



IGNORANTIA NOCET

Orladeyo[®] (berotralstat) w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA sp. z o. o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Warszawa, 24.07.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Prusko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.prusko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 24 lipca 2025 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.39.2025.8.KO z dnia 25 czerwca 2025 r. Pierwotnie analiza została zakończona 31 stycznia 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[redacted]	✧ Koncepcja analizy; ✧ Kontrola jakości.
[redacted]	✧ Koncepcja analizy; ✧ Kontrola jakości; ✧ Modelowanie; ✧ Wnioski i dyskusja; ✧ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ✧ Analiza wrażliwości; ✧ Opracowanie wyników; ✧ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ✧ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych.
[redacted]	✧ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx Biopharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	13
2. Strategia analityczna.....	15
3. Perspektywa	16
4. Technika analityczna.....	17
5. Modelowanie	18
5.1. Struktura modelu	18
5.1. Ocena skuteczności leczenia	20
5.1.1. Leczenie napadów	21
5.1.2. Charakterystyka napadów	21
5.2. Horyzont czasowy w modelu	25
5.3. Dyskontowanie	26
6. Analiza kosztów	27
6.1. Koszt leków	28
6.1.1. Dawkowanie leków	28
6.1.2. Ceny leków	29
6.2. Koszty przepisania i podania leków	32
6.3. Koszty kwalifikacji do programu lekowego	34

6.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym	35
6.5. Koszty w stanie zdrowia BEZ NAPADU	36
6.6. Koszty leczenia napadów	37
6.6.1. Leki ratunkowe stosowane do przerywania napadów	38
6.6.2. Dodatkowe zasoby wykorzystane do przerywania napadu	39
6.6.3. Koszty leków ratunkowych	41
6.6.4. Pozostałe koszty leczenia napadu	41
6.7. Podsumowanie kosztów	44
7. Założenia i dane wejściowe	46
8. Wyniki analizy minimalizacji kosztów	59
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	61
10. Walidacja modelu	65
10.1. Walidacja wewnętrzna	65
10.2. Walidacja konwergencji	66
10.3. Walidacja zewnętrzna	69
11. Ograniczenia	69
12. Podsumowanie i wnioski końcowe	72
13. Dyskusja	74
14. Załączniki	76
14.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	76

14.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	76
14.1.2. Strategia wyszukiwania	77
14.1.3. Selekcja badań.....	78
14.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	80
14.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	80
14.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	81
15. Spis tabel	84
16. Spis rysunków	86
17. Bibliografia.....	87

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa
b.d.	brak danych
BER	berotralstat
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CAD	ang. <i>Canadian Dollar</i> – dolar kanadyjski
CADTH	ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
C1-INH	inhibitor esterazy C1
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost-minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
EKG	elektrokardiografia
EQ-VAS	ang. <i>vertical numerical rating scale</i> – analogowa, wizualna skala oceny
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAE	ang. <i>hereditary angioedema</i> – wrodzony obrzęk naczynioruchowy
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IP	Izba Przyjęć
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
LAN	lanadelumab
no LTP	ang. <i>no long-term prophylactic</i> – brak długoterminowej profilaktyki
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy

Skrót	Rozwinięcie
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
Q2W	co 2 tygodnie
Q4W	co 4 tygodnie
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórze
SD	ang. standard deviation – odchylenie standardowe
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
TK	tomografia komputerowa
W11	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu
W13	Świadczenie specjalistyczne 3-go typu

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Orladeyo® (berotralstat) w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią chorzy z nawracającymi napadami wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) w wieku ≥ 12 lat. Rozważana populacja docelowa została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy to rzadka, genetyczna choroba, która charakteryzuje się występowaniem nawracających epizodów ciężkich obrzęków, które mogą stanowić zagrożenie dla życia. Występowanie u chorych obrzęków jest nieprzewidywalne. Mogą one następować ze zmienną częstością i dotyczyć różnych obszarów ciała – dróg oddechowych, kończyn, twarzy, narządów płciowych lub przewodu pokarmowego. Napady HAE mają istotny wpływ na jakość życia i codzienną aktywność chorych zarówno w czasie ich trwania, jak i pomiędzy nimi. Chorzy odczuwają znaczny strach lub niepokój w oczekiwaniu na kolejny napad, a wielu z nich cierpi na depresję i/lub odczuwa nadmierny lęk [*Analiza Kliniczna*]. Zgodnie z aktualnym *Wykazem leków refundowanych*, w Polsce ze środków publicznych w długoterminowej profilaktyce napadów HAE finansowany jest jeden lek – lanadelumab. Chorzy z HAE mają również możliwość doraźnego leczenia ratunkowego (w celu przerywania ostrych napadów) jednak należy zaznaczyć, że nie mają one zastosowania we wnioskowanym wskazaniu (profilaktyce HAE). Stosowanie berotralstatu jest skuteczne w zakresie redukcji wskaźnika napadów wymagających leczenia ratunkowego oraz redukcji częstości stosowania leczenia ratunkowego czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie berotralstat porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. lanadelumabem (LAN). Kryteria rozpoczęcia terapii berotralstatem są zbieżne z kryteriami włączenia do programu lekowego dla lanadelumabu.

W ramach porównania berotralstatu (BER) względem LAN w *Analizie klinicznej* przedstawiono porównania skuteczności i bezpieczeństwa berotralstatu na podstawie [REDACTED]

[REDACTED] oraz lanadelumabu na podstawie wyników z badania HELP OLE. Na podstawie [REDACTED]

[REDACTED] [Analiza kliniczna].

