 12 992 477 \$/QALY Lanadelumab vs brak profilaktyki: 5 275 949 \$/QALY Berinert IV vs brak profilaktyki: 9 919 626 \$/QALY</p> <p><u>Wprowadzenie dodatkowego komparatora:</u> <u>Haegarda:</u></p> <p><u>Koszty:</u> Brak profilaktyki: 9 172 106 \$ Leczenie profilaktyczne: • Cinryze: 9 827 239 \$ • Lanadelumab: 17 363 457 \$ • Haegarda: 18 632 629 \$ • Berinert IV: 24 468 170 \$</p> <p><u>QALY:</u> Brak profilaktyki: 22,5573 Leczenie profilaktyczne: • Cinryze: 23,5299 • Lanadelumab: 24,1099 • Haegarda: 24,1047</p>

Publikacja	Parametry modelu	Metodyka badania	Wyniki analizy ekonomicznej
			<ul style="list-style-type: none"> Berinert IV: 24,0993 <p>ICER: Cinryze vs brak profilaktyki: 673 632 \$/QALY Lanadelumab vs brak profilaktyki: 5 275 949 \$/QALY Haegarda vs brak profilaktyki: 6 114 058 \$/QALY Berinert IV vs brak profilaktyki: 9 919 626 \$/QALY</p> <p>Warunek: Haegarda wprowadzona na rynek w Kanadzie przy cenach ustalonych przez CBS. Lanadelumab jest terapią dominującą vs Haegarda.</p> <p>Warunek: Haegarda wprowadzona na rynek po cenie jak Cinryze. Haegarda jest terapią dominującą w porównaniu do Cinryze oraz braku profilaktyki.</p>

Haegarda – nazwa handlowa leku Berinert SC stosowana w USA/Kanadzie

13.2. Załącznik 2 – Przegląd systematyczny użyteczności

Strategia wyszukiwania i proces selekcji publikacji

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności pacjentów chorych na HAE przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie bazy MEDLINE (przez PubMed). Przeszukanie przeprowadzono w dniu 22 września 2021 roku. Szczegóły wyszukiwania oraz kwerendy zastosowane w bazie MEDLINE znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	Hereditary Angioedema	3 025
2	(((((("utilit*" OR "disutilit*")) OR ("health utilit*")) OR ("health status indicators")) OR ("health-related quality of life")) OR ("euroqol")) OR ("euro-qol")) OR ("euro qol")) OR ("euroqual")) OR ("euro qual")) OR ("eq5d")) OR ("eq-5d")) OR ("eq 5d")) OR ("preference based measure*"))	309 106
3	(Hereditary Angioedema) AND ((((((("utilit*" OR "disutilit*")) OR ("health utilit*")) OR ("health status indicators")) OR ("health-related quality of life")) OR ("euroqol")) OR ("euro-qol")) OR ("euro qol")) OR ("euroqual")) OR ("euro qual")) OR ("eq5d")) OR ("eq-5d")) OR ("eq 5d")) OR ("preference based measure*"))	48

Data wyszukiwania: 22.09.2021

W tabeli poniżej zamieszczono kryteria włączenia i wyłączenia, jakie przyjęto podczas selekcji odnalezionych badań. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie chorobę, punkty końcowe i metodę pomiaru użyteczności.

Tabela 58. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem HAE

Kryteria włączenia

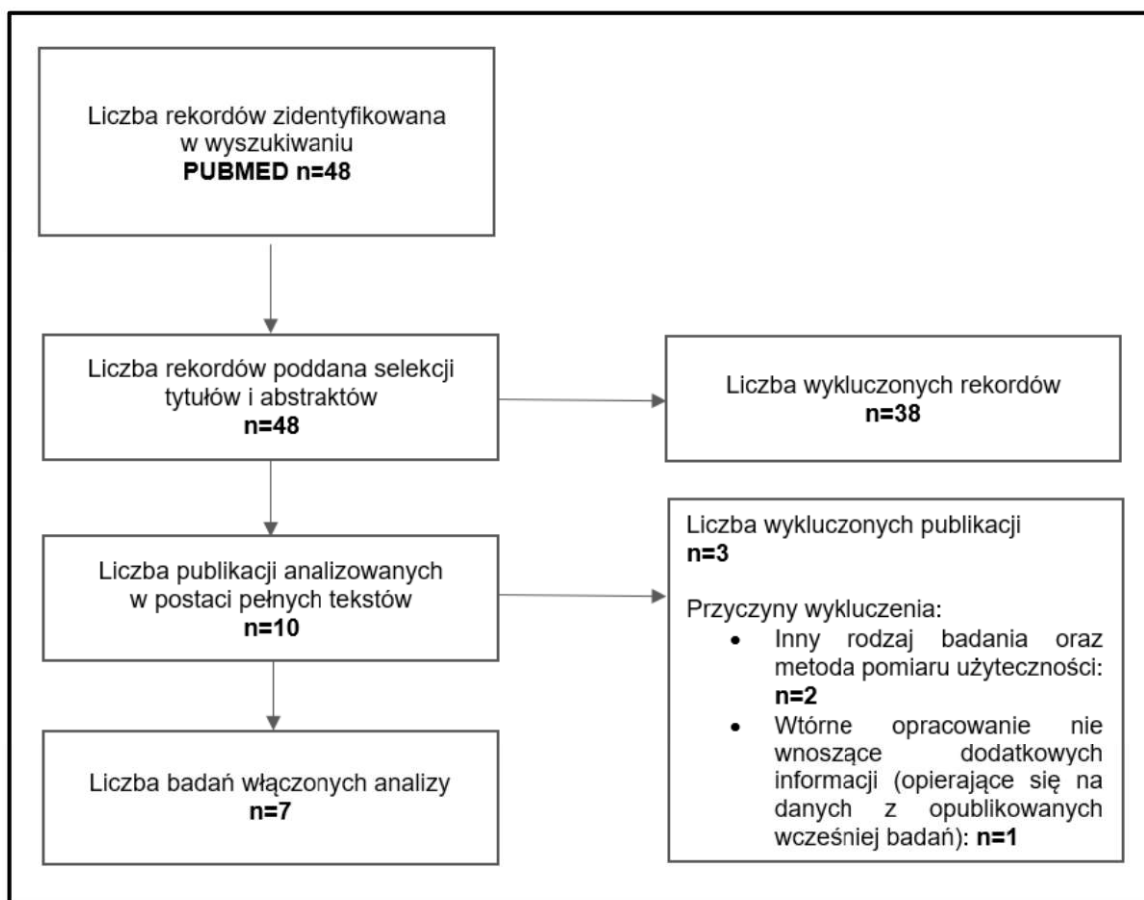
- Populacja – chorzy na HAE – wskazanie kliniczne: HAE.
- Rodzaj badania i metoda pomiaru użyteczności: pierwotne badanie użyteczności lub wtórne źródła informacji o użytecznościach - przeglądy systematyczne, zawierające ocenę użyteczności (wg kwestionariusza EQ-5D lub metody TTO) stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (łagodny napad, umiarkowany napad, ciężki napad, uśredniony napad, brak napadu, ubytek użyteczności związany z napadem). Do przeglądu będą kwalifikowane zarówno publikacje w postaci pełnych tekstów, jak i abstrakty konferencyjne.
- Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję oraz nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji.

Kryteria wykluczenia

- Publikacje z nieadekwatną populacją (w tym badanie użyteczności przeprowadzone wyłącznie na dzieciach).
- Inny rodzaj badania lub metoda pomiaru użyteczności niż kwestionariusz EQ-5D lub metoda TTO.
- Brak oceny jakości życia/użyteczności dla określonych stanów zdrowia w modelu lub brak możliwości ich ekstrakcji, język publikacji inny niż polski lub angielski oraz wtórne opracowanie dotyczące wartości użyteczności z opublikowanych wcześniej badań.

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono 48 publikacji. Po wstępnej analizie tytułów i abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Włączono 7 publikacji do przeglądu badań użyteczności. Na poniższym diagramie PRISMA przedstawiono proces wyszukiwania publikacji w ramach przeglądu systematycznego użyteczności, pokazując liczbę oraz przyczynę wykluczenia artykułów na poziomie pełnych tekstów.

Diagram 4. Diagram PRISMA – wyszukiwanie publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności



Poniżej przedstawiono podsumowanie 7 publikacji włączonych do przeglądu badań użyteczności: Aygören-Pürsün 2016 [16], Lumry 2018 [54], Lumry 2021 [55], Lumry 2021^a [56], Nordenfelt 2014 [15], Nordenfelt 2017 [57], Lo SH 2021 [58]

Tabela 59. Podsumowanie publikacji włączonych do przeglądu badań użyteczności

Publikacja	Populacja	Metodyka badania użyteczności	Stan zdrowia	Wartość użyteczności
Aygören-Pürsün 2016	111 chorych na HAE typu I/II w wieku ≥ 12 roku życia (okres badania: maj-grudzień 2011, kraje: Hiszpania, Niemcy, Dania)	EQ-5D	Średnia wartość dla stanu między atakami	0,722
			Średnia wartość dla stanu w trakcie ostatniego ataku przy brak bólu lub łagodnym ból	0,613
			Średnia wartość dla stanu w trakcie ostatniego ataku przy średnim ból	0,467
			Średnia wartość dla stanu w trakcie ostatniego ataku przy ciężkim ból	0,080
			Średnia wartość dla stanu w trakcie ostatniego ataku (ogółem)	0,444
Lumry 2018	90 chorych na C1-INH-HAE typu I/II w wieku ≥ 12 roku życia z przynajmniej 2	EQ-5D	Średnia wartość dla stanu przed leczeniem	0,89

Publikacja	Populacja	Metodyka badania użyteczności	Stan zdrowia	Wartość użyteczności																				
	atakami w ciągu 4 tygodni lub przynajmniej 1 atakiem w ciągu 2 pierwszych tygodni badań (średnia liczba ataków w ciągu 3 miesięcy przed badaniem – 9,8) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym napadów		Średnia wartość dla stanu po 14 tygodniach leczenia C1-INH (SC) 40 IU/kg vs placebo (leczenie doraźne)	0,91 vs 0,87																				
			Średnia wartość dla stanu po 14 tygodniach leczenia C1-INH (SC) 60 IU/kg vs placebo (leczenie doraźne)	0,92 vs 0,87																				
Lumry 2021	125 chorych na HAE typu I/II w wieku ≥ 12 roku życia z przynajmniej 1 atakiem podczas ostatnich 4 tygodni kwalifikacji do badania, którzy nie otrzymali długoterminowej profilaktyki w ciągu ostatnich 2 tygodni ani leków z inhibitorem konwertazy angiotensyny lub zawierających estrogeny w ciągu 4 tygodni od badania przesiewowego (średnia liczba ataków w ciągu 4 tygodni przed badaniem = 3,7 – 2,6 ataków/miesiąc) w leczeniu zapobiegawczym napadów	EQ-5D-5L	<table border="1"> <tr> <td rowspan="4">Średnia wartość dla stanu przed leczeniem (dzień 0)</td> <td>placebo</td> <td>0,89</td> </tr> <tr> <td>lanadelumab 150 mg co 4 tygodnie</td> <td>0,84</td> </tr> <tr> <td>lanadelumab 300 mg co 4 tygodnie</td> <td>0,87</td> </tr> <tr> <td>lanadelumab 300 mg co 2 tygodnie</td> <td>0,89</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Średnia wartość dla stanu po leczeniu (dzień 182)</td> <td>placebo</td> <td>0,88</td> </tr> <tr> <td>lanadelumab 150 mg co 4 tygodnie</td> <td>0,89</td> </tr> <tr> <td>lanadelumab 300 mg co 4 tygodnie</td> <td>0,87</td> </tr> <tr> <td>lanadelumab 300 mg co 2 tygodnie</td> <td>0,88</td> </tr> </table>	Średnia wartość dla stanu przed leczeniem (dzień 0)	placebo	0,89	lanadelumab 150 mg co 4 tygodnie	0,84	lanadelumab 300 mg co 4 tygodnie	0,87	lanadelumab 300 mg co 2 tygodnie	0,89	Średnia wartość dla stanu po leczeniu (dzień 182)	placebo	0,88	lanadelumab 150 mg co 4 tygodnie	0,89	lanadelumab 300 mg co 4 tygodnie	0,87	lanadelumab 300 mg co 2 tygodnie	0,88			
Średnia wartość dla stanu przed leczeniem (dzień 0)	placebo	0,89																						
	lanadelumab 150 mg co 4 tygodnie	0,84																						
	lanadelumab 300 mg co 4 tygodnie	0,87																						
	lanadelumab 300 mg co 2 tygodnie	0,89																						
Średnia wartość dla stanu po leczeniu (dzień 182)	placebo	0,88																						
	lanadelumab 150 mg co 4 tygodnie	0,89																						
	lanadelumab 300 mg co 4 tygodnie	0,87																						
	lanadelumab 300 mg co 2 tygodnie	0,88																						
Lumry 2021 ^a	126 chorych na C1-INH-HAE typu I/II w wieku ≥ 6 roku życia (okres badania: grudzień 2014 - maj 2016) z ≥ 4 atakami w ciągu 2 miesięcy w rutynowym leczeniu zapobiegawczym napadów	EQ-5D	<table border="1"> <tr> <td>Średnia wartość dla stanu przed leczeniem</td> <td>0,90</td> </tr> <tr> <td>Średnia wartość dla stanu po 53 tygodniach lub 88 tygodniach leczenia C1-INH (SC) 40 IU/kg lub C1-INH (SC) 60 IU/kg</td> <td>0,95</td> </tr> </table>	Średnia wartość dla stanu przed leczeniem	0,90	Średnia wartość dla stanu po 53 tygodniach lub 88 tygodniach leczenia C1-INH (SC) 40 IU/kg lub C1-INH (SC) 60 IU/kg	0,95																	
Średnia wartość dla stanu przed leczeniem	0,90																							
Średnia wartość dla stanu po 53 tygodniach lub 88 tygodniach leczenia C1-INH (SC) 40 IU/kg lub C1-INH (SC) 60 IU/kg	0,95																							
Nordenfelt 2014	103 chorych na HAE	EQ-5D	<table border="1"> <tr> <td>Średnia wartość dla stanu bez ataku („EQ-5D today”)</td> <td>0,825</td> </tr> <tr> <td>Średnia wartość dla stanu z atakiem</td> <td>0,512</td> </tr> <tr> <td>Obniżenie „EQ-5D today” związane z wiekiem (na 10 lat życia)</td> <td>-0,02205</td> </tr> <tr> <td>Obniżenie „EQ-5D today” związane z częstością ataków (na atak)</td> <td>-0,0043</td> </tr> <tr> <td>Średnia wartość dla różnicy między „EQ-5D today” a łagodny atakiem</td> <td>0,07</td> </tr> <tr> <td>Średnia wartość dla różnicy między „EQ-5D today” a umiarkowanym atakiem</td> <td>0,369</td> </tr> <tr> <td>Średnia wartość dla różnicy między „EQ-5D today” a ciężkim atakiem</td> <td>0,486</td> </tr> <tr> <td>Średnia wartość - „EQ-5D today” przy czasie do kolejnego ataku = 1 tydzień</td> <td>0,382</td> </tr> <tr> <td>Średnia wartość - „EQ-5D today” przy czasie do kolejnego ataku = 1 miesiąc</td> <td>0,587</td> </tr> <tr> <td>Średnia wartość - „EQ-5D today” przy czasie do kolejnego ataku ≥ 3 miesiące</td> <td>0,577</td> </tr> </table>	Średnia wartość dla stanu bez ataku („EQ-5D today”)	0,825	Średnia wartość dla stanu z atakiem	0,512	Obniżenie „EQ-5D today” związane z wiekiem (na 10 lat życia)	-0,02205	Obniżenie „EQ-5D today” związane z częstością ataków (na atak)	-0,0043	Średnia wartość dla różnicy między „EQ-5D today” a łagodny atakiem	0,07	Średnia wartość dla różnicy między „EQ-5D today” a umiarkowanym atakiem	0,369	Średnia wartość dla różnicy między „EQ-5D today” a ciężkim atakiem	0,486	Średnia wartość - „EQ-5D today” przy czasie do kolejnego ataku = 1 tydzień	0,382	Średnia wartość - „EQ-5D today” przy czasie do kolejnego ataku = 1 miesiąc	0,587	Średnia wartość - „EQ-5D today” przy czasie do kolejnego ataku ≥ 3 miesiące	0,577	
Średnia wartość dla stanu bez ataku („EQ-5D today”)	0,825																							
Średnia wartość dla stanu z atakiem	0,512																							
Obniżenie „EQ-5D today” związane z wiekiem (na 10 lat życia)	-0,02205																							
Obniżenie „EQ-5D today” związane z częstością ataków (na atak)	-0,0043																							
Średnia wartość dla różnicy między „EQ-5D today” a łagodny atakiem	0,07																							
Średnia wartość dla różnicy między „EQ-5D today” a umiarkowanym atakiem	0,369																							
Średnia wartość dla różnicy między „EQ-5D today” a ciężkim atakiem	0,486																							
Średnia wartość - „EQ-5D today” przy czasie do kolejnego ataku = 1 tydzień	0,382																							
Średnia wartość - „EQ-5D today” przy czasie do kolejnego ataku = 1 miesiąc	0,587																							
Średnia wartość - „EQ-5D today” przy czasie do kolejnego ataku ≥ 3 miesiące	0,577																							
Nordenfelt 2017	64 chorych na HAE typu I/II	EQ-5D	Ogólnie (mężczyźni vs kobiety)	0,84* (0,88* vs 0,82*)																				

Publikacja	Populacja	Metodyka badania użyteczności	Stan zdrowia	Wartość użyteczności	
			Leczenie profilaktyczne vs brak leczenia profilaktycznego	0,88* vs 0,78*	
			Farmakoterapia (Androgeny vs Kwas traneksamowy vs pdC1-INH)	0,88* vs 0,81* vs 0,84*	
			Poziom AAS28 ¹	Zero (I)	0,88*
				Niski (II)	0,80*
				Umiarkowany (III)	0,64*
Zwolnienie lekarskie vs brak zwolnienia lekarskiego	0,71* vs 0,88*				
Lo SH 2021	15 chorych na HAE II w wieku ≥ 12 roku życia	EQ-5D: TTO	Średnia wartość dla stanu pacjenta 1: stan bez ataku	0,783	
			Średnia wartość dla stanu pacjenta 2: stan z atakiem w okolicy brzucha	0,345	
			Średnia wartość dla stanu pacjenta 3: stan z atakiem w okolicy twarzy	0,483	
			Średnia wartość dla stanu pacjenta 4: stan z atakiem w okolicy rąk	0,582	
			Średnia wartość dla stanu pacjenta 5: stan z atakiem w okolicy krtani	0,128	

*Mediana; AAS28¹ – Angioedema Activity Score for 28 consecutive days; pdC1-INH - osoczopochodny inhibitor C1-esterazy (ang. *plasma-derived C1 esterase inhibitor*)

13.3. Załącznik 3 – Tablice trwania życia

Z uwagi na wskazanie rejestracyjne [redacted] tablice trwania życia przedstawiono dla populacji pacjentów w wieku 12 lat i więcej.

Tabela 60. Tablice trwania życia – osoby w wieku 12 lat i więcej

Wiek	Prawdop. zgonu		Wiek	Prawdop. zgonu		Wiek	Prawdop. zgonu	
	mężczyźni	kobiety		mężczyźni	kobiety		mężczyźni	kobiety
12	0,00011	0,00010	42	0,00326	0,00109	72	0,04501	0,02219
13	0,00014	0,00012	43	0,00356	0,00120	73	0,04833	0,02445
14	0,00017	0,00013	44	0,00390	0,00133	74	0,05200	0,02694
15	0,00023	0,00015	45	0,00429	0,00148	75	0,05609	0,02970
16	0,00030	0,00017	46	0,00472	0,00164	76	0,06064	0,03277
17	0,00040	0,00019	47	0,00521	0,00184	77	0,06571	0,03621
18	0,00050	0,00021	48	0,00575	0,00206	78	0,07137	0,04011
19	0,00061	0,00023	49	0,00635	0,00230	79	0,07772	0,04461
20	0,00072	0,00025	50	0,00700	0,00258	80	0,08480	0,04987
21	0,00081	0,00026	51	0,00771	0,00288	81	0,09269	0,05600
22	0,00088	0,00027	52	0,00847	0,00319	82	0,10144	0,06316
23	0,00094	0,00027	53	0,00928	0,00352	83	0,11107	0,07148
24	0,00099	0,00027	54	0,01015	0,00388	84	0,12154	0,08092
25	0,00104	0,00028	55	0,01111	0,00427	85	0,13280	0,09144
26	0,00109	0,00028	56	0,01217	0,00471	86	0,14477	0,10299

Wiek	Prawdop. zgonu		Wiek	Prawdop. zgonu		Wiek	Prawdop. zgonu	
	mężczyźni	kobiety		mężczyźni	kobiety		mężczyźni	kobiety
27	0,00114	0,00029	57	0,01335	0,00520	87	0,15730	0,11544
28	0,00119	0,00031	58	0,01466	0,00576	88	0,17024	0,12863
29	0,00126	0,00033	59	0,01610	0,00638	89	0,18356	0,14258
30	0,00135	0,00035	60	0,01765	0,00707	90	0,19722	0,15728
31	0,00144	0,00038	61	0,01930	0,00783	91	0,21122	0,17271
32	0,00155	0,00042	62	0,02107	0,00863	92	0,22555	0,18888
33	0,00167	0,00046	63	0,02297	0,00949	93	0,24025	0,20577
34	0,00179	0,00051	64	0,02500	0,01042	94	0,25524	0,22329
35	0,00193	0,00057	65	0,02714	0,01142	95	0,27045	0,24130
36	0,00207	0,00063	66	0,02941	0,01252	96	0,28581	0,25969
37	0,00222	0,00069	67	0,03177	0,01375	97	0,30122	0,27829
38	0,00238	0,00075	68	0,03417	0,01510	98	0,31662	0,29696
39	0,00256	0,00082	69	0,03665	0,01662	99	0,33192	0,31554
40	0,00276	0,00090	70	0,03925	0,01829	100	0,34704	0,33387
41	0,00299	0,00099	71	0,04201	0,02014	-	-	-

prawdop. - prawdopodobieństwo

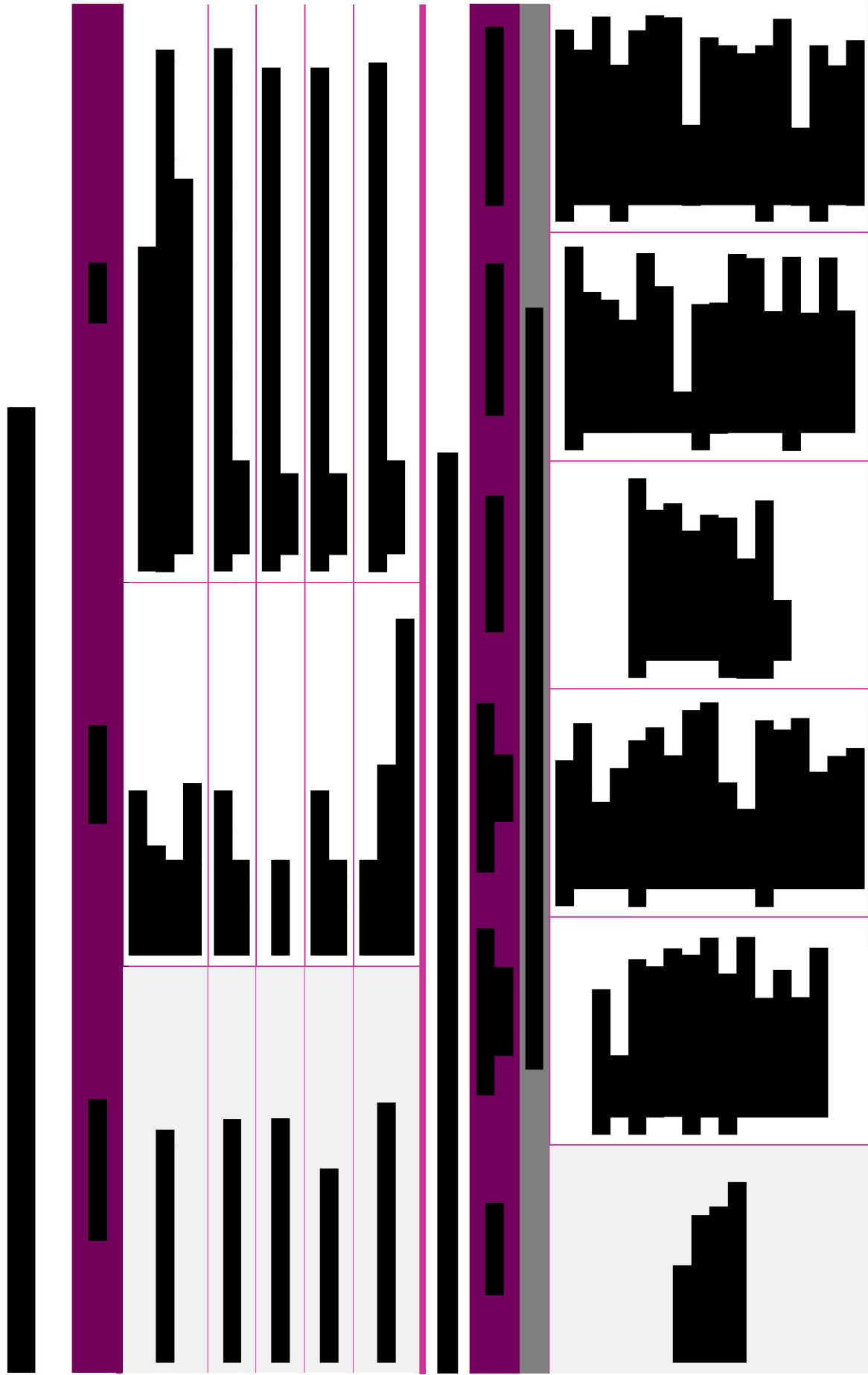
[Redacted text block]

[Redacted text block]

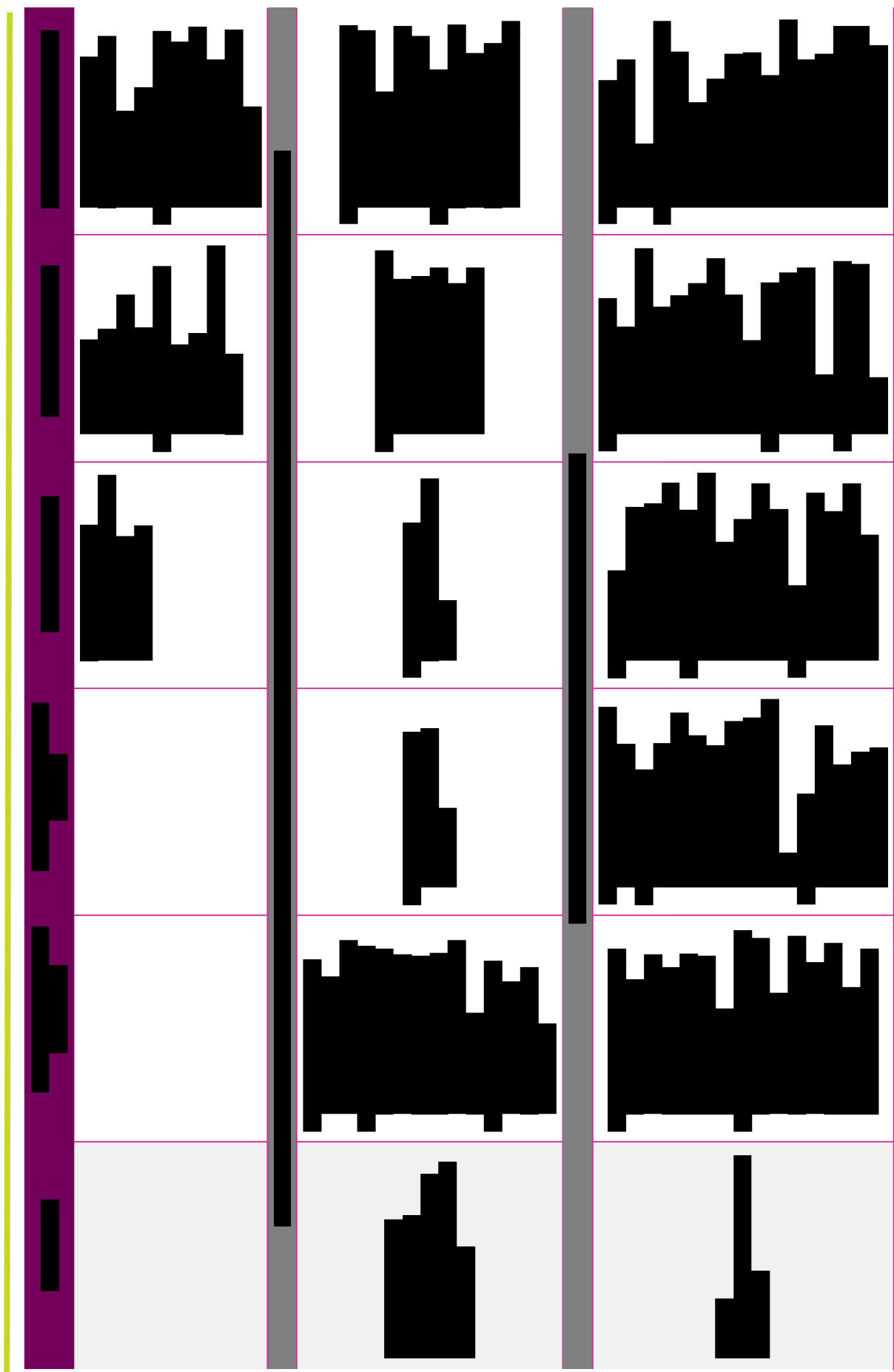
[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

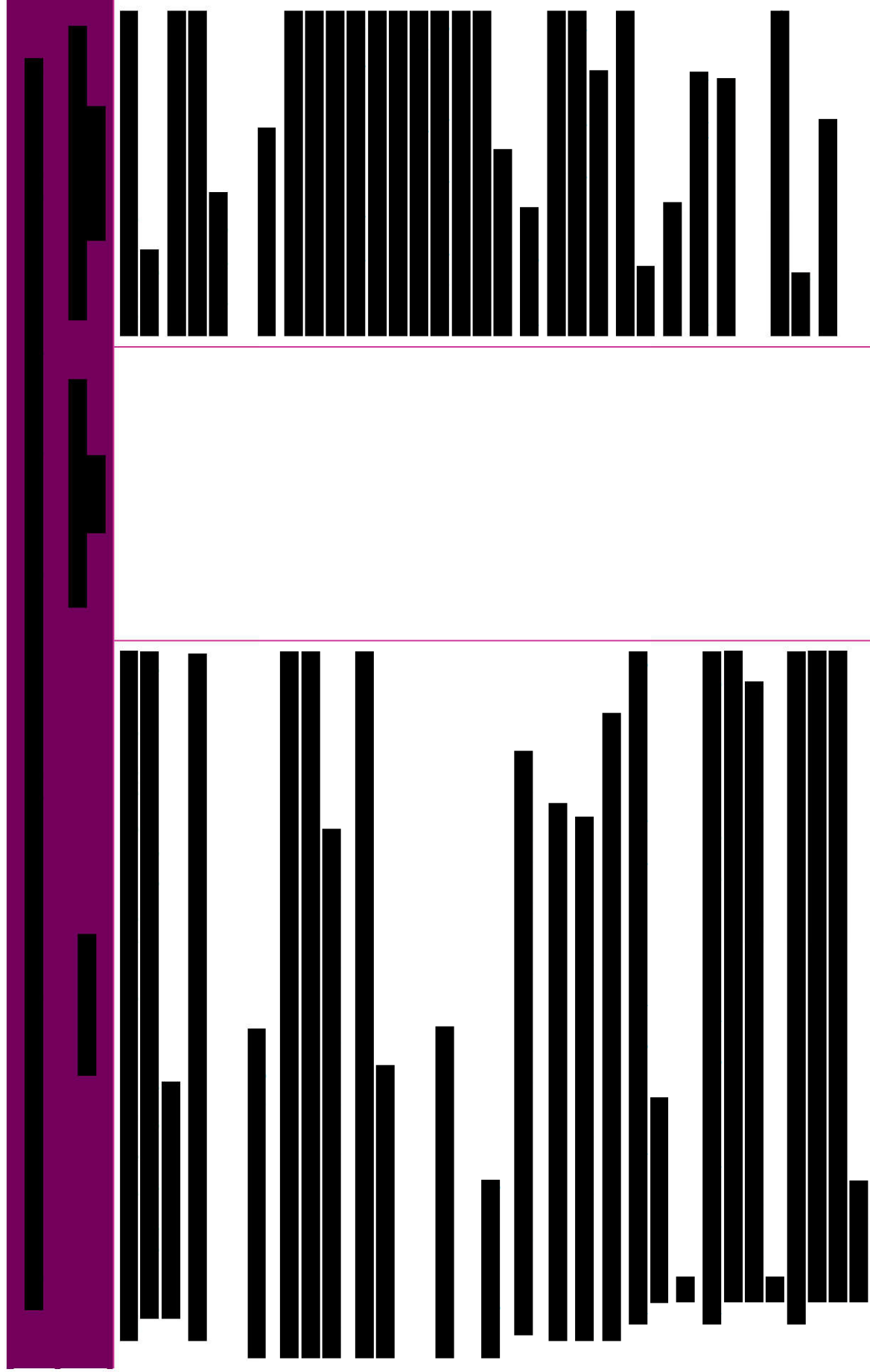


[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]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



Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Berinert 2000/3000 w zapobieganiu napadom nawracającym wrodzonego obniżęku naczyńioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy

	Warianty leczenia	Warianty leczenia	Warianty leczenia	Warianty leczenia	Warianty leczenia
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



The main body of the document is almost entirely obscured by large black rectangular redactions. These redactions cover what would typically be the title, executive summary, methodology, results, and conclusions sections. Only the header and footer information are visible.

13.7. Załącznik 7 – Wycena badań diagnostycznych niewymaganych przy zastosowaniu ludzkiego inhibitora C1-esterazy

Tabela 63. Wycena badań diagnostycznych – badania niewymagane przy zastosowaniu ludzkiego inhibitora C1-esterazy

14. Piśmiennictwo

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Berinert 2000/3000 w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy. Kraków, grudzień 2021 r.
2. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Berinert 2000/3000 w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy. Kraków, grudzień 2021 r.
3. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, Li HH, Reshef A, Bonner J, Bernstein JA, Anderson J, Lumry WR, Farkas H, Katelaris CH, Sussman GL, Jacobs J, Riedl M, Manning ME, Hebert J, Keith PK, Kivity S, Neri S, Levy DS, Baeza ML, Nathan R, Schwartz LB, Caballero T, Yang W, Crisan I, Hernandez MD, Hussain I, Tarzi M, Ritchie B, Králíčková P, Guilarte M, Rehman SM, Banerji A, Gower RG, Bensen-Kennedy D, Edelman J, Feuersenger H, Lawo JP, Machnig T, Pawaskar D, Pragst I, Zuraw BL; COMPACT Investigators. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1-INHibitor. *N Engl J Med.* 2017 Mar 23;376(12):1131-1140.
4. Fridman M, Supina D, Lawo JP. PRO65 INDIRECT COMPARISON BETWEEN HUMAN C1-INHIBITOR (C1-INH) SUBCUTANEOUS TREATMENT AND LANADELUMAB FOR ROUTINE PREVENTION OF HEREDITARY ANGIOEDEMA (HAE) ATTACKS. *Value in Health* Volume 23, Supplement 1, May 2020, Page S340
5. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, Busse PJ, Anderson J, Magerl M, Martinez-Saguer I, Davis-Lorton M, Zanichelli A, Li HH, Craig T, Jacobs J, Johnston DT, Shapiro R, Yang WH, Lumry WR, Manning ME, Schwartz LB, Shennak M, Soteris D, Zaragoza-Urdaz RH, Gierer S, Smith AM, Tachdjian R, Wedner HJ, Hebert J, Rehman SM, Staubach P, Schranz J, Baptista J, Nothaft W, Maurer M; HELP Investigators. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Nov 27;320(20):2108-2121.
6. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 roku
7. Prophylaxis for Hereditary Angioedema with Lanadelumab and C1 Inhibitors: Effectiveness and Value, Final Evidence Report, Institute for Clinical and Economic Review, ICER, 2018 https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_HAE_Final_Evidence_Report_111518-1.pdf (dostęp: 29.11.2021)
8. Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej od 28.10.2022 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-w-sprawie-obowiazujacej-od-28-10-2022-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/> (dostęp 27.01.2023)
9. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016 https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (dostęp 04.11.2021)
10. Tablice trwania życia, 2020 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/> (dostęp 30.09.2021)
11. Analiza kliniczna dla produktu leczniczego Berinert 2000/3000 w zapobieganiu napadom nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u młodzieży i pacjentów dorosłych z niedoborem inhibitora C1-esterazy. Kraków, styczeń 2022 r.
13. NICE. Single Technology Appraisal. Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema [ID1268]. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta606/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6955530878> (dostęp 4.11.2021)
14. Takhzyro® (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Analiza Ekonomiczna (dostęp 29.11.2021)

15. Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc.* 2014 Mar-Apr;35(2):185-90.
16. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Boysen HB, Caballero T. Estimation of EuroQol 5-Dimensions health status utility values in hereditary angioedema. *Patient Prefer Adherence.* 2016 Sep 6;10:1699-707.
17. Riedl M.A., Banerji A., Gower R., Current medical management of hereditary angioedema, Follow-up survey of US physicians, Vol. 126, Issue 3, P264-272, 2021
18. Caballero Molina T., González Quevedo Tejerina T., Leonart Bellfill R, et al. Propuesta del GEAB para el inicio de concentrado plasmático de C1-Inhibidor (cpC1INH) (Berinert®) subcutáneo como profilaxis a largo plazo en AEH-C1-INH. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020; Vol. 30, Supplement 1: 17-34
19. Portal e-zdrowie: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia>
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Berinert 2000 i Berinert 3000
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Takhzyro
22. Zarządzenie Nr 160/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2022 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
23. Piotrowicz-Wójcik K., Porębski G., Life-threatening laryngeal attacks in hereditary angioedema patients, *Otolaryngol Pol* 74 (2); 42-47, 2020
24. Nowicka E, Najberg E, Gregorek H. Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego – opis 39 pacjentów. *Alergia Astma Immunologia* 2007, 12(4): 200-209.
25. Zarządzenie Nr 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2023 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
26. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Berinert 500 i Berinert 1500
27. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Firazyr
28. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Icatibant Accord
29. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Icatibant Medical Valley
30. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Icatibant Zentiva
31. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Ikatybant Ranbaxy
32. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Ruconest
33. Zilberberg M. D., et al. Descriptive epidemiology of hereditary angioedema emergency department visits in the United States, 2006-2007, *Allergy Asthma Proc* 32, 390-394, 2011
34. Załącznik IV.3.1 do Uchwały Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 roku w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 rok
35. Zarządzenie Nr 16/2018/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2018 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie: świadczenia w izbie przyjęć
36. Portal Statystyki NFZ. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
37. Riedl M. A., et al., Safety and Usage of C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema: Berinert Registry Data, *J Allergy Clin Pract*, 4, 963-971, 2016
38. Aygören-Pürsün E., et al., Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9:99, 2014
39. AOTMiT. Probabilistyczna analiza wrażliwości w analizie ekonomiczne. Warszawa, lipiec 2019. <https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/11.%20Probabilistyczna%20analiza%20wra%20C5%BCliwo%20C5%9Bci%20w%20analizie%20ekonomicznej.pdf> (dostęp 08.02.2023)
40. NFZ. Informator o zawartych umowach 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (dostęp 26.01.2022)
41. Arjunji R. et al., PRO18 Assessment of cost-effectiveness results from ICER ultra-rare disorder reviews, *ISPOR 2019, USA, Value in Health, Volume 22, Issue S1, 2019 May*
42. Lubinga S.J et al., PRO24 Cost-effectiveness of lanadelumab and C1-inhibitors for prophylaxis against acute attacks of hereditary angioedema, *Volume 22, supplement 2, S339, 2019*
43. Agboola F., The Effectiveness and Value of Lanadelumab and C1 Esterase Inhibitors for Prophylaxis of Hereditary Angioedema Attacks: A Summary from the Institute for Clinical and Economic Review's California Technology Assessment Forum 2019, *J Manag Care Spec Pharm.*, 25(2):143-48, 2019


44. Graham C. et al., P159 Attacks avoided and cost offsets associated with subcutaneous C1-inhibitor (human) long-term prophylaxis of hereditary angioedema, Volume 119, Issue 5, Supplement, 2017
45. CADTH Technology Review, Drug Therapies for the Long-Term Prophylaxis of Hereditary Angioedema Attacks, Issue: 25, 2019, <https://cadth.ca/drug-therapies-long-term-prophylaxis-hereditary-angioedema-attacks>
46. AOTMIT: <https://bipold.aotm.gov.pl/>
47. NICE: <https://www.nice.org.uk/>
48. PBAC: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>
49. SMC: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>
50. CRD: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>
51. ISPOR: <https://www.ispor.org/>
52. CADTH: <https://cadth.ca/>
53. ICER <https://icer.org/>
54. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, Bernstein JA, Anderson J, Riedl MA, Manning ME, Keith PK, Levy DS, Caballero T, Banerji A, Gower RG, Farkas H, Lawo JP, Pragst I, Machnig T, Watson DJ. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Sep-Oct;6(5):1733-1741.e3.
55. Lumry WR, Weller K, Magerl M, Banerji A, Longhurst HJ, Riedl MA, Lewis HB, Lu P, Devercelli G, Jain G, Maurer M; HELP Study Investigators. Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. *Allergy.* 2021 Apr;76(4):1188-1198
56. Lumry WR, Zuraw B, Cicardi M, Craig T, Anderson J, Banerji A, Bernstein JA, Caballero T, Farkas H, Gower RG, Keith PK, Levy DS, Li HH, Magerl M, Manning M, Riedl MA, Lawo JP, Prusty S, Machnig T, Longhurst H; on behalf of the COMPACT Investigators. Long-term health-related quality of life in patients treated with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for the prevention of hereditary angioedema attacks: findings from the COMPACT open-label extension study. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Feb 15;16(1):86. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Jul 28;16(1):329.
57. Nordenfelt P, Nilsson M, Lindfors A, Wahlgren CF, Björkander J. Health-related quality of life in relation to disease activity in adults with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc.* 2017 Nov 30;38(6):447-455.
58. Lo SH, Lloyd A, Elkhalfa S, Sisis Z, van Nooten FE. Time Trade-Off Utilities for Hereditary Angioedema Health and Caregiver States. *Pharmacoecon Open.* 2021 Sep 17.
59. Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II. Cennik badań 03.08.2021 r. https://www.szpitaljp2.krakow.pl/wp-content/uploads/2021/09/aneks_445_zewn_LaboratoriumAnalityczne.pdf (dostęp 05.01.2022)
60. Wojskowy Instytut Medyczny z Centralnym Szpitalem Klinicznym Ministerstwa Obrony Narodowej w Warszawie. Cennik Usług Medycznych, 01.01.2022 r. https://wim.mil.pl/images/AKowalski1/Cennik_Uslug_Medycznych/Cennik_Uslug_Medycznych_WIM.pdf (dostęp 05.01.2022)
61. Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Gdańsku. Cennik Usług Medycznych, 01.04.2021 r. <http://zozmswia.gda.pl/wp-content/uploads/Cennik-Us%C5%82ug-Medycznych-2021.pdf> (dostęp 05.01.2022)
62. Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu. Cennik Usług, 20.09.2021 r. http://www.usk.wroc.pl/ASK_source/cennik_uslug/cennik_uslug_usk.pdf (dostęp 05.01.2022)
63. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie. Cennik badań od 01.01.2022 r. <http://www.szpital.lublin.pl/attachments/article/9/Za%C5%82.%20Nr%209%20-%20Cennik%20-%20Zak%C5%82ad%20Diagnostyki%20Laboratoryjnej,%20Koagulologii%20i%20Mikrobiologii%202022.pdf> (dostęp 05.01.2022)

15. Spis tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów Berinert 2000/3000	12
Tabela 2. Skuteczność kliniczna badanych interwencji	16
Tabela 3. Wyniki porównania pośredniego	18
.....	20
Tabela 5. Wiek i płeć pacjentów przyjęte w modelu	22
Tabela 6. Masa ciała pacjentów	23
Tabela 7. Częstość ataków na miesiąc przyjęta w modelu	23
Tabela 8. Dane wejściowe w populacji docelowej	23
Tabela 9. Wartości użyteczności przyjęte w analizie	24
Tabela 10. Wartości użyteczności zależne od wieku w stanie bez ataków	25
.....	25
Tabela 12. Nasilenie ataków HAE (Riedl 2016 [17])	26
Tabela 13. Przerwanie leczenia w badaniach klinicznych	27
Tabela 14. Cena produktów Berinert 2000/3000	28
Tabela 15. Koszty inhibitora C1-esterazy podawanego podskórnie w kolejnych cyklach modelu – analiza podstawowa	29
.....	30
.....	30
Tabela 18. Cena produktu Takhzyro [14]	31
Tabela 19. Koszty lanadelumabu w kolejnych cyklach modelu – analiza podstawowa	31
.....	32
Tabela 21. Koszty wydania leku w programie lekowym	33
Tabela 22. Odsetek pacjentów przyjmujących leki ratunkowe w domu (założenia: w analizie wrażliwości)	33
Tabela 23. Ryczałt roczny za diagnostykę – produkt Berinert SC (zł)	34
Tabela 24. Koszt obsługi programu lekowego	35
Tabela 25. Ceny leków refundowanych w Polsce we wskazaniu przerwania ostrego ataku HAE (zł)	36
Tabela 26. Schemat dawkowania leków	37
Tabela 27. Koszt leków ratunkowych na jedno podanie	37
Tabela 28. Ważony koszt jednostkowy leku ratunkowego	38
Tabela 29. Liczba podań leku ratunkowego na atak [3]	38
Tabela 30. Koszt jednostkowy leku doraźnego (zł) w podziale na interwencję	39
Tabela 31. Odsetek ataków kwalifikujących się do leczenia ratunkowego	39
Tabela 32. Odsetek ataków kwalifikujących się do leczenia ratunkowego – analiza wrażliwości	40
Tabela 33. Całkowity koszt leku ratunkowego na atak HAE	40
Tabela 34. Liczba rozliczonych świadczeń w szpitalnym oddziale ratunkowym w 2020 roku	41
Tabela 35. Średni koszt kategorii stanu zdrowia pacjenta w SOR	42
Tabela 36. Koszt wizyty na SOR	42
Tabela 37. Liczba zdarzeń T78.3 Obrzęk naczynioruchowy u dzieci i dorosłych w 2019 roku	43
Tabela 38. Koszt uśrednionej hospitalizacji	43
Tabela 39. Podsumowanie kosztów opieki medycznej podczas ataku HAE	44

Tabela 40. Podsumowanie kosztów opieki medycznej na atak HAE przyjęte w analizie wrażliwości.....	45
Tabela 41. Zestawienie parametrów modelu	46
.....	47
Tabela 43. Zestawienie kosztów konsekwencji – analiza podstawowa	48
Tabela 44. Wyniki analizy koszty-użyteczność – analiza podstawowa.....	49
.....	50
.....	51
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS	54
Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS	56
Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS, wynik w postaci CER, C1-INH-60 SC vs LANA 300 mg/2 tyg.....	58
Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnieniem RSS, wynik w postaci CER, C1-INH-60 SC vs LANA 300 mg/2 tyg.....	59
Tabela 51. Rozkłady przyjęte w probabilistycznej analizie wrażliwości	60
Tabela 52. Wyniki analizy probabilistycznej, C1-INH-60 IU SC – wariant z uwzględnieniem RSS.....	60
Tabela 53. Wyniki analizy probabilistycznej, C1-INH vs Leczenie doraźne – wariant z uwzględnieniem RSS.....	62
Tabela 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach informacji medycznej	72
Tabela 55. Kryteria włączenia i wyłączenia analiz ekonomicznych	73
Tabela 56. Podsumowanie publikacji włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych	75
Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed).....	76
Tabela 58. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem HAE.....	77
Tabela 59. Podsumowanie publikacji włączonych do przeglądu badań użyteczności	78
Tabela 60. Tablice trwania życia – osoby w wieku 12 lat i więcej.....	80
.....	83
.....	87
Tabela 63. Wycena badań diagnostycznych – badania niewymagane przy zastosowaniu ludzkiego inhibitora C1-esterazy.....	91

16. Spis wykresów i diagramów

Wykres 1. Wykresy tornado obrazujące wyniki zmiany współczynnika ICER parametrów analizowanych w ramach analizy wrażliwości przy uwzględnieniu RSS.....	55
Wykres 2. Wykresy tornado obrazujące wyniki zmiany współczynnika ICER parametrów analizowanych w ramach analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.....	57
Wykres 3. Wykres rozrzutu, C1-INH vs LANA, z RSS.....	61
Wykres 4. Krzywa akceptowalności, C1-INH vs LANA, z RSS.....	62
Wykres 5. Wykres rozrzutu, C1-INH vs Leczenie dorażne, z RSS.....	63
Wykres 6. Krzywa akceptowalności, C1-INH vs Leczenie dorażne, z RSS.....	63
Wykres 7. Wykres rozrzutu, C1-INH vs LANA, bez RSS.....	64
Wykres 8. Krzywa akceptowalności, C1-INH vs LANA, bez RSS.....	65
Wykres 9. Wykres rozrzutu, C1-INH vs Leczenie dorażne, bez RSS.....	65
Wykres 10. Krzywa akceptowalności, C1-INH vs Leczenie dorażne, bez RSS.....	66
Diagram 1. Schemat PICO.....	10
Diagram 2. Struktura modelu ekonomicznego.....	16
Diagram 3. Diagram PRISMA - wyszukiwanie publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.....	74
Diagram 4. Diagram PRISMA – wyszukiwanie publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności.....	78
	82