

Takhzyro[®] (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego

Analiza ekonomiczna

Warszawa, kwiecień 2024

Autorzy

[REDACTED]

Konsultanci

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Takeda Pharma sp. z o.o.

Ul. Prosta 68

00-838 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Takeda Pharma sp. z o.o.

Opracowanie powstało w oparciu o zaktualizowane dane z dokumentu przygotowanego w 2020 roku przez firmę [REDACTED] *Takhzyro® (lanadelumab)*

w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Analiza ekonomiczna. Kraków, 2020.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy.....	8
1.2 Komparatory	8
1.3 Populacja	8
1.4 Typ analizy ekonomicznej.....	8
1.5 Perspektywa.....	9
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	10
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	10
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	11
1.9 Ustalanie ceny progowej	12
2 Metodyka analizy	13
2.1 Ogólna charakterystyka.....	13
2.2 Opis modelu	14
2.3 Parametry kliniczne.....	15
2.3.1 Charakterystyka populacji docelowej.....	15
2.3.2 Średnia miesięczna liczba ataków choroby	15
2.3.3 Odsetek pacjentów przerywających terapię	19
2.3.4 Odsetek pacjentów zmieniających częstość dawkowania.....	21
2.3.5 Odsetek ataków wymagających leczenia farmakologicznego.....	22
2.3.6 Odsetki ataków wymagających interwencji lekarskiej	22
2.3.7 Śmiertelność naturalna	23
2.3.8 Czas trwania ataku	23
2.4 Użyteczności	23
2.5 Koszty	25
2.5.1 Koszt leczenia zapobiegawczego z wykorzystaniem lanadelumabu – koszt leku.....	25
2.5.2 Koszt podania lanadelumabu	27
2.5.3 Koszt diagnostyki i monitorowania	28
2.5.4 Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby.....	29
2.5.5 Koszty świadczeń opieki zdrowotnej związane z wystąpieniem ataku choroby.....	31
2.6 Zestawienie parametrów	33
2.7 Zakres analizy wrażliwości	33
2.7.1 Deterministyczna analiza wrażliwości	33
2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	37
2.8 Walidacja modelu	39

2.8.1	Walidacja wewnętrzna modelu	39
2.8.2	Walidacja zewnętrzna.....	41
2.8.3	Walidacja konwergencji	42
3	Wyniki	43
3.1	Wyniki analizy podstawowej.....	43
3.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	44
3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	52
4	Ograniczenia	55
5	Dyskusja.....	57
6	Wnioski końcowe	61
Aneks 1.	Przegląd użyteczności	62
Metodyka przeglądu	62	
Wyniki przeglądu	63	
Omówienie włączonych badań	67	
Aneks 2.	Przegląd analiz ekonomicznych.....	71
Metodyka przeglądu	71	
Wyniki przeglądu	72	
Omówienie włączonych badań i wnioski	74	
Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA	75	
Aneks 3.	Zestawienie parametrów.....	78
Aneks 4.	Prolongacja danych z poziomu pacjenta.....	81
Aneks 5.	Szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	83
Wariant bez uwzględnienia RSS	83	
Wariant z uwzględnieniem RSS.....	86	
Aneks 6.	Omówienie załączonych plików MS Excel.....	90
Spis rysunków.....	92	
Spis tabel	93	
Bibliografia	95	

Wykaz skrótów i akronimów

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

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Takhzyro® (lanadelumab) o stosowanie w populacji pacjentów zgodnej z zapisami wnioskowanego programu lekowego, tj. populacji w wieku od 12. roku życia z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II, w przypadku której w okresie ostatnich sześciu miesięcy wystąpiły co najmniej 2 ciężkie ataki choroby z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Takhzyro®:

- roztwór do wstrzykiwań, 300 mg x 1 ampulko-strzykawka.

Metoda

W analizie uwzględniono finansowanie lanadelumabu (Tahzyro®) w katalogu B – leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania: ██████████. Preparat wydawany ma być pacjentom bezpłatnie. ██████████

Ze względu na brak obecnie refundowanych opcji leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego we wnioskowanej populacji pacjentów, tj. pacjenci z co najmniej 2 ciężkimi atakami choroby w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do PL, jako komparator w analizie przyjęto brak leczenia zapobiegawczego.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-adjusted Life Years*) w sytuacji leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego lanadelumabem, względem braku takiego leczenia. Efekty zdrowotne modelowano w oparciu o punkt końcowy związany ze skutecznością kliniczną: redukcję liczby ataków choroby miesięcznie oraz w oparciu o fakt, że pacjenci z HAE, którzy nie stosują profilaktyki mają gorszą jakość życia względem pacjentów stosujących długoterminową profilaktykę. Wiele badań klinicznych dotyczących profilaktyki HAE wykazała znaczną poprawę w jednej lub większej liczbie domen dotyczących jakości życia. W badaniu *HELP-03*, wykazano, że stosowanie lanadelumabu wiąże się z istotną statystycznie poprawą jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza AE-QoL względem ramienia placebo.

W ramach niniejszej analizy wykonano aktualizację modelu uprzednio dostosowanego do warunków polskich przez firmę ██████████ – wniosek z 2020 roku [AWA Takhzyro 2020]. Model zaktualizowano pod względem zapisów aktualnie wnioskowanego programu lekowego oraz dokonano aktualizacji parametrów uwzględnionych w modelu, tj.:

- Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń opieki zdrowotnej;
- Prawdopodobieństwa zgonu dla polskiej populacji;
- Użyteczności (uwzględniono wyniki zaktualizowanego przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia).

Wykorzystany model ma strukturę modelu Markowa, w którym w 28-dniowych cyklach naliczono koszty oraz efekty zdrowotne w dożywotnim horyzoncie czasowym. Model składa się z dwóch głównych stanów zdrowia (tj. „Żywy z HAE” i „Zgon”). Głównym źródłem danych o efektywności leczenia zapobiegawczego z wykorzystaniem lanadelumabu było badanie kliniczne *HELP-03*. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w modelu przyjęto stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych. Oszacowania kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (ze względu na znikome współpłacenie pacjenta, odstąpiono od analizy wyników z perspektywy wspólnej). Wartości użyteczności przyjęto na podstawie badania Finej 2023, badanie w ramach którego wykazano, że pacjenci stosujący leczenie profilaktyczne, mają lepszą jakość życia (wyższe wartości użyteczności) względem pacjentów, u których nie stosowano profilaktyki. W analizie uwzględniono koszty związane

z zakupem leków (koszt lanadelumabu i substancji czynnych stosowanych w leczeniu ataku choroby), podaniem leków, monitorowaniem stanu pacjenta oraz dodatkowymi kosztami związanymi z leczeniem ataków choroby (koszty wizyt u lekarza specjalisty, koszty wizyt pacjenta w szpitalnym oddziale ratunkowym). Koszty wnioskowanej interwencji oszacowano na podstawie informacji otrzymanych od Wnioskodawcy. Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL, dane z opublikowanych źródeł).

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

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

Przeprowadzono ponadto analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Takhzyro[®], dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy obowiązującej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (tj., 190 380 zł/QALY).

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanych umów podziału ryzyka. W niniejszym streszczeniu ograniczono opis wyników do wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka, ze względu na fakt, że dla płatnika publicznego są to najistotniejsze i najbardziej informatywne wyniki.

Wyniki

Terapia lanadelumabem okazała się droższa od braku leczenia zapobiegawczego o [REDACTED], ale wiązała się z przyrostem QALY. Leczenie zapobiegawcze dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego przy zastosowaniu lanadelumabu prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w wysokości 4,00 QALY, pozwalając w horyzoncie dożywoć uniknąć u przeciętnego pacjenta 307 ataków obrzęku naczynioruchowego, co w przełożeniu na lata oznacza, że spędzają oni aż 1,3 lat (około 15 miesięcy) mniej w stanie „W trakcie ataku choroby”.

Oszacowany ICUR znajdował się powyżej progu opłacalności i wynosił [REDACTED]

Tab. 1. Podsumowanie wyników analizy podstawowej.

Kategoria	Lanadelumab	Brak leczenia zapobiegawczego	Różnica
Liczba doświadczonych ataków choroby	633	940	307
Czas spędzony w stanie „W trakcie ataku choroby” ^{**} [lata]	2,27	3,59	1,32
Efekt (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	4,00
Całkowite koszty [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); n.d. – nie dotyczy; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*).

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

Największy wpływ na wartości wskaźnika ICUR miał scenariusz związany z alternatywnym źródłem wartości użyteczności. W przypadku powyżej wymienionego scenariusza uzyskano największą wartość współczynnika ICUR, [REDACTED]. Najniższą wartość współczynnika ICUR odnotowano w przypadku scenariusza, w którym testowano model wykładniczy dopasowany do danych dotyczących dyskontynuacji leczenia, tj. w przypadku tego scenariusza ICUR wyniósł [REDACTED]. Pozostałe scenariusze uwzględnione w ramach analizy deterministycznej miały niewielki wpływ na wartość

współczynnika ICUR, tj. w większości przypadków wartość współczynnika ICUR zmieniła się względem analizy podstawowej o mniej niż 25%

W probabilistycznej analizie wrażliwości, prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lanadelumabu względem braku leczenia zapobiegawczego, przy gotowości do zapłaty za 1 QALY na poziomie obowiązującego progu opłacalności (190 tys. zł/QALY), wyniosło [REDAKTOWANE]. Probabilistyczny ICUR był bardzo zbliżony do swojego deterministycznego odpowiednika z analizy podstawowej.

Podsumowanie

Leczenie zapobiegawcze z udziałem lanadelumabu (produkt leczniczy Takhzyro®) przy założeniu wnioskowanych warunków finansowania terapii ze środków publicznych wiąże się z przekroczeniem progu opłacalności kosztowej dla technologii medycznych w Polsce (190 380 zł/QALY). Koszt uzyskania dodatkowego QALY dla lanadelumabu wynosi bowiem [REDAKTOWANE]. Jednakże należy mieć na uwadze, że znaczące przekroczenie progu jest często obserwowane w przypadku leków stosowanych w leczeniu chorób rzadkich jaką jest HAE z uwagi na wysokie koszty technologii zarejestrowanych do stosowania w chorobach rzadkich [MZ 2024].

Ponadto lek Takhzyro® wykazał wysoką skuteczność w badaniu klinicznym, którą potwierdziły dane zebrane w trakcie trwania programu lekowego. Zgodnie z danymi w populacji polskich pacjentów włączonych do programu lekowego częstość napadów zmniejszyła się o 98% a znaczącej poprawie uległa jakość życia oraz funkcjonowanie społeczne i produktywność.

Duży wpływ na wyniki analizy mają koszty lekowe terapii Takhzyro® (wynikające z ceny produktu oraz z czasu jego stosowania), które w całości stanowią koszty inkrementalne, w związku z brakiem obecnie refundowanych opcji leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego we wnioskowanej populacji pacjentów.

Lanadelumab jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.122, w populacji pacjentów z ciężkim przebiegiem HAE, tj. pacjenci z częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego – minimum 12 ataków (brzuch, krtań, gardło) z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Zarówno wytyczne polskie jak i wytyczne międzynarodowe wskazują, że lanadelumab powinien być stosowany jako długoterminowa profilaktyka napadów HAE, bez sprecyzowania lokalizacji miejsca obrzęku jak i minimalnej liczby ataków HAE, przy których powinno się wdrożyć leczenie zapobiegawcze. Zgodnie z wytycznymi celem leczenia profilaktycznego jest całkowita kontrola choroby a tym samym normalizacja życia chorego. Rozszerzenie kryteriów włączenia do PL B.122., umożliwi dostęp do skutecznej profilaktyki szerszej grupie chorych, tj., grupie pacjentów, których potrzeby są aktualnie niezaspokojone, a którzy w wyniku braku stosowanej profilaktyki są narażeni na występowanie napadów zagrażających ich życiu, jak również doświadczają znaczącego pogorszenia jakości życia.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Takhzyro® (lanadelumab) o stosowanie w populacji pacjentów zgodnej z zapisami wnioskowanego programu lekowego, tj. populacji w wieku od 12. roku życia z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II, w przypadku której w okresie ostatnich sześciu miesięcy wystąpiły co najmniej 2 ciężkie ataki choroby z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Takhzyro®:

- roztwór do wstrzykiwań, 300 mg x 1 ampulko-strzykawka.

1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla lanadelumabu wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Takhzyro®]. Aktualnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu nie ma refundowanych opcjonalnych technologii medycznych, z którymi mogłaby być porównywana wnioskowana interwencja. W związku z tym ocenianą interwencję porównywano z brakiem rutynowego leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. W analizowanym modelu ekonomicznym, uwzględniony w polskich warunkach komparator, zdefiniowano jako placebo.

1.3 Populacja

Populację docelową, zgodną z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Takhzyro® ze środków publicznych oraz zapisami wnioskowanego programu lekowego, stanowią dorośli i dzieci w wieku od 12. roku życia z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II wymagającym wdrożenia leczenia profilaktycznego, u których w okresie ostatnich sześciu miesięcy wystąpiły co najmniej 2 ataki choroby z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego. Szczegóły kwalifikacji do proponowanego programu lekowego oraz jego pełną treść przedstawiono w dokumencie analizy problemu decyzyjnego [APD Takhzyro®].

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR). Analiza kliniczna [AKL Takhzyro®] wykazała znamienne przewagę kliniczną (istotnie statystycznie różnice w efektywności) terapii zapobiegawczej HAE z wykorzystaniem lanadelumabu nad brakiem leczenia zapobiegawczego, co uzasadnia wybór tej techniki analitycznej.

Wybrany typ analizy ekonomicznej wynika również z populacji, w której przedmiotowy lek jest stosowany. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wpływa na jakość życia pacjentów. HAE

pogarsza jakość życia pacjentów, tj. przyczynia się do ograniczenia możliwości funkcjonalnych pacjentów, jak również wiąże się z odczuwaniem bólu i innych objawów napadowych, w tym zmęczenia, nudności, wymiotów [Chong-Neto 2023]. Jakość życia pacjentów z HAE jest porównywalna do jakości życia pacjentów, u których występują następujące choroby przewlekłe: ciężka astma i choroba Leśniowskiego-Crohna [Chong-Neto 2023, Banerji 2013]. Badanie przeprowadzone w Szwecji przy użyciu różnych instrumentów wykazało, że najbardziej dotknięte domeny oceny jakości życia to ból/dyskomfort, lęk/depresja, energia/zmęczenie, ogólny stan zdrowia, lęki/wstyd i zmęczenie/nastroj [Chong-Neto 2023, Nordenfelt 2014]. Ponadto im większa liczba ataków, tym większy wpływ na HRQoL pacjentów, co podkreśla znaczenie odpowiedniego leczenia choroby [Chong-Neto 2023, Mendivil 2021, Banerji 2020]. Pomiędzy atakami, pacjenci doświadczają lęku, ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności i cierpienia. Wpływ HAE na użyteczność stanu zdrowia jak wykazano w badaniu HAE-BOIS-Europa nie dotyczy tylko okresu podczas ataku, ale również okresu pomiędzy atakami. Użyteczność stanu zdrowia pomiędzy atakami odpowiadała użyteczności stanu zdrowia chorych z astmą (niekontrolowaną, tylko częściowo kontrolowaną), zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa czy reumatoidalnym zapaleniem stawów [Aygoren-Pursun 2016].

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

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

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

1.5 Perspektywa

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

Odstąpiono od oszacowania wyników z perspektywy wspólnej, tj. płatnika publicznego i pacjentów, gdyż zidentyfikowane na etapie adaptacji modelu koszty medyczne ponoszone przez pacjentów są znikome i mają jedynie marginalny wpływ na wyniki analizy. W szczególności, w związku z zakładaną refundacją produktu leczniczego Takhzyro[®] w ramach programu lekowego, pacjenci nie będą współuczestniczyć w kosztach lekowych profilaktyki lanadelumabem.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

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

Przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego związane jest z ciągłym charakterem terapii lanadelumabem oraz charakterystyką dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, w przypadku którego ataki choroby mogą występować w całym okresie życia chorego.

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy [AOTMiT 2016]:

- 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany $t=0$) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r przyjęto:

$$PV = c_T * (1 + r)^{-T}$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów zdrowotnych. Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych obowiązuje od 2-go roku analizy.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Produkt leczniczy Takhzyro[®] (lanadelumab) jest stosowany w ramach ciągłej profilaktyki dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Takhzyro[®]:

- roztwór do wstrzykiwań, 300 mg x 1 ampulko-strzykawka.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ (Obwieszczenie z dnia 18.03.2024), produkt leczniczy Takhzyro[®] refundowany jest w ramach programu lekowego B.122 [Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)]. Jednym z kryteriów włączenia pacjentów do powyżej wymienionego PL jest zapis:

- udokumentowane, częste występowanie ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego - minimum 12 ataków (brzuch, krtań, gardło) z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

W związku z wykazaniem wyższości lanadelumabu względem technologii opcjonalnej uwzględnionej w analizie nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z powyższym w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [Rozporządzenie MZ 2023].

Wnioskowana jest refundacja lanadelumabu w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011]. Wnioskowane jest rozszerzenie zakresu

wskazań refundacyjnych preparatu Takhzyro® (lanadelumab) o populację pacjentów z HAE, w której wystąpiły minimum 2 ataki z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy (brak ograniczeń dotyczących lokalizacji napadów).

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1228.0, Lanadelumab). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko lanadelumab, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy refundacyjnej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych. [REDACTED]

Zestawienie cen wnioskowanych prezentacji preparatu Takhzyro® przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Ceny preparatu Takhzyro®.

Kategoria	Opakowania jednostkowe
Substancja czynna	Lanadelumab
Dawka	300 mg
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań, 300 mg x 1 ampułko-strzykawka
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1228.0, Lanadelumab
Cena zbytu netto [PLN]	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu [PLN]	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto [PLN]	[REDACTED]
Cena detaliczna [PLN]	[REDACTED]
Wysokość limitu finansowania [PLN]	[REDACTED]
Odpłatność	[REDACTED]
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	[REDACTED]
Koszt NFZ [PLN]	[REDACTED]

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; n.d. – nie dotyczy.

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Takhzyro®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 190 380 PLN/QALY.

Ceny progowe szacowano w oparciu o wartości ICUR. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę, że wnioskowane jest finansowanie leku w ramach programu lekowego, a więc wydawanie go pacjentowi bezpłatnie, nie ma możliwości, że zamiana ceny zbytu netto na cenę progową spowoduje zmianę sposobu odpłatności czy podstawy limitu w grupie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

W ramach niniejszej analizy wykonano aktualizację modelu uprzednio dostosowanego do warunków polskich przez firmę Aestimo – wniosek z 2020 roku [AWA Takhzyro 2020] (firma Aestimo otrzymała globalny model zaimplementowany w programie MS Excel – model pierwotnie przygotowany dla warunków brytyjskich). Model zaktualizowano pod względem zapisów aktualnie wnioskowanego programu lekowego oraz dokonano aktualizacji parametrów uwzględnionych w modelu, tj.:

- Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń opieki zdrowotnej;
- Prawdopodobieństwa zgonu dla polskiej populacji;
- Użyteczności (uwzględniono wyniki zaktualizowanego przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia).

Wykorzystany model jest kohortowym modelem Markowa, który składa się z dwóch głównych stanów zdrowia (tj. „Żywy z HAE” i „Zgon”). Głównym źródłem danych o efektywności leczenia zapobiegawczego z wykorzystaniem lanadelumabu było badanie kliniczne *HELP-03* (główna publikacja Banerji 2018) – jedyne badanie RCT III fazy, w którym oceniano wnioskowaną interwencję oraz uwzględniony komparator.

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), modelowano w oparciu o liczbę unikniętych ataków dziedzicznego obrzęku naczyń ruchomych oraz w oparciu o fakt, że pacjenci z HAE, którzy nie stosują profilaktyki mają gorszą jakość życia niż pacjenci stosujący długoterminową profilaktykę. Potrzebne do tego celu użyteczności stanów zdrowia przyjęto za publikacją Fijen 2023, odnaniezoną w ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury (patrz aneks 1).

W analizie uwzględniono koszty związane z zakupem leków (koszt lanadelumabu i substancji czynnych stosowanych w leczeniu ataku choroby), podaniem leków, monitorowaniem stanu pacjenta oraz dodatkowymi kosztami związanymi z leczeniem ataków choroby (koszty wizyt u lekarza specjalisty, koszty wizyt pacjenta w szpitalnym oddziale ratunkowym). Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ i dane z aktualnego Obwieszczenia MZ. W przypadku wariantu z RSS, wykorzystano dane przekazane przez wnioskodawcę. Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL, dane z opublikowanych źródeł). W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016];
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie

refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2023].

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

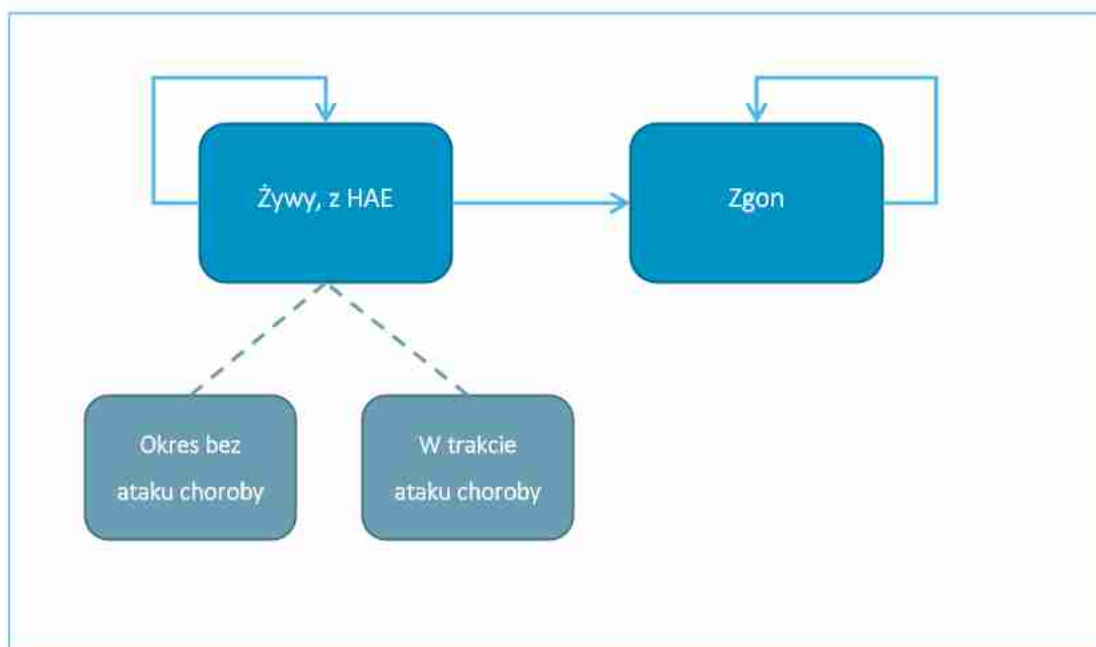
2.2 Opis modelu

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

W obrębie stanu „Żywy, z HAE” dokonano dodatkowo zróżnicowania ze względu na dwa okresy charakterystyczne dla przebiegu choroby: „Okres bez ataku choroby” oraz „W trakcie ataku choroby”. Schemat modelu przedstawiono na Rys. 1.

Średni czas przebywania w tych okresach na cykl modelu oszacowano na podstawie średniego czasu trwania ataku oraz średniej ilości ataków w danym cyklu modelu. Liczbę ataków oszacowano na podstawie modelu regresji Poissona dopasowanego do danych z poziomu pacjenta z badania *HELP-03* [Banerji 2018].

Rys. 1. Schemat modelu.



Analiza regresji przy pomocy modelu Poissona została wybrana jako narzędzie statystyczne do oszacowania średniej ilości ataków w cyklu modelu, jako że jej struktura najlepiej

odpowiada zarówno danym wejściowym (dane z poziomu pacjenta o ilości ataków w każdym cyklu badania *HELP-03*), jak i oczekiwanym danym wyjściowym (średnia liczba zdarzeń na jednostkę czasu).

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

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

2.3 Parametry kliniczne

2.3.1 Charakterystyka populacji docelowej

Charakterystykę populacji docelowej przyjęto za badaniem *HELP-03*, stanowiącym główne źródło danych o efektywności lanadelumabu. Do badania włączano pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z potwierdzoną diagnozą dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II, którzy w okresie jednego miesiąca przed badaniem doświadczyli co najmniej jednego ataku HAE. Charakterystykę pacjentów podsumowano w Tab. 3.

W ramach analizy wrażliwości testowano minimalną i maksymalną wartość wieku pacjentów (tj. 33 i 49 lat – dane wyznaczone w oparciu o percentyle rozkładu probabilistycznego).

Tab. 3. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania *HELP-03* – dane uwzględnione w modelu.

Charakterystyka	Wartość
Średni wiek	41 lat
Średnia masa ciała	80,2 kg
Odsetek kobiet	70,4%

2.3.2 Średnia miesięczna liczba ataków choroby

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

W modelu tym uwzględniono trzy zmienne objaśniające:

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

- Liczba ataków w ostatnich 28 dniach.

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

W Tab. 4 podsumowano parametry modelu analizy regresji Poissona przyjęte w analizie podstawowej. W ramach analizy wrażliwości testowano dolną oraz górną granicę przedziału ufności dla poszczególnych parametrów modelu analizy regresji Poissona.

Tab. 4. Parametry modelu analizy regresji Poissona przyjęte w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość	p-wartość	Dolna granica przedziału ufności	Górna granica przedziału ufności
Lanadelumab 300mg Q4W				
Wyraz wolny	-1,6702	<0,0001	-2,0964	-1,2440
Liczba ataków w poprzednim miesiącu	0,1943	<0,0001	0,1152	0,2733
Liczba ataków w okresie wstępnym badania	0,1592	0,0002	0,0749	0,2434
Lanadelumab 300mg Q2W				
Wyraz wolny	-1,8062	<0,0001	-2,4069	-1,2056
Liczba ataków w poprzednim miesiącu	0,3437	<0,0001	0,2075	0,4799
Liczba ataków w okresie wstępnym badania	-0,0137	0,8711	-0,1797	0,1522
Placebo (brak leczenia zapobiegawczego)				
Wyraz wolny	0,1499	0,0392	0,0074	0,2924
Liczba ataków w poprzednim miesiącu	0,1033	<0,0001	0,0594	0,1473

Parametr	Wartość	p-wartość	Dolna granica przedziału ufności	Górna granica przedziału ufności
Liczba ataków w okresie wstępnym badania	0,0766	0,0001	0,0386	0,1145

Q4W – dawkowanie co 4 tygodnie; Q2W – dawkowanie co 2 tygodnie.

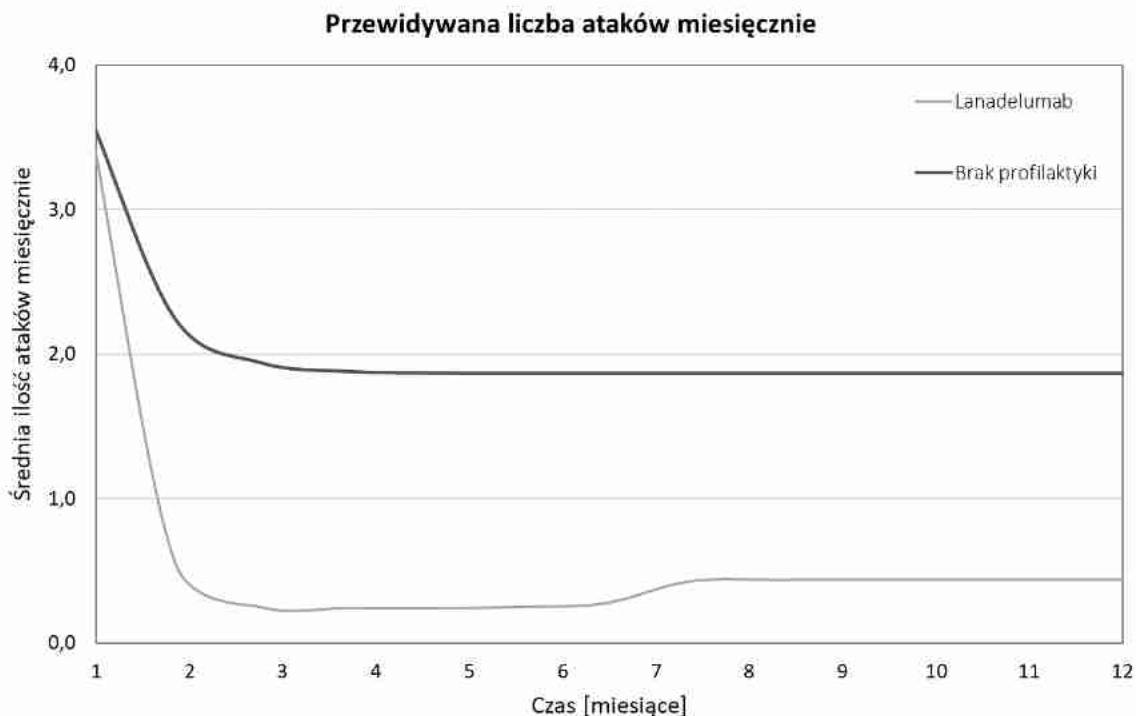
Większa wartość parametru oznacza większy wpływ tego parametru na predykcję. Ujemne wartości parametrów nie oznaczają przeciwnej korelacji względem tej zmiennej objaśniającej, a jedynie jej mniejszy wpływ. Wartość 0 oznacza wpływ 1:1 na zmienną objaśnianą.

Do wyliczenia przedziału ufności przyjęto $\alpha=0,95$.

Wraz z globalnym modelem ekonomicznym udostępniono część danych z poziomu pacjenta badania *HELP-03*, wśród nich między innymi bazową liczbę ataków w okresie kwalifikacji do badania. Zgodnie z protokołem badania okres ten trwał cztery tygodnie i mógł być skrócony, jeżeli chory doświadczył 3 lub więcej ataków HAE, bądź też wydłużony do łącznie ośmiu tygodni, jeżeli w pierwszych czterech tygodniach chory nie doświadczył żadnego ataku (w takim przypadku aby zakwalifikować się do badania koniecznym było wystąpienie dwóch ataków HAE). Udostępnione w modelu dane z poziomu pacjenta dotyczące liczby ataków u danego pacjenta zostały znormalizowane w taki sposób aby odzwierciedlały liczbę ataków w jednym miesiącu (4 tygodniach).

Modele regresji korzystały z danych z poziomu pacjenta z badania *HELP-03* dotyczących ilości ataków w każdym z 28-dniowych cykli badania. Dla pacjentów, którzy nie przebywali w badaniu w całym 28 dniowym cyklu zastosowano korektę polegającą na podzieleniu ilości zgłoszonych przez nich ataków w danym cyklu przez ilości dni faktycznego przebywania w badaniu w tym cyklu, a następnie przemnożono przez 28 dni. Średnią ilość ataków w okresie jednego miesiąca przed badaniem (bazową ilość ataków) przyjęto za równą 3,66 – patrz Rys. 2. Dane o bazowej liczbie ataków dla każdego ze 125 pacjentów biorących udział w badaniu są dostępne w załączonym arkuszu Microsoft Excel w zakładce „Poisson”.

Rys. 2. Przewidywana liczba ataków HAE miesięcznie na podstawie modelu regresji Poissona.



Oszacowana tą metodą miesięczna liczba ataków w stanach stabilnych (począwszy od około 6 miesiąca) wynosi 0,44 dla lanadelumabu oraz 1,86 dla braku leczenia zapobiegawczego. W przypadku ramienia lanadelumabu uzyskano 88% redukcję względem wartości wyjściowej (tj. 3,66 ataków przed rozpoczęciem badania *HELP-03*). Jak wskazują dane z rzeczywistej praktyki klinicznej, redukcja liczby ataków w ramieniu lanadelumabu może być jeszcze wyższa. W przypadku danych z badania *CHOPIN* (badanie przeprowadzone w populacji polskich pacjentów), po 6 miesiącach stosowania lanadelumabu, pacjenci odnotowali 98% redukcję liczby ataków względem wartości wyjściowej (tj. liczba ataków spadała ze 2,63/4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia lanadelumabem do 0,05/4 tygodnie po 6 miesiącach terapii).

W przypadku badania *CHOPIN* (badanie przeprowadzone w wśród polskich pacjentów stosujących lanadelumab), liczba ataków po 6 miesiącach leczenia lanadelumabem zredukowała się o 98% z częstości 2,63 przed rozpoczęciem leczenia w porównaniu do 0,05 w 6 mies. od rozpoczęcia leczenia.

Zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego PL (PL B.122) do leczenia lanadelumabem kwalifikowani są pacjenci, u których wystąpi minimum 12 ataków (brzuch, krtań, gardło) z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki dla populacji, w której aktualnie jest refundowany lanadelumabu. Na podstawie dostępnych danych (dane z poziomu pacjenta z badania *HELP-03*) wyselekcjonowano pacjentów o najcięższym przebiegu choroby, których charakterystyka byłaby zbliżona do pacjentów włączanych do leczenia w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego. Zgodnie z zapisami do programu kwalifikowani są pacjenci z co najmniej 12 ciężkimi (brzusznymi, krtaniowymi lub gardłowymi) atakami HAE w ciągu

ostatnich 6 miesięcy, co oznacza w przybliżeniu dwa takie ataki w przeciągu miesiąca. Biorąc pod uwagę, że w badaniu *HELP-03* około 49,93% ataków stanowiły ataki zlokalizowane w jamie brzusznej bądź krtani/gardle, przyjęto założenie, że kryteriom kwalifikacji do programu odpowiadałoby wystąpienie co najmniej 4,01 ataków (bez precyzowania lokalizacji) w ciągu miesiąca. Na podstawie danych z poziomu pacjenta wyselekcjonowano 42 pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 4,01 ataków w okresie kwalifikacji do badania *HELP-03*. Średnia bazowa ilość ataków u tych pacjentów wyniosła 6,59 ataków na miesiąc. Wartość ta została przyjęta w analizie wrażliwości. Szczegółowe obliczenia dostępne są w załączonym arkuszu Microsoft Excel w zakładce „Poisson”.

2.3.3 Odsetek pacjentów przerywających terapię

W celu oszacowania ilości pacjentów przerywających terapię skorzystano z danych z badania *HELP-03*. Zagregowano informacje o pacjentach przerywających leczenie z wszystkich ramion badania z populacji ITT – patrz Tab. 5.

Tab. 5. Pacjenci przerywający leczenie (dane zagregowane z badania *HELP-03*).

Cykl leczenia (28-dniowy)	Liczba pacjentów przerywających leczenie	Liczba pacjentów leczonych	Odsetek pacjentów pozostających w trakcie leczenia
0	-	125	100%
1	1	124	99%
2	4	120	96%
3	1	119	95%
4	0	119	95%
5	1	118	94%
6	2	116	93%
7	2*	114	91%

* W 7 cyklu leczenia oceniano jednego pacjenta z powodu zaliczenia go do grupy „Lost to follow up”.

W celu oszacowania ilu pacjentów będzie pozostawać na leczeniu w kolejnych cyklach modelu, poza horyzontem badania *HELP-03*, do danych z badania dopasowano cztery krzywe parametryczne: krzywą wykładniczą, Weibulla, Gompertza oraz log-normalną – patrz Tab. 6.

Tab. 6. Charakterystyki dopasowanych krzywych parametrycznych.

Kategoria	Rozkład wykładniczy	Rozkład Weibulla	Rozkład Gompertza	Rozkład log-normalny
Parametr 1	0,013	0,008	0,083	5,623
Przedział ufności	0,011-0,014	0,006-0,010	-0,195-0,360	4,253-6,993
Parametr 2	nd.	0,900	0,009	2,606
Przedział ufności	nd.	0,720-1,080	0,001-0,016	1,727-3,485
AIC	-52,33	-44,68	-42,60	-51,68

Kategoria	Rozkład wykładniczy	Rozkład Weibulla	Rozkład Gompertza	Rozkład log-normalny
BIC	-52,17	-44,44	-42,36	-51,44

AIC – kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian Information Criterion*).

Opis dopasowywanych krzywych parametrycznych przedstawiono w publikacji Latimer 2011.

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

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

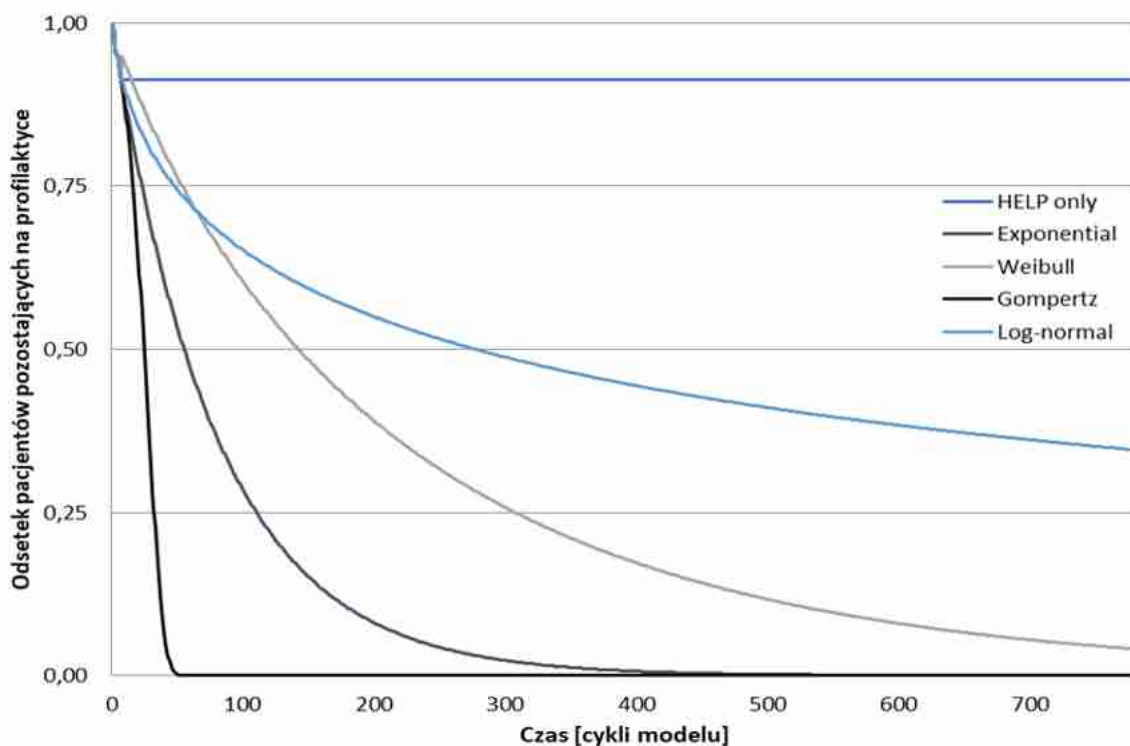
Tab. 7. Średnia oraz mediana czasu pozostawiania w trakcie leczenia zapobiegawczego w rozważanym horyzoncie czasowym.

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

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

Graficznie dopasowane krzywe parametryczne oraz wariant bez ekstrapolacji (91% pacjentów, którzy nie przegrali leczenia podczas badania *HELP-03*, stosuje leczenie zapobiegawcze do końca życia) przedstawia Rys. 3.

Rys. 3. Dopasowane krzywe parametryczne czasu pozostawiania w trakcie leczenia zapobiegawczego.



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

2.3.4 Odsetek pacjentów zmieniających częstość dawkowania

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

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

W konsekwencji przyjęto założenie, że po szóstym cyklu 76,9% pacjentów zmienia dawkowanie. W modelu ma to wpływ zarówno na koszty, jak i osiągnięte wyniki zdrowotne.

W każdym cyklu efektywność leczenia zapobiegawczego i związane z nią koszty są uśredniane ze względu na odsetki pacjentów stosujących oba schematy dawkowania.

W ramach analizy wrażliwości testowano opcję, w której uwzględniono, że w całym horyzoncie analizy stosowane jest dawkowanie 300 mg co dwa tygodnie.

2.3.5 Odsetek ataków wymagających leczenia farmakologicznego

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ (Obwieszczenie z dnia 18.03.2024) w Polsce refundowane są następujące substancje stosowane w doraźnym leczeniu ostrych ataków HAE:

- Ikatybant;
- Konestat alfa;
- Ludzki inhibitor estrazy C1.

Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym mogą one być podane w przypadku ostrego ataku zagrażającemu życiu. Na podstawie danych raportowanych w badaniu CHOPIN, ustalono, że 84,3% ataków wymaga leczenia farmakologicznego [Kucharczyk 2024]. CHOPIN jest nieinterwencyjnym, wielośrodkiem badaniem oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo lanadelumabu stosowanego u polskich pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym leczonych w ramach Programu Lekowego B.122. W ramach analizy wrażliwości testowano minimalną oraz maksymalną wartość powyższego odsetka, tj. 64,6% i 96,7%. Dane wyznaczone z rozkładu beta z uwzględnieniem 10% zakresu zmienności.

2.3.6 Odsetki ataków wymagających interwencji lekarskiej

W modelu uwzględniono, że oprócz leczenia farmakologicznego, każdy atak HAE może się wiązać dodatkowo z koniecznością konsultacji lekarskiej, wizyty na oddziale ratunkowym bądź hospitalizacji chorego. Odsetki pacjentów korzystających z poszczególnych form leczenia ataków, przyjęto zgodnie z wynikami badania CHOPIN [Kucharczyk 2024].

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w plakacie opublikowanym do abstraktu, liczba ataków występujących u pacjentów przed włączeniem do leczenia lanadelumabem wynosiła 172 ataki, z czego 23% ataków wymagała interwencji medycznej, tj. 7% ataków wymagało dodatkowej wizyty u lekarza specjalisty, natomiast 16% ataków wymagało wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym. Żaden z ataków nie wymagał hospitalizacji. W Tab. 8 podsumowano dane uwzględnione w modelu w zakresie dodatkowych interwencji lekarskich stosowanych w przypadku leczenia ataków pacjentów z Polski.

Tab. 8. Dodatkowe interwencje lekarskie stosowane w przypadku leczenia ataków.

Kategoria	Odsetek pacjentów
Hospitalizacja	0,00%
Szpitalny oddział ratunkowy	15,70%
Wizyta u lekarza specjalisty	6,98%

2.3.7 Śmiertelność naturalna

Autorzy modelu globalnego przyjęli założenie, że śmiertelność pacjentów z HAE nie będzie odbiegać od śmiertelności w populacji ogólnej. Założenie to zostało pozytywnie zwalidowane przez ekspertów klinicznych w Wielkiej Brytanii. Powyższe założenie zostało również uwzględnione we wcześniejszym wniosku dla lanadelumabu [AWA Takhzyro 2020]. Celem prognozy śmiertelności w modelu wykorzystano tablice trwania życia publikowane przez Główny Urząd Statystyczny. W modelu wykorzystano najnowsze dostępne dane, tj. dane dotyczące średniego czasu trwania życia polskiej populacji w 2022 roku [GUS 2022]. Dane podsumowano w arkuszu „Mortality” w załączonym modelu ekonomicznym.

2.3.8 Czas trwania ataku

Oszacowanie czasu trwania ataku dokonano na potrzeby analizy jakości życia chorych na HAE. W każdym cyklu modelu naliczane są uśrednione efekty zdrowotne w zależności od proporcji czasów spędzonych w stanach bez ataków oraz w trakcie ataków. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie przedstawiono w rozdziale 2.4.

Czas trwania przeciętnego ataku przyjęto za równy wyznaczonemu podczas badania *HELP-03*. W ramach analizy wrażliwości testowaną minimalną oraz maksymalną wartość czasu trwania ataku zarówno w ramieniu lanadelumabu jak i w ramieniu braku leczenia profilaktycznego (dane wyznaczone w oparciu o percentyle rozkładu probabilistycznego).

Tab. 9. Średni czas trwania ataku HAE na podstawie badania *HELP-03*.

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

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

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

2.4 Użyteczności

Wiele badań klinicznych dotyczących profilaktyki HAE wykazała znaczną poprawę w jednej lub większej liczbie domen dotyczących jakości życia [Lumry 2014, Lumry 2018, Banerji 2018, Weller 2017]. W badaniu *HELP-03*, wykazano, że stosowanie lanadelumabu wiąże się z istotną statystycznie poprawą jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza AE-QoL (*Angioedema Quality of Life Questionnaire*). Wpływ na jakość życia wykazano także w badaniu CHOPIN.

W pracach zidentyfikowanych w trakcie wykonanego przeglądu [Fijen 2023, Lumry 2018, Nordenfelt 2017] wykazano, że pacjenci stosujący leczenie profilaktyczne, mają lepszą jakość życia (wyższe wartości użyteczności) względem pacjentów, u których nie stosowano

profilaktyki. W badaniu Anderson 2021, w którym oceniano profilaktyczne stosowanie inhibitora C1-esterazy, wykazano, że dzięki stosowanej profilaktyce, pacjenci mają większe poczucie wolności i normalności, zwiększoną produktywność i lepsze relacje międzyludzkie (w badaniu stosowano kwestionariusz AE-QoL) [Anderson 2021]. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w modelu zróżnicowano bazowe wartości użyteczności dla ramienia lanadelumabu (pacjenci stosujący profilaktykę) i ramienia placebo (pacjenci bez leczenia zapobiegawczego napadów). Podejście takie pozwala na uwzględnienie w modelu wpływu leczenia zapobiegawczego na jakość życia pacjenta w okresie między atakami choroby. Codzienne obciążenie chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy nie ogranicza się jedynie do okresu, w którym występują ataki choroby [Longhurst 2012]. Chorzy często cierpią również na depresję i stany lękowe. Odnalezione źródła podają, że około 40% pacjentów HAE może być dotkniętych depresją [Fouche 2014, Lumry 2010], a od 15% do nawet 38% pacjentów może doświadczać częstych stanów lękowych [Fouche 2014, Caballero 2014]. Wykazano również istnienie korelacji pomiędzy ilością ataków obrzęku naczynioruchowego u pacjentów, a nasileniem objawów depresyjnych i lękowych (Caballero 2014).

W ramach analizy podstawowej w modelu uwzględniono wartości użyteczności raportowane w badaniu Fijen 2023 – badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z Holandii z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L. W badaniu wykazano, że pacjenci z dobrze kontrolowaną chorobą, tj. pacjenci stosujący leczenie profilaktycznie, mają wyższą wartość użyteczności niż pacjenci ze źle kontrolowaną chorobą (pacjenci bez leczenia zapobiegawczego). W badaniu raportowano również wartość użyteczności dla pacjentów z atakiem choroby. W badaniu Fijen 2023 podano jedną wartość użyteczności dla pacjentów z atakiem choroby (brak wyszczególnienia ze względu na ciężkość ataku). W modelu były dostępne dwie opcje dotyczące użyteczności dla ataku choroby, tj. uwzględnienie średniej wartości użyteczności dla pacjentów z atakiem choroby oraz uwzględnienie poszczególnych wartości użyteczności raportowanych w zależności od ciężkości ataku. W przypadku uwzględnienia danych z badania Fijen 2023 możliwa jest jedynie opcja uwzględnienia średniej wartości użyteczności dla ataku choroby. Wartości użyteczności uwzględnione w modelu w ramach analizy podstawowej (dane z badania Fijen 2023) podsumowano w Tab. 10.

Model zawiera również opcję naliczania obniżenia użyteczności związanej z wiekiem kohorty pacjentów (dane opracowane na podstawie wyników badania Nordenfelt 2014, dekrement użyteczności uwzględniony w przypadku stanu bez ataku choroby). Opcję obniżenia użyteczności z wiekiem pacjentów uwzględniono w ramach analizy podstawowej. W ramach analizy wrażliwości testowano brak uwzględnienia tej opcji.

Tab. 10. Wartości użyteczności uwzględnione w ramach analizy podstawowej – dane z badania Fijen 2023.

Stan	Wartość użyteczności
Użyteczność bazowa w stanie „Okres bez ataków choroby” – ramię lanadelumabu	0,942
Użyteczność bazowa w stanie „Okres bez ataków choroby” – brak leczenia zapobiegawczego	0,752
Użyteczność w stanie „Podczas ataku choroby”	0,420

[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]			

W analizie podstawowej wykorzystano dwa schematy dawkowania lanadelumabu. W obu stosowano dawkę 300 mg, różniły się one częstotliwością: w pierwszym lanadelumab podaje się co dwa tygodnie, a w drugim co cztery – patrz Tab. 13. Udział poszczególnych schematów dawkowania lanadelumabu przedstawiono w rozdziale 2.3.4. Oba schematy są zgodne z zapisami charakterystyki produktu leczniczego [ChPL Takhzyro®], przy czym dawkowanie co dwa tygodnie jest zalecaną dawką początkową, a zmianę dawkowania na co cztery tygodnie można rozważyć u pacjentów, u których nastąpiło stabilne ustąpienie napadów w trakcie leczenia.

Tab. 13. Schematy dawkowania lanadelumabu wykorzystane w analizie.

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

Koszty w przeliczeniu na cykl modelu (28 dni) przedstawia Tab. 13.

Tab. 14. Koszty leczenia zapobiegawczego lanadelumabem w przeliczeniu na cykl modelu.

Wariant	Koszt za opakowanie [PLN]	Koszt za miligram [PLN]	Koszt na cykl (28 dni) [PLN]
Bez uwzględnienia RSS			
Podanie raz na 14 dni (Q2W)	60 391,44	201,30	120 782,88
Podanie raz na 28 dni (Q4W)	60 391,44	201,30	60 391,44
Z uwzględnieniem RSS			
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

2.5.2 Koszt podania lanadelumabu

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, lanadelumabu można podawać w warunkach domowych. Pacjent musi odbyć w ośrodku minimum cztery wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku, a następnie może już samodzielnie stosować lanadelumab w domu. W związku z powyższym koszty podania lanadelumabu naliczono jedynie w przypadku 4 pierwszych podań leku. Zgodnie z zapisami wnioskowanego PL założono, że kolejne podania lanadelumabu będą odbywać się w warunkach domowych.

Przyjęto, że 4 pierwsze podania lanadelumabu będą wiązać się z koniecznością wizyty ambulatoryjnej (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu). Koszty związane z podaniem lanadelumabu wyznaczono na podstawie zarządzenia nr 7/2024/DGL – patrz Tab. 15.

Tab. 15. Koszty podania lanadelumabu.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Ostateczny koszt świadczenia [PLN]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16	1,64	177,38

* Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2024 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw. Uwzględniono wycenę dla następującego świadczenia: "Program lekowy – leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu".

2.5.3 Koszt diagnostyki i monitorowania

Koszt monitorowania leczenia lanadelumabem przyjęto na poziomie rocznego ryczałtu oszacowanego dla aktualnego programu lekowego dotyczącego leczenia pacjentów z HAE – PL B.122. Zapisy wnioskowanego PL dla lanadelumabu w zakresie wykonywanych badań diagnostycznych są tożsame z zapisami aktualnie obowiązującego PL.

Dodatkowo w modelu uwzględniono również jednorazowy koszt związany z diagnostyką podczas kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, tj. koszt świadczenia „Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności”, który ponoszony jest również w ramach aktualnie obowiązującego PL B.122.

Powyżej wymienione kategorie kosztów oszacowano na podstawie zarządzenia nr 7/2024/DGL – patrz Tab. 16.

Tab. 16. Koszty diagnostyki i monitorowania lanadelumabem.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Ostateczny koszt świadczenia [PLN]
Diagnostyka w programie leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu	5.08.07.0000004	375	1,64	615,00
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	5.08.07.0000023	338	1,64	554,32

* Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2024 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw. Uwzględniono wycenę dla następującego świadczenia: "Program lekowy – leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu".

W ramieniu komparatora koszty monitorowania oszacowano w oparciu o założenie, że pacjent co pół roku odbywa jedną wizytę u lekarza specjalisty, rozliczaną w ramach świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2 go typu” – założenie tożsame z przyjętym we wcześniejszym wniosku dla lanadelumabu [AWA Takhzyro 2020]. Świadczenie to wybrano na podstawie informacji z publikacji Nowicka 2007, w której u pacjentów z HAE zaleca się wykonanie USG jamy brzusznej, badanie CPK (kinazy kreatynowej) oraz badania enzymów wątrobowych (zgodnie z informacjami przedstawionymi w zarządzeniu nr 2/2024/DSOZ, USG jamy brzusznej znajduje się na liście W2, natomiast badanie CPK i badanie enzymów

wątrobowych na liście W1, w związku z czym spełniają kryteria świadczenia W12, tj. konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2). Koszt świadczenia W12, przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w zarządzeniu 57/2023/DSOZ – patrz Tab. 17.

Tab. 17. Koszt monitorowania leczenia w przypadku braku leczenia zapobiegawczego.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Ostateczny koszt świadczenia [PLN]	Liczba wizyt/cykl
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	75,00	1,63	122,25	0,15

* Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2024 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw. Uwzględniono wycenę dla następującego świadczenia: " Świadczenia w zakresie alergologii".

2.5.4 Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby

W przypadku wystąpienia ostrego ataku choroby, który kwalifikuje się do leczenia jednym z refundowanych w Polsce leków naliczane są w modelu koszty leczenia ataku. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ (Obwieszczenie z dnia 18.03.2024), w Polsce, refundowane są następujące preparaty stosowane w przypadku leczenia ataku HAE:

- Konestat alfa: preparat Ruconest®;
- Ikatybant: preparaty: Firazyr®, Icatibant Accord®, Icatibant Fresenius®, Icatibant Medical Valley®, Icatibant Zentiva®, Ikatybant Ranbaxy®;
- Inhibitor C1-esterazy: preparat Berinert®.

Wszystkie powyżej wymienione preparaty dostępne są bezpłatnie dla dzieci (osoby w wieku <18 lat) oraz dla seniorów (osoby w wieku 65+). W związku z powyższym ich koszty oszacowano na podstawie danych przedstawionych w aktualnym dostępnym komunikacie DGL, tj. komunikat za grudzień 2023 roku. W Tab. 18 podsumowano koszty uwzględnionych substancji.

Tab. 18. Koszt preparatów stosowanych w przypadku farmakologicznego leczenia ostrych ataków HAE.

Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Koszt za opakowanie z perspektywy NFZ według Obwieszczenia [PLN]	Koszt za opakowanie z perspektywy NFZ według danych DGL [PLN]	Koszt za jednostkę substancji z perspektywy NFZ uwzględniony w modelu [PLN]
Firazyr [®] , Icatibant Accord [®] , Icatibant Fresenius [®] , Icatibant Medical Valley [®] , Icatibant Zentiva [®] , Ikatybant Ranbaxy ^{®*}	30 mg	2 419,42	2 419,85	80,66
Berinert [®]	1500 j.m.	6 918,28	6 918,70	4,61
Berinert [®]	500 j.m.	2 303,74	2 367,94	4,74
Ruconest [®]	2 100 j.m.	3 943,96	3 943,96	1,88

j.m. – jednostki międzynarodowe.

* W modelu w przypadku ikatybantu uwzględniono tylko jeden preparat, tj. Firazyr[®]. W Polsce refundowanych jest więcej preparatów zawierających ikatybant. W modelu uwzględniono uśredniony koszt dla wszystkich preparatów refundowanych w Polsce, tj. uwzględniono średni koszt ważony liczbą sprzedanych opakowań poszczególnych preparatów.

Schematy dawkowania poszczególnych substancji przyjęto zgodnie z ChPL poszczególnych preparatów – patrz Tab. 19

Tab. 19. Schematy dawkowania leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE.

Substancja	Dawkowanie	Dawka na podanie*	Liczba podań na atak	Całkowita dawka na atak
Ikatybant	30 mg	30 mg	1	30 mg
Inhibitor C1 esterazy	20 j.m./kg	1 604 j.m.	1	1 604 j.m.
Konestat alfa	50 j.m./kg	4 010 j.m.	1	4 010 j.m.

j.m. – jednostki międzynarodowe.

* W przypadku leków dawkowanych na kg masy ciała, dawka wyznaczona w oparciu o średnią masę ciała pacjentów z badania *HELP-03*, tj. 80,2 kg.

Udziały rynkowe powyższych substancji oszacowano na podstawie ilości zrefundowanych opakowań leków podawanych w komunikatach Departamentu Gospodarki Lekami z okresu ostatnich dostępnych dwunastu miesięcy, czyli za okres 01.2023 - 12.2023, przeliczonych na podstawie przeciętnego zużycia na liczbę zrefundowanych terapii ostrych ataków HAE (przy uwzględnieniu dawkowania z ChPL) – patrz Tab. 20.

Tab. 20. Udziały rynkowe leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE.

Substancja	Liczba zrefundowanych opakowań	Liczba zrefundowanych terapii	Udział w leczeniu ostrych ataków
Ikatybant	2 623	2 623	48,4%
Inhibitor C1 esterazy	3 299	2 752	50,8%
Konestat alfa	84	44	0,8%

Po przyjęciu powyższych założeń średni koszt leczenia farmakologicznego ostrego ataku HAE oszacowano na 5 601,93 zł z perspektywy płatnika publicznego, zgodnie z obliczeniami przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tab. 21. Koszt leczenia ostrego ataku HAE.

Substancja	Koszt leczenia na atak	Udział rynkowy	Koszt ważony [PLN]
Ikatybant	2 419,85	48,4%	1 171,22
Inhibitor C1 esterazy	8 597,90	50,8%	4 366,68
Konestat alfa	7 887,92	0,8%	64,03
Koszt leczenia jednego ataku [PLN]			5 601,93

Powyższe koszty naliczono dla 84% ataków w modelu, zgodnie z założeniami co do ilości ataków wymagających leczenia farmakologicznego, przedstawionymi w rozdziale 2.3.5.

W modelu nie uwzględniono dodatkowych kosztów podania leków stosowanych w leczeniu ataku HAE. Przyjęto, że ikatybant podawany jest samodzielnie przez pacjenta. Natomiast pozostałe substancje podawane są w ramach wizyty na SOR, wizyty u lekarza specjalisty (koszty wyżej wymienionych kategorii uwzględniono w ramach dodatkowych kosztów ponoszonych na leczenie ostrego ataku HAE – patrz rozdział 2.3.5) lub w ramach wizyty u lekarza POZ (koszty lekarza POZ rozliczane są w ramach określonego ryczałtu na pacjenta, w związku z czym nie zostały uwzględnione jako dodatkowe koszty ponoszone na leczenia ataku HAE).

2.5.5 Koszty świadczeń opieki zdrowotnej związane z wystąpieniem ataku choroby

W modelu oprócz kosztów ponoszonych na leki stosowane w leczeniu ostrych ataków HAE, leczenie części ataków wymagało dodatkowych świadczeń opieki zdrowotnej, tj. wizyty u lekarza specjalisty, hospitalizacji oraz wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.3.6, w Polsce, odsetek pacjentów z atakiem HAE, którzy są hospitalizowani wynosi 0%. W związku z powyższym w modelu uwzględniono jedynie koszt wizyty u specjalisty oraz koszt wizyty na SOR.

Założono, że wizyty u lekarza specjalisty, będą rozliczane w ramach świadczenia „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” – założenie tożsame z przyjętym we wcześniejszym wniosku dla lanadelumabu [AWA Takhzyro 2020]. Koszt świadczenia W11, przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w zarządzeniu 57/2023/DSOZ – patrz Tab. 22.

Tab. 22. Kosz wizyty u lekarza specjalisty ponoszony w przypadku leczenia ostrego ataku HAE.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Ostateczny koszt świadczenia [PLN]
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	44,00	1,63	71,72

* Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2024 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw. Uwzględniono wycenę dla następującego świadczenia: " Świadczenia w zakresie alergologii".

W przypadku wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym, przyjęto, że pacjenci z ostrym atakiem HAE, będą rozliczani w ramach III kategorii, w przypadku której uwzględnione jest m.in. podanie farmakoterapii dożylniej. Koszt wizyty na SOR przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w zarządzeniu 8/2024/DSM – patrz Tab. 23. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant z brakiem uwzględnienia kosztów szpitalnego oddziału ratunkowego.

Tab. 23. Kosz wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym ponoszony w przypadku leczenia ostrego ataku HAE.

Kategoria	Zakres świadczeń udzielnych pacjentom	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Ostateczny koszt świadczenia [PLN]
III	Rozszerzona diagnostyka obrazowa, monitorowanie podstawowych czynności życiowych, farmakoterapia (dożylna, doszpicikowa), mały zabieg operacyjny w trybie ambulatoryjnym, badania inwazyjne (naktucie lędźwiowe, naktucie jam ciała), inne badania dodatkowe	716,00	1,00	716,00

* Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Zarządzeniu 8/2024/DSM stawka za punkt w Izbie Przyjęć = wartość 1 zł.

Podsumowanie kosztów świadczeń opieki zdrowotnej związanych z wystąpieniem ostrego ataku HAE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 24. Kosz wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym ponoszony w przypadku leczenia ostrego ataku HAE.

Świadczenie	Koszt jednostkowy [PLN]	Zużycie na przeciętny atak*	Koszt ważony [PLN]
Wizyta lekarska	71,72	7,0%	5,00
Wizyta na SOR	716,00	15,7%	112,40
Hospitalizacja	-	0,0%	-

Świadczenie	Koszt jednostkowy [PLN]	Zużycie na przeciętny atak*	Koszt ważony [PLN]
Koszt leczenia jednego ataku [PLN]			117,40

* Wyznaczone w oparciu o dane z badania CHOPIN, dane dla pacjentów z Polski, patrz szczegółowy opis w rozdziale 2.3.6.

2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

2.7.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

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

Przedziały wartości testowanych w wariantach minimalnym i maksymalnym jednokierunkowej analizy wrażliwości wyznaczono na podstawie percentyli rozkładów prawdopodobieństwa przypisanych parametrom w probabilistycznej analizie wrażliwości. Wariant minimalny odpowiadał 0,025 percentylowi rozkładu z analizy probabilistycznej, zaś wariant maksymalny odpowiadał 0,975 percentylowi. Rozkłady przypisane parametrom przedstawiono w rozdziale 2.7.2.

Zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego PL (PL B.122) do leczenia lanadelumabem kwalifikowani są pacjenci, u których wystąpi minimum 12 ataków (brzuch, krtań, gardło) z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Scenariusz podstawowy został przygotowany zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, tj. dla populacji pacjentów z min. 2 ciężkimi atakami HAE wymagającymi użycia leku doraźnego w okresie pół roku. W ramach analizy wrażliwości sprawdzono jaki wpływ na efektywność kosztową miałyby zawężenie wnioskowanego wskazania poprzez zmianę częstości ciężkich ataków z 2 w przeciągu 6 miesięcy na 12 w przeciągu 6 miesięcy. Z uwagi na brak danych z badania HELP dla populacji z 4 atakami/pół roku oraz z 6 atakami/pół roku nie było możliwe określenie szczegółowej efektywności kosztowej dla tych scenariuszy, wartość efektywności kosztowej dla tych subpopulacji znajduje się w zakresie pomiędzy wartością dla populacji 2 ciężkie ataki/pół roku a wynikami dla populacji 12 ciężkich ataków/pół roku.

Tab. 25. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Identyfikator scenariusza	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariancie minimalnym	Wartość w wariancie maksymalnym	Źródło/komentarz
1	Wiek	41 lat	33 lat	49 lat	Percentyle rozkładu probabilistycznego
2	Stała regresji - Lanadelumab Q2W	-1,81	-2,41	-1,21	Na podstawie danych o dopasowaniu regresji Poissona do danych o częstotliwości ataków
3	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Lanadelumab Q2W	0,34	0,21	0,48	Na podstawie danych o dopasowaniu regresji Poissona do danych o częstotliwości ataków
4	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Lanadelumab Q2W	-0,01	-0,18	0,15	Na podstawie danych o dopasowaniu regresji Poissona do danych o częstotliwości ataków
5	Stała regresji - Lanadelumab Q4W	-1,67	-2,10	-1,24	Na podstawie danych o dopasowaniu regresji Poissona do danych o częstotliwości ataków
6	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Lanadelumab Q4W	0,19	0,12	0,27	Na podstawie danych o dopasowaniu regresji Poissona do danych o częstotliwości ataków
7	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Lanadelumab Q4W	0,16	0,07	0,24	Na podstawie danych o dopasowaniu regresji Poissona do danych o częstotliwości ataków

Identyfikator scenariusza	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariancie minimalnym	Wartość w wariancie maksymalnym	Źródło/komentarz
8	Stała regresji - Placebo	0,15	0,01	0,29	Na podstawie danych o dopasowaniu regresji Poissona do danych o częstotliwości ataków
9	Współczynnik regresji (ataki poprzedni cykl) - Placebo	0,10	0,06	0,15	Na podstawie danych o dopasowaniu regresji Poissona do danych o częstotliwości ataków
10	Współczynnik regresji (ataki bazowo) - Placebo	0,08	0,04	0,11	Na podstawie danych o dopasowaniu regresji Poissona do danych o częstotliwości ataków
11	Odsetek ataków leczonych - Lana Q4W	84,3%	64,6%	96,7%	Percentyle rozkładu probabilistycznego
12	Odsetek ataków leczonych - Lana Q2W	84,3%	64,6%	96,7%	Percentyle rozkładu probabilistycznego
13	Odsetek ataków leczonych - Placebo	84,3%	64,6%	96,7%	Percentyle rozkładu probabilistycznego
14	Koszt SOR	Uwzględnienie kosztu wizyty na SOR	Nieuwzględnienie kosztu wizyty na SOR	n.d.	Alternatywne założenie własne
15	Czas trwania ataku - lanadelumab	1,09	0,88	1,31	Percentyle rozkładu probabilistycznego
16	Czas trwania ataku - placebo	1,40	1,12	1,67	Percentyle rozkładu probabilistycznego
17	Użyteczność bazowa "Bez ataków choroby" dla ramienia lanadelumabu	0,94	0,92	0,96	Percentyle rozkładu probabilistycznego

Identyfikator scenariusza	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariancie minimalnym	Wartość w wariancie maksymalnym	Źródło/komentarz
18	Użyteczność "W trakcie ataku choroby"	0,42	0,33	0,51	Percentyle rozkładu probabilistycznego
19	Uwzględnienie obniżenia użyteczności z wiekiem	Uwzględnione	Nieuwzględnione	n.d.	Alternatywne założenie własne
20	Roczne stopy dyskontowe	Efekty zdrowotne: 3,5% Koszty: 5%	Efekty zdrowotne: 0% Koszty: 0%	n.d.	AOTMiT 2016
21	Źródło danych dotyczących użyteczności	Fijen 2023	Nordenfelt 2014/2017	n.d.	Alternatywne źródło danych
22	Uwzględnienie zmiany dawkowania	77% pacjentów przechodzi na dawkę Q4W po 6 miesiącach	Nie uwzględniono zmiany dawkowania (pacjenci pozostają na dawce Q2W)	n.d.	Alternatywne założenie własne
23	Rozkład dyskontynuacji leczenia	Krzywa parametryczna Weibulla	Krzywa parametryczna wykładnicza	Krzywa parametryczna log-normalna	Alternatywne założenie własne
24	Wykorzystanie prolongacji danych z poziomu pacjenta ¹⁾	Nie	Tak	Nie	Alternatywna metoda statystyczna
25	Źródło oszacowania bazowej ilości ataków	Dane z poziomu pacjenta dla całej populacji włączonej do badania <i>HELP-03</i>	Dane z poziomu pacjenta dla 42 pacjentów z najcięższym przebiegiem choroby w badaniu <i>HELP-03</i>	n.d.	Wyniki w populacji z cięższym przebiegiem, tj. z 12 ciężkimi atakami/6 miesięcy

HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (z ang. *Hereditary Angioedema*); PL – program lekowy; SOR – szpitalny oddział ratunkowy.

1) Opis metody statystycznej wykorzystanej w tym wariancie analizy wrażliwości znajduje się w aneksie 4.

2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo: wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe. W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR, obecnie 190 380 PLN/QALY).

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

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

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

W Tab. 26 zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. Dobór rozkładów do poszczególnych parametrów przyjęto za autorami modelu. Dobór parametrów jest zgodny informacjami przedstawionymi w publikacji Briggs 2006 [Briggs 2006].

Tab. 26. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.

Parametr	Rozkład	SE	Pierwszy parametr rozkładu	Drugi parametr rozkładu
Wiek	Normalny	4,10	E = 41,00	n.d.
Odsetek kobiet	Beta	0,07	$\alpha = 28,90$	$\beta = 12,15$
Stała regresji - Lana Q2W ¹⁾	Normalny wielowymiarowy ²⁾	0,31	E = -1,806	n.d.
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) - Lana Q2W ¹⁾	Normalny wielowymiarowy ²⁾	0,07	E = 0,344	n.d.
Wsp. regresji (ataki bazowo) - Lana Q2W ¹⁾	Normalny wielowymiarowy ²⁾	0,08	E = -0,014	n.d.
Stała regresji - Lana Q4W ¹⁾	Normalny wielowymiarowy ²⁾	0,22	E = -1,670	n.d.
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) - Lana Q4W ¹⁾	Normalny wielowymiarowy ²⁾	0,04	E = 0,194	n.d.
Wsp. regresji (ataki bazowo) - Lana Q4W ¹⁾	Normalny wielowymiarowy ²⁾	0,04	E = 0,159	n.d.
Stała regresji - Placebo ¹⁾	Normalny wielowymiarowy ²⁾	0,07	E = 0,150	n.d.
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) - Placebo ¹⁾	Normalny wielowymiarowy ²⁾	0,02	E = 0,103	n.d.
Wsp. regresji (ataki bazowo) - Placebo ¹⁾	Normalny wielowymiarowy ²⁾	0,02	E = 0,077	n.d.
Bazowa liczba ataków	Normalny	0,23	E = 3,66	n.d.
Odsetek ataków leczonych	Beta	0,08	$\alpha = 15$	3
Czas trwania ataku - lanadelumab	Normalny	0,11	E = 1,09	n.d.
Czas trwania ataku - placebo	Normalny	0,14	E = 1,40	n.d.
Użyteczność bazowa "Bez ataków choroby"	Beta	0,01	$\alpha = 447,39$	$\beta = 27,55$
Użyteczność "W trakcie ataku choroby"	Beta	0,05	$\alpha = 48,21$	$\beta = 66,58$

Parametr	Rozkład	SE	Pierwszy parametr rozkładu	Drugi parametr rozkładu
Udział preparatów zawierających ikatybant w leczeniu ataków HAE	Dirichleta	0,007	$\gamma = 2622,52$	n.d.
Udział leku Ruconest w leczeniu ataków HAE	Dirichleta	0,001	$\gamma = 43,99$	n.d.
Udział leku Berinert w leczeniu ataków HAE	Dirichleta	0,007	$\gamma = 2751,87$	n.d.
Odsetek pacjentów zmieniających dawkę lanadelumabu	Beta	0,08	$\alpha = 22,33$	$\beta = 6,71$
Parametr lambda rozkładu Weibulla (przerwania leczenia)	Normalny wielowymiarowy	0,0008	$E = 0,008$	n.d.
Parametr p rozkładu Weibulla (przerwania leczenia)	Normalny wielowymiarowy	0,090	$E = 0,900$	n.d.

HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (z ang. *Hereditary Angioedema*); n.d. – nie dotyczy.

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

2.8 Walidacja modelu

2.8.1 Walidacja wewnętrzna modelu

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

- Przeprowadzono weryfikację poprawności formuł obliczeniowych w modelu (skoroszyt kalkulacyjny Microsoft Excel);
- Przeprowadzono analizę kodu VBA (ang. *Visual Basic for Application*) użytego w modelu;
- Sprawdzone poprawność wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- Sprawdzone powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych.

Wyniki walidacji dla punktów dotyczących poprawności wyników przedstawia Tab. 27. Walidacja wskazała na potwierdzenie oczekiwanych wyników przy modyfikacji wartości parametrów wejściowych do modelu.

Tab. 27. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wpływ na wyniki	Potwierdzenie oczekiwanego wyniku
Parametry związane z kosztami			
Zmniejszenie ceny Takhzyro®	'Dane kosztowe Polska'!J6 = 0 'Dane kosztowe Polska'!I7 = 0	Całkowita kwota refundacji za Takhzyro® = 0.	✓
Brak kosztów leków stosowanych w przypadku ostrych ataków HAE	'Dane kosztowe Polska'!W55:W63 = 0	Całkowity koszt lekowy w przypadku ostrych ataków HAE = 0.	✓
Zerowe koszty administracji	'Dane kosztowe Polska'!D15 = 0	Całkowite koszty administracji lanadelumabu = 0.	✓
Zerowe koszty diagnostyki i monitorowania	'Dane kosztowe Polska'!E22 = 0 'Dane kosztowe Polska'!E30 = 0 'Dane kosztowe Polska'!E47 = 0	Całkowite koszty diagnostyki i monitorowania = 0	✓
Zerowe koszty świadczeń uwzględnionych w leczeniu ataku	'Dane kosztowe Polska'!E83 = 0 'Dane kosztowe Polska'!C112 = 0	Całkowite koszty świadczeń uwzględnionych w leczeniu ostrych ataków HAE = 0.	✓
Parametry związane z użytecznościami stanów zdrowia			
Użyteczności stanów zdrowia równe 1, brak uwzględnienia dekrementu użyteczności związanego z wiekiem	'Utilities'!D15 = 1 'Utilities'!D19 = 1 'Utilities'!F18 = 1 'Utilities'!E21 = 0	Wyniki w postaci QALY równe wynikom w postaci LYG.	✓
Parametry związane ze skutecznością kliniczną			
Przyjęcie równych współczynników regresji pomiędzy ocenianymi interwencjami ¹⁾	'Poisson'!D32:D34 = 'Poisson'!D44:D46 'Poisson'!D38:D40 = 'Poisson'!D44:D46 'Utilities'!D44 = 'Utilities'!D40	Równe wyniki w postaci QALY oraz LYG pomiędzy ocenianymi interwencjami.	✓

HAE – Dziedziczny obrzęk naczyń ruchomy (z ang. *Hereditary Angioedema*); LYG – uzyskane lata życia (z ang. *Life Years Gained*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (z ang. *Quality-Adjusted Life Years*).

2.8.3 Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych (patrz aneks 2). Na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia oraz wykluczenia odnaleziono jedną analizę – Agboola 2019, która dotyczyła porównania lanadelumabu z opcjami dostępnymi dla pacjentów w USA: produktami Cinryze® oraz Haegarda®, a także brakiem leczenia zapobiegawczego. Struktura modelu ekonomicznego, na podstawie którego generowano wyniki analizy, była zgodna z przedstawioną w niniejszej analizie. Autorzy analizy nie przeprowadzili porównania pośredniego, a jedynie oszacowali wyniki każdej interwencji w porównaniu z placebo (brakiem leczenia zapobiegawczego). Ze względu na specyficzną perspektywę analizy dostosowaną do warunków systemu opieki zdrowotnej w Stanach Zjednoczonych (najbliższym jej odpowiednikiem w warunkach polskich jest perspektywa społeczna), a także wysokie koszty świadczeń opieki zdrowotnej w USA nie można porównać wyników ekonomicznych analizy Agboola 2019 z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie. Jedynym możliwym porównaniem jest porównanie wyników w postaci QALY osiąganych w horyzoncie dożywotnim. W analizie Agboola 2019 wynosiły one 18,66 QALY dla lanadelumabu oraz 17,47 QALY dla braku leczenia zapobiegawczego (różnica 1,19 QALY), zaś w poniższej analizie wyniosły one 18,38 QALY dla lanadelumabu oraz 14,38 QALY dla braku leczenia zapobiegawczego (różnica 4,00 QALY). Różnica we względnych wartościach wynika z innego źródła wartości użyteczności. W niniejszej analizie wykorzystano dane z nowszego badania Fijen 2023, które pozwoliło uchwycić różnicę użyteczności stanu zdrowia pomiędzy chorymi korzystającymi z leczenia zapobiegawczego oraz nie korzystającymi z takiego leczenia w czasie, gdy pacjent nie doświadczał obrzęku naczynioruchowego. Dane z badania Fijen 2023 jednoznacznie wskazują na wpływ objęcia profilaktyką na użyteczność stanu zdrowia i potwierdzają widoczny w badaniu *HELP-03* wpływ leczenia zapobiegawczego na jakość życia pacjenta w kwestionariuszach specyficznych chorobowo.

Model wykorzystany w ramach niniejszej analizy był już uprzednio oceniany przez AOTMiT [AWA Takhzyro 2020]. Analitycy Agencji zwrócili uwagę na oddzielne modelowanie liczby ataków dla różnych schematów dawkowania Takhzyro® oraz placebo. Podejście to zostało uwzględnione przez autorów globalnego modelu. Autorzy modelu globalnego rozważali jakość dopasowania modeli zarówno dla modelu zagregowanego, w którym zebrano razem dane z trzech ramion badania *HELP-03* oraz dla modelu, w którym dane z każdego ramienia analizowano odrębnie. Ostatecznie autorzy modelu globalnego zdecydowali się przeprowadzić trzy osobne analizy regresji Poissona, kierując się niższymi wartościami kryterium informacyjnego Akaike (im niższa wartość AIC tym lepsze dopasowanie danych do modelu). W przypadku pozostałych założeń uwzględnionych w omawianym modelu, analitycy nie mieli żadnych zastrzeżeń.

3 Wyniki

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

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

3.1 Wyniki analizy podstawowej

W Tab. 29 przedstawiono wyniki uzyskane dla analizy podstawowej. Analiza wykazała, że zarówno w przypadku nieuwzględnienia jak i uwzględnienia RSS leczenie lanadelumabem jest droższe od braku leczenia zapobiegawczego o ██████████ w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS.

Efekty zdrowotne osiągnięte w modelu przez lanadelumab wskazują na znaczną redukcję obciążenia chorobą. Prognozuje się, że pacjenci stosujący leczenie zapobiegawcze lanadelumabem w horyzoncie dożywotnim doświadczają ponad 300 mniej ataków, co w przeliczeniu na lata oznacza, że spędzają oni aż 1,3 lat (około 15 miesięcy) mniej w stanie „W trakcie ataku choroby”. W przeliczeniu na efekty w postaci lat życia skorygowanych o jakość, leczenie zapobiegawcze ataków HAE z wykorzystaniem lanadelumabu wiąże się z 4,00 dodatkowymi QALY względem braku leczenia zapobiegawczego.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w dożywotnim horyzoncie oszacowano na poziomie 1 919 342 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. Zarówno ICUR uzyskany w przypadku nieuwzględnienia jak i uwzględnienia RSS znajduje się powyżej obowiązującego progu opłacalności (190 380 PLN/QALY).

Cena zbytu netto lanadelumabu, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu opłacalności wynosi 10 095 PLN w przypadku wariantu bez uwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku wariantu z uwzględnieniem RSS.

Tab. 29. Wyniki analizy podstawowej: lanadelumab vs brak leczenia zapobiegawczego.

Kategoria	Lanadelumab	Brak leczenia zapobiegawczego	Różnica
Liczba doświadczonych ataków choroby	633	940	307
Czas spędzony w stanie „W trakcie ataku choroby”* [lata]	2,27	3,59	1,32

Kategoria	Lanadelumab	Brak leczenia zapobiegawczego	Różnica
Efekt (QALY)	18,38	14,38	4,00
Bez RSS			
Koszty całkowite [PLN]	████████	████████	████████
Koszt lanadelumabu [PLN]	████████	█	████████
Koszt podania leczenia [PLN]	██	█	██
Koszt monitorowania i diagnostyki [PLN]	████	████	████
Koszt leczenia ataków HAE [PLN]	████████	████████	████████
Koszty świadczeń związanych z atakami HAE [PLN]	████████	████████	████████
ICUR [PLN/QALY]	██	██	1 919 342
Progowa CZN dla ICUR [PLN]	████████	██	████
Z RSS			
Koszty całkowite [PLN]	████████	████████	████████
Koszt lanadelumabu [PLN]	████████	█	████████
Koszt podania leczenia [PLN]	██	█	██
Koszt monitorowania i diagnostyki [PLN]	████	████	████
Koszt leczenia ataków HAE [PLN]	████████	████████	████████
Koszty świadczeń związanych z atakami HAE [PLN]	████████	████████	████████
ICUR [PLN/QALY]	██	██	████████
Progowa CZN dla ICUR [PLN]	████████	██	████

CZN – cena zbytu netto; HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (z ang. *Hereditary Angioedema*); ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); RSS – mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*).

* Bez uwzględnienia dyskontowania.

3.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki inkrementalne deterministycznej analizy wrażliwości (patrz Tab. 30, Tab. 31, Rys. 4 i Rys. 5). W aneksie 5 przedstawiono całkowite koszty oraz efekty zdrowotne osiągnięte w analizie wrażliwości przez porównywane interwencje w poszczególnych analizowanych scenariuszach.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na stabilność wyników otrzymanych w wariancie podstawowym analizy, żaden z testowanych scenariuszy nie zmienił wniosku analizy. Największy wpływ na wartości wskaźnika ICUR miał scenariusz związany z alternatywnym źródłem wartości użyteczności. W przypadku powyżej wymienionego scenariusza uzyskano największą wartość współczynnika ICUR, tj. 3,5 mln zł/QALY w przypadku analizy bez uwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. W przypadku wariantu bez uwzględnienia RSS, dużą wartość współczynnika ICUR zaobserwowano również w scenariuszu z brakiem uwzględnienia zmian w dawkowaniu lanadelumabu (tj. scenariusz, w którym założono, że w całym horyzoncie analizy stosowana jest dawka 300 mg co 2 tygodnie). Powyższy scenariusz przyczynił się do wzrostu wartości współczynnika ICUR do

3,1 mln zł/QALY. [REDACTED]

[REDACTED] najniższą wartość współczynnika ICUR odnotowano w przypadku scenariusza, w którym testowano model wykładniczy dopasowany do danych dotyczących dyskontynuacji leczenia, tj. w przypadku nieuwzględnienia RSS ICUR w tym scenariuszy wyniósł 1,1 mln zł/QALY, natomiast w przypadku uwzględnienia [REDACTED]. Pozostałe scenariusze uwzględnione w ramach analizy deterministycznej miały niewielki wpływ na wartość współczynnika ICUR, tj. w większości przypadków wartość współczynnika ICUR zmieniła się względem analizy podstawowej o mniej niż 25%.

Zawężenie populacji będzie prowadziło do wzrostu efektywności kosztowej z uwagi na zwiększenie obciążenia chorobą populacji. Wartość ICUR spadła [REDACTED] w populacji z 12 ciężkimi atakami/6 miesięcy. Z uwagi na brak danych z badania HELP dla populacji z 4 atakami/pół roku oraz z 6 atakami/pół roku nie było możliwe określenie szczegółowej efektywności kosztowej dla tych scenariuszy, wartość efektywności kosztowej dla tych subpopulacji znajduje się w zakresie pomiędzy wartością dla populacji 2 ciężkie ataki/pół roku (scenariusz podstawowy) a wynikami dla populacji 12 ciężkich ataków/pół roku.

Tab. 30. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, cena bez RSS.

Scenariusz	Wariant minimalny					Wariant maksymalny				
	Inkrementalne Koszty [PLN]	Inkrementalne QALY	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs analiza podstawowa	Progowa CZN [PLN]	Inkrementalne Koszty [PLN]	Inkrementalne QALY	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs analiza podstawowa	Progowa CZN [PLN]
Wiek	■	■	1 808 022	-5,80%	■	■	■	2 072 178	7,96%	■
Stała regresji – Lana Q2W	■	■	1 912 393	-0,36%	■	■	■	1 932 406	0,68%	■
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) – Lana Q2W	■	■	1 917 335	-0,10%	■	■	■	1 921 949	0,14%	■
Wsp. regresji (ataki bazowo) – Lana Q2W	■	■	1 912 335	-0,37%	■	■	■	1 932 613	0,69%	■
Stała regresji – Lana Q4W	■	■	1 892 405	-1,40%	■	■	■	1 962 778	2,26%	■
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) – Lana Q4W	■	■	1 913 903	-0,28%	■	■	■	1 925 466	0,32%	■
Wsp. regresji (ataki bazowo) - Lana Q4W	■	■	1 898 648	-1,08%	■	■	■	1 948 561	1,52%	■
Stała regresji – Placebo	■	■	1 977 205	3,01%	■	■	■	1 845 931	-3,82%	■
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) – Placebo	■	■	1 962 195	2,23%	■	■	■	1 856 259	-3,29%	■
Wsp. regresji (ataki bazowo) –	■	■	1 975 928	2,95%	■	■	■	1 847 975	-3,72%	■
Odsetek ataków leczonych – Lana Q4W	■	■	1 969 431	2,61%	■	■	■	1 887 683	-1,65%	■
Odsetek ataków leczonych – Lana Q2W	■	■	1 904 639	-0,77%	■	■	■	1 928 636	0,48%	■
Odsetek ataków leczonych – Placebo	■	■	2 031 427	5,84%	■	■	■	1 848 497	-3,69%	■
Brak uwzględnienia kosztu SOR	■	■	1 924 448	0,27%	■	■	■	n.d.	n.d.	■
Czas trwania ataku – lanadelumab	■	■	1 903 614	-0,82%	■	■	■	1 935 333	0,83%	■
Czas trwania ataku – placebo	■	■	1 943 536	1,26%	■	■	■	1 895 744	-1,23%	■
Użyteczność bazowa "Bez ataków choroby"	■	■	2 159 105	12,49%	■	■	■	1 754 698	-8,58%	■
Użyteczność "W trakcie ataku choroby"	■	■	1 882 496	-1,92%	■	■	■	1 958 828	2,06%	■

Scenariusz	Wariant minimalny					Wariant maksymalny				
	Inkrementalne Koszty [PLN]	Inkrementalne QALY	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs analiza podstawowa	Progowa CZN [PLN]	Inkrementalne Koszty [PLN]	Inkrementalne QALY	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs analiza podstawowa	Progowa CZN [PLN]
Brak uwzględnienia obniżenia użyteczności z wiekiem	■	■	1 913 234	-0,32%	■	■	■	n.d.	■	■
Stopy dyskontowe na poziomie 0%	■	■	1 723 752	-10,19%	■	■	■	n.d.	■	■
Źródło użyteczności (Nordenfelt 2014/2017)	■	■	3 518 805	83,33%	■	■	■	n.d.	■	■
Brak uwzględnienia zmiany dawkowania lanadelumabu	■	■	3 100 323	61,53%	■	■	■	n.d.	■	■
Rozkład dyskontynuacji leczenia	■	■	1 126 324	-41,32%	■	■	2 254 667	■	■	■
Wykorzystanie prolongacji danych z poziomu pacjenta	■	■	1 848 423	-3,69%	■	■	n.d.	■	■	■
Bazowa liczba ataków wyznaczona dla cięższej populacji, tj. populacji pacjentów z minimum 24 atakami w ciągu roku	■	■	1 843 314	-3,96%	■	■	n.d.	■	■	■

CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); SOR – szpitalny oddział ratunkowy.

Tab. 31. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, cena z RSS.

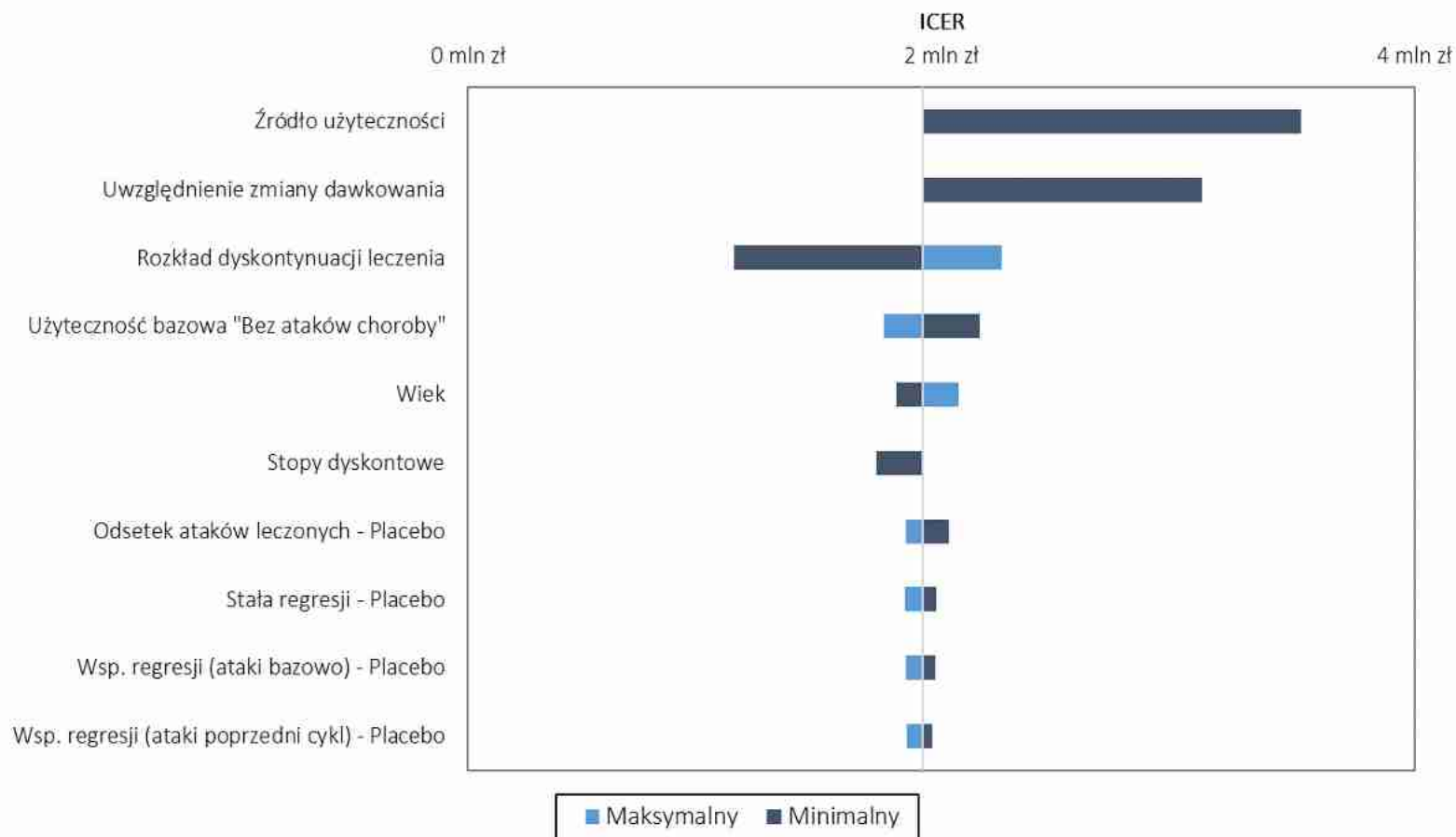
Scenariusz	Wariant minimalny					Wariant maksymalny				
	Inkrementalne Koszty [PLN]	Inkrementalne QALY	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs analiza podstawowa	Progowa CZN [PLN]	Inkrementalne Koszty [PLN]	Inkrementalne QALY	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs analiza podstawowa	Progowa CZN [PLN]
Wiek	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stała regresji – Lana Q2W	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) – Lana Q2W	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki bazowo) – Lana Q2W	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stała regresji – Lana Q4W	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Wariant minimalny					Wariant maksymalny				
	Inkrementalne Koszty [PLN]	Inkrementalne QALY	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs analiza podstawowa	Progowa CZN [PLN]	Inkrementalne Koszty [PLN]	Inkrementalne QALY	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs analiza podstawowa	Progowa CZN [PLN]
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) – Lana Q4W	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki bazowo) - Lana Q4W	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stała regresji – Placebo	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) – Placebo	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki bazowo) –	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek ataków leczonych – Lana Q4W	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek ataków leczonych – Lana Q2W	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek ataków leczonych – Placebo	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak uwzględnienia kosztu SOR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas trwania ataku – lanadelumab	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas trwania ataku – placebo	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność bazowa "Bez ataków choroby"	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność "W trakcie ataku choroby"	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak uwzględnienia obniżenia użyteczności z wiekiem	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Stopy dyskontowe na poziomie 0%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Źródło użyteczności (Nordenfelt 2014/2017)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak uwzględnienia zmiany dawkowania lanadelumabu	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład dyskontynuacji leczenia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

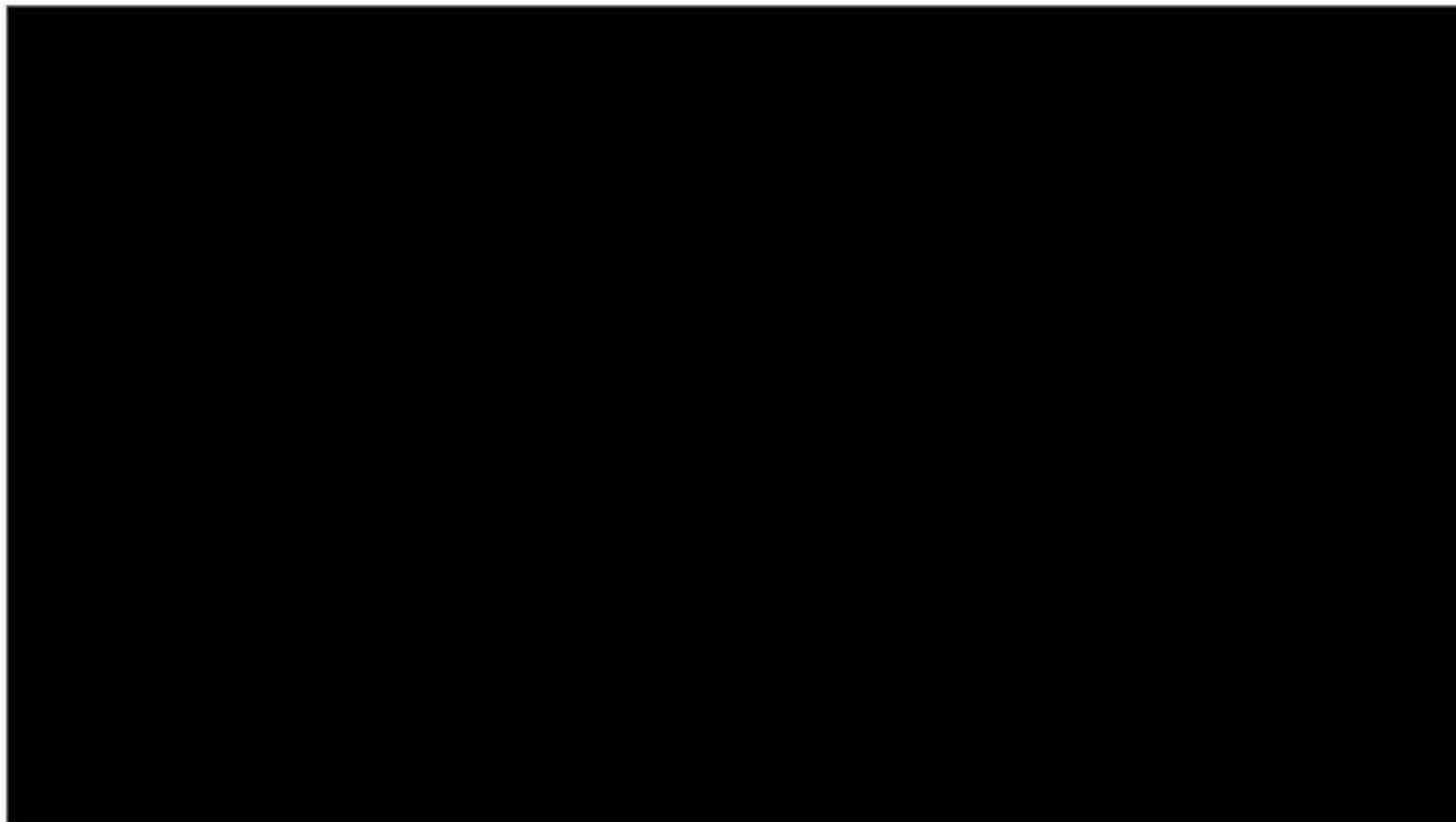
Scenariusz	Wariant minimalny					Wariant maksymalny				
	Inkrementalne Koszty [PLN]	Inkrementalne QALY	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs analiza podstawowa	Progowa CZN [PLN]	Inkrementalne Koszty [PLN]	Inkrementalne QALY	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs analiza podstawowa	Progowa CZN [PLN]
Wykorzystanie prolongacji danych z poziomu pacjenta	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Bazowa liczba ataków wyznaczona dla cięższej populacji, tj. populacji pacjentów z minimum 24 atakami w ciągu roku	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); SOR – szpitalny oddział ratunkowy.

Rys. 4. Wpływ testowanych scenariuszy na wyniki analizy (wykres tornado dziesięciu scenariuszy) – analiza bez uwzględnienia RSS.



Rys. 5. Wpływ testowanych scenariuszy na wyniki analizy (wykres tornado dziesięciu scenariuszy) – analiza z uwzględnieniem RSS.



3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

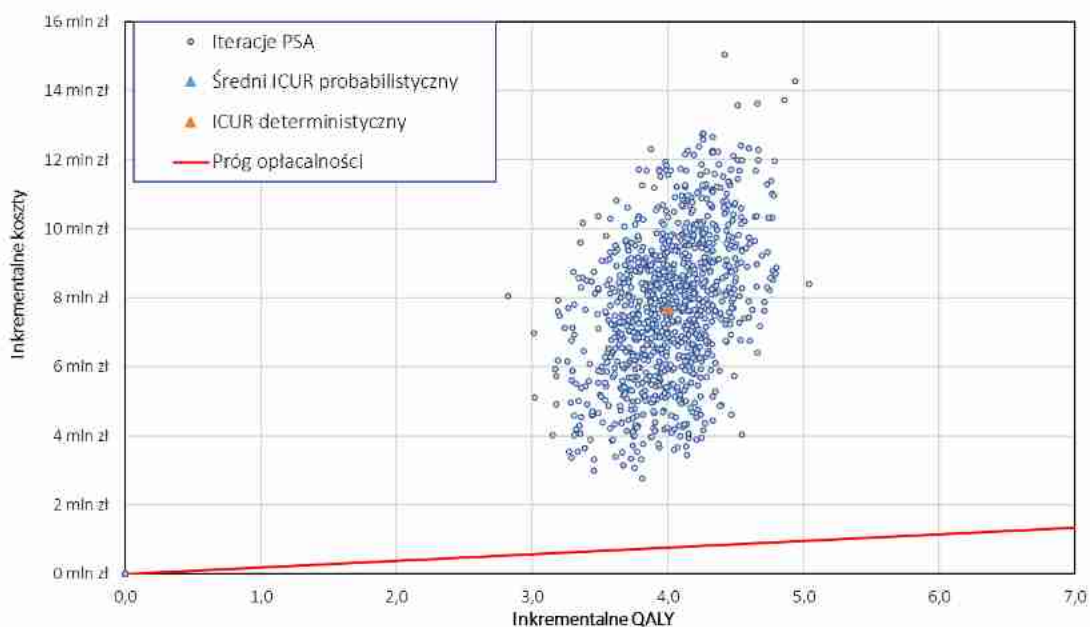
Podsumowanie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 32. Przedstawione wartości są wynikiem uśrednienia rezultatów otrzymanych podczas 1 000 iteracji. Otrzymany w analizie wrażliwości probabilistyczny wskaźnik ICUR wyniósł 1,9 mln zł/QALY w przypadku wariantu bez RSS i [REDACTED] w przypadku wariantu z uwzględnieniem RSS i był bardzo bliski wartości z analizy podstawowej.

Tab. 32. Podsumowanie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości

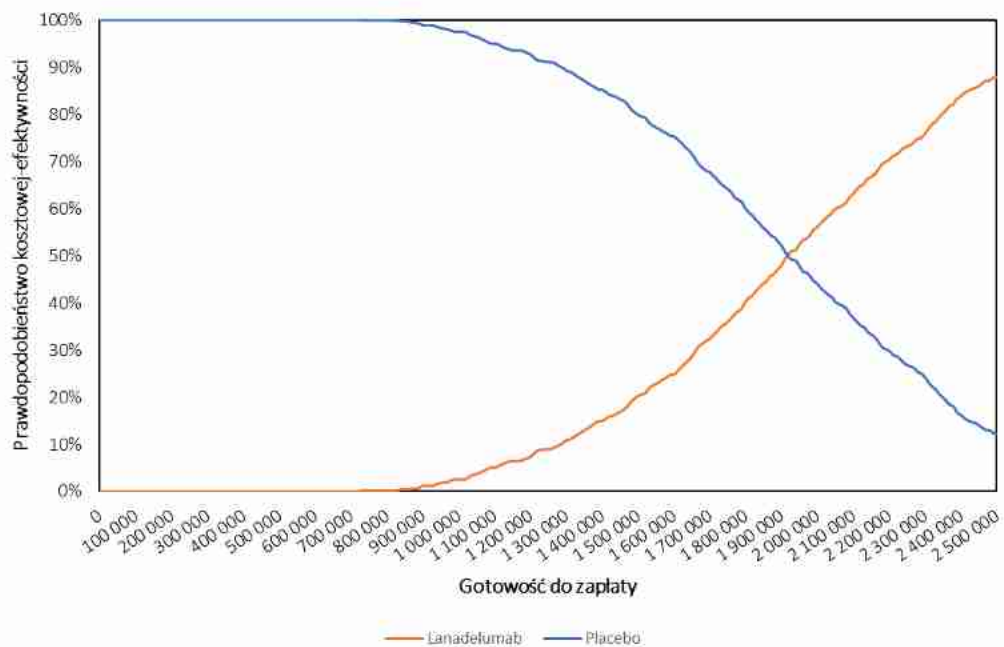
Kategoria	Lanadelumab	Brak leczenia zapobiegawczego	Inkrementalne
Wariant bez RSS			
Całkowite koszty [PLN]	9 724 732	1 985 909	7 738 823
Całkowite QALY	18,36	14,35	4,01
ICUR probabilistyczny [PLN/QALY]			1 931 447
Wariant z RSS			
Całkowite koszty [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR probabilistyczny [PLN/QALY]			[REDACTED]

Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 6 i Rys. 7 w przypadku nieuwzględnienia RSS oraz na Rys. 8 i Rys. 9 w przypadku uwzględnienia RSS. Analiza wykazała, że leczenie lanadelumabem jest zawsze droższe od braku leczenia zapobiegawczego, przy czym w przypadku wszystkich symulacji wiąże się również z wyraźnym przyrostem QALY. Prawdopodobieństwo, że leczenie lanadelumabem w porównaniu z brakiem leczenia zapobiegawczego jest kosztowo efektywne (dla progu 190 380 PLN/QALY) wynosi [REDACTED]

Rys. 6. Wykres rozrzutu dla porównania lanadelumabu vs brak leczenia zapobiegawczego, cena bez RSS.



Rys. 7. Krzywa akceptowalności dla porównania lanadelumabu vs brak leczenia zapobiegawczego, cena bez RSS.



Rys. 8. Wykres rozrzutu dla porównania lanadelumabu vs brak leczenia zapobiegawczego, cena z RSS.



Rys. 9. Krzywa akceptowalności dla porównania lanadelumabu vs brak leczenia zapobiegawczego, cena z RSS.



4 Ograniczenia

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

Długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność terapii lanadelumabem

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

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

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

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

Spadek użyteczności dla opiekunów nie został uwzględniony w niniejszej analizie, co jest założeniem konserwatywnym. Jakość życia rodziny jest zmniejszona z uwagi na świadomość zagrożenia obrzękiem w tym możliwości obrzękiem zagrażającym życiu.

Koszty społeczne

W modelu nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności. Obciążenie chorobą wpływa na decyzje o wyborze pracy a występowanie ataków prowadzi do częstych nieobecności w pracy lub szkole. Jak wskazuje badanie CHOPIN, przeprowadzone w polskiej populacji pacjentów z HAE, zastosowanie lanadelumabu doprowadziło do poprawy w tym zakresie, co niewątpliwie generuje oszczędności dla budżetu. Uwzględnienie tych oszczędności zmniejszyłoby inkrementalne koszty związane z leczeniem w modelu oraz poprawiłoby efektywność kosztową profilaktyki.

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Takhzyro® (lanadelumab) o stosowanie w populacji pacjentów zgodnej z zapisami wnioskowanego programu lekowego, tj. populacji w wieku od 12. roku życia z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II, w przypadku której w okresie ostatnich sześciu miesięcy wystąpiły co najmniej 2 ciężkie ataki choroby z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje 1 prezentację preparatu Takhzyro®:

- roztwór do wstrzykiwań, 300 mg x 1 ampułko-strzykawka.

Głównym źródłem danych dla modelu farmakoekonomicznego było badanie III fazy *HELP-03*, porównujące leczenie zapobiegawcze z wykorzystaniem lanadelumabu z brakiem leczenia zapobiegawczego (placebo). Ze względu na brak aktualnie refundowanych opcjonalnych technologii medycznych leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego analizę przeprowadzono porównując lanadelumab z brakiem leczenia zapobiegawczego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego dla wariantu z nieuwzględnieniem oraz z uwzględnieniem RSS. Wyniki analizy podstawowej w wariantcie z uwzględnieniem zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka wskazują na wartość wskaźnika ICUR na poziomie ██████████, co równoznaczne jest z przekroczeniem progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce wynoszącym 190 380 PLN/QALY. W wariantcie bez uwzględnienia RSS wartość ICUR wzrasta do 1,9 mln zł/QALY.

Lanadelumab jest interwencją przynoszącą znaczne korzyści w postaci efektów zdrowotnych przeliczonych na QALY – wynik inkrementalny względem braku leczenia zapobiegawczego wyniósł 4,00 QALY, na co składa się mniejsza liczba ataków choroby, a także lepsza jakość życia pacjentów pomiędzy nimi.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych. Na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia oraz wykluczenia odnaleziono jedną analizę – Agboola 2019, która dotyczyła porównania lanadelumabu z opcjami dostępnymi dla pacjentów w USA: produktami Cinryze® oraz Haegarda®, a także brakiem leczenia zapobiegawczego. Struktura modelu ekonomicznego, na podstawie którego generowano wyniki analizy, była zgodna z przedstawioną w niniejszej analizie. Autorzy analizy nie przeprowadzili porównania pośredniego, a jedynie oszacowali wyniki każdej interwencji w porównaniu z placebo (brakiem leczenia zapobiegawczego). Ze względu na specyficzną perspektywę analizy dostosowaną do warunków systemu opieki zdrowotnej w Stanach Zjednoczonych (najbliższym jej odpowiednikiem w warunkach polskich jest perspektywa społeczna), a także wysokie koszty świadczeń opieki zdrowotnej w USA nie można porównać wyników ekonomicznych analizy Agboola 2019 z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie. Jedynym możliwym porównaniem jest porównanie wyników w postaci QALY osiąganych w horyzoncie dożywoć. W analizie Agboola 2019 wynosiły one 18,66 QALY dla lanadelumabu oraz 17,47 QALY dla braku leczenia

zapobiegawczego (różnica 1,19 QALY), zaś w poniższej analizie wyniosły one 18,38 QALY dla lanadelumabu oraz 14,38 QALY dla braku leczenia zapobiegawczego (różnica 4,00 QALY). Różnica we względnych wartościach wynika z innego źródła wartości użyteczności. W niniejszej analizie wykorzystano dane z nowszego badania Fijen 2023, które pozwoliło uchwycić różnicę użyteczności stanu zdrowia pomiędzy chorymi korzystającymi z leczenia zapobiegawczego oraz nie korzystającymi z takiego leczenia w czasie, gdy pacjent nie doświadczał obrzęku naczynioruchowego. Dane z badania Fijen 2023 jednoznacznie wskazują na wpływ objęcia profilaktyką na użyteczność stanu zdrowia i potwierdzają widoczny w badaniu *HELP-03* wpływ leczenia zapobiegawczego na jakość życia pacjenta w kwestionariuszach specyficznych chorobowo.

Na stronach zagranicznych agencji HTA odnaleziono sześć analiz ekonomicznych oceniających opłacalność refundacji produktu leczniczego Takhzyro®. W przypadku większości zidentyfikowanych analiz, leczenie zapobiegawcze wykorzystujące lanadelumab porównano z inhibitorami estrazy C1, które w polskich warunkach nie stanowią technologii opcjonalnej dla lanadelumabu (w Polsce lek Berinert® dostępny jest pacjentom jedynie w sytuacji wystąpienia ataku choroby zagrażającego życiu). Wyjątek stanowią analizy HAS 2019 i PBS 2021, w ramach których uwzględniono porównanie z brakiem leczenia zapobiegawczego. Przedstawione w publikacjach wyniki kosztowe są trudne do porównania z wynikami przeprowadzonej analizy ze względu na odmienne warunki finansowania świadczeń. W przypadku wyników zdrowotnych, różnica QALY dla porównania lanadelumabu vs brak leczenia zapobiegawczego wyniosła od 0,29 QALY (analiza PBS 2021) do 4,74 QALY (analiza HAS 2019), podczas gdy w niniejszej analizie różnica QALY wyniosła 4,00. Jak wspomniano powyżej, różnica w wynikach QALY związana jest m.in. z uwzględnieniem różnych źródeł wartości użyteczności.

Wyniki analizy wrażliwości – zarówno deterministycznej, jak i probabilistycznej – wskazały na stabilność wniosków z analizy ekonomicznej. Największy wpływ na wartości wskaźnika ICUR miał scenariusz związany z alternatywnym źródłem wartości użyteczności (w przypadku tego scenariusza odnotowano 83% wzrost wartości ICUR). Najniższą wartość współczynnika ICUR odnotowano w przypadku scenariusza, w którym testowano model wykładniczy dopasowany do danych dotyczących dyskontynuacji leczenia, tj. w przypadku tego scenariusza wartość ICUR spadła o około 42%. Pozostałe scenariusze uwzględnione w ramach analizy deterministycznej miały niewielki wpływ na wartość współczynnika ICUR, tj. w większości przypadków wartość współczynnika ICUR zmieniła się względem analizy podstawowej o mniej niż 25%

W probabilistycznej analizie wrażliwości, prawdopodobieństwo kosztowej efektywności lanadelumabu względem braku leczenia zapobiegawczego, przy gotowości do zapłaty za 1 QALY na poziomie obowiązującego progu opłacalności (190 tys. zł/QALY), wyniosło 0% w przypadku braku uwzględnienia RSS i [REDACTED]. Probabilistyczny ICUR był bardzo zbliżony do swojego deterministycznego odpowiednika z analizy podstawowej.

Wysoki wynik inkrementalny w postaci QALY, uzyskany w ramach niniejszej analizy, jest następstwem wysokiej skuteczności leczenia zapobiegawczego lanadelumabem. W badaniu *HELP-03* lanadelumab podawany w dawce 300 mg co dwa tygodnie przyczynił się do uniknięcia aż 86,8% ataków choroby, oraz znacznego odciążenia pacjentów spowodowanego

dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym [Banerji 2018]. Wyniki te zostały potwierdzone w badaniu obejmującym pacjentów włączonych do programu lekowego B.122 [Kucharczyk 2024]. Całkowita częstość ataków HAE/4 tyg. wśród populacji włączonej do badania uległa redukcji o 98% z częstości 2,63 przed rozpoczęciem leczenia w porównaniu do 0,05 w 6 mies. od rozpoczęcia leczenia. Liczba ataków wymagających wizyty medycznej lub wizyty w oddziale ratunkowym spadła odpowiednio z 12 do 0 i z 27 do 0. Jak wskazują dane z badania CHOPIN znaczącej poprawie uległa jakość życia pacjentów. Na podstawie wyników jakości życia w badaniu CHOPIN dopasowano wartości użyteczności dla pacjentów o podobnym średnim wyniku tego scenariusza w publikacji Nordenfelt 2017. Wyniki oszacowano w perspektywie rocznej z uwagi na przewlekły charakter choroby. Oszacowana w ten sposób efektywność kosztowa dla populacji z 12 ciężkimi atakami jest większa niż wyniki analizy ekonomicznej uzyskane w ramach niniejszego modelu dla tej populacji (patrz tabela poniżej).

Tab. 33. Wyniki uproszczonej analizy ekonomicznej biorąc pod uwagę wyniki badania CHOPIN oraz dane o użyteczności z badania Nordenfelt 2017 w rocznym horyzoncie czasowym.

Parametr	Użyteczność/ QALY	Komentarz	Koszt roczny [PLN]	Komentarz
Bez profilaktyki	0,64	Wartość użyteczności dopasowana na podstawie wyniku jakości życia AE-QoL: AE-QoL 7,9	██████████	██████████
Z profilaktyką	0,88	Wartość użyteczności dopasowana na podstawie wyniku jakości życia AE-QoL: AE-QoL 59,9	██████████	Koszt leczenia profilaktycznego, ██████████ (98% redukcja częstości ataków w badaniu CHOPIN)
Różnica	0,24	-	██████████	-
ICUR [PLN/QALY]			██████████	-

AE-QoL – *Angioedema Quality of Life Questionnaire*; ICUR – Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*); ██████████

Tab. 34. Oszacowanie kosztu leczenia doraźnego bez profilaktyki.

Substancja	Liczba zrefundowanych terapii	Udział w leczeniu ostrych ataków	Koszt opakowania
Ikatybant	2 623	48,40%	2 420
Inhibitor C1 esterazy	2 752	50,80%	6 919
Konestat alfa	44	0,80%	3 944
Średnia ważona			4 717

Wartość ICUR w niniejszej analizie ekonomicznej zmienia się w zależności od obciążenia chorobą, jednakże jak wskazuje badanie użyteczności Fijen 2023 sam brak profilaktyki a tym samym zagrożenie wystąpieniem obrzęku znacząco obniża jakość życia. Konsekwencją takiej sytuacji było zróżnicowanie użyteczności w zależności od stosowania leczenia profilaktycznego w niniejszej analizie. W analizie ekonomicznej z 2021 roku spadek użyteczności oszacowano tylko na podstawie częstości wystąpienia obrzęku pomijając ważny aspekt jakim jest wpływ na jakość życia niepokoju i lęku związanego z możliwością wystąpienia ataku i braku wdrożonej profilaktyki. Brak profilaktyki ogranicza znacząco funkcjonowanie społeczne, możliwości spędzania czasu i decyzje dotyczące pracy, co negatywnie wpływa na jakość życia chorego.

Wyniki badania CHOPIN w zestawieniu z informacjami z publikacji Nordenfelt 2017 wskazują na występowanie zależności użyteczności stanu zdrowia od obciążenia chorobą. Ponadto HAE wpływa na jakość życia rodziny/opiekuna pacjenta, która musi się liczyć z możliwością wystąpienia ataku zagrażającego życiu. Spadek użyteczności dla opiekunów nie został uwzględniony w niniejszej analizie.

6 Wnioski końcowe

Leczenie zapobiegawcze z udziałem lanadelumabu (produkt leczniczy Takhzyro®) przy założeniu wnioskowanych warunków finansowania terapii ze środków publicznych wiąże się z przekroczeniem progu opłacalności kosztowej dla technologii medycznych w Polsce (190 380 zł/QALY). Koszt uzyskania dodatkowego QALY dla lanadelumabu wynosi bowiem [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS. Jednakże należy mieć na uwadze, że znaczące przekroczenie progu jest często obserwowane w przypadku leków stosowanych w leczeniu chorób rzadkich jaką jest HAE z uwagi na wysokie koszty technologii zarejestrowanych do stosowania w chorobach rzadkich [MZ 2024].

Ponadto lek Takhzyro® wykazał wysoką skuteczność w badaniu klinicznym, którą potwierdziły dane zebrane w trakcie trwania programu lekowego. Zgodnie z danymi w populacji polskich pacjentów włączonych do programu lekowego częstość napadów zmniejszyła się o 98% a znaczącej poprawie uległa jakość życia oraz funkcjonowanie społeczne i produktywność.

Obecnie brak jest refundowanych opcji leczenia zapobiegawczego leczenia dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego we wnioskowanej populacji pacjentów.

Lanadelumab jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.122, w populacji pacjentów z ciężkim przebiegiem HAE, tj. pacjenci z częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego – minimum 12 ataków (brzuch, krtań, gardło) z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Wyniki uzyskane w populacji pacjentów włączonych do programu lekowego potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo terapii a wyniki w tym zakresie są nawet lepsze niż wynikłoby to z badania rejestracyjnego. Zgodnie z wynikami badania CHOPIN uzyskano ponad 98% redukcję częstości ataków z 2,63 do 0,05 ataku/4 tygodnie. Ponadto znaczącej poprawie uległa jakość życia pacjentów, kontrola objawów choroby oraz ich funkcjonowanie.

Zarówno wytyczne polskie jak i wytyczne międzynarodowe wskazują, że lanadelumab powinien być stosowany jako długoterminowa profilaktyka napadów HAE, bez sprecyzowania lokalizacji miejsca obrzęku jak i minimalnej liczby ataków HAE, przy których powinno się wdrożyć leczenie zapobiegawcze. Zgodnie z wytycznymi celem leczenia profilaktycznego jest całkowita kontrola choroby a tym samym normalizacja życia chorego.

Rozszerzenie kryteriów włączenia do PL B.122., umożliwi dostęp do skutecznej profilaktyki szerszej grupie chorych, tj., grupie pacjentów, których potrzeby są aktualnie niezaspokojone, a którzy w wyniku braku stosowanej profilaktyki są narażeni na występowanie napadów zagrażających ich życiu, jak również doświadczają znaczącego pogorszenia jakości życia.

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed] oraz baza EMBASE) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym;
- wartość użyteczności dla przynajmniej jednego z następujących stanów zdrowotnych: HAE bez leczenia profilaktycznego i HAE z leczeniem profilaktycznym, łagodny napad, umiarkowany napad, ciężki napad, uśredniony napad, ubytek użyteczności związany z napadem;
- pierwotne badania użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje), metoda TTO, SG, lub przeglądy systematyczne;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełnotekstowych;
- nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 35 i Tab. 36.

Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 13.03.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	(Angioedema OR Angioedemas) AND Hereditary	3 498
#2	"health preference" OR "preference based measure" OR "preference based measures" OR "EQ5D" OR "EQ 5D" OR "euroqol" OR "euro qol" OR "health related quality of life" OR "utility" OR "eu-ropean quality of life 5 dimensions questionnaire"	341 991
#3	#1 AND #2	62

Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie EMBASE, 13.03.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	(Angioedema OR Angioedemas) AND Hereditary	5 394
#2	'health preference' OR 'preference based measure' OR 'preference based measures' OR 'eq5d' OR 'eq 5d' OR 'european quality of life 5 dimensions questionnaire' OR euroqol OR 'euro qol' OR 'health related quality of life' OR 'utility'	488 486
#3	#1 AND #2	157

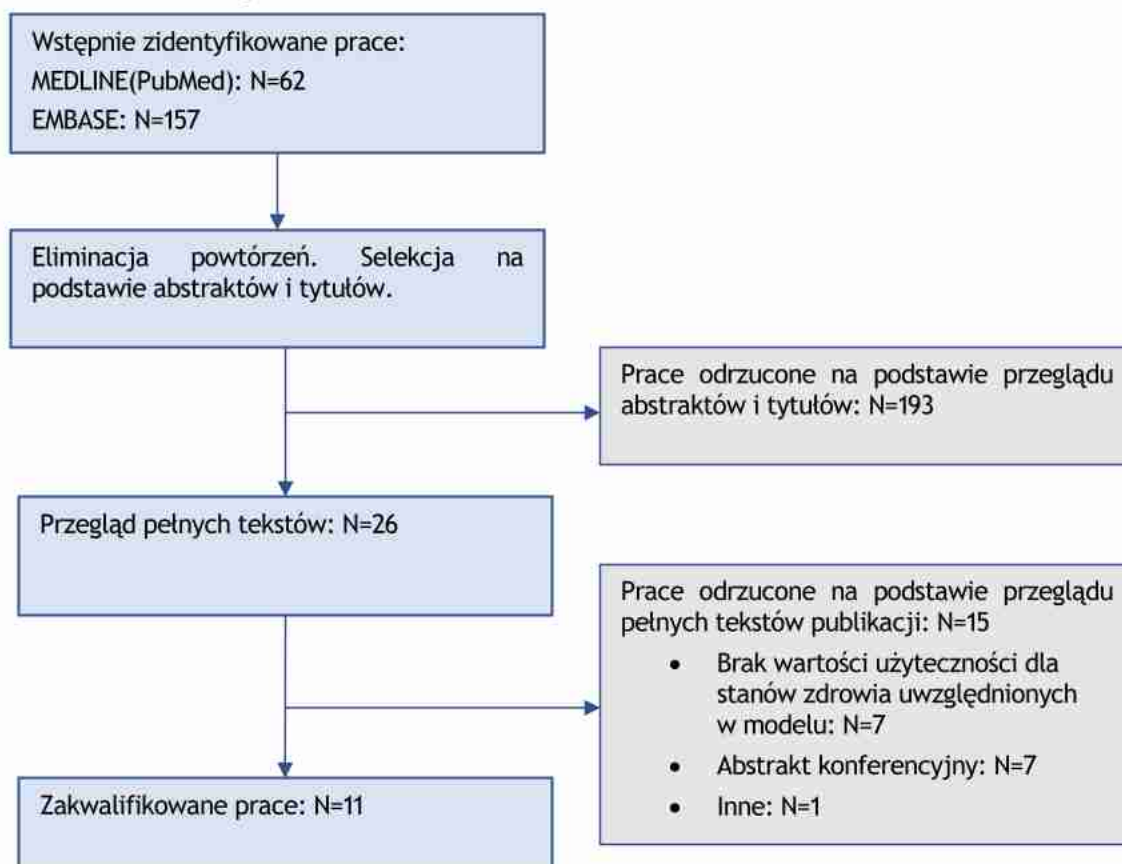
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwania baz danych 219 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Do analizy włączono 17 prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 10.

Rys. 10. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



W Tab. 37 oraz Tab. 38 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.

Tab. 37. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja
Aygoren-Pursun 2016	Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Boysen HB, Caballero T. Estimation of EuroQol 5-Dimensions health status utility values in hereditary angioedema. Patient Prefer Adherence. 2016 Sep 6;10:1699-707.
Bernstein 2020	Bernstein JA, Tyson C, Relan A, Adams P, Magar R. Modeling Cost-Effectiveness of On-Demand Treatment for Hereditary Angioedema Attacks. J Manag Care Spec Pharm. 2020;26(2):203-210.
Fijen 2023	Fijen LM, Klein PCG, Cohn DM, Kanters TA. The Disease Burden and Societal Costs of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(8):2468-2475.e2.
Kawalec 2013	Kawalec P, Holko P, Paszulewicz A. Cost-utility analysis of Ruconest® (conestat alfa) compared to Berinert® P (human C1 esterase inhibitor) in the treatment of acute, life-threatening angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. Postepy Derma-tol Alergol. 2013 Jun;30(3):152-8.
Lo 2022	Lo SH, Lloyd A, Elkhalfi S, Sisic Z, van Nooten FE. Time Trade-Off Utilities for Hereditary Angioedema Health and Caregiver States. Pharmacoecon Open. 2022;6(2):231-239.
Lumry 2018	Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, Bernstein JA, Anderson J, Riedl MA, Manning ME, Keith PK, Levy DS, Caballero T, Banerji A, Gower RG, Farkas H, Lawo JP, Pragst I, Machnig T, Watson DJ. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Sep - Oct;6(5):1733-1741.e3.
Lumry 2020	Lumry WR, Weller K, Magerl M, et al. Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. Allergy. 2021;76(4):1188-1198.
Lumry 2021	Lumry WR, Zuraw B, Cicardi M, et al. 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 [published correction appears in Orphanet J Rare Dis. 2021 Jul 28;16(1):329]. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):86.
Lumry 2023	Lumry WR, Maurer M, Weller K, et al. Long-term lanadelumab treatment improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023;131(1):101-108.e3.
Nordenfelt 2014	Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. Allergy Asthma Proc. 2014 Mar-Apr;35(2):185-90.
Nordenfelt 2017	Nordenfelt P, Nilsson M, Lindfors A, Wahlgren CF, Björkander J. Health-related quality of life in relation to disease activity in adults with hereditary angioedema in Sweden. Allergy Asthma Proc. 2017 Nov 30;38(6):447-455.

Tab. 38. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Anderson 2021	Anderson J, Levy DS, Lumry W, Koochaki P, Lanar S, Henry Li H. Letting the patients speak: an in-depth, qualitative research-based investigation of factors relevant to health-related quality of life in real-world patients with hereditary angioedema using subcutaneous C1 inhibitor replacement therapy. <i>Allergy Asthma Clin Immunol.</i> 2021;17(1):60. Published 2021 Jun 27.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
Björkander 2013	Björkander J, Nordenfelt P, Lindfors A, Löfdahl K, Mallbris L, Werner S, Dawson S, Wahlgren C-F. Burden of hereditary angioedema for patients in Sweden; results from a retrospective patient registry survey implemented by a population based census SWEHA of patients with HAE type 1 and 2. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 68():612.	Abstrakt konferencyjny.
Chong-Neto 2023	Chong-Neto HJ. A narrative review of recent literature of the quality of life in hereditary angioedema patients. <i>World Allergy Organ J.</i> 2023 Mar 20;16(3):100758.	Przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania prac, w których oceniano jakość życia pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Część prac uwzględnionych w przeglądzie, została również uwzględniona w ramach niniejszej analizy. Pozostałe prace uwzględnione przez autorów przeglądu Chong-Neto 2023 nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.
Cottrell 2011	Cottrell S, Tilden D, Jayaram N, Sinani R, Barnes D. Hereditary Angioedema Health State Utility Valuation Study from the Perspective of A Representative Sample of the Australian General Public. <i>Value in Health</i> Volume 14, Issue 7: A324.	Abstrakt konferencyjny.
Craig 2023	Craig T, Cribbs K, Czado S. Characterizing Attack Related Health Utility in Hereditary Angioedema. <i>Value in Health</i> 2023. Volume 26, Issue 6.	Abstrakt konferencyjny.
Entrala 2023	Entrala A, Loli-Ausejo D, Losantos I, Pérez T, Cabañas R, Caballero T. Real-life experience of subcutaneous (SC) plasma derived C1-inhibitor (pdC1INH) as long-term prophylaxis (LTP) in HAE-C1INH. <i>J Investig Allergol Clin Immunol.</i> Published online December 21, 2023.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
Fijen 2022	Fijen L, Bordoner L, Newman K, Alexander V, Riedl M, Schneider E, Danny C. The Impact on Quality of Life Following Treatment with Plasma Prekallikrein Targeted Oligonucleotide Antisense	Abstrakt konferencyjny.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
	Therapy in Hereditary Angioedema Patients. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2022. 149. AB169.	
Hews-Girard 2021	Hews-Girard J, Goodyear MD. Psychosocial burden of type 1 and 2 hereditary angioedema: a single-center Canadian cohort study. Allergy Asthma Clin Immunol. 2021;17(1):61. Published 2021 Jun 29.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
Lluncor 2018	Lluncor M, Lamacchia D, Hernanz A, Pedrosa M, Alvez A, Cabañas R, Prior N, Caballero T. Determinants of health related quality of life (HRQoL) in adult patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (C1-INH-HAE). Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 141, Issue 2, AB266.	Abstrakt konferencyjny.
Magliano 2016	Magliano CA, Tura BR, Santos M, Senna K, Costa MG. Cost effectiveness of icatibant for hereditary angioedema in brazil: challenges in the economic evaluation of orphan drugs. Vaule in Health, May 2016; Volume 19, Issue 3, A248.	Abstrakt konferencyjny.
Nadasan 2024	Nadasan V, Nadasan A, Borka-Balás R, Bara N. A Cross-Sectional Study of Quality of Life in Patients Enrolled in the Romanian Hereditary Angioedema Registry. Cureus. 2024 Jan 9;16(1):e51959.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
Nordenfelt 2017a	Nordenfelt P, Nilsson M, Lindfors A, Wahlgren C-F, Bjorkander J. Study of health-related quality of life and disease activity in adults with HAE in Sweden. Allergy, Asthma and Clinical Immunology 2017, 13: Supplement 2.	Abstrakt konferencyjny.
Palao-Ocharan 2022	Palao-Ocharan P, Prior N, Pérez-Fernández E, Caminoa M; DV-HAE-QoL Study Group, Caballero T. Psychometric study of the SF-36v2 in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (C1-INH-HAE). Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):88.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
Piotrowicz-Wójcik 2024	Piotrowicz-Wójcik K, Bulanda M, Czarnobilska E, Porebski G. Clinical Characteristics and Quality of Life in a Cohort of Polish Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. Children (Basel). 2024;11(2):237.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
Prior 2016	Prior N, Remor E, Pérez-Fernández E, et al. Psychometric Field Study of Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults: HAE-QoL. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(3):464-473.e4.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.

Omówienie włączonych badań

W Tab. 45 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych badaniach.

Tab. 39. Wartości użyteczności przestawione w zidentyfikowanych badaniach.

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

Skrócona metodyka	Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności (± SD) [95% CI]
	Ciężki ból w czasie ostatniego napadu	0,093 (±0,09)
	Stan między napadami	0,728 (±0,24)
<u>Publikacja:</u> Fijen 2023 <u>Kraj:</u> Holandia <u>Metoda pomiaru:</u> EQ-5D-5L <u>Charakterystyka populacji:</u> chorzy na HAE (n = 69)	HAE bez napadu (cała populacja)	0,873 (±0,241)
	HAE bez napadu (pacjenci, którzy doświadczyli napadu w trakcie trwania badania)	0,740 (±0,371)
	Napad	0,420 (±0,381)
	Pacjenci z dobrze kontrolowaną chorobą	0,942 (±0,089)
	Pacjenci ze źle kontrolowaną chorobą	0,752 (±0,355)
<u>Publikacja:</u> Kawalec 2013 <u>Kraj:</u> Polska <u>Metoda pomiaru:</u> Bd. <u>Charakterystyka populacji:</u> chorzy na HAE	Stan między napadami	0,9
	Napad o maksymalnej intensywności	0,315
<u>Publikacja:</u> Lo 2022 <u>Kraj:</u> Wielka Brytania <u>Metoda pomiaru:</u> metoda handlowania czasem <u>Charakterystyka populacji:</u> chorzy na HAE (n = 15), oraz opiekunowie osób chorych na HAE (N=5)	Stan bez napadu	0,783 (±0,316)
	Napad zlokalizowany w okolicy brzucha	0,345 (±0,458)
	Napad zlokalizowany w okolicy twarzy	0,483 (±0,448)
	Napad zlokalizowany w okolicy rąk	0,582 (±0,380)
	Napad zlokalizowany w okolicy krani	0,128 (±0,529)
	Stan opiekuna podczas opieki nad osobą, która ma napad HAE	0,762 (±0,303)
<u>Publikacja:</u> Lumry 2018 <u>Kraj:</u> bd. <u>Metoda pomiaru:</u> EQ-5D-3L <u>Charakterystyka populacji:</u> chorzy na HAE otrzymujący C1-INH sc. (Haegarda) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym napadów (n = 90), badanie COMPACT	Wyjściowo	0,89 (±0,194)
	Tydzień 14 leczenia zapobiegawczego za pomocą C1-INH sc.	0,92
	Tydzień 14 placebo (leczenie w razie potrzeby)	0,87
<u>Publikacja:</u> Lumry 2020 <u>Kraj:</u> b.d. <u>Metoda pomiaru:</u> EQ-5D-5L <u>Charakterystyka populacji:</u> chorzy na HAE (n = 125), jakość życia pacjentów z badania HELP-03	Dzień 0. badania, ramię placebo	0,89
	Dzień 0. badania, ramię lanadelumabu 150 mg co 4 tygodnie	0,84
	Dzień 0. badania, ramię lanadelumabu 300 mg co 4 tygodnie	0,87
	Dzień 0. badania, ramię lanadelumabu 300 mg co 2 tygodnie	0,89
	Dzień 182. badania, ramię placebo	0,88
	Dzień 182. badania, ramię lanadelumabu 150 mg co 4 tygodnie	0,89
	Dzień 182. badania, ramię lanadelumabu 300 mg co 4 tygodnie	0,87

Skrócona metodyka	Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności (± SD) [95% CI]	
	Dzień 182. badania, ramię lanadelumabu 300 mg co 2 tygodnie	0,88	
Publikacja: Lumry 2021 Kraj: b.d. Metoda pomiaru: EQ-5D-3L Charakterystyka populacji: chorzy na HAE (n = 126), jakość życia pacjentów z badania COMPACT (badanie, w którym oceniano stosowanie inhibitora C1-esterazy)	Dzień 0. badania	0,90 (±0,168)	
	Koniec badania (tydzień 53 lub 88 badania)	0,95 (±0,098)	
Publikacja: Lumry 2023 Kraj: b.d. Metoda pomiaru: EQ-5D-5L Charakterystyka populacji: chorzy na HAE (n = 212), faza otwarta do badania HELP-03	Wyjściowa wartość użyteczności dla pacjentów z badania HELP-03	0,85(±0,19)	
	Wyjściowa wartość użyteczności dla nowo włączonych pacjentów	0,85(±0,16)	
Publikacja: Nordenfelt 2014, Bernstein 2020 Kraj: Szwecja Metoda pomiaru: EQ-5D-3L Charakterystyka populacji: chorzy na HAE (typ I lub typ II) u których wystąpił co najmniej 1 napad w ciągu 12 miesięcy (n = 103), badanie Sweha-Reg	„EQ-5D dziś” - stan bez napadów	0,825 (±0,207)	
	„EQ-5D napad”	0,512 (±0,299)	
	„EQ-5D dziś” mężczyźni	0,802 (±0,209)	
	„EQ-5D dziś” kobiety	0,85 (±0,203)	
	Różnica między stanem „EQ-5D dziś” oraz	łagodnym napadem	0,07
		umiarkowanym napadem	0,369
		ciężkim napadem	0,486
	Stan między napadami przy < 30 napadach na rok	0,841	
	Stan między napadami przy ≥ 30 napadach na rok	0,679	
	Czas do kolejnego napadu równy 1 tydzień	0,382	
	Czas do kolejnego napadu równy 1 miesiąc	0,587	
	Czas do kolejnego napadu ≥ 3 miesiąc	0,577	
	„EQ-5D dziś” - stan bez napadów, przed łagodnym napadem	0,823 [^]	
	Łagodny napad	0,741 [^]	
	„EQ-5D dziś” - stan bez napadów, przed umiarkowanym napadem	0,785 [^]	
Umiarkowany napad	0,402 [^]		
„EQ-5D dziś” - stan bez napadów, przed ciężkim napadem	0,725 [^]		

Skrócona metodyka	Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności (± SD) [95% CI]
	Ciężki napad	0,232 [^]
Publikacja: Nordenfelt 2017 Kraj: Szwecja Metoda pomiaru: EQ-5D-5L Charakterystyka populacji: dorośli chorzy na HAE (n = 64) z rejestru Sweha-Reg	Wyjściowo	0,84*
	Mężczyźni	0,88*
	Kobiety	0,82*
	Leczenie zapobiegawcze	0,88*
	Brak leczenia zapobiegawczego	0,78*
	Farmakoterapia: androgeny	0,88*
	Farmakoterapia: kwas traneksamowy	0,81*
	Farmakoterapia: pdC1INH	0,84*
	Poziom AAS28: Zero (I)	0,88*
	Poziom AAS28: Niski (II)	0,80*
	Poziom AAS28: Umiarkowany (III)	0,64*
	Zwolnienie lekarskie	0,71*
	Brak zwolnienia lekarskiego	0,88*

HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (z ang. *Hereditary Angioedema*); pdC1INH – Inhibitor C1-esterazy.

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania lanadelumabu w populacji pacjentów z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed), The Cochrane Library oraz Embase.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne lanadelumabu z kosztami i efektami uwzględnionej technologii opcjonalnej i na podstawie powyższego porównania oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełnotekstowych.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej (Tab. 40, Tab. 41, Tab. 42).

Tab. 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 28.03.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	lanadelumab OR "dx 2930" OR Takhzyro	110
#2	Cost OR economic OR QALY OR "quality of life" OR pharmacoeconomic	2 020 293
#3	#1 AND #2	37

Tab. 41. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 28.03.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	lanadelumab OR "dx 2930" OR Takhzyro	71
#2	Cost OR economic OR qaly OR "quality of life" OR pharmacoeconomic	229 017
#3	#1 AND #2	19

Tab. 42. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase, 28.03.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	lanadelumab OR "dx 2930" OR Takhzyro	490
#2	Cost OR economic OR qaly OR "quality of life" OR pharmacoeconomic	2 271 318
#3	#1 AND #2	158

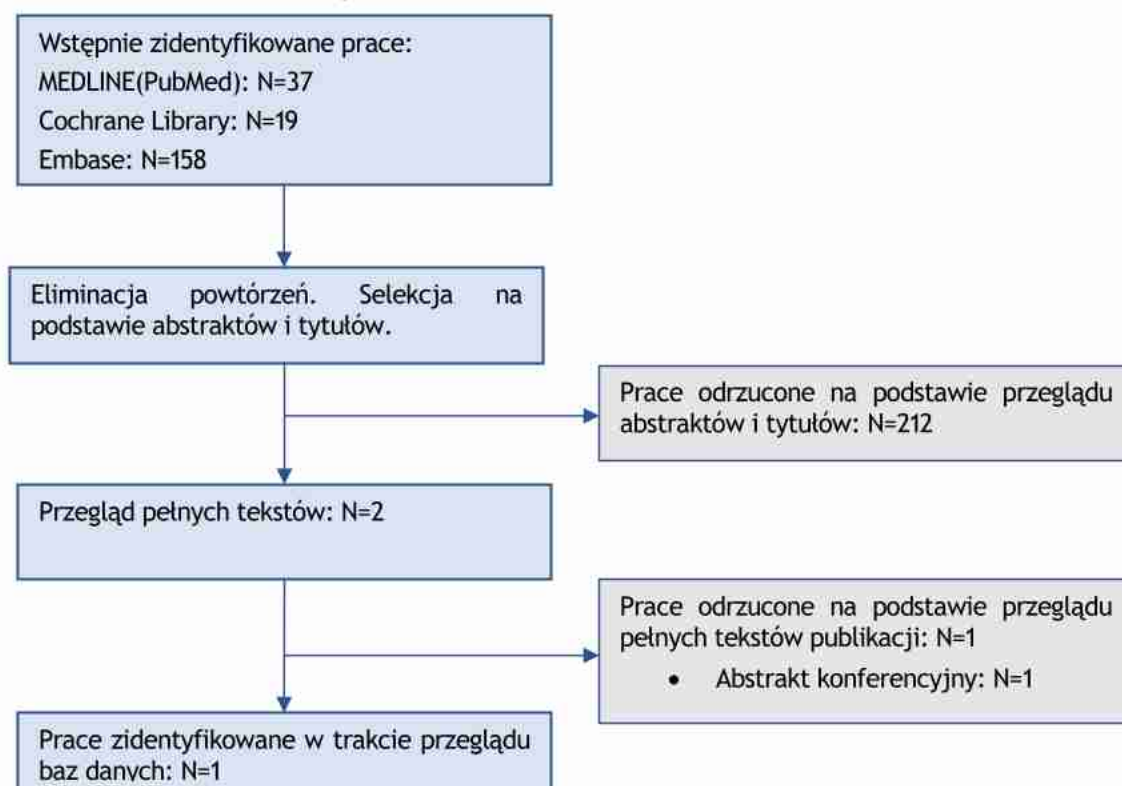
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 214 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Do analizy włączono jedną pracę.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 11.

Rys. 11. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



W Tab. 43 oraz Tab. 44 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 43. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja
Agboola 2019	Agboola F, Lubinga S, Carlson J, Lin GA, Dreitlein WB, Pearson SD. The Effectiveness and Value of Lanadelumab and C1 Esterase Inhibitors for Prophylaxis of Hereditary Angioedema Attacks. <i>J Manag Care Spec Pharm.</i> 2019 Feb;25(2):143-148.

Tab. 44. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Lubinga 2019	Lubinga SJ, Agboola FO, Lin G, Seidner M, Rind D, Carlson J. PRO24 Cost-effectiveness of lanadelumab and C1-Inhibitors for prophylaxis against acute attacks of hereditary angioedema. <i>Value in Health</i> (2019) 22:S339	Abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono wyniki raportowane w publikacji pełnotekstowej: Agboola 2019 (publikacja włączona do analizy).

Omówienie włączonych badań i wnioski

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną, analiza ta dotyczyła oceny efektywności oraz wartości różnych rodzajów leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczyń ruchowego, w tym lanadelumabu oraz braku leczenia zapobiegawczego. W tabeli poniżej omówiono jedynie wyniki uzyskane dla porównania lanadelumabu z brakiem leczenia zapobiegawczego. W ramach analizy ekonomicznej Agboola 2019, wykazano, że leczenie lanadelumabem jest droższe od braku leczenia zapobiegawczego, ale wiąże się z przyrostem QALY.

Wyniki zidentyfikowanej analizy ekonomicznej podsumowano w Tab. 45.

Tab. 45. Omówienie wyników zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Parametr	Agboola 2019
Wskazanie	Dziedziczny obrzęk naczyń ruchowy
Kraj	Stany Zjednoczone
Porównanie	Porównywane interwencje: <ul style="list-style-type: none"> • Brak leczenia zapobiegawczego; • Cinryze®; • Haegarda®; • Takhzyro®.
Perspektywa	Spoleczna
Źródło danych klinicznych	Efekty zdrowotne oszacowanie na podstawie badań RCT vs. placebo. Nie przeprowadzono metaanalizy badań, w związku z czym nie porównywano interwencji między sobą, a jedynie względem braku leczenia zapobiegawczego. W przypadku lanadelumabu wykorzystano dane raportowane w badaniu <i>HELP-03</i> .
Stany wyróżnione w modelu	W analizie wykorzystano model Markova. Brak danych na temat wykorzystanych stanów zdrowia. Dla każdej interwencji model szacował liczbę ostrych ataków, prawdopodobieństwo śmierci, biorąc pod uwagę liczbę ataków w każdym cyklu, przeżycie pacjenta, czas wolny od ataków, jakość życia oraz koszty leczenia. Bazowa liczba ataków miesięcznie: 3,39.
Uwzględnione kategorie kosztów	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej; • Koszty leczenia zapobiegawczego; • Koszty leczenia ataków choroby; • Pośrednie koszty utraconej produktywności.
Źródło wartości użyteczności	
Horyzont obserwacji	Dożywotni
Długość cyklu	1 miesiąc
Wyniki (ICUR/ICER)	Brak leczenia zapobiegawczego QALY: 17,47 Całkowite koszty: \$9 953 000 Takhzyro® QALY: 18,66

Parametr	Agboola 2019
	Całkowite koszty: \$11 274 000 ICUR: 1 108 000 \$/QALY

ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *Incremental Cost Utility Ratio*);
QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*).

Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano również pogłówny przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. Poszukiwano raportów opublikowanych w języku polskim lub angielskim.

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

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *Zorginstituut Nederland*.

Odnaleziono sześć analiz ekonomicznych w zasobach internetowych agencji. Były to analizy zlecone przez agencję szkocką [SMC 2019], brytyjską [NICE 2019], francuską [HAS 2019], kanadyjską [CADTH 2020], australijską [PBS 2021] i irlandzką [NCPE 2020]. Takhzyro[®] oceniany był również przez agencję holenderską oraz niemiecką, jednak ze względu na język publikacji dokumentów (odpowiednio holenderski i niemiecki), dokumentów zamieszczonych na stronie obu powyżej wymienionych agencji nie omówiono w ramach niniejszej analizy.

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie metodyki i wyników odnalezionych analiz.

Tab. 46. Omówienie wyników analiz ekonomicznych zidentyfikowanych na stronach agencji HTA.

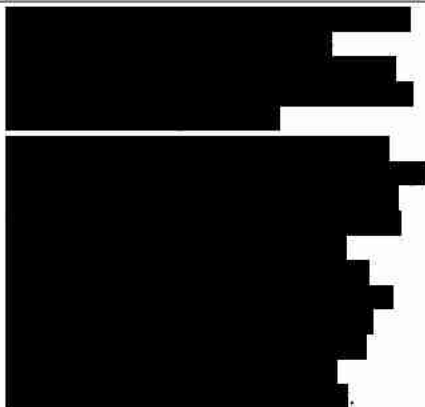
Podstawowe informacje	Metodyka modelu farmakoekonomicznego	Kluczowe parametry modelu	Wyniki
<p>CADTH 2020 Kraj: Kanada Rodzaj analizy: CUA Perspektywa: Płatnika publicznego (PPP) Komparatory: Inhibitory estrazy C1 (Berinert IV, Cinryze IV)</p>	<p>Model Markowa o 28-dniowych cyklach. Źródłem danych klinicznych były badanie <i>HELP-03</i> oraz przeprowadzona meta-analiza dla komparatora (oparta o badanie CHANGE). Koszty oceniano zgodnie z warunkami kanadyjskiego systemu opieki zdrowotnej.</p>	<p>Horyzont czasowy: 60 lat Użyte w modelu użyteczności stanu zdrowia pochodzą z publikacji odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszty lekowe, • Koszt leczenia ataków choroby, • Koszty świadczeń opieki zdrowotnej w przypadku wystąpienia ataków choroby, • Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. 	<p><u>Koszty całkowite</u> Lanadelumab: \$ 9 091 303 Inhibitory C1: \$ 10 866 545 <u>Efekty zdrowotne</u> Lanadelumab: 24,35 QALY Inhibitory C1: 22,96 QALY <u>Wynik inkrementalny (Lanadelumab vs. Inhibitory C1)</u> Koszty: -\$ 1 775 242 Efekty: 1,39 QALY</p> <p>Lanadelumab jest interwencją dominującą.</p>
<p>HAS 2019 Kraj: Francja Rodzaj analizy: CUA Perspektywa: Społeczna Komparatory: Cinryze IV, Brak leczenia profilaktycznego</p>	<p>Model Markowa o 28-dniowych cyklach. Źródłem danych klinicznych były badanie <i>HELP-03</i> oraz przeprowadzona meta-analiza dla komparatora (oparta o badanie CHANGE). Koszty oceniano zgodnie z warunkami francuskiego systemu opieki zdrowotnej.</p>	<p>Horyzont czasowy: Dożywni (60 lat) Stopa dyskontowa: 4% przez pierwsze 30 lat, 2% przez kolejne lata. Użyte w modelu użyteczności stanu zdrowia pochodzą z publikacji odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszty lekowe, • Koszty administracji leczenia, • Koszt leczenia ataków choroby, • Koszty świadczeń opieki zdrowotnej w przypadku wystąpienia ataków choroby, • Koszty monitorowania leczenia. 	<p><u>Koszty całkowite</u> Lanadelumab: 5 977 664 € Cinryze IV: 3 362 399 € Brak leczenia: 843 700 € <u>Efekty zdrowotne</u> Lanadelumab: 18,37 QALY Cinryze IV: 16,45 QALY Brak leczenia: 13,63 QALY <u>Wynik inkrementalny (Lanadelumab vs. Cinryze IV)</u> Koszty: 2 615 265 € Efekty: 1,92 QALY ICUR: 1 358 935 €/QALY <u>Wynik inkrementalny (Lanadelumab vs. Brak leczenia)</u> Koszty: 5 133 964 € Efekty: 4,74 QALY ICUR: 1 083 115 €/QALY</p> <p>Lanadelumab jest interwencją nieopłacalną kosztowo.</p>
<p>NICE 2019 Kraj: Wielka Brytania Rodzaj analizy: CUA Perspektywa: Płatnika publicznego (PPP) Komparatory: Inhibitory estrazy C1 (Berinert IV, Cinryze IV)</p>	<p>Model Markowa o 28-dniowych cyklach. Źródłem danych klinicznych były badanie <i>HELP-03</i> oraz przeprowadzona meta-analiza dla komparatora (oparta o badanie CHANGE). Koszty oceniano zgodnie z warunkami brytyjskiego systemu opieki zdrowotnej</p>	<p>Horyzont czasowy: Dożywni (60 lat) Użyte w modelu użyteczności stanu zdrowia pochodzą z publikacji odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszty lekowe, • Koszty administracji leczenia, • Koszt leczenia ataków choroby, • Koszty świadczeń opieki zdrowotnej w przypadku wystąpienia ataków choroby, 	<p>Dane w większości niejawne.</p> <p>Lanadelumab jest interwencją dominującą.</p>

Podstawowe informacje	Metodyka modelu farmakoekonomicznego	Kluczowe parametry modelu	Wyniki
		<ul style="list-style-type: none"> • Koszty monitorowania leczenia, • Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. 	
SMC 2019 Kraj: Szkocja Rodzaj analizy: CUA Perspektywa: Płatnika publicznego (PPP) Komparatory: Inhibitory estrazy C1 (Berinert IV, Cinryze IV)	Model Markowa o 28-dniowych cyklach. Źródłem danych klinicznych były badanie <i>HELP-03</i> oraz przeprowadzona meta-analiza dla komparatora (oparta o badanie CHANGE). Koszty oceniano zgodnie z warunkami brytyjskiego systemu opieki zdrowotnej	Horyzont czasowy: Dożywotni Użyte w modelu użyteczności stanu zdrowia pochodzą z publikacji odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględnione kategorie kosztów: <ul style="list-style-type: none"> • Koszty lekowe, • Koszty administracji leczenia, • Koszt leczenia ataków choroby, • Koszty świadczeń opieki zdrowotnej w przypadku wystąpienia ataków choroby, • Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. 	Dane w większości niejawne. Lanadelumab jest interwencją dominującą.
NCPE 2020 Kraj: Irlandia Rodzaj analizy: CUA Perspektywa: Płatnika publicznego (PPP) Komparatory: Inhibitory estrazy C1 (Berinert IV, Cinryze IV)	Model Markowa o 28-dniowych cyklach. Źródłem danych klinicznych były badanie <i>HELP-03</i> oraz przeprowadzona meta-analiza dla komparatora (oparta o badanie CHANGE). Koszty oceniano zgodnie z warunkami irlandzkiego systemu opieki zdrowotnej	Horyzont czasowy: Dożywotni Użyte w modelu użyteczności stanu zdrowia pochodzą z publikacji odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględnione kategorie kosztów: brak danych.	Wynik inkrementalny (<u>Lanadelumab vs. Inhibitory estrazy C1</u>) – <u>wyniki oszacowane przez NCP</u> Koszty: 1 817 706 € Efekty: 0,63 QALY ICUR: 2 887 679 €/QALY Lanadelumab jest interwencją nieopłacalną kosztowo.
PBS 2021 Kraj: Australia Rodzaj analizy: CUA Perspektywa: Płatnika publicznego (PPP) Komparatory: Brak leczenia profilaktycznego	Źródłem danych klinicznych było badanie <i>HELP-03</i> . Koszty oceniano zgodnie z warunkami australijskiego systemu opieki zdrowotnej	Horyzont czasowy: 1 rok Użyte w modelu użyteczności stanu zdrowia pochodzą z publikacji odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględnione kategorie kosztów: brak danych.	Wynik inkrementalny (<u>Lanadelumab vs. brak leczenia profilaktycznego</u>) Koszty: brak danych Efekty: 0,29 QALY ICUR: od \$95,000 do < \$115,000/QALY

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CUA – analiza użyteczności kosztów (ang. cost utility-analysis); HAS – Haute Autorité de Santé; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PBS – Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC – Scottish Medicines Consortium.

Aneks 3. Zestawienie parametrów

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ	Nie	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.5
Horyzont czasowy analizy	Horyzont dożywności, 41 lat	Nie	Horyzont wynikający z charakteru choroby, rozdział 1.6
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%.	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Korekta połowy cyklu	Nie	Nie	Rozdział 2.2
Populacja	Dorośli pacjenci z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II	Nie	Populacja zgodna z zapisami wnioskowanego PL, rozdział 1.3
Komparator	Brak rutynowego leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego	Nie	Aktualnie w Polsce we wnioskowanej populacji nie jest refundowane leczenie profilaktyczne, rozdział 1.2
Dane demograficzne pacjentów			
Wiek [lata]	41	Nie	Badanie <i>HELP-03</i> , rozdział 2.3.1
Odsetek kobiet [%]	70,4%		
Waga [kg]	80,2		
Parametry kliniczne oraz zużycie zasobów			
Typ modelu	Model o strukturze kohortowego modelu Markowa, w którym uwzględniono dwa główne stany zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> • żywy, z HAE; • zgon. W obrębie stanu „żywy, z HAE” dokonano dodatkowo zróżnicowania ze względu na dwa okresy charakterystyczne dla przebiegu choroby: „Okres bez ataku choroby” oraz „W trakcie ataku choroby”.	Nie	Rozdział 2.2
Średnia miesięczna liczba ataków choroby	Parametry regresji przy użyciu rozkładu Poissona dotyczące ilości ataków	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości (testowano parametry modelu)	Dopasowanie do danych z poziomu pacjenta badania <i>HELP-03</i> , Rozdział 2.3.2
Średnia bazowa liczba ataków HAE miesięcznie	3,66	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Obliczenia na podstawie danych z poziomu pacjenta badania <i>HELP-03</i> , rozdział 2.3.2
Śmiertelność	Średni czas trwania życia polskiej populacji w 2022 roku – tablice trwania życia publikowane przez GUS	Nie	Autorzy modelu globalnego przyjęli założenie, że śmiertelność pacjentów z HAE nie będzie odbiegać od śmiertelności w populacji ogólnej. Założenie to zostało pozytywnie zwalidowane przez ekspertów

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
			klinicznych w Wielkiej Brytanii, rozdział 2.3.7
Odsetek pacjentów przerywających terapię	Dane z badania <i>HELP-03</i> z wykorzystaniem dopasowanej krzywej Weibulla	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane wyznaczone w oparciu o wyniki badania <i>HELP-03</i> z uwzględnieniem najlepiej dopasowanego modelu parametrycznego, rozdział 2.3.3
Odsetek pacjentów zmieniających częstość dawkowania	Wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie z wykorzystaniem dawkowania 300 mg co 2 tygodnie, po szóstym cyklu 76,9% pacjentów zmienia dawkowanie na 300 mg co 4 tygodnie.	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane wyznaczone w oparciu o wyniki badania <i>HELP-03</i> oraz zapisy ChPL, rozdział 2.3.4
Odsetek ataków wymagających leczenia farmakologicznego	84,3%	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane wyznaczone w oparciu o wyniki polskiego badania CHOPIN, rozdział 2.3.5
Odsetek ataków wymagających interwencji lekarskiej	Hospitalizacja: 0,00% Wizyta na SOR: 15,70% Wizyta u lekarza specjalisty: 6,98%	Nie	Dane wyznaczone w oparciu o wyniki polskiego badania CHOPIN, rozdział 2.3.6
Czas trwania ataku [dni]	Lanadelumab: 1,09 Placebo: 1,40	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane wyznaczone w oparciu o wyniki badania <i>HELP-03</i> , rozdział 2.3.8
Wartości użyteczności			
Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia	Użyteczność bazowa w stanie „Okres bez ataków choroby” – ramię lanadelumabu: 0,942 Użyteczność bazowa w stanie „Okres bez ataków choroby” – brak leczenia zapobiegawczego: 0,752 Użyteczność w stanie „Podczas ataku choroby”: 0,420	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Wartości użyteczności oszacowane w oparciu o dane z badania Fijen 2023, rozdział 2.4
Dekrement użyteczności związany z wiekiem pacjentów	-0,022	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Dekrement przyjęty zgodnie z danymi raportowanymi w badaniu Nordenfelt 2014, rozdział 2.4
Koszty			
Cena zbytu netto Takhzyro®	53 918,00 PLN	Nie	Zgodnie z danymi przekazanymi przez wnioskodawcę, rozdział 2.5.1
Proponowany instrument dzielenia ryzyka		Nie	Zgodnie z danymi przekazanymi przez wnioskodawcę, rozdział 2.5.1

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Dawkowanie lanadelumabu	300 mg/14 dni lub 300 mg/28 dni	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Zgodnie z zapisami ChPL, rozdział 2.5.1
Koszt lanadelumabu (koszt na cykl)	Be uwzględnienia RSS Podanie raz na 14 dni (Q2W): 120 782,88 PLN Podanie raz na 28 dni (Q4W): 60 391,44 PLN [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	Nie	Zgodnie z danymi przekazanymi przez wnioskodawcę, rozdział 2.5.1
Koszt podania lanadelumabu	Naliczany w przypadku 4 pierwszych podań. 177,38 PLN – koszt jednego podania	Nie	Zapisy wnioskowanego PL oraz zarządzenie nr 7/2024/DGL, rozdział 2.5.2
Koszt monitorowania leczenia lanadelumabem	Roczny ryczałt: 615,00 PLN	Nie	Zarządzenie nr 7/2024/DGL, rozdział 2.5.3
Koszt kwalifikacji do leczenia lanadelumabem	Koszt naliczany w 1 cyklu modelu: 554,32 PLN	Nie	Zarządzenie nr 7/2024/DGL, rozdział 2.5.3
Koszt monitorowania leczenia w przypadku ramienia komparatora	122,25 PLN	Nie	Koszt pojedynczej wizyty u lekarza specjalisty, częstość wizyt przyjęto na poziomie 1 wizyty na pół roku, rozdział 2.5.3
Dawkowanie substancji stosowanych w farmakologicznym leczeniu ataku HAE	Ikatybant: 30 mg Inhibitor C1 esterazy: 20 j.m./kg Konestat alfa: 50 j.m./kg	Nie	ChPL poszczególnych preparatów, rozdział 2.5.4
Udział substancji stosowanych w leczeniu farmakologicznym ataku HAE	Ikatybant: 48,4% Inhibitor C1 esterazy: 50,8% Konestat alfa: 0,8%	Nie	Dane DGL za styczeń-grudzień 2023, z uwzględnieniem liczby zrefundowanych terapii, rozdział 2.5.4
Koszt preparatów stosowanych w leczeniu ataku (koszt za opakowanie)	Ikatybant: 2 419,85 PLN Inhibitor C1 esterazy (Berinert 1 500 j.m.): 6 918,70 PLN Inhibitor C1 esterazy (Berinert 500 j.m.): 2 367,94 Konestat alfa: 3 943,96 PLN	Nie	Koszty wyznaczone w oparciu o dane DGL za grudzień 2023 roku, rozdział 2.5.4
Koszt farmakologicznego leczenia ataku	Koszt leczenia jednego ataku: 5 601,93 PLN	Nie	Aktualne Obwieszczenie MZ oraz dane DGL za grudzień 2023, rozdział 2.5.4
Koszty świadczeń opieki zdrowotnej związane z wystąpieniem ataku choroby	Koszt wizyty na SOR: 716,00 PLN Koszt wizyty u lekarza specjalisty: 71,72 PLN Koszt leczenia jednego ataku: 117,40 (koszt wyznaczony z uwzględnieniem zużycia na poziomie 7% dla wizyty u lekarza specjalisty i 16% dla SOR)	Nie	Zarządzenie 57/2023/DSOZ i 8/2024/DSM, rozdział 2.5.5

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; DGL – Departament gospodarki lekami; HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (z ang. *Hereditary Angioedema*); j.m. – jednostki międzynarodowe; MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*); SOR – szpitalny oddział ratunkowy.

Aneks 4. Prolongacja danych z poziomu pacjenta

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

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

Niemniej, ze względu na jej znaczenie w modelu globalnym, gdzie uznano ją za domyślną metodę oszacowania ilości ataków HAE miesięcznie, zdecydowano się zaprezentować wyniki nią otrzymywane w ramach analizy wrażliwości.

Oszacowanie miesięczne ilości ataków choroby otrzymano w następujących krokach:

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

Tab. 47. Prognozowana ilość ataków w pierwszych siedmiu cyklach.

Cykl (28-dniowy)	Lanadelumab Q2W	Lanadelumab Q4W	Placebo
1	1,10	0,74	3,02
2	0,54	0,26	2,34
3	0,46	0,17	2,15
4	0,42	0,17	2,16
5	0,42	0,17	2,14

Cykl (28-dniowy)	Lanadelumab Q2W	Lanadelumab Q4W	Placebo
6	0,40	0,17	2,12
7	0,40	0,17	2,15

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

Aneks 5. Szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Wariant bez uwzględnienia RSS

Tab. 48. Całkowite wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (warianty minimalne) – wariant bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Lanadelumab				Brak leczenia zapobiegawczego			
	Całkowite Koszty [PLN]	Koszty lekowe [PLN]	Inne koszty bezpośrednie [PLN]	QALY [PLN]	Całkowite Koszty [PLN]	Koszty lekowe [PLN]	Inne koszty bezpośrednie [PLN]	QALY [PLN]
Wiek	■	■	■	■	■	■	■	■
Staća regresji – Lana Q2W	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) – Lana Q2W	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki bazowo) – Lana Q2W	■	■	■	■	■	■	■	■
Staća regresji – Lana Q4W	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) – Lana Q4W	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki bazowo) - Lana Q4W	■	■	■	■	■	■	■	■
Staća regresji – Placebo	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) – Placebo	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki bazowo) –	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek ataków leczonych – Lana Q4W	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek ataków leczonych – Lana Q2W	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek ataków leczonych – Placebo	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak uwzględnienia kosztu SOR	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Lanadelumab				Brak leczenia zapobiegawczego			
	Całkowite Koszty [PLN]	Koszty lekowe [PLN]	Inne koszty bezpośrednie [PLN]	QALY [PLN]	Całkowite Koszty [PLN]	Koszty lekowe [PLN]	Inne koszty bezpośrednie [PLN]	QALY [PLN]
Czas trwania ataku – lanadelumab	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas trwania ataku – placebo	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność bazowa "Bez ataków choroby"	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność "W trakcie ataku choroby"	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak uwzględnienia obniżenia użyteczności z wiekiem	■	■	■	■	■	■	■	■
Stopy dyskontowe na poziomie 0%	■	■	■	■	■	■	■	■
Źródło użyteczności (Nordenfelt 2014/2017)	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak uwzględnienia zmiany dawkowania lanadelumabu	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład dyskontynuacji leczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
Wykorzystanie prolongacji danych z poziomu pacjenta	■	■	■	■	■	■	■	■
Bazowa liczba ataków wyznaczona dla cięższej populacji, tj. populacji pacjentów z minimum 24 atakami w ciągu roku	■	■	■	■	■	■	■	■

CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); SOR – szpitalny oddział ratunkowy.

Tab. 49. Całkowite wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (warianty maksymalne) – wariant bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Lanadelumab				Brak leczenia zapobiegawczego			
	Całkowite Koszty [PLN]	Koszty lekowe [PLN]	Inne koszty bezpośrednie [PLN]	QALY [PLN]	Całkowite Koszty [PLN]	Koszty lekowe [PLN]	Inne koszty bezpośrednie [PLN]	QALY [PLN]
Wiek	■	■	■	■	■	■	■	■
Stała regresji – Lana Q2W	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Lanadelumab				Brak leczenia zapobiegawczego			
	Całkowite Koszty [PLN]	Koszty lekowe [PLN]	Inne koszty bezpośrednie [PLN]	QALY [PLN]	Całkowite Koszty [PLN]	Koszty lekowe [PLN]	Inne koszty bezpośrednie [PLN]	QALY [PLN]
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) – Lana Q2W	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki bazowo) – Lana Q2W	■	■	■	■	■	■	■	■
Stala regresji – Lana Q4W	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) – Lana Q4W	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki bazowo) - Lana Q4W	■	■	■	■	■	■	■	■
Stala regresji – Placebo	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) – Placebo	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki bazowo) –	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek ataków leczonych – Lana Q4W	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek ataków leczonych – Lana Q2W	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek ataków leczonych – Placebo	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak uwzględnienia kosztu SOR	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas trwania ataku – lanadelumab	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas trwania ataku – placebo	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność bazowa "Bez ataków choroby"	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność "W trakcie ataku choroby"	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak uwzględnienia obniżenia użyteczności z wiekiem	■	■	■	■	■	■	■	■
Stopy dyskontowe na poziomie 0%	■	■	■	■	■	■	■	■
Źródło użyteczności (Nordenfelt 2014/2017)	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Lanadelumab				Brak leczenia zapobiegawczego			
	Całkowite Koszty [PLN]	Koszty lekowe [PLN]	Inne koszty bezpośrednie [PLN]	QALY [PLN]	Całkowite Koszty [PLN]	Koszty lekowe [PLN]	Inne koszty bezpośrednie [PLN]	QALY [PLN]
Brak uwzględnienia zmiany dawkowania lanadelumabu	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład dyskontynuacji leczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
Wykorzystanie prolongacji danych z poziomu pacjenta	■	■	■	■	■	■	■	■
Bazowa liczba ataków wyznaczona dla cięższej populacji, tj. populacji pacjentów z minimum 24 atakami w ciągu roku	■	■	■	■	■	■	■	■

CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); SOR – szpitalny oddział ratunkowy.

Wariant z uwzględnieniem RSS

Tab. 50. Całkowite wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (warianty minimalne) – wariant z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Lanadelumab				Brak leczenia zapobiegawczego			
	Całkowite Koszty [PLN]	Koszty lekowe [PLN]	Inne koszty bezpośrednie [PLN]	QALY [PLN]	Całkowite Koszty [PLN]	Koszty lekowe [PLN]	Inne koszty bezpośrednie [PLN]	QALY [PLN]
Wiek	■	■	■	■	■	■	■	■
Stala regresji – Lana Q2W	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) – Lana Q2W	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki bazowo) – Lana Q2W	■	■	■	■	■	■	■	■
Stala regresji – Lana Q4W	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) – Lana Q4W	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki bazowo) - Lana Q4W	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Lanadelumab				Brak leczenia zapobiegawczego			
	Całkowite Koszty [PLN]	Koszty lekowe [PLN]	Inne koszty bezpośrednie [PLN]	QALY [PLN]	Całkowite Koszty [PLN]	Koszty lekowe [PLN]	Inne koszty bezpośrednie [PLN]	QALY [PLN]
Stala regresji – Placebo	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) – Placebo	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki bazowo) –	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek ataków leczonych – Lana Q4W	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek ataków leczonych – Lana Q2W	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek ataków leczonych – Placebo	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak uwzględnienia kosztu SOR	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas trwania ataku – lanadelumab	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas trwania ataku – placebo	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność bazowa "Bez ataków choroby"	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność "W trakcie ataku choroby"	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak uwzględnienia obniżenia użyteczności z wiekiem	■	■	■	■	■	■	■	■
Stopy dyskontowe na poziomie 0%	■	■	■	■	■	■	■	■
Źródło użyteczności (Nordenfelt 2014/2017)	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak uwzględnienia zmiany dawkowania lanadelumabu	■	■	■	■	■	■	■	■
Rozkład dyskontynuacji leczenia	■	■	■	■	■	■	■	■
Wykorzystanie prolongacji danych z poziomu pacjenta	■	■	■	■	■	■	■	■
Bazowa liczba ataków wyznaczona dla cięższej populacji, tj. populacji pacjentów z minimum 24 atakami w ciągu roku	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Lanadelumab				Brak leczenia zapobiegawczego			
	Całkowite Koszty [PLN]	Koszty lekowe [PLN]	Inne koszty bezpośrednie [PLN]	QALY [PLN]	Całkowite Koszty [PLN]	Koszty lekowe [PLN]	Inne koszty bezpośrednie [PLN]	QALY [PLN]

CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); SOR – szpitalny oddział ratunkowy.

Tab. 51. Całkowite wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (warianty maksymalne) – wariant z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Lanadelumab				Brak leczenia zapobiegawczego			
	Całkowite Koszty [PLN]	Koszty lekowe [PLN]	Inne koszty bezpośrednie [PLN]	QALY [PLN]	Całkowite Koszty [PLN]	Koszty lekowe [PLN]	Inne koszty bezpośrednie [PLN]	QALY [PLN]
Wiek	■	■	■	■	■	■	■	■
Stać regresji – Lana Q2W	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) – Lana Q2W	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki bazowo) – Lana Q2W	■	■	■	■	■	■	■	■
Stać regresji – Lana Q4W	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) – Lana Q4W	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki bazowo) - Lana Q4W	■	■	■	■	■	■	■	■
Stać regresji – Placebo	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki poprzedni cykl) – Placebo	■	■	■	■	■	■	■	■
Wsp. regresji (ataki bazowo) –	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek ataków leczonych – Lana Q4W	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek ataków leczonych – Lana Q2W	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek ataków leczonych – Placebo	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak uwzględnienia kosztu SOR	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Lanadelumab				Brak leczenia zapobiegawczego			
	Całkowite Koszty [PLN]	Koszty lekowe [PLN]	Inne koszty bezpośrednie [PLN]	QALY [PLN]	Całkowite Koszty [PLN]	Koszty lekowe [PLN]	Inne koszty bezpośrednie [PLN]	QALY [PLN]
Czas trwania ataku – lanadelumab	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Czas trwania ataku – placebo	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Użyteczność bazowa "Bez ataków choroby"	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Użyteczność "W trakcie ataku choroby"	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Brak uwzględnienia obniżenia użyteczności z wiekiem	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Stopy dyskontowe na poziomie 0%	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Źródło użyteczności (Nordenfelt 2014/2017)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Brak uwzględnienia zmiany dawkowania lanadelumabu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Rozkład dyskontynuacji leczenia	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wykorzystanie prolongacji danych z poziomu pacjenta	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Bazowa liczba ataków wyznaczona dla cięższej populacji, tj. populacji pacjentów z minimum 24 atakami w ciągu roku	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost utility ratio*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); SOR – szpitalny oddział ratunkowy.

Aneks 6. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez Wnioskodawcę. W ramach niniejszej analizy wykonano aktualizację modelu uprzednio dostosowanego do warunków polskich przez firmę Aestimo – wniosek z 2020 roku [AWA Takhzyro 2020]. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. W modelu możliwe jest porównanie lanadelumabu względem braku leczenia zapobiegawczego. Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Wszystkie składowe koszty wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe_Polska”, a następnie podpięto w arkuszach „DrugAdminCosts”, „AttackCosts” i „OtherCosts”.

Model zawiera arkusze podzielone na następujące grupy:

- arkusze wprowadzające (oznaczone kolorem granatowym):
 - „Main Menu”, „Introduction” – arkusze zawierające podstawowe informacje o modelu;
 - „Controls” – arkusz, w którym definiowane są podstawowe parametry modelu, tj. horyzont czasowy, stopy dyskontowania, charakterystyka populacji, komparatory, źródła danych z zakresu skuteczności porównywanych interwencji, dane dotyczące dawkowania lanadelumabu, zużycie zasobów związane z leczeniem ataku HAE, źródła danych z zakresu wartości użyteczności;
 - „Parameters” – arkusz z podsumowaniem wartości wszystkich parametrów wykorzystanych w analizie;
- arkusze zawierające dane wejściowe (oznaczone kolorem niebieskim):
 - „Dane kosztowe_Polska”, „DrugAdminCosts”, „AttackCosts”, „OtherCosts” – arkusze podsumowujące dane kosztowe uwzględnione w modelu;
 - „Utility” – arkusz zawierający dane z zakresu wartości użyteczności uwzględnionych w modelu;
 - „Poisson” – arkusz zawierający dane z zakresu liczby ataków HAE;
- arkusze wynikowe (oznaczone kolorem czerwonym):
 - „Results_BaseCase” – arkusze z podsumowaniem wyników analizy podstawowej;
 - „Results_OWSA” – arkusz z wynikami analizy DSA, wykres tornado;
 - „Results_PSA”, „Results_PSAcalcs” – arkusz z ustawieniami analizy PSA oraz arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości;

- arkusze obliczeniowe (oznaczone kolorem żółtym):
 - „PH_Calc” – silnik dla ramienia braku leczenia zapobiegawczego;
 - „Lana_Calc” – silnik dla ramienia lanadelumabu;
- arkusze z danymi źródłowymi (nieoznaczone żadnym kolorem):
 - „Walidacja” – ██████████ wykorzystanymi w celu przeprowadzenia walidacji modelu;
 - „Attack numbers” – arkusze wykorzystany w celu oszacowania liczby ostrych ataków HAE w danym cyklu modelu;
 - „Mortality” – arkusz, w którym podsumowano dane z zakresu prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej;
 - „TTE” – arkusz z podsumowaniem danych dotyczących czasu do wystąpienia pierwszego ataku;
 - „Lists” – arkusz z listami rozwijanymi wykorzystanymi w modelu oraz podsumowujący wyniki analizy podstawowej;
 - „Qualification” – arkusze z danymi z poziomu pacjenta z badania *HELP-03*;
 - „Dane NFZ_Apteka” – wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych według kodów EAN – refundacja apteczna.

W modelu uwzględniono 2 rodzaje analiz wrażliwości: analizę probabilistyczną (uruchamiana w arkuszu „Results_PSA”), oraz deterministyczną analizę wrażliwości uruchamianą w arkuszu „Results_OWSA”. Wszystkie powyżej wymienione typy analiz wrażliwości obsługiwane są za pomocą makr.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony jako *Run PSA*) umieszczono w arkuszu „Results_PSA”. Czas takiej analizy to około 10 minut (w zależności od uwzględnionej liczby iteracji).


Deterministyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający deterministyczną analizę wrażliwości (oznaczony jako *Run OWSA*) umieszczono w arkuszu „Results_OWSA”. Czas trwania takiej analizy to kilka minut.

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu.	14
Rys. 2. Przewidywana liczba ataków HAE miesięcznie na podstawie modelu regresji Poissona.	18
Rys. 3. Dopasowane krzywe parametryczne czasu pozostawiania w trakcie leczenia zapobiegawczego.	21
Rys. 4. Wpływ testowanych scenariuszy na wyniki analizy (wykres tornado dziesięciu scenariuszy) – analiza bez uwzględnienia RSS.	50
Rys. 5. Wpływ testowanych scenariuszy na wyniki analizy (wykres tornado dziesięciu scenariuszy) – analiza z uwzględnieniem RSS.	51
Rys. 6. Wykres rozrzutu dla porównania lanadelumabu vs brak leczenia zapobiegawczego, cena bez RSS.	53
Rys. 7. Krzywa akceptowalności dla porównania lanadelumabu vs brak leczenia zapobiegawczego, cena bez RSS.	53
Rys. 8. Wykres rozrzutu dla porównania lanadelumabu vs brak leczenia zapobiegawczego, cena z RSS.	54
Rys. 9. Krzywa akceptowalności dla porównania lanadelumabu vs brak leczenia zapobiegawczego, cena z RSS.	54
Rys. 10. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	63
Rys. 11. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	73

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników analizy podstawowej.	6
Tab. 2. Ceny preparatu Takhzyro®.	11
Tab. 3. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania <i>HELP-03</i> – dane uwzględnione w modelu.	15
Tab. 4. Parametry modelu analizy regresji Poissona przyjęte w analizie podstawowej.	16
Tab. 5. Pacjenci przerywający leczenie (dane zagregowane z badania <i>HELP-03</i>).	19
Tab. 6. Charakterystyki dopasowanych krzywych parametrycznych.	19
Tab. 7. Średnia oraz mediana czasu pozostawiania w trakcie leczenia zapobiegawczego w rozważanym horyzoncie czasowym.	20
Tab. 8. Dodatkowe interwencje lekarskie stosowane w przypadku leczenia ataków.	22
Tab. 9. Średni czas trwania ataku HAE na podstawie badania <i>HELP-03</i>	23
Tab. 10. Wartości użyteczności uwzględnione w ramach analizy podstawowej – dane z badania Fijen 2023.	24
Tab. 11. Wartości użyteczności uwzględnione w ramach analizy wrażliwości – dane z badania Nordenfelt 2014/Nordenfelt 2017.	25
	26
Tab. 13. Schematy dawkowania lanadelumabu wykorzystane w analizie.	26
Tab. 14. Koszty leczenia zapobiegawczego lanadelumabem w przeliczeniu na cykl modelu.	27
Tab. 15. Koszty podania lanadelumabu.	27
Tab. 16. Koszty diagnostyki i monitorowania lanadelumabem.	28
Tab. 17. Koszt monitorowania leczenia w przypadku braku leczenia zapobiegawczego.	29
Tab. 18. Koszt preparatów stosowanych w przypadku farmakologicznego leczenia ostrych ataków HAE.	30
Tab. 19. Schematy dawkowania leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE.	30
Tab. 20. Udziały rynkowe leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE.	31
Tab. 21. Koszt leczenia ostrego ataku HAE.	31
Tab. 22. Kosz wizyty u lekarza specjalisty ponoszony w przypadku leczenia ostrego ataku HAE.	32
Tab. 23. Kosz wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym ponoszony w przypadku leczenia ostrego ataku HAE.	32
Tab. 24. Kosz wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym ponoszony w przypadku leczenia ostrego ataku HAE.	32
Tab. 25. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.	34
Tab. 26. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.	38
Tab. 27. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu.	40

Tab. 29. Wyniki analizy podstawowej: lanadelumab vs brak leczenia zapobiegawczego. ..	43
Tab. 30. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, cena bez RSS.	46
Tab. 31. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, cena z RSS.	47
Tab. 32. Podsumowanie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości	52
Tab. 33. Wyniki uproszczonej analizy ekonomicznej biorąc pod uwagę wyniki badania CHOPIN oraz dane o użyteczności z badania Nordenfelt 2017 w rocznym horyzoncie czasowym.	59
Tab. 34. Oszacowanie kosztu leczenia doraźnego bez profilaktyki.	60
Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 13.03.2024.	62
Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie EMBASE, 13.03.2024.	63
Tab. 37. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.	64
Tab. 38. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	65
Tab. 39. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych badaniach.	67
Tab. 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 28.03.2024.	71
Tab. 41. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 28.03.2024.	72
Tab. 42. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase, 28.03.2024.	72
Tab. 43. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.	73
Tab. 44. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.	73
Tab. 45. Omówienie wyników zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.	74
Tab. 46. Omówienie wyników analiz ekonomicznych zidentyfikowanych na stronach agencji HTA.	76
Tab. 47. Prognozowana ilość ataków w pierwszych siedmiu cyklach.	81
Tab. 48. Całkowite wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (warianty minimalne) – wariant bez uwzględnienia RSS.	83
Tab. 49. Całkowite wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (warianty maksymalne) – wariant bez uwzględnienia RSS.	84
Tab. 50. Całkowite wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (warianty minimalne) – wariant z uwzględnieniem RSS.	86
Tab. 51. Całkowite wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (warianty maksymalne) – wariant z uwzględnieniem RSS.	88

Bibliografia

- Agboola 2019** Agboola F, Lubinga S, Carlson J, Lin GA, Dreitlein WB, Pearson SD. The Effectiveness and Value of Lanadelumab and C1 Esterase Inhibitors for Prophylaxis of Hereditary Angioedema Attacks. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019 Feb;25(2):143-148.
- AKL Takhzyro®** Takhzyro® (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa 2024.
- Anderson 2021** Anderson J, Levy DS, Lumry W, Koochaki P, Lanar S, Henry Li H. Letting the patients speak: an in-depth, qualitative research-based investigation of factors relevant to health-related quality of life in real-world patients with hereditary angioedema using subcutaneous C1 inhibitor replacement therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):60. Published 2021 Jun 27.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- APD Takhzyro®** Takhzyro® (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2024.
- AWA Takhzyro 2020** <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6562-24-2020-zlc>, dostęp online: 22.03.2024.
- Aygoren-Pursun 2016** Aygoren-Pursun 2016 Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Boysen HB, Caballero T. Estimation of EuroQol 5-Dimensions health status utility values in hereditary angioedema. *Patient Prefer Adherence.* 2016 Sep 6;10:1699-707.
- Banerji 2013** Banerji A. The burden of illness in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(5):329-336.
- Banerji 2018** Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320(20):2108-21.
- Banerji 2020** Banerji A, Davis K.H, Brown T.M, et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(6):600-607.
- Briggs 2006** Briggs AC K, Sculpher M, Decision modelling for health economic evaluation. Great Clarendon Street, Oxford, OX2 6DP: Oxford University Press; 2006.
- Caballero 2014** Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, Boysen HB. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy Asthma Proc.* 2014 Jan-Feb;35(1):47-53.
- CADTH 2020** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacoeconomic Review Report. Lanadelumab (Takhzyro) for the routine prevention of attacks of hereditary angioedema in adolescents and adults. Dostęp online: <https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0618-takhzyro-pharmacoeconomic-review-report.pdf>, data dostępu: 28.03.2024.
- Chong-Neto 2023** Chong-Neto HJ. A narrative review of recent literature of the quality of life in hereditary angioedema patients. *World Allergy Organ J.* 2023 Mar 20;16(3):100758.
- ChPL Berinert®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Berinert® (inhibitor C1-estrazy). Dostęp online:

- http://leki.urpl.gov.pl/files/36_Berinert_proszek_rozp_do_rr_do_wstrzyk_50Ojm_1500jm.pdf, dostęp online: 26.03.2024.
- ChPL Firazyr®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Firazyr® (ikatybant). Dostęp online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160526135040/anx_135040_pl.pdf, dostęp online: 26.03.2024.
- ChPL Ruconest®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ruconest® (konestat alfa). Dostęp online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010102889069/anx_89069_pl.pdf, dostęp online: 26.03.2024.
- ChPL Takhzyro®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tkhzyro® (konestat alfa). Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_pl.pdf, dostęp online: 26.03.2024.
- FDA 2017** Center for drug evaluation and research. Multi-disciplinary Review and Evaluation. Takhzyro® (lanadelumab). Wrzesień 2017. Dostęp online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761090Orig1s000MultidisciplineR.pdf, dostęp online: 26.03.2024.
- Fouche 2014** Fouche AS, Saunders EF, Craig T. Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Apr;112(4):371-5.
- GUS 2022** Trwanie życia w 2022 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>, dostęp online: 22.03.2024.
- HAS 2019** Haute Autorite de Sante. Avis d'efficience. Takhzyro® (lanadelumab). Dostęp online: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/takhzyro_15102019_avis_efficience_2020-01-15_10-52-6_990.pdf, data dostępu: 28.03.2024.
- Kawalec 2013** Kawalec P, Holko P, Paszulewicz A. Cost-utility analysis of Ruconest® (conestat alfa) compared to Berinert® P (human C1 esterase inhibitor) in the treatment of acute, life-threatening angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013 Jun;30(3):152-8.
- Kucharczyk 2024** Kucharczyk A, Matuszewski T, Kurowski M, Juchacz A, Tomasiak-Lozowska M, Trębas-Pietras E, Pawłowicz R, Sokołowska M, Pawlukiewicz M, Zakrzewska M, Kuziemski K, Tykwińska M, Łukaszyk M, Drygala S, Kasprzak J, Porębski G. Real-world Treatment Outcomes of Lanadelumab in the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: an Interim Analysis of a Polish, Prospective, Multicenter, Observational Study (CHOPIN). *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* Volume 153, Issue 2, Supplement, AB9, February 2024.
- Latimer 2011** NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data. Sheffield: Report by the Decision Support Unit.
- Longhurst 2012** Longhurst H, Bygum A. The Humanistic, Societal, and Pharmaco-economic Burden of Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 Oct;51(2):230-9.
- Lumry 2010** Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc.* 2010 Sep-Oct;31(5):407-14.
- Lumry 2014** Lumry WR, Miller DP, Newcomer S, Fitts D, Dayno J. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(5):371-6.
- Lumry 2018** Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, et al. Healthrelated quality of life with subcutaneous C1-inhibitor for prevention

	of attacks of hereditary angioedema. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2018;6(5):1733-41.e3.
Lumry 2020	Lumry WR, Weller K, Magerl M, et al. Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. <i>Allergy.</i> 2021;76(4):1188-1198.
Mendivil 2021	Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, et al. Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2021;16(1):1-13.
MZ 2024	Ministerstwo Zdrowia. Pismo nr DLG.054.26.2024.MN jako odpowiedź na pismo z dnia 19 lutego 2024 r., w sprawie realizacji Planu dla Chorób Rzadkich. https://bip.brpo.gov.pl/sites/default/files/2024-03/Odpowiedz_MZ_choroby_rzadkie_plan_13_03_2024.pdf dostęp: 04.04.2024.
NCPE 2020	National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland. https://www.ncpe.ie/lanadelumab-takhzyro/ , dostęp online: 28.03.2024.
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Lanade-lumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema [ID1268]. Appraisal Consultation Document. Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/ta606/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6955530878 , data dostępu: 28.03.2024.
Nordenfelt 2014	Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren C.F, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. <i>Allergy Asthma Proc.</i> 2014;35(2):185-190.
Nordenfelt 2017	Nordenfelt P, Nilsson M, Lindfors A, Wahlgren CF, Björkander J. Health-related quality of life in relation to disease activity in adults with hereditary angioedema in Sweden. <i>Allergy Asthma Proc.</i> 2017 Nov 30;38(6):447-455.
Nowicka 2007	Nowicka E, Najberg E, Gregorek H. Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego - opis 39 pacjentów. <i>Alergia Astma Immunologia</i> 2007, 12(4): 200-209.
PBS 2021	Pharmaceutical Benefits Scheme. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/lanadelumab-psd-july-2021.pdf , dostęp online: 28.03.2024.
[REDACTED]	[REDACTED]
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
SMC 2019	Scottish Medicines Consortium. Lanadelumab 300 mg for injection (Takhzyro®). Dostęp online: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4947/lanadelumab-takhzyro-final-november-2019-for-website.pdf , data dostępu: 28.03.2024.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696) po uwzględnieniu nowelizacji z dnia 17.08.2023.
Vanya 2023	Vanya M, Watt M, Shahraz S, et al. Content validation and psychometric evaluation of the Angioedema Quality of Life Questionnaire for hereditary angioedema [published correction appears in <i>J Patient Rep Outcomes.</i> 2023 Jun 5;7(1):53]. <i>J Patient Rep Outcomes.</i> 2023;7(1):33.

Weller 2017

Weller K, Maurer M, Fridman M, Supina D, Schranz J, Magerl M. Healthrelated quality of life with hereditary angioedema following prophylaxis with subcutaneous C1-inhibitor with recombinant hyaluronidase. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(2):143-51.