Zatem dla porównania wnioskowanej interwencji względem lanadelumabu zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów, polegającą na zestawieniu kosztów całkowitych dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki zdrowotne dla lanadelumabu przyjęto analogicznie jak dla BER jako wartości zgodne z wnioskiem porównywalnej skuteczności między LAN i BER.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych stworzono model *de novo* wykorzystując strukturę oraz skuteczność berotralstatu z modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów: koszty leków; koszty przepisania i podania leków; koszty kwalifikacji do programu lekowego; koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym; koszty leczenia wspomagającego poza programem lekowym; koszty leczenia napadów, tj. leków ratunkowych i dodatkowych zasobów wykorzystywanych przy leczeniu napadów. Ze względu na przyjętą strukturę modelu koszty kwalifikacji do programu lekowego; koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym; koszty leczenia wspomagającego poza programem lekowym; koszty leczenia napadów należy uznać za nieróżniące.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej dla BER vs LAN

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

Kategoria wynikowa	BER	LAN	Wartość inkrementalna
Koszty całkowite (PLN)			
Perspektywa płatnika publicznego	██████████	██████████	██████████
Perspektywa wspólna	██████████	██████████	██████████
Cena progowa (PLN)			
Progowa cena zbytu netto leku Orladeyo® w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej	██████████		

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

Kategoria wynikowa	BER	LAN	Wartość inkrementalna
Koszty całkowite (PLN)			
Perspektywa płatnika publicznego	██████████	██████████	██████████
Perspektywa wspólna	██████████	██████████	██████████
Cena progowa (PLN)			
Progowa cena zbytu netto leku Orladeyo® w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej	██████████		

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z

perspektywy wspólnej) na wyniki porównania berotralstatu z lanadelumabem mają następujące parametry / scenariusze:



Uwzględnienie pozostałych alternatywnych scenariuszy analizy i zmiany wartości pojedynczych parametrów nie powodują zmiany wnioskowania oraz nie zmieniają wyniku (kosztu inkrementalnego) w stopniu większym niż 10%.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Berotralstat jest profilaktyczną terapią dedykowaną chorym na nawracające napady wrodzonego obrzęku naczynioruchowego.

Biorąc pod uwagę ultra-rzadkie wskazanie do stosowania Orladeyo®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz niezaspokojoną potrzebę wygodnej i bezpiecznej opcji leczenia doustnego, które można zastosować u chorych z ciężkimi obrzękami HAE bez względu na ich lokalizację, finansowanie berotralstatu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Dodatkowo Wnioskodawca gotowy jest obniżyć koszt terapii lekiem w ramach umowy podziału ryzyka (RSS).

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Orladeyo® (berotralstat) będzie udostępnienie chorym nowej opcji terapeutycznej i zwiększenie ich szans

na skuteczne rutynowe zapobieganie nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy u części chorych z HAE mogli zastosować jedynie leczenie z wykorzystaniem lanadelumabu, będą mogli również zastosować terapię z wykorzystaniem berotralstatu. Dla chorych niekwalifikujących się do terapii LAN, berotralstat może być jedyną dostępną opcją terapeutyczną ratującą życie.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce Orladeyo® (berotralstat, BER) w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

POPULACJA	- Nawracające napady wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej; - Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Orladeyo®; - Rozważana populacja docelowa została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego programu lekowego.
INTERWENCJA	Produkt leczniczy Orladeyo® (berotralstat, BER).
KOMPARATORZY	Lanadelumab (LAN).
WYNIKI	Koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji [Analiza kliniczna]. Oszacowanie efektów zdrowotnych interwencji oparto na [REDACTED], przy pomocy których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię

z BSC. W modelowaniu wyniki zdrowotne dla lanadelumabu przyjęto analogicznie jak dla BER,

[REDACTED]

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu stworzonym *de novo* wykorzystując strukturę oraz skuteczność berotralstatu z modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę. Bazując na wynikach i wnioskach z porównania pośredniego BER z LAN z [REDACTED]

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
 - z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).
-

4. Technika analityczna

Z uwagi na [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA), polegająca na zestawieniu kosztów całkowitych dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

W analizie wyznaczono cenę progową oznaczającą taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CMA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu, należy wyznaczyć cenę zbytu netto technologii wnioskowanej w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych. Natomiast cena ta jest tożsama z ceną progową.

5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej a lanadelumabem stworzono model *de novo*, wykorzystując dostarczone przez Wnioskodawcę elementy modelowania dla ramienia BER. W analizie wykorzystano tą samą strukturę modelowania kosztów, efektów zdrowotnych i napadów, ten sam horyzont czasowy, dyskontowanie i dane dotyczące charakterystyki chorych. W modelu CMA rozpatrywane są jedynie koszty dla porównywanych technologii (oraz dyskontynuacji w analizie wrażliwości). W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia.

5.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w [REDAKTOWANO] horyzoncie czasowym. Przy porównywaniu kosztów opcji terapeutycznych, zakładając [REDAKTOWANO], horyzont czasowy, nie wpływa znacząco na relatywne porównanie kosztów między technologiami. Zatem długość horyzontu czasowego nie ma istotnego wpływu w analizie CMA.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

Populacja chorych w modelu odzwierciedla kohortę z [REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]. Średni wiek wejściowy w modelu to [REDAKTOWANO]. W modelu uwzględniono także rozkład płci w celu uzyskania informacji na temat ogólnej śmiertelności chorych oraz określono średnie wartości parametrów związanych z masą ciała. Dodatkowo określono odsetek chorych stosujących redukcję dawkowania LAN i przyjmujących samodzielnie LAN, a także wykorzystano dane dotyczące praktyki leczenia ratunkowego napadów HAE w Polsce w celu uzyskania informacji na temat kosztów stosowania poszczególnych terapii leczenia ratunkowego. Początkową charakterystykę chorych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek początkowy (lata)	12	[1]
Waga (kg)	45	
Odsetek płci żeńskiej	55%	

Analiza opiera się na modelu Markowa w celu oceny kosztów stosowania berotralstatu i lanadelumabu w profilaktyce nawracających napadów HAE. [REDACTED]

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Podsumowanie założeń modelu przedstawiono w Tabeli 22.

5.1. Ocena skuteczności leczenia

Zgodnie z zapisami programu lekowego w modelu uwzględniono kryterium odpowiedzi na leczenie jako osiągnięcie minimum 50% poprawy redukcji liczby napadów na miesiąc w ciągu 6 miesięcy terapii berotralstatem lub lanadelumabem. Odsetek chorych odpowiadających na

leczenie po 6 miesiącach terapii przyjęto [REDACTED]

Chorzy którzy nie odpowiedzieli na leczenie w ramieniu BER lub LAN w ciągu 6 miesięcy przerwali profilaktykę. W analizie podstawowej przyjęto, że na dalszym etapie leczenia chorzy nie przerwą terapii. Przyjęcie jednakowej dyskontynuacji w programie lekowym nie wpłynęłoby na wartości inkrementalne. Natomiast w analizie wrażliwości przetestowano różne źródła określające dyskontynuację leczenia spowodowaną działaniami niepożądanymi dla ramienia BER (na podstawie badania APeX-2, ok. 1,5% w przeliczeniu na cykl modelu) [NICE 2021] i dla ramienia LAN (na podstawie danych jednostkowych badania HELP-03, ok. 7,7% w przeliczeniu na cykl modelu) [AE Takhzyro].

5.1.1. Leczenie napadów

[REDACTED]

5.1.2. Charakterystyka napadów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1 [REDACTED]

Tabela 2.

Średnie zmiany wskaźnika napadów w populacji BER [REDACTED]

Miesiąc	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 3.

**Średnie zmiany wskaźnika napadów w populacji BER [REDACTED] wśród chorych
odpowiadających na leczenie**

Miesiąc	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Lokalizacja obrzęku jest podstawowym czynnikiem różnicującym napady i służy do określenia wpływu na wykorzystanie leków ratunkowych oraz dodatkowych zasobów. [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie scenariuszy uwzględniono wartości [REDACTED]
[REDACTED] oraz na podstawie danych z publikacji *Piotrowicz-Wójcik 2021* oraz *Piotrowicz-Wójcik 2024*, dotyczących populacji dzieci i dorosłych chorych na HAE.

Tabela 4.
Rozkład lokalizacji napadów

Parametr	[REDACTED]		[REDACTED]		Literatura (analiza scenariuszy)	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	BER	Brak profilaktyki
Odsetek chorych z obrzękiem krtani	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	12,25%	12,25%

Parametr	[REDACTED]		[REDACTED]		Literatura (analiza scenariuszy)	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	BER	Brak profilaktyki
Odsetek chorych z obrzękiem klatki piersiowej/brzucha	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	47,66%	47,66%
Odsetek chorych z obrzękiem na pozostałych miejscach na ciele	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	40,09%	40,09%
Średni czas trwania napadu (godziny)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	79,20	79,20

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W analizie scenariuszy średni czas trwania napadu testowano na podstawie danych dotyczących populacji dzieci [Piotrowicz-Wójcik 2024].

[REDACTED]

[REDACTED]

Napady w okolicach krtani są związane ze zwiększoną śmiertelnością u chorych niezdiagnozowanych, jednak istnieje bardzo ograniczona liczba dowodów dotyczących zgonów spowodowanych uduszeniem w wyniku napadów HAE u chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne [NICE 2021]. [REDACTED]

[REDACTED]

Wskaźniki śmiertelności przyjęto zgodnie z wartościami dla populacji generalnej uzależnione od płci i wieku i obliczono na podstawie tablic trwania życia [Dane GUS – tablice trwania życia]. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

5.2. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii

medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w czasie całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu chorego, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

Przy porównywaniu kosztów opcji terapeutycznych, zakładając równoważność ich skuteczności, horyzont czasowy, nie wpływa znacząco na relatywne porównanie kosztów między technologiami. Zatem długość horyzontu czasowego nie ma istotnego wpływu w analizie CMA.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie [REDACTED] jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z początkowym wiekiem chorego. Oceniono, że krzywe przeżycia dla rozpatrywanych technologii są wygasające dla długości projekcji bliskiej [REDACTED], w związku z czym przyjęto czas modelowania równy [REDACTED], co przekłada się na [REDACTED] horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni / 52 tygodnie).

Wobec powyższego przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się uzasadnione.

5.3. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów. Ze względu na brak modelowania efektów klinicznych liczonych w jednostkach QALY dla przyjętej techniki minimalizacji kosztów, nie stosowano dyskonta dla wyników zdrowotnych.

6. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się chorego do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny obciążenia finansowego w praktyce, związanego z chorobą, w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (danych od polskich ekspertów klinicznych oraz *Programu lekowego B.122*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty przepisania i podania leków;
- ⊕ koszty kwalifikacji do programu lekowego;
- ⊕ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym;
- ⊕ koszty leczenia wspomagającego poza programem lekowym;
- ⊕ koszty w stanie zdrowia bez napadu;
- ⊕ koszty leczenia napadów (leków ratunkowych i dodatkowych zasobów związanych z leczeniem napadów).

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty oceniane technologicznie.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego chorego w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z *Ankiety klinicznej* oraz projektu *Programu lekowego*.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ*, *Sprawozdań NFZ*, *Wykazu leków refundowanych* oraz *Danych aptecznych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o następujące źródła: *Zarządzenie programu lekowe*, *Zarządzenie SOR i IP*, *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

Wycenę punktów dla uwzględnionych świadczeń określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ* za 2024 rok.

6.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

6.1.1. Dawkowanie leków

BEROTRALSTAT

Zgodnie z dawkowaniem określonym w *ChPL Orladeyo®*, zalecana dawka berotralstatu dla chorych z nawracającymi napadami wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej o masie ciała ≥ 40 kg to 150 mg BER raz na dobę. Produkt leczniczy Orladeyo® jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułkę można przyjąć z jedzeniem o dowolnej porze dnia.

LANADELUMAB

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego B.122* dawka początkowa lanadelumabu to 300 mg podawane co 2 tygodnie. U pacjentów z dobrą kontrolą choroby (brak objawów HAE przez więcej niż 6 miesięcy), w szczególności u tych z małą masą ciała, należy rozważyć redukcję dawki do 300 mg co 4 tygodnie. W razie nawrotu napadów dawka może być zwiększona do 300 mg co 2 tygodnie. Leczenie może być kontynuowane w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uznają to za właściwe. Do tego czasu pacjent odbywa w ośrodku minimum cztery wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku.

W modelu przyjęto, że odsetek chorych ze zredukowaną dawką do 300 mg co 4 tygodnie jest

[redacted]

[redacted] oraz wartość minimalną oszacowaną na podstawie danych publikacji RWE (ang. *Real-World Evidence*) opisujących rzeczywistą praktykę kliniczną [Martinez-Saguer 2022, Dorr 2023, Fain 2022]. Produkt leczniczy Takhzyro® jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego.

LEKI RATUNKOWE STOSOWANE W LECZENIU NAPADÓW

Inhibitor C1-esterazy ludzki, ikatybant, konestat alfa, danazol oraz kwas traneksamowy [REDACTED] [REDACTED] leki stosowane w leczeniu ratunkowym. Dawkowanie inhibitora C1-esterazy ludzkiego, ikatybantu oraz konestatu alfa określono odpowiednio na podstawie *ChPL Berinert*, *ChPL Firazyf* oraz *ChPL Ruconest*. Dawkowanie pozostałych wskazanych substancji stosowanych w leczeniu napadów u chorych z HAE nie jest dokładnie określone w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych, zatem dawkowanie danazolu oszacowano na podstawie danych z publikacji *Gompels 2004*, *Bowen 2008*, *Bowen 2010*, a dawkowanie kwasu traneksamowego oszacowano na podstawie publikacji *Gompels 2004*, *Bowen 2008*, *Bowen 2010*, *Agostoni 2004*. Poniższa tabela podsumowuje dawki leków ratunkowych w analizowanej populacji.

Tabela 5.
Dawkowanie leków ratunkowych uwzględnione w analizie

Substancja	Dawka jednorazowa	Dawka aplikowana uwzględniając średnią wagę
Inhibitor C1-esterazy, ludzki	20 j./kg	1 722,59 j.
Ikatybant	30 mg	30 mg
Konestat alfa	50 j./kg lub 4 200 j. >84 kg	4 200 j.
Danazol	855 mg ⁴	855 mg
Kwas traneksamowy	1 097 mg	1 097 mg

6.1.2. Ceny leków

BEROTRALSTAT

Obecnie lek Orladeyo® nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.

⁴ Dawka oszacowana z wykorzystaniem danych z publikacji

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 6.
Cena berotralstatu uwzględniona w modelu (PLN)

LANADELUMAB

Lanadelumab jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Na podstawie danych przetargowych zweryfikowano, że cena za opakowanie leku Takhzyro jest zgodna z ceną przedstawioną w najnowszym *Wykazie leków refundowanych* i cena hurtowa brutto leku wynosi 56 001,69 PLN. Natomiast na podstawie danych ze *Statystyk NFZ* z okresu 9-12.2023 r. (od momentu wejścia drugiej decyzji refundacyjnej dla leku Takhzyro) oszacowano, że cena za opakowanie leku Takhzyro, 300 mg. wynosi 31 486,98 PLN. Jest to cena dużo niższa względem oficjalnej ceny przedstawionej na *Wykazie leków refundowanych*, zatem w analizie podstawowej do obliczeń uwzględniono cenę efektywną lanadelumabu.

LEKI RATUNKOWE STOSOWANE W LECZENIU NAPADÓW

Inhibitor C1-estazy, konestat alfa oraz ikatybant są dostępne w ramach list refundacyjnych D1 oraz D2 (listy leków wydawanych z odpłatnością bezpłatną odpowiednio dla dzieci poniżej 18 r.ż. oraz dorosłych powyżej 65 r.ż.). Ceny tych leków w perspektywie płatnika publicznego oszacowano z uwzględnieniem danych refundacyjnych listy aptecznej z okresu 01-04.2025

[Dane refundacyjne NFZ]. Natomiast w perspektywie wspólnej ceny powyższych substancji określono na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Pozostałe substancje (danazol oraz kwas traneksamowy) nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu, zatem ich koszt w perspektywie płatnika publicznego jest zerowy. W perspektywie wspólnej cena danazolu została określona na podstawie *Wykazu leków refundowanych*, natomiast cena za opakowanie kwasu traneksamowego została określona na podstawie *Danych aptecznych*. Ceny leków w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Ceny leków ratunkowych w leczeniu napadów w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Zawartość opak. j. / mg	Koszt NFZ / j./mg	Koszt p. wspólna / mg	Średni koszt NFZ za j./mg	Średni koszt p. wspólnej za j./mg
Konestat alfa	Ruconest, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2100 j.m.	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do podawania	2 100	1,88	1,88	1,88	1,88
Ikatybant	Firazyr, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 amp. - strz.po 3 ml	30	73,47	73,58	73,47 ⁵	73,58 ⁵
	Icatibant Medical Valley, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg/ml	1 amp. - strz.po 3 ml	30	73,47	73,58		
	Ikatybant Ranbaxy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg/ml	1 amp. - strz.po 3 ml	30	73,47	73,58		

⁵ Na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ* z okresu 01-04.2025 r. zaobserwowano, że jedynie lek Firazyr został rozliczony w ramach refundacji, zatem na podstawie tej prezentacji leku, przyjęto, że średnie koszty ikatybantu. Dodatkowo zauważono obniżenie ceny za opak względem poprzedniego wykazu leków refundowanych na 1 kwietnia 2025., gdzie cena za mg substancji pokrywała się z ceną wyznaczoną zgodnie z *Danymi refundacyjnymi NFZ*. Firazyr, wraz z aktualnym *Wykazem leków refundowanych*, zatem koszt z perspektywy NFZ przyjęto na podstawie aktualnej ceny z *Wykazu leków refundowanych*.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Zawartość opak. j. / mg	Koszt NFZ / j./mg	Koszt p. wspólna / mg	średni koszt NFZ za j./mg	średni koszt p. wspólnej za j./mg
Inhibitor C1-esterazy, ludzki	Beriner 1500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	1 fiol. z proszkiem + 1 fiol. z wodą do wstrzykiwań po 3 ml	1 500	4,61	4,61	4,61	4,61
	Beriner 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m.	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp. + 1 zestaw do podawania	500	4,71	4,79	4,71	4,79
Danazol	Danazol Polfarmex, tabl., 200 mg	100 szt.	20 000	0,00	0,01	0,00	0,01
Kwas traneksamowy	Exacyl, roztwór doustny (1 g/10 ml)	5 ampulek po 10ml	5 000	0,00	0,00 ⁶	0,00	0,00 ⁶

6.2. Koszty przepisania i podania leków

BEROTRALSTAT

W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztu podania wnioskowanej technologii medycznej, ze względu na formę doustną podania leków. Natomiast w przypadku chorych przyjmujących lek samodzielnie uwzględniono potrzebę przepisania recepty na lek co 3 miesiące, zatem przyjęto koszt dodatkowej wizyty u lekarza 2 razy w roku zgodnie z wyceną świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu” (108,16 PLN) wraz z uwzględnieniem średniej wartości punktu⁷. Zatem przyjęto roczny koszt przepisania BER w wysokości 354,76 PLN. Koszt przepisania BER w przeliczeniu na cykl wynosi 27,20 PLN (2 pozostałe wizyty są uwzględnione w kosztach diagnostyki i monitorowania leczenia Tabela 11.).

⁶ 0,0044

⁷ Wartość punktu równą 1,64 oszacowano na podstawie danych za 2024 r. z Informatora o umowach, w ramach rozliczenia produktu: PROGRAM LEKOWY - LECZENIE ZAPOBIEGAWCZE CHORYCH Z NAWRACAJĄCYMI NAPADAMI DZIEDZICZNEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO O CIĘŻKIM PRZEBIEGU

LANADELUMAB

Lanadelumab podawany jest w formie wstrzyknięć podskórnych zatem koszt pojedynczego podania przez personel medyczny oszacowano zgodnie z wyceną świadczenia: „*Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu*” na podstawie *Zarządzenia programy lekowe* oraz wyceny punktu⁷ na poziomie 177,38 PLN.

Uwzględniając zapisy *Programu lekowego B.122* o możliwości kontynuowania leczenia lanadelumabu w warunkach domowych po minimum czterech podaniach LAN oraz [REDAKTOWANO], których leczenie nie generuje kosztu podania LAN (w analizie wrażliwości testowano wartość minimalną na poziomie 0%, oraz wartość maksymalną na poziomie 100%).

Ponadto, zgodnie z zapisami programu lekowego chorzy stosujący LAN przez okres dłuższy niż 6 miesięcy, mogą zmniejszyć częstotliwość dawkowania do 300 mg co 4 tygodnie. Wykorzystując [REDAKTOWANO], którzy zmniejszą częstotliwość dawkowania (w analizie wrażliwości testowano wartość minimalną na poziomie 41%⁸, oraz wartość maksymalną na poziomie 100%). Średni koszt podania leku od 6. cyklu zostanie więc zmniejszony.

Dodatkowo, w przypadku chorych przyjmujących lek samodzielnie uwzględniono potrzebę przepisania recepty na lek co 3 miesiące, zatem u tych chorych przyjęto koszt dodatkowej wizyty u lekarza 2 razy w roku zgodnie z wyceną świadczenia „*Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu*” przy uwzględnieniu średniej wyceny punktu⁷, co w przeliczeniu na cykl wynosi 27,20 PLN (2 pozostałe wizyty są uwzględnione w kosztach diagnostyki i monitorowania leczenia –Tabela 11.). Podsumowanie kosztów w zależności od cyklu znajdują się w tabeli poniżej:

Tabela 8.
Koszty podania lanadelumabu w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej

Koszt podania dla ramienia LAN	Koszt (PLN)
Cykl 1-2	354,76

⁸ Wartość testowana na podstawie wartości średniej danych z publikacji *Martinez-Saguer 2022, Dorr 2023, Fain 2022*, jako wartość niższa od odpowiedzi ekspertów klinicznych

Koszt podania dla ramienia LAN	Koszt (PLN)
Cykl 3-5	
Cykl 6+	

Leki ratunkowe

W analizie pominięto koszt podania dla leków ratunkowych z powodu uwzględnienia tego kosztu w ramach leczenia napadu w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR), izbie przyjęć (IP) lub samodzielnego podania przez pacjenta w domu. Szczegóły opisano w rozdziale 6.6.

6.3. Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowej* w ramach rutynowego zapobiegania napadom HAE możliwe jest rozliczanie świadczenia *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności*. Koszt tego świadczenia wraz z uwzględnieniem średniej wartości punktu⁷ wynosi 554,32 PLN i jest on naliczany w pierwszym cyklu leczenia. Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego, kwalifikacja chorych w ramieniu BER wymaga wykonania dodatkowych badań względem LAN, zatem w analizie przyjęto, że koszt ten zostanie zwiększony o wymagane świadczenia. Dodatkowe procedury rozliczane w ramieniu BER przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Koszty dodatkowego pakietu badań w ramach kwalifikacji do programu lekowego B.122 u chorych leczonych berotralstatem

Dodatkowe badania w ramieniu BER	Procedura ICD-9	Lista	Grupa JGP	Koszt punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
Oznaczenie poziomu fosfatazy alkalicznej	L11 Fosfataza alkaliczna	W1	W12	1,64	123,00
Oznaczenie poziomu kreatyniny (eGFR)	M37 Kreatynina	W1			
EKG - w przypadku wskazań klinicznych ⁹	89.511 Elektrokardiografia z 1- 3 odprowadzeniami	W1			

⁹ Ze względu na niepewność potrzeby wykonania EKG przez chorych (w przypadku wskazań klinicznych), oraz potrzeby wykonania pakietu innych badań w ramach obecnie wycenionej diagnostyki i monitorowania leczenia w PL, założono potrzebę dodania kosztu według rozliczenia grupy W12 (mimo ograniczenia do 3 procedur).

Koszt kwalifikacji do programu lekowego w ramieniu BER oszacowano na poziomie 677,32 PLN.

6.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym

Zgodnie z aktualnym *Zarządzeniem programy lekowe* badania diagnostyczne związane z monitorowaniem i oceną skuteczności leczenia w *Programie lekowym B.122* odbywają się w ramach świadczeń ryczałtowych *Diagnostyka w programie leczenia zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu*. Koszt ryczałtu rocznego wraz z uwzględnieniem średniej wartości punktu⁷ wynosi 615,00 PLN, zatem w przeliczeniu na cykl leczenia koszt ten wynosi 47,15 PLN. Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego, diagnostyka i monitorowanie chorych w ramieniu BER wymaga wykonania dodatkowych badań względem LAN, zatem w analizie przyjęto, że koszt ten będzie zwiększony o wymagane świadczenia. Dodatkowe procedury rozliczane w ramieniu BER przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.

Koszty dodatkowego pakietu badań w ramach diagnostyki i monitorowania w programie lekowym B.122 u chorych leczonych berotralstatem

Dodatkowe badania w ramieniu BER	Procedura ICD-9	Lista	Grupa JGP	Koszt punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
Oznaczenie poziomu fosfatazy alkalicznej	L11 Fosfataza alkaliczna	W1	W12	1,64	123,00
Oznaczenie poziomu kreatyniny (eGFR)	M37 Kreatynina	W1			
Badanie ogólne moczu	A01 Badanie ogólne moczu (profil)	W1			
EKG - w przypadku wskazań klinicznych ¹⁰	89.511 Elektrokardiografia z 1- 3 odprowadzeniami	W1			

¹⁰ Ze względu na niepewność potrzeby wykonania EKG przez chorych (w przypadku wskazań klinicznych), oraz potrzeby wykonania pakietu innych badań w ramach obecnie wycenionej diagnostyki i monitorowania leczenia w PL, założono potrzebę dodania kosztu według rozliczenia grupy W12 (mimo ograniczenia do 3 procedur).

Ze względu na potrzebę wykonywania badań u chorych w programie co 6 miesięcy, koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym w ramieniu BER oszacowano na poziomie 861,00 PLN.

6.5. Koszty w stanie zdrowia BEZ NAPADU

Na koszty stanu zdrowia BEZ NAPADU składają się koszty leków stosowanych w długoterminowej profilaktyce leczenia HAE (BER i LAN), koszty przepisania i podania leków stosowanych w długoterminowej profilaktyce leczenia HAE, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym oraz koszty leczenia wspomagającego poza programem lekowym.

Koszty wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie w przeliczeniu na cykl przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Koszty w stanie zdrowia wolnego od napadów uwzględniony w analizie

Kategoria kosztowa	Leczenie	Koszt na cykl (PLN)	Uzasadnienie
Koszt leku	BER z RSS	████████	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
	BER bez RSS	████████	
	LAN	Od 1. do 5. cyklu: 62 973,96 Od 6. cyklu: ████████	Koszt oszacowany na podstawie efektywnej ceny leku z uwzględnieniem dwóch podań LAN w cyklach 1-5. Uwzględnienie odsetka chorych ze zredukowaną dawką do 300 mg co 4 tygodnie od 6. cyklu.
Koszt przepisania i podania leku	BER	27,20	Koszt przepisania recepty na lek 2 razy w roku zgodnie z wyceną świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu” oraz wyceną punktu7, w przeliczeniu na cykl
	LAN	Od 1. do 2. cyklu: 354,76 Od 3. do 5. cyklu: ████████ Od 6. cyklu: ██████	Koszt zgodny z wyceną świadczenia: „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu” oraz wyceną punktu7, z uwzględnieniem dwóch podań LAN w cyklach 1-5. Uwzględnienie możliwości kontynuowania leczenia lanadelumabu w warunkach domowych od 3. cyklu. Uwzględnienie odsetka chorych ze zredukowaną dawką do 300 mg co 4 tygodnie od 6. cyklu.
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	BER	677,32	Koszt jednorazowy w 1. cyklu, zgodnie z wyceną świadczenia <i>Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności</i> oraz

Kategoria kosztowa	Leczenie	Koszt na cykl (PLN)	Uzasadnienie
	LAN	554,32	wyceną punktu 7. Zgodnie z projektem programu lekowego, w ramieniu BER koszt kwalifikacji w ramieniu BER został zwiększony o dodatkowy pakiet badań.
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym	BER	66,00	Koszt oszacowany zgodnie z wyceną ryczałtu rocznego świadczenia <i>Diagnostyka w programie leczenia zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu</i> na podstawie Zarządzenia programy lekowej skuteczności oraz wyceną punktu 7 w przeliczeniu na cykl. Zgodnie z projektem programu lekowego, w ramieniu BER koszt kwalifikacji w ramieniu BER został zwiększony o dodatkowy pakiet badań realizowany dwa razy w roku.
	LAN	47,15	
Koszt leczenia wspomagającego poza programem lekowym	BER/LAN		Koszt naliczany chorym, którzy przerywali terapię BER/LAN w programie lekowym, oszacowany zgodnie z wyceną świadczeń [REDACTED]

6.6. Koszty leczenia napadów

Łączny koszt leczenia napadu składa się z kosztu leków ratunkowych oraz dodatkowych zasobów [REDACTED]. W poniższej tabeli pokazano łączny koszt leczenia napadu z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, natomiast poszczególne składowe przedstawiono w rozdziale 6.6.1 oraz rozdziale 6.6.4. [REDACTED]

[REDACTED] można uznać, że koszty leczenia napadów są nieróżniące.

Tabela 12.
Koszty całkowite leczenia napadów

Leczenie	Z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	Z perspektywy wspólnej (PLN)
BER/LAN	[REDACTED]	[REDACTED]
Brak profilaktyki	[REDACTED]	[REDACTED]

6.6.1. Leki ratunkowe stosowane do przerywania napadów

odsetki stosowania leków ratunkowych przez chorych oraz liczby dawek stosowanych w leczeniu napadów. Wartości te, zróżnicowane są w zależności od stosowania dostępnej profilaktyki LAN lub braku profilaktyki.

Wartości średnie wykorzystane w analizie podstawowej oraz wartości skrajne testowane w analizie scenariuszy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 13.

Odsetek chorych stosujących leki do przerywania napadu wśród chorych leczonych BER/LAN lub bez profilaktyki

Substancja czynna	Wariant minimalny (analiza scenariuszy)		Średnia (analiza podstawowa)		Wariant maksymalny (analiza scenariuszy)	
	BER/LAN	Brak profilaktyki	BER/LAN	Brak profilaktyki	BER/LAN	Brak profilaktyki
Inhibitor C1-esterazy, ludzki						
Ikatybant						
Konestat alfa						
Danazol						
Kwas traneksamowy						

Tabela 14.

Liczba dawek leków ratunkowych stosowanych w trakcie napadu

Substancja czynna	Wariant minimalny (analiza scenariuszy)		Średnia (analiza podstawowa)		Wariant maksymalny (analiza scenariuszy)	
	BER/LAN	Brak profilaktyki	BER/LAN	Brak profilaktyki	BER/LAN	Brak profilaktyki
Inhibitor C1-esterazy, ludzki						
Ikatybant						
Konestat alfa						
Danazol						
Kwas traneksamowy						

6.6.2. Dodatkowe zasoby wykorzystane do przerywania napadu

W tabeli poniżej znajdują się dane na temat odsetków chorych wymagających wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym/izbie przyjęć¹¹, wizyty ambulatoryjnej, hospitalizacji w zależności od miejsca wystąpienia obrzęku na podstawie [REDACTED].

Tabela 15.
Zasoby wykorzystane do przerwania napadu chorych nieleczonych profilaktycznie

Parametr	Zasoby potrzebne w trakcie napadu choroby w zależności od lokalizacji		
	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny
Krtąń			
Średni czas hospitalizacji (dni)			
Odsetek chorych wymagających wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym/izbie przyjęć			
Odsetek chorych wymagających hospitalizacji			
Odsetek chorych wymagających wyjazdu zespołu ratownictwa medycznego			
Odsetek chorych wymagających wizyty ambulatoryjnej			
Klatka piersiowa/brzuch			
Średni czas hospitalizacji (dni)			
Odsetek chorych wymagających wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym/izbie przyjęć			
Odsetek chorych wymagających hospitalizacji			
Odsetek chorych wymagających wyjazdu zespołu ratownictwa medycznego			
Odsetek chorych wymagających wizyty ambulatoryjnej			
Pozostałe miejsca na ciele			

¹¹ Założono, że wizyta w szpitalnym oddziale ratunkowym lub izbie przyjęć wymaga wyjazdu zespołu ratownictwa medycznego, zatem w analizie dołączono koszty wyjazdu zespołu ratownictwa medycznego dla samego odsetka chorych.

Parametr	Zasoby potrzebne w trakcie napadu choroby w zależności od lokalizacji		
	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny
Średni czas hospitalizacji (dni)			
Odsetek chorych wymagających wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym/izbie przyjęć			
Odsetek chorych wymagających hospitalizacji			
Odsetek chorych wymagających wyjazdu zespołu ratownictwa medycznego			
Odsetek chorych wymagających wizyty ambulatoryjnej			

Tabela 16.

Zasoby wykorzystane do przerwania napadu w ramieniu LAN¹²

Parametr	Zasoby potrzebne w trakcie napadu choroby w zależności od lokalizacji		
	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny
Krtąń			
Średni czas hospitalizacji (dni)			
Odsetek chorych wymagających wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym/izbie przyjęć			
Odsetek chorych wymagających hospitalizacji			
Odsetek chorych wymagających wyjazdu zespołu ratownictwa medycznego			
Odsetek chorych wymagających wizyty ambulatoryjnej			
Klatka piersiowa/brzuch			
Średni czas hospitalizacji (dni)			
Odsetek chorych wymagających wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym/izbie przyjęć			
Odsetek chorych wymagających hospitalizacji			
Odsetek chorych wymagających wyjazdu zespołu ratownictwa medycznego			

12

Łączny koszt leków ratunkowych jest iloczynem aplikowanej dawki leków (rozdział 6.1.1), liczby dawek w zależności od stosowania leczenia profilaktycznego BER/LAN lub nie (rozdział 6.6.1), ceny leku za jednostkę/mg (rozdział 6.1.2), odsetka chorych stosujących leki do przerywania napadu. Wyniki w zależności od perspektywy oraz ramienia pokazano w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Koszt leków ratunkowych uwzględnionych przy leczeniu napadu

Leczenie	Z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	Z perspektywy wspólnej (PLN)
BER/LAN		
Brak profilaktyki		

6.6.4. Pozostałe koszty leczenia napadu

Poza kosztami farmakoterapii, należy uwzględnić realizację dodatkowych świadczeń związanych z leczeniem napadów. Dodatkowe zasoby wykorzystane podczas leczenia napadu to: wizyta w szpitalnym oddziale ratunkowym lub izbie przyjęć, hospitalizacja, wyjazd zespołu ratownictwa medycznego oraz wizyta ambulatoryjna.

Koszt wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym / izbie przyjęć

Zgodnie z wyceną świadczenia: *Podstawowa diagnostyka (badania laboratoryjne – pakiet podstawowy, EKG), porada lekarska, opieka pielęgniarska, farmakoterapia w ramach Zarządzenia SOR i IP*. Koszt wynosi **249,51 PLN**.

Koszt wizyty ambulatoryjnej

Koszt oszacowany zgodnie z wyceną świadczenia: *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu jako konsultacji dermatologicznej/alergologicznej na podstawie Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna* i wyceny punktowej¹³. Koszt wynosi **73,36 PLN**.

Koszt hospitalizacji

Koszt oszacowany jako średnia ważona świadczeń udzielanych chorym w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w izbie przyjęć na podstawie *Zarządzenia SOR i IP* oraz *Sprawozdania NFZ* za I połowę 2024 r., których dane pomogły określić wagę poszczególnych świadczeń. Koszt wynosi **1 036,93 PLN**.

Tabela 18.

Koszt hospitalizacji w przypadku wystąpienia napadu

Kategoria	Zakres świadczeń udzielanych pacjentom	Koszt (PLN) ¹⁴	Liczba dorosłych	Liczba dzieci	Koszt ważony (PLN)
0	Wstępna ocena stanu pacjenta - segregacja medyczna w SOR, o której mowa w rozporządzeniu ministra właściwego do spraw zdrowia w sprawie szpitalnego oddziału ratunkowego, wydanym na podstawie art. 34 ustawy o Państwowym Ratownictwie Medycznym	42,09	1 575 018	96 854	1 036,93
I	Podstawowa diagnostyka (badania laboratoryjne – pakiet podstawowy, EKG), porada lekarska, opieka pielęgniarska, farmakoterapia	249,51	520 912	29 045	

¹³ Wartość punktu równą 1,67 oszacowano na podstawie danych za 2024 r. z *Informatora o umowach*, w ramach rozliczenia produktu: ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE DERMATOLOGII I WENEROLOGII oraz ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE ALERGOLOGII.

¹⁴ Koszt oszacowano przez pomnożenie wagi przez cenę za punkt zgodnie ze stawką 1 zł, przypadające dla jednego chorego w ciągu jednego dnia

Kategoria	Zakres świadczeń udzielanych pacjentom	Koszt (PLN) ¹⁴	Liczba dorosłych	Liczba dzieci	Koszt ważony (PLN)
II	Rozszerzona diagnostyka (badania laboratoryjne – pakiet dodatkowy, RTG przeglądowe, USG), konsultacja, małe zabiegi	911,11	1 575 018	96 854	
III	Rozszerzona diagