



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

Analiza wpływu na budżet

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 Aestimo: [REDACTED] Takhzyro® (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Analiza wpływu na budżet płatnika. Kraków, 2020.

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy.....	7
2 Metodyka	9
2.1 Populacja	9
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	9
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	10
2.1.2.1 Pacjenci wymagający leczenia ataków HAE.....	11
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana....	11
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	12
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	13
2.2 Perspektywa analizy	13
2.3 Horyzont czasowy analizy.....	13
2.4 Analizowane koszty	14
2.4.1 Koszt wnioskowanego leku.....	14
2.4.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku....	14
2.4.1.2 Koszt leczenia zapobiegawczego z wykorzystaniem lanadelumabu – koszt leku.....	15
2.4.2 Koszt podania lanadelumabu	17
2.4.3 Koszt diagnostyki i monitorowania	17
2.4.4 Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby.....	18
2.5 Scenariusze analizy.....	20
2.5.1 Scenariusz istniejący.....	20
2.5.2 Scenariusze nowe.....	21
2.6 Analiza wrażliwości	22
2.7 Walidacja modelu	23
3 Wyniki.....	24
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	24
3.2 Scenariusz najbardziej prawdopodobny	24
3.3 Scenariusz minimalny	26
3.4 Scenariusz maksymalny.....	27
3.5 Analiza wrażliwości	29
4 Ograniczenia i dyskusja	31
5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	34
6 Wnioski.....	35

7	Aneks	36
7.1	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	36
7.2	Projekt programu lekowego	38
	Spis tabel	42
	Bibliografia	44

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWA	Analiza weryfikacyjna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
HAE	Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. <i>Hereditary Angioedema</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SKU	Jednostka asortymentu sprzedawanego w aptece lub hurtowni z określonym kodem EAN (ang. <i>stock keeping unit</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z rozszerzeniem wskazania refundacyjnego lanadelumabu (Takhzyro®) o pacjentów w wieku od 12. roku życia z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II, u których w okresie ostatnich 6 miesięcy wystąpiły co najmniej 2 ciężkie ataki choroby z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego, w ramach istniejącego programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”. Analizę kosztów terapii lanadelumabem (Takhzyro®) przeprowadzono na tle kosztów braku rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków, rozumianego jako zastosowanie refundowanych w Polsce opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu 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®).

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 lat. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących [REDAKTOWANO]. Oszacowaną wielkość populacji docelowej, tj. pacjentów w wieku od 12. roku życia z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II, u których w okresie ostatnich 6 miesięcy wystąpiły co najmniej 2 ciężkie ataki choroby z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego, skorygowano o pacjentów włączonych do PL B.122 w 2023 roku. W analizie wpływu na budżet, poza zdefiniowanym komparatorem (brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków), uwzględniono koszty związane z monitorowaniem leczenia w programie lekowym i koszty monitorowania leczenia w przypadku braku rutynowego leczenia zapobiegawczego, a także koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby.

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji lanadelumabu (Takhzyro®) i leczenie wszystkich pacjentów z populacji docelowej obecnie refundowanymi preparatami stosowanymi w leczeniu ataków HAE (100% udział w rynku). W scenariuszu nowym założono refundację leku Takhzyro® w populacji pacjentów w wieku powyżej 12 lat, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Założono liniową dynamikę wchodzenia do PL pacjentów z populacji docelowej. Przyjęto założenie, że w ramach wnioskowanego programu lekowego wszyscy pacjenci, którzy dotychczas nie stosowali rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków HAE, będą włączeni do programu lekowego i leczeni preparatem Takhzyro® - udział lanadelumabu w rynku wyniesie 100% w całym horyzoncie analizy. W scenariuszu nowym założono, że terapia lanadelumabem wiąże się z generowaniem kosztów leków, tj. lanadelumabu i leczenia farmakologicznego ataków choroby (konestat alfa, ikatybant, inhibitor C1-esterazy), kosztów podania lanadelumabu oraz kosztów monitorowania.

Poszczególne warianty scenariusza nowego (podstawowy, minimalny i maksymalny) dotyczyły szacowanej wielkości wydatków płatnika publicznego. W każdym z wariantów liczba pacjentów leczonych w PL B.122 była stała i wynosiła [REDAKTOWANO]. W ramach scenariusza minimalnego założono, że populacja docelowa zostanie osiągnięta w 26 cyklu leczenia. W scenariuszu maksymalnym przyjęto założenie o braku pacjentów wypadających z leczenia.

Wyniki

W scenariuszu nowym najbardziej prawdopodobnym, całkowite koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania lanadelumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą ok. [REDAKTOWANO] w I roku i ok. [REDAKTOWANO] w II roku. Koszty wnioskowanej technologii wyniosą ok. [REDAKTOWANO] w I roku i ok. [REDAKTOWANO] w II roku. Dodatkowe sumaryczne wydatki dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania lanadelumabu u pacjentów w wieku od 12. roku życia z udokumentowanym

rozpoznanie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II, u których w okresie ostatnich 6 miesięcy wystąpiły co najmniej 2 ciężkie ataki choroby z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego, wyniosą ok. ██████ w I roku i ok. ██████ w II roku.

W scenariuszu nowym minimalnym, dodatkowe wydatki NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania lanadelumabu w docelowej populacji chorych wyniosą łącznie ok. ██████ w I roku i ok. ██████ w II roku refundacji.

W scenariuszu nowym maksymalnym, dodatkowe wydatki NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania lanadelumabu w docelowej populacji chorych wyniosą łącznie ok. ██████ w I roku i ok. ██████ w II roku refundacji.

Wnioski

pozytywna decyzja refundacyjna dla lanadelumabu obejmująca pacjentów w wieku od 12. roku życia z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II, u których w okresie ostatnich 6 miesięcy wystąpiły co najmniej 2 ciężkie ataki choroby z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego, zapewni dostęp do profilaktyki dla chorych, u których jest finansowane obecnie tylko leczenie doraźne ataków HAE. Skuteczność lanadelumabu jednoznacznie potwierdzono w różnych wyróżnionych grupach pacjentów, bez względu na lokalizację i liczbę ataków w przeszłości. Tym samym terapia lanadelumabem, w porównaniu do leczenia farmakologicznego ataków choroby, stanowi opcję stwarzającą szansę na kontrolę choroby u pacjentów najbardziej potrzebujących, o dalece niezaspokojonych potrzebach klinicznych, tj. osobom wymagającym wdrożenia leczenia profilaktycznego, u których występowały ciężkie ataki obrzęku naczynioruchowego w przeszłości

Pacjentom bez profilaktycznego leczenia towarzyszy nieustanny stres i niepewność dotycząca momentu wystąpienia obrzęku, jego lokalizacji, ciężkości i możliwości reakcji. Obrzęk to nie tylko zagrożenie życia i ogromny ból, to także utrudnienie funkcjonowania. HAE wpływa na dyspozycyjność chorego w pracy, co jest znaczącym ograniczeniem pracownika na rynku pracy i generuje koszty dla systemu ubezpieczeń społecznych. W przypadku osób małoletnich, choroba wpływa na dyspozycyjność dziecka w szkole oraz dyspozycyjność opiekunów dziecka w pracy. Jednocześnie w przypadku dzieci choroba jest czynnikiem stygmatyzującym. Jak wskazują wyniki dla populacji włączonej do programu lekowego, zastosowanie profilaktyki poprawiło znacząco jakość życia i funkcjonowanie pacjentów (Kucharczyk 2024).

Mimo iż rozszerzenie refundacji lanadelumabu będzie się wiązało z dodatkowymi wydatkami NFZ, obniżone zostaną koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby. Przyjęcie proponowanego instrumentu podziału ryzyka pozwoli na ograniczenie wydatków NFZ.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z rozszerzeniem wskazania refundacyjnego lanadelumabu (Takhzyro®) o stosowanie w populacji pacjentów w wieku od 12. roku życia z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *Hereditary Angioedema*, HAE) typu I lub II, w przypadku której w okresie ostatnich 6 miesięcy wystąpiły co najmniej 2 ciężkie ataki choroby z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego, w ramach istniejącego programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”. Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceńodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Takhzyro®: roztwór do wstrzykiwań, 300 mg x 1 ampułko-strzykawka.

Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zawężone (kryteriami włączenia do programu lekowego; doprecyzowuje ono liczbę występujących ataków HAE) względem wskazania rejestracyjnego lanadelumabu ujętego w ChPL Takhzyro®: stosowanie w ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów HAE u pacjentów w wieku 2 lat i starszych. Zastosowane kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego ukierunkowane są na zapewnienie dostępu do terapii pacjentom najbardziej potrzebującym, o dalece niezaspokojonych potrzebach klinicznych, tj. osobom wymagającym wdrożenia leczenia profilaktycznego, u których występowały ciężkie ataki obrzęku naczynioruchowego w przeszłości. Szczegółowy opis wnioskowanego wskazania oraz warunki finansowania zostały zawarte w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

Wyboru komparatorów dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. 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. Uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

Obecnie w Polsce refundowane ze środków publicznych w leczeniu ataku HAE są następujące preparaty:

- 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+) (Obwieszczenie MZ).

W związku z powyższym analizę kosztów terapii lanadelumabem (Takhzyro®) przeprowadzono na tle kosztów braku rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków,

rozumianego jako zastosowanie refundowanych w Polsce opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu ataku HAE.

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. <i>Hereditary Angioedema</i>, HAE) typu I lub typu II, w wieku ≥ 12 lat wymagający wdrożenia leczenia profilaktycznego; • udokumentowane, częste występowanie ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego - minimum 2 ataki z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
Interwencja (I)	lanadelumab (Takhzyro®) <ul style="list-style-type: none"> • 300 mg co 2 tyg. (ew. 300 mg co 4 tyg. u pacjentów z małą masą ciała, u których nastąpiło stabilne ustąpienie napadów w trakcie leczenia)
Komparator (C)	Brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków/placebo
Efekty (O)	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego B.122, • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych, • aspekty etyczne i społeczne
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego
Horyzont czasowy analizy	2 lata
Porównywane scenariusze	<ul style="list-style-type: none"> • scenariusz istniejący: aktualnie realizowany • scenariusz nowy: po wprowadzeniu refundacji preparatu Takhzyro® we wnioskowanym wskazaniu

2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej.

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny (patrz rozdział 2.5).

2.1 Populacja

2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, preparat Takhzyro® zarejestrowany jest:

- do stosowania w ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *Hereditary Angioedema*, HAE) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Liczebność populacji z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym przyjęto za opinią ekspertów klinicznych zaprezentowaną w analizie weryfikacyjnej (AWA) dla wniosku dotyczącego preparatu Ruconest® (konestat alfa) we wskazaniu leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1 (AWA Ruconest® 2021; tabela 26, str. 29). Zgodnie z opinią ekspertów, liczba chorych w Polsce wynosi ogółem < 500. Eksperci wymieniają liczbę od ok. 450 chorych (z czego 15% stanowią dzieci) do liczby 466 chorych (w tym 50 chorych w wieku od 2 - 18 lat). Jak podkreślają klinicyści, po uwzględnieniu danych światowych na temat epidemiologii tej choroby wydaje się, że przynajmniej połowa pacjentów chorujących na HAE w Polsce nie jest zdiagnozowana (AWA Ruconest® 2021).

Tab. 2. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy	450 - < 500	AWA Ruconest® 2021 (tabela 26, str. 29)
RAZEM	450 - < 500	

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Takhzyro® brzmi:

- rutynowa profilaktyka nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *Hereditary Angioedema*, HAE) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, wymagających wdrożenia leczenia profilaktycznego, z udokumentowanym, częstym występowaniem ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego - minimum 2 ataki z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Proponowana kategoria dostępności produktu Takhzyro® obejmuje finansowanie w ramach istniejącego programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)” za odpłatnością bezpłatnie. Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym będzie ograniczona planowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego:

1. rozpoznany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub typu II;
2. wiek od 12 roku życia;
3. udokumentowane, częste występowanie ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego - minimum 2 ataki z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci powyżej 12 roku życia, którzy byli leczeni skutecznie lanadelumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii

- B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)” od września 2021 roku.

Według danych NFZ, w 2023 roku, lanadelumabem było leczonych łącznie 53 pacjentów.

████████████████████ Liczebność populacji leczonej w ramach programu lekowego B.122 podsumowano w Tab. 4.

Tab. 4. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (Program lekowy B.122)	53	Uchwała Rady NFZ za 2023 roku (PL B.122)
	████	████████████████

2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przeprowadzono w oparciu o następujące założenia:

- wielkość populacji docelowej oszacowano w rozdziale 2.1.2.1,
- przyjęto założenie dotyczące stopniowego włączania pacjentów do wnioskowanego programu lekowego - 100% osiągnięte zostanie w 20 cyklu horyzontu analizy,
- w scenariuszu istniejącym pacjenci nie otrzymują rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków - leczeni są obecnie refundowanymi preparatami, stosowanymi w leczeniu ataków HAE (100% udział w rynku),
- włączenie wnioskowanej populacji do programu lekowego spowoduje przejęcie przez lanadelumab udziałów w rynku leczenia farmakologicznego ataków choroby - udział lanadelumabu wyniesie 100% w całym horyzoncie analizy,
- lanadelumab jest stosowany w dawce 300 mg co 2 tygodnie, z możliwością zmniejszenia dawki do 300 mg podawanych raz na 4 tygodnie,
- założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy, co jest spójne z obserwowaną dużą dynamiką włączania pacjentów w 2023 roku,
- w ramach scenariusza minimalnego założono, że populacja docelowa zostanie osiągnięta w 26 cyklu leczenia. W scenariuszu maksymalnym przyjęto założenie o braku pacjentów wypadających z leczenia.

Tab. 5. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny	■	■	Rozdział 2.1.2.1; Tab. 3
Minimalny	■	■	
Maksymalny	■	■	

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.1 - 2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 6. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału i tabeli
	I rok	II rok	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	Rozdział 2.1.2.1; Tab. 3
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	53		Rozdział 2.1.3; Tab. 4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	Rozdział 2.1.4; Tab. 5

2.2 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną i zidentyfikowane na etapie adaptacji modelu znikome koszty medyczne ponoszone przez pacjentów, które mają marginalny wpływ na wyniki analizy, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta.

2.3 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją (Rozporządzenie MZ 2021).

2.4 Analizowane koszty

W ramach niniejszej analizy rozważano uwzględnienie następujących kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszt lanadelumabu,
- koszt podania lanadelumabu,
- koszt diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby.

2.4.1 Koszt wnioskowanego leku

2.4.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Wnioskodawca wnioskuje o refundację lanadelumabu (Takhzyro®) w ramach istniejącego programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”.

Zgodnie z art. 14 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna 2011) Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - a. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo,
 - b. zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - c. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

W związku z powyższym wnioskodawca wnioskuję o refundację produktu leczniczego Takhzyro® (lanadelumab) w ramach kategorii odpłatności „bezpłatnie”.

Obecnie produkt leczniczy Takhzyro® znajduje się w wykazie leków refundowanych (grupa limitowa „1228.0, Lanadelumab”) w jednym programie lekowym:

- B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)” (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane warunki refundacji obejmują pozostanie produktu leczniczego Takhzyro® w obecnej grupie limitowej.

2.4.1.2 Koszt leczenia zapobiegawczego z wykorzystaniem lanadelumabu – koszt leku

Zgodnie z propozycją przedstawioną we wniosku o objęcie refundacją ze środków publicznych, cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe Takhzyro®, ampułko-strzykawka 300 mg wynosi 53 918,00 zł – cena tożsama z ceną leku Takhzyro® widniejącą na aktualnym Obwieszczeniu MZ.

Przeprowadzone kalkulacje cen preparatu Takhzyro® w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji ze środków publicznych opierają się na zasadach przedstawionych w ustawie o refundacji z uwzględnieniem nowelizacji z dnia 17 sierpnia 2023 r (Ustawa refundacyjna 2011). Marża hurtowa dla leku Takhzyro® przekracza 2 000 zł, w związku z zapisami ustawy refundacyjnej cenę hurtową brutto obliczono jako: (cena zbytu netto + 2000) * 1,08.

Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS) oparty na założeniu, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zgodnie z proponowanymi warunkami objęcia refundacją przyjęto, że Takhzyro® będzie dostępne dla świadczeniobiorców bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej, w której aktualnie jest refundowany lanadelumab. Obliczone ceny urzędowe, w przypadku wprowadzenie leku Takhzyro® na listę refundacyjną przedstawia poniższa tabela.

Tab. 7. Koszt preparatów Takhzyro®.

Nazwa, postać i dawka leku	Wariant	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu brutto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]
Takhzyro, roztwór do wstrzykiwań, 300 mg x 1 ampulko-strzykawka	Bez RSS	53 918,00	58 231,44	60 391,44	60 391,44

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. 8. 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. 8. 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. 9.

Tab. 9. 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			

2.4.2 Koszt podania lanadelumabu

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, lanadelumab 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. 10.

Tab. 10. Koszty podania lanadelumabu (Zarządzenie 7/2024/DGL).

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".

2.4.3 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. 11.

Tab. 11. Koszty diagnostyki i monitorowania lanadelumabem (Zarządzenie 7/2024/DGL).

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Ostateczny koszt świadczenia [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia zapobiegawczego chorych z nawracającymi na-	5.08.07.0000004	375	1,64	615,00

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Ostateczny koszt świadczenia [PLN]
napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu				
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. 12.

Tab. 12. Koszt monitorowania leczenia w przypadku braku leczenia zapobiegawczego (Zarządzenie 57/2023/DSOZ).

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".

2.4.4 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. 13 podsumowano koszty uwzględnionych substancji.

Tab. 13. 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.

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. 14.

Tab. 14. 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 miesięczny koszt leczenia farmakologicznego ostrego ataku HAE oszacowano na ██████████ z perspektywy płatnika publicznego, zgodnie z obliczeniami przedstawionymi w poniższej tabeli (Tab. 15).

Tab. 15. Miesięczny koszt leczenia ostrego ataku HAE.

Substancja	Udział w refundacji [%]	Liczba dawek	Koszt [PLN]
██████████		█	
██████	48,4	████	██████
██████████	50,8	████	██████
██████	0,8	████	██████
		████	██████
		████████████████████	██████

2.5 Scenariusze analizy

2.5.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu istniejącym pacjenci z wnioskowanej populacji z HAE nie otrzymują rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków - leczeni są obecnie refundowanymi preparatami, stosowanymi w leczeniu ataków HAE (100% udział w rynku). Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie refundowane ze środków publicznych w leczeniu ataków HAE są następujące preparaty:

- 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 scenariuszu istniejącym założono, że terapia wiąże się z generowaniem kosztów leków (konestat alfa, ikatybant, inhibitor C1-esterazy) oraz kosztów monitorowania. Wymienione koszty generowane są zarówno w I, jak i II roku analizy.

Tab. 16. Liczba pacjentów z HAE leczonych we wnioskowanym programie lekowym w scenariuszu istniejącym.

Zmienna	I rok	II rok	Źródło
Scenariusz podstawowy	■	■	Oszacowanie na podstawie liczby pacjentów wymagających leczenia HAE oraz udziału w rynku leczenia farmakologicznego ataków choroby; rozdział 2.1.2.1 i 2.5.1
Scenariusz minimalny	■	■	
Scenariusz maksymalny	■	■	

2.5.2 Scenariusze nowe

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu nowym założono liniową dynamikę wchodzenia do PL pacjentów z populacji docelowej.

Przyjęto założenie, że w ramach wnioskowanego programu lekowego, zarówno w I, jak i II roku analizy, 100% pacjentów zakwalifikowanych do PL będzie leczonych lanadelumabem – udział lanadelumabu w rynku wyniesie 100% w całym horyzoncie analizy.

W scenariuszu nowym założono, że terapia lanadelumabem wiąże się z generowaniem kosztów leków, tj. lanadelumabu i leczenia farmakologicznego ataków choroby (konestat alfa, ikatybant, inhibitor C1-esterazy), kosztów podania lanadelumabu oraz kosztów monitorowania.

Za analizą ekonomiczną, w modelu BIA przyjęto założenia uwzględniające:

- odsetek pacjentów zmieniających częstość dawkowania - zmniejszenie dawki do 300 mg lanadelumabu co 4 tygodnie, rozważane u chorych, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów w trakcie leczenia,
- średnią miesięczną liczbę ataków choroby,
- odsetek pacjentów przerywających terapię,
- odsetek ataków wymagających leczenia farmakologicznego,
- śmiertelność naturalną.

Tab. 17. Liczba pacjentów z HAE leczonych we wnioskowanym programie lekowym w scenariuszu nowym.

Zmienna	I rok	II rok	Źródło
Scenariusz podstawowy	■	■	Oszacowanie na podstawie liczby pacjentów
Scenariusz minimalny	■	■	

Scenariusz maksymalny	■	■	wymagających leczenia HAE oraz udziału w rynku leczenia farmakologicznego ataków choroby; rozdział 2.1.2.1 i 2.5.2
-----------------------	---	---	--

Scenariusz nowy analizowano w 3 wariantach:

- podstawowym,
- minimalnym,
- maksymalnym.

Poszczególne warianty scenariusza dotyczą szacowanej wielkości wydatków płatnika publicznego. W każdym z wariantów, liczba pacjentów leczonych w PL B.122 była stała.

Wariant scenariusza minimalnego określono w oparciu o dynamikę wchodzenia pacjentów do PL. Założono, że liczebność populacji docelowej zostanie osiągnięta w 26 cyklu modelu w przeciwieństwie do scenariusza podstawowego zakładającego osiągnięcie populacji docelowej w 20 cyklu horyzontu analizy. W scenariuszu maksymalnym przyjęto założenie, że żaden pacjent nie przerywa leczenia.

2.6 Analiza wrażliwości

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 podstawowym 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 budżet miałyby zawężenie wnioskowanego wskazania do:

- populacji, w której wystąpi 4 i więcej ciężkich ataków HAE/pół roku,
- 6 i więcej ataków/pół roku oraz
- 12 i więcej ataków/pół roku.

Liczebność populacji oszacowano na podstawie ■■■■■ które stanowiło źródło danych do oszacowania populacji w scenariuszu podstawowym (Tab. 18).

W opisaną wyżej scenariuszową analizę wrażliwości, poza parametrami testowanymi zmienionymi zgodnie z założeniami przedstawionymi w poniższej tabeli, pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu nowym podstawowym analizy (Tab. 18).

Tab. 18. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Scenariusz analizy	Zmienna testowana	Definicja populacji	Populacja docelowa	Średnia liczba opakowań leku	Uzasadnienie zmienności
Podstawowy	-	Minimum 2 ataki/pół roku	■■■■■	■■■■■	-

1	Kryteria włączenia do PL mające wpływ na liczebność populacji oraz liczbę ataków	Minimum 4 ataków/pół roku	■	■	Testowanie wyników uzyskanych w populacji z cięższym przebiegiem choroby niż wnioskowana
2		Minimum 6 ataków/pół roku	■	■	
3		Minimum 12 ataków/pół roku	■	■	

2.7 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku są tożsame z kosztami obliczonymi dla scenariusza istniejącego (patrz rozdział 2.5.1).

Obecnie lek Takhzyro® dla pacjentów w wieku od 12. roku życia z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II, u których w okresie ostatnich 6 miesięcy wystąpiły co najmniej 2 ciężkie ataki choroby z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego, nie jest refundowany. Docelowa grupa pacjentów nie otrzymuje rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków - pacjenci leczeni są obecnie refundowanymi preparatami, stosowanymi w leczeniu ataków HAE (100% udział w rynku). Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie refundowane ze środków publicznych w leczeniu ataków HAE są następujące preparaty:

- 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+).

Scenariusz istniejący zakłada, że leczenie pacjentów z HAE, u których w okresie ostatnich 6 miesięcy wystąpiły co najmniej 2 ciężkie ataki choroby z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego, wiąże się z generowaniem kosztów leków (konestat alfa, ikatybant, inhibitor C1-esterazy) oraz kosztów monitorowania.

3.2 Scenariusz najbardziej prawdopodobny

W scenariuszu istniejącym (bez refundacji lanadelumabu), wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą ok. 8,2 mln zł w I roku oraz ok. 21,5 mln zł w II roku analizy i będą wynikały z kosztów refundacji leczenia farmakologicznego ataków choroby finansowanego obecnie w następujących preparatach:

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

Wyniki dla wariantu bez RSS zostały podane w Tab. 20, przy czym z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

W scenariuszu nowym - podstawowym (wariant z RSS), pozytywna decyzja refundacyjna dla lanadelumabu we wnioskowanym wskazaniu spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na refundację lanadelumabu w ramach programu lekowego na poziomie ok. ██████ w I roku i ok. ██████ w II roku analizy. Całkowite wydatki budżetowe na leczenie docelowej populacji pacjentów w PL wyniosą ok. ██████ w I roku i ok. ██████ w II roku analizy (Tab. 19).

Refundacja Takhzyro® we wnioskowanym wskazaniu będzie skutkowała dodatkowymi wydatkami płatnika na poziomie ok. ██████ w I roku i ██████ w II roku (Tab. 19).

Tab. 19 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny (wariant z RSS).

Parametr	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszt lanadelumabu	0,00	0,00
Koszt podania lanadelumabu	0,00	0,00
Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby	████████	████████
Koszt monitorowania	████████	████████
Łączne koszty	8 214 420,10	21 587 900,74
Scenariusz nowy		
Koszt lanadelumabu	████████	████████
Koszt podania lanadelumabu	████████	████████
Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby	████████	████████
Koszt monitorowania	████████	████████
Łączne koszty	████████	████████
Analiza inkrementalna		
Koszt lanadelumabu	████████	████████
Koszt podania lanadelumabu	████████	████████
Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby	████████	████████
Koszt monitorowania	████████	████████
Łączne koszty	████████	████████

Tab. 20 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny (wariant bez RSS).

Parametr	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszt lanadelumabu	0,00	0,00
Koszt podania lanadelumabu	0,00	0,00
Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby	████████	████████
Koszt monitorowania	████████	████████
Łączne koszty	8 214 420,10	21 587 900,74
Scenariusz nowy		
Koszt lanadelumabu	████████	████████
Koszt podania lanadelumabu	████████	████████
Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby	████████	████████
Koszt monitorowania	████████	████████

Łączne koszty	75 685 379,92	155 715 499,89
Analiza inkrementalna		
Koszt lanadelumabu	██████████	██████████
Koszt podania lanadelumabu	██████████	██████████
Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby	██████████	██████████
Koszt monitorowania	██████████	██████████
Łączne koszty	67 470 959,82	134 127 599,16

3.3 Scenariusz minimalny

W scenariuszu istniejącym (bez refundacji lanadelumabu), wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą ok. ██████████ w I roku oraz ok. ██████████ w II roku analizy i będą wynikały z kosztów refundacji leczenia farmakologicznego ataków choroby finansowanego obecnie w następujących preparatach:

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

Wyniki dla wariantu bez RSS zostały podane w Tab. 22, przy czym z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

W scenariuszu nowym - minimalnym (wariant z RSS), pozytywna decyzja refundacyjna dla lanadelumabu we wnioskowanym wskazaniu spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na refundację lanadelumabu w ramach programu lekowego na poziomie ok. ██████████ i ok. ██████████ w II roku analizy. Całkowite wydatki budżetowe na leczenie docelowej populacji pacjentów w PL wyniosą ok. ██████████ w I roku i ok. ██████████ w II roku analizy (Tab. 21).

Refundacja Takhzyro® we wnioskowanym wskazaniu będzie skutkowała dodatkowymi wydatkami płatnika na poziomie ok. ██████████ w I roku i ██████████ w II roku (Tab. 21).

Tab. 21 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant z RSS).

Parametr	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszt lanadelumabu	0,00	0,00
Koszt podania lanadelumabu	0,00	0,00
Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby	██████████	██████████
Koszt monitorowania	██████████	██████████
Łączne koszty	6 318 784,69	18 040 877,28
Scenariusz nowy		
Koszt lanadelumabu	██████████	██████████
Koszt podania lanadelumabu	██████████	██████████
Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby	██████████	██████████

Koszt monitorowania	████████	████████
Łączne koszty	████████	████████
Analiza inkrementalna		
Koszt lanadelumabu	████████	████████
Koszt podania lanadelumabu	████████	████████
Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby	████████	████████
Koszt monitorowania	████████	████████
Łączne koszty	████████	████████

Tab. 22 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant bez RSS).

Parametr	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszt lanadelumabu	0,00	0,00
Koszt podania lanadelumabu	0,00	0,00
Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby	████████	████████
Koszt monitorowania	████████	████████
Łączne koszty	6 318 784,69	18 040 877,28
Scenariusz nowy		
Koszt lanadelumabu	████████	████████
Koszt podania lanadelumabu	████████	████████
Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby	████████	████████
Koszt monitorowania	████████	████████
Łączne koszty	58 219 523,02	135 000 386,46
Analiza inkrementalna		
Koszt lanadelumabu	████████	████████
Koszt podania lanadelumabu	████████	████████
Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby	████████	████████
Koszt monitorowania	████████	████████
Łączne koszty	51 900 738,33	116 959 509,18

3.4 Scenariusz maksymalny

W scenariuszu istniejącym (bez refundacji lanadelumabu), wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą ok. ██████████ w I roku oraz ok. ██████████ w II roku analizy i będą wynikały z kosztów refundacji leczenia farmakologicznego ataków choroby finansowanego obecnie w następujących preparatach:

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

Wyniki dla wariantu bez RSS zostały podane w Tab. 24, przy czym z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.

W scenariuszu nowym - maksymalnym (wariant z RSS), pozytywna decyzja refundacyjna dla lanadelumabu we wnioskowanym wskazaniu spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na refundację lanadelumabu w ramach programu lekowego na poziomie ok. ██████ w I roku i ok. ██████ w II roku analizy. Całkowite wydatki budżetowe na leczenie docelowej populacji pacjentów w PL wyniosą ok. ██████ w I roku i ok. ██████ w II roku analizy (Tab. 23).

Refundacja Takhzyro® we wnioskowanym wskazaniu będzie skutkowała dodatkowymi wydatkami płatnika na poziomie ok. ██████ w I roku i ██████ w II roku (Tab. 23).

Tab. 23 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant z RSS).

Parametr	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszt lanadelumabu	0,00	0,00
Koszt podania lanadelumabu	0,00	0,00
Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby	████████	████████
Koszt monitorowania	████████	████████
Łączne koszty	8 214 420,10	21 587 900,74
Scenariusz nowy		
Koszt lanadelumabu	████████	████████
Koszt podania lanadelumabu	████████	████████
Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby	████████	████████
Koszt monitorowania	████████	████████
Łączne koszty	████████	████████
Analiza inkrementalna		
Koszt lanadelumabu	████████	████████
Koszt podania lanadelumabu	████████	████████
Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby	████████	████████
Koszt monitorowania	████████	████████
Łączne koszty	████████	████████

Tab. 24 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).

Parametr	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszt lanadelumabu	0,00	0,00
Koszt podania lanadelumabu	0,00	0,00
Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby	████████	████████
Koszt monitorowania	████████	████████
Łączne koszty	8 214 420,10	21 587 900,74
Scenariusz nowy		
Koszt lanadelumabu	████████	████████
Koszt podania lanadelumabu	████████	████████
Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby	████████	████████
Koszt monitorowania	████████	████████

Łączne koszty	79 363 844,87	167 220 248,45
Analiza inkrementalna		
Koszt lanadelumabu	██████████	██████████
Koszt podania lanadelumabu	██████████	██████████
Koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby	██████████	██████████
Koszt monitorowania	██████████	██████████
Łączne koszty	71 149 424,77	145 632 347,71

3.5 Analiza wrażliwości

Założenia analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 18. Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w Tab. 25.

Leczenie pacjentów z minimum 4 atakami choroby/6 miesięcy, w porównaniu do 2 ataków/6 miesięcy, spowoduje redukcję szacowanych całkowitych wydatków NFZ o ██████ w I roku i ██████ w II roku. Wydatki NFZ związane z lanadelumabem zostaną zredukowane o ██████ w I roku i ██████ w II roku (scenariusz 1).

Leczenie pacjentów z minimum 6 atakami choroby/6 miesięcy, w porównaniu do 2 ataków/6 miesięcy, spowoduje redukcję szacowanych całkowitych wydatków NFZ o ██████ w I roku i ██████ w II roku. Wydatki NFZ związane z lanadelumabem zostaną zredukowane o ██████ w I roku i ██████ w II roku (scenariusz 2).

Zmiana kryteriów poprzez zniesienie lokalizacji napadów bez zmiany kryterium częstości w porównaniu do scenariusza podstawowego, spowoduje redukcję szacowanych całkowitych wydatków NFZ o ██████ w I roku i ██████ w II roku. Wydatki NFZ związane z lanadelumabem zostaną zredukowane o ██████ w I roku i ██████ w II roku (scenariusz 3).

Tab. 25 Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ w wariancie z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz analizy	I rok (zł)	Zmiana vs scenariusz podstawowy	II rok (zł)	Zmiana vs scenariusz podstawowy
Koszty całkowite				
Scenariusz podstawowy z uwzględnieniem RSS	██████████	nd	██████████	nd
1	██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████
2	██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████
3	██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████
Koszty lanadelumabu				
Scenariusz podstawowy z uwzględnieniem RSS	██████████	nd	██████████	nd

Scenariusz analizy	I rok (zł)	Zmiana vs scenariusz podstawowy	II rok (zł)	Zmiana vs scenariusz podstawowy
1	██████████	██████████ ██████	██████████	██████████ ██████
2	██████████	██████████ ██████	██████████	██████████ ██████
3	██████████	██████████ ██████	██████████	██████████ ██████

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z rozszerzeniem wskazania refundacyjnego lanadelumabu (Takhzyro®) o pacjentów w wieku od 12. roku życia z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego typu I lub II, u których w okresie ostatnich 6 miesięcy wystąpiły co najmniej 2 ciężkie ataki choroby z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego, w ramach istniejącego programu lekowego B.122 „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)”. Analizę kosztów terapii lanadelumabem (Takhzyro®) przeprowadzono na tle kosztów braku rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków, rozumianego jako zastosowanie refundowanych w Polsce opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu ataku HAE. Obecnie w Polsce refundowane ze środków publicznych w leczeniu ataku HAE są następujące preparaty:

- konestat alfa: preparat Ruconest®;
- ikatybant: preparaty: Firazyr®, Icatibant Accord®, Icatibant Fresenius®, Icatibant Medical Valley®, Icatibant Zentiva®, Ikatybant Ranbaxy®;
- inhibitor C1-esterazy: preparat Berinert® (Obwieszczenie MZ).

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w horyzoncie 2 lat. Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Oszacowaną wielkość populacji docelowej, tj. pacjentów w wieku od 12. roku życia z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego typu I lub II, u których w okresie ostatnich 6 miesięcy wystąpiły co najmniej 2 ciężkie ataki choroby z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W analizie wpływu na budżet, poza zdefiniowanym komparatorem (brak rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków), uwzględniono koszty związane z monitorowaniem leczenia w programie lekowym i koszty monitorowania leczenia w przypadku braku rutynowego leczenia zapobiegawczego, a także koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby.

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji lanadelumabu (Takhzyro®) i leczenie wszystkich pacjentów z populacji docelowej obecnie refundowanymi preparatami, stosowanymi w leczeniu ataków HAE (100% udział w rynku). W scenariuszu nowym założono refundację leku Takhzyro® w populacji pacjentów w wieku powyżej 12 lat, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Założono liniową dynamikę wchodzenia do PL pacjentów z populacji docelowej. Przyjęto założenie, że w ramach wnioskowanego programu lekowego wszyscy pacjenci, którzy dotychczas nie stosowali rutynowego leczenia zapobiegawczego nawracających ataków HAE, będą włączeni do programu lekowego i leczeni preparatem Takhzyro® - udział lanadelumabu w rynku wyniesie 100% w całym horyzoncie analizy. W scenariuszu nowym założono, że terapia lanadelumabem wiąże się z generowaniem kosztów leków, tj. lanadelumabu i leczenia farmakologicznego ataków choroby (konestat alfa, ikatybant, inhibitor C1-esterazy), kosztów podania lanadelumabu oraz kosztów monitorowania.

Poszczególne warianty scenariusza nowego (podstawowy, minimalny i maksymalny) dotyczyły szacowanej wielkości wydatków płatnika publicznego. W każdym z wariantów liczba pacjen-

tów leczonych w PL B.122 była stała [REDAKTOWANE] W ramach scenariusza minimalnego założono, że populacja docelowa zostanie osiągnięta w 26 cyklu leczenia zamiast w 20 cyklu horyzontu analizy. W scenariuszu maksymalnym przyjęto założenie o braku pacjentów wypadających z leczenia.

W scenariuszu nowym najbardziej prawdopodobnym, całkowite koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania lanadelumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą ok. [REDAKTOWANE] w I roku i ok. [REDAKTOWANE] w II roku. Koszty wnioskowanej technologii wyniosą ok. [REDAKTOWANE] w I roku i ok. [REDAKTOWANE] w II roku. Dodatkowe sumaryczne wydatki dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania lanadelumabu u pacjentów w wieku od 12. roku życia z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II, u których w okresie ostatnich 6 miesięcy wystąpiły co najmniej 2 ciężkie ataki choroby z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego, wyniosą ok. [REDAKTOWANE] w I roku i ok. [REDAKTOWANE] w II roku.

W scenariuszu nowym minimalnym, dodatkowe wydatki NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania lanadelumabu w docelowej populacji chorych wyniosą łącznie ok. [REDAKTOWANE] w I roku i ok. [REDAKTOWANE] w II roku refundacji.

W scenariuszu nowym maksymalnym, dodatkowe wydatki NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania lanadelumabu w docelowej populacji chorych wyniosą łącznie ok. [REDAKTOWANE] w I roku i ok. [REDAKTOWANE] w II roku refundacji.

Duży wzrost wydatków spowodowany jest faktem, że obecnie w Polsce nie ma refundowanej opcji leczenia zapobiegawczego dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u pacjentów w wieku od 12. roku życia, u których w okresie ostatnich 6 miesięcy wystąpiły co najmniej 2 ciężkie ataki choroby z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego. W związku z tym w aktualnym scenariuszu niniejszej analizy pacjenci nie stosują żadnego schematu leczenia zapobiegawczego. Pozytywna decyzja refundacyjna będzie się wiązała z udostępnieniem pacjentom z co najmniej 2 atakami choroby w ciągu 6 miesięcy, refundowanej obecnie w populacji chorych z co najmniej 12 atakami choroby/6 miesięcy opcji leczenia zapobiegawczego HAE, umożliwiając chorym z ciężkim przebiegiem choroby dostęp do skutecznej metody złagodzenia objawów choroby. W tym kontekście wzrost wydatków płatnika jest uzasadniony, jako konsekwencja wprowadzenia opcji terapeutycznej w grupie pacjentów, która dotychczas nie przyjmowała żadnego leczenia.

Ograniczeniem analizy jest nieoptymalny zasób danych epidemiologicznych na wybranych etapach szacowania populacji docelowej. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W analizie, szacowano wzrost kosztów przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy. Podejście takie jest zgodne z obserwowaną

w rzeczywistości praktyką kontraktowania oraz włączania pacjentów do programów lekowych w Polsce.

W modelu BIA zaimplementowano założenia oraz wyniki analizy ekonomicznej (AE 2024). Przyjęte podejście uwzględnia wzrost kosztów związanych z wprowadzeniem rozszerzonego programu lekowego. Koszty uwzględnione w modelu oszacowano na podstawie wyników kosztowych modelu bez dyskontowania - odzwierciedla to rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. Należy podkreślić, że ograniczenia modelowania przeprowadzonego w analizie ekonomicznej, dotyczą również analizy wpływu na budżet.

5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, społeczne, prawne a także organizację udzielania świadczeń.

6 Wnioski

Pozytywna decyzja refundacyjna dla lanadelumabu obejmująca pacjentów w wieku od 12. roku życia z udokumentowanym rozpoznaniem dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego typu I lub II, u których w okresie ostatnich 6 miesięcy wystąpiły co najmniej 2 ciężkie ataki choroby z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego, zapewni dostęp do profilaktyki dla chorych, u których jest finansowane obecnie tylko leczenie doraźne ataków HAE. Skuteczność lanadelumabu jednoznacznie potwierdzono w różnych wyróżnionych grupach pacjentów, bez względu na lokalizację i liczbę ataków w przeszłości. Tym samym terapia lanadelumabem, w porównaniu do leczenia farmakologicznego ataków choroby, stanowi opcję stwarzającą szansę na kontrolę choroby u pacjentów najbardziej potrzebujących, o dalece niezaspokojonych potrzebach klinicznych, tj. osobom wymagającym wdrożenia leczenia profilaktycznego, u których występowały ciężkie ataki obrzęku naczynioruchowego w przeszłości

Pacjentom bez profilaktycznego leczenia towarzyszy nieustanny stres i niepewność dotycząca momentu wystąpienia obrzęku, jego lokalizacji, ciężkości i możliwości reakcji. Obrzęk to nie tylko zagrożenie życia i ogromny ból, to także utrudnienie funkcjonowania. HAE wpływa na dyspozycyjność chorego w pracy, co jest znaczącym ograniczeniem pracownika na rynku pracy i generuje koszty dla systemu ubezpieczeń społecznych. W przypadku osób małoletnich, choroba wpływa na dyspozycyjność dziecka w szkole oraz dyspozycyjność opiekunów dziecka w pracy. Jednocześnie w przypadku dzieci choroba jest czynnikiem stygmatyzującym. Jak wskazują wyniki dla populacji włączonej do programu lekowego zastosowanie profilaktyki poprawiło znacząco jakość życia i funkcjonowanie pacjentów [Kucharczyk 2024].

Mimo iż rozszerzenie refundacji lanadelumabu będzie się wiązało z dodatkowymi wydatkami NFZ, obniżone zostaną koszty leczenia farmakologicznego ataków choroby. Przyjęcie proponowanego instrumentu podziału ryzyka pozwoli na ograniczenie wydatków NFZ.

7 Aneks

7.1 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 26. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane o cenach z Obwieszczenia MZ z dnia 18 marca 2024 r. i z danych DGL
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> ○ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; ○ docelowej, wskazanej we wniosku; ○ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana; 	Rozdział 2.1.1
	Rozdział 2.1.2
	Rozdział 2.1.3
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 2.1.4
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...); 	Wariant minimalny rozdział 3.3 Wariant maksymalny rozdział 3.4
<ul style="list-style-type: none"> • zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...); 	Rozdział 2.1; Tab. 3
<ul style="list-style-type: none"> • wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu; 	Rozdział 2.4
<ul style="list-style-type: none"> • dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...). 	Dokument załączono
§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym; Rozdział 2.3
§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, przeprowadzono na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2.

§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Wykonano
<ul style="list-style-type: none"> • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
§ 6.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
§ 6.6 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> • dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Bibliografia
<ul style="list-style-type: none"> • wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	

7.2 Projekt programu lekowego

LECZENIE ZAPOBIEGAWCZE CHORYCH Z NAWRACAJĄCYMI NAPADAMI DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO O CIĘŻKIM PRZEBIEGU (ICD-10: D84.1)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych- Sekcja ds. Zespołów Autozapalnych i Obrzęku Naczynioruchowego (dalej jako Zespół Koordynacyjny), powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>I. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci, którzy spełniają następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznany dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) typu I lub typu II; 2) wiek od 12 roku życia; 3) udokumentowane, częste występowanie ciężkich ataków obrzęku naczynioruchowego - minimum 2 ataki z udokumentowanym użyciem leku ratunkowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy. <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci powyżej 12 roku życia, którzy byli leczeni skutecznie lanadelumabem w ramach innego sposobu</p>	<p>I. Dawkowanie lanadelumabu</p> <p>Dawka początkowa lanadelumabu to 300 mg podawane co 2 tygodnie.</p> <p>U pacjentów z dobrą kontrolą choroby (brak objawów HAE prze więcej niż 6 miesięcy), w szczególności u tych z małą masą ciała, należy rozważyć redukcję dawki do 300 mg co 4 tygodnie.</p> <p>W razie nawrotu napadów dawka może być zwiększona do 300 mg co 2 tygodnie.</p> <p>Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe.</p> <p>Do tego czasu Pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku.</p> <p>Wizyty mają też na celu edukację pacjenta w zakresie administrowania leku – samodzielnego lub przez opiekuna prawnego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie inhibitora C1 esterazy we krwi (co najmniej dwukrotny pomiar w odstępach minimum 4 tygodni); 2) aktywność inhibitora C1 esterazy we krwi – badanie wymagane gdy stężenie inhibitora C1 jest prawidłowe (co najmniej dwukrotny pomiar w odstępach minimum 4 tygodni); 3) stężenie składowej C4 dopełniacza (co najmniej dwukrotny pomiar w odstępach minimum 4 tygodni); 4) stężenie składowej C1q dopełniacza - badanie wymagane w przypadku ujemnego wywiadu rodzinnego (co najmniej dwukrotny pomiar w odstępach minimum 4 tygodni). Dotyczy pacjentów, u których pierwszy napad nastąpił powyżej 40 roku życia; 5) morfologia krwi; 6) badanie ogólne moczu;

<p>finansowania terapii (z wyjątkiem badań klinicznych), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>2. Kryteria wyłączenia</p> <p>Kryterium wyłączenia z leczenia lanadelumabem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża lub karmienie piersią - lekarz prowadzący w porozumieniu z Zespołem Koordynacyjnym może podjąć decyzję o kontynuacji leczenia w przypadkach gdy przerwanie leczenia będzie nieść ze sobą wyższe ryzyko działań niekorzystnych, niż kontynuacja leczenia; 2) podczas 6 miesięcznej terapii średnia miesięczna występowania zagrażających życiu ataków nie zmniejszyła się o co najmniej 50% w stosunku do średniej częstości ataków w półrocznym okresie poprzedzającym leczenie; 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lanadelumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą. <p>3. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą lub karmieniem piersią.</p>	<p>Pacjent lub opiekunowie prawni pacjenta muszą być poinstruowani odnośnie techniki podawania leku, prowadzenia dziennika leczenia oraz rozpoznawania działań niepożądanych (ciężkich reakcji alergicznych) i czynności, które należy podjąć w przypadku ich wystąpienia.</p> <p>Pacjent otrzymuje leki dla celów terapii domowej w ośrodku prowadzącym terapię HAE danego pacjenta.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 7) czas kaolinowo-kefalinowy (APTT); 8) oznaczenie INR; 9) oznaczenie poziomu: <ol style="list-style-type: none"> a) aminotransferazy asparaginowej (AspAT), b) aminotransferazy alaninowej (AlAT), c) bilirubiny całkowitej; 10) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym. <p>Wyniki badań przedstawione w punktach 1, 2, 3 i 4 mogą zostać pobrane z dokumentacji medycznej pacjenta.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia</p> <p>Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się, co 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii. Decyzję o przedłużeniu lub zakończeniu leczenia podejmuje Zespół Koordynacyjny, na podstawie uzupełnionej i udostępnionej w systemie elektronicznym karty monitorowania terapii, zawierającej wyniki badań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi; 2) czas kaolinowo-kefalinowy (APTT); 3) aminotransferazy AspAT i AlAT, bilirubina całkowita; 4) oznaczenie INR; 5) ocena częstości występowania ataków z określeniem lokalizacji i ciężkości, w tym wymagających leczenia ratunkowego. <p>Badania wykonuje się co 6 miesięcy.</p>
--	---	--

		<p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia Zespół Koordynacyjny określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) częstość występowania ataków oraz ich ciężkość i lokalizację, b) konieczność wdrożenia leczenia ratunkowego. <p>Dane gromadzone są w systemie elektronicznym i analizowane przez Zespół Koordynacyjny, który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej świadczeniobiorecy danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym rejestrze dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ - w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 2 (częstość występowania ataków wraz z ich lokalizacją, konieczność wdrożenia leczenia ratunkowego), z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do
--	--	--

		NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---

Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.	8
Tab. 2. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.	10
	
Tab. 4. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	12
Tab. 5. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	13
Tab. 6. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.	13
Tab. 7. Koszt preparatów Takhzyro®	16
Tab. 8. Schematy dawkowania lanadelumabu wykorzystane w analizie.	16
Tab. 9. Koszty leczenia zapobiegawczego lanadelumabem w przeliczeniu na cykl modelu.	16
Tab. 10. Koszty podania lanadelumabu (Zarządzenie 7/2024/DGL).	17
Tab. 11. Koszty diagnostyki i monitorowania lanadelumabem (Zarządzenie 7/2024/DGL).	17
Tab. 12. Koszt monitorowania leczenia w przypadku braku leczenia zapobiegawczego (Zarządzenie 57/2023/DSOZ).	18
Tab. 13. Koszt preparatów stosowanych w przypadku farmakologicznego leczenia ostrych ataków HAE.	19
Tab. 14. Udziały rynkowe leków stosowanych w leczeniu ostrych ataków HAE.	19
Tab. 15. Miesięczny koszt leczenia ostrego ataku HAE.	20
Tab. 16. Liczba pacjentów z HAE leczonych we wnioskowanym programie lekowym w scenariuszu istniejącym.	21
Tab. 17. Liczba pacjentów z HAE leczonych we wnioskowanym programie lekowym w scenariuszu nowym.	21
Tab. 18. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.	22
Tab. 19 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny (wariant z RSS).	25
Tab. 20 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny (wariant bez RSS).	25
Tab. 21 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant z RSS).	26
Tab. 22 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant bez RSS).	27
Tab. 23 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant z RSS).	28

Tab. 24 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).	28
Tab. 25 Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ w wariantcie z uwzględnieniem RSS.	29
Tab. 26. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).	36

Bibliografia

- AE 2024** [redacted] Takhzyro® (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2024
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APD 2024** [redacted] Takhzyro® (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego. Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa 2024
- AWA Ruconest 2021** Agencja oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Ruconest (konestat alfa) we wskazaniu leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esteraazy C1. Analiza weryfikacyjna nr OT.4230.15.2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/105/AWA/105_AWA_OT.4230.15.2021_Ruconest_BIP.pdf [dostęp: 14.03.2024]
- AWA Takhzyro 2020** <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6562-24-2020-zlc> [dostęp: 02.04.2024]
- ChPL Takhzyro** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Takhzyro. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.03.2024]
- Kucharczyk 2024** Kucharczyk A, Matuszewski T, Kurowski M, Juchacz A, Tomasiak-Lozowska M, Trębas-Pietraś E, Pawłowicz R, Sokółowska M, Pawlukiewicz M, Zakrzewska M, Kuziemski K, Tykwińska M, Łukaszuk M, Drygała 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.
- [redacted]
- Nowicka 2007** Nowicka E, Najberg E, Gregorek H. Leczenie dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego - opis 39 pacjentów. *Alergia Astma Immunologia* 2007, 12(4): 200-209.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r, w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 02.04.2024]
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Uchwała Rady NFZ 2023** Uchwały Rady NFZ. Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 2 kwietnia 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html> [dostęp: 04.04.2024]

Uchwała Rady NFZ 2022	Uchwały Rady NFZ. Uchwała Nr 8/2023/IV z dnia 20 marca 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-82023iv,6627.html [dostęp: 04.04.2024]
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). Opracowano na podstawie: t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 826, 1733, 1938 i 2105.
Zarządzenie 57/2023/DSOZ	Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarządzenie-57_2023_DSOZ [dostęp: 02.04.2024]
Zarządzenie 7/2024/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ. Zarządzenie nr 7/2024/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43112/Zarządzenie-7_2024_DGL [dostęp: 02.04.2024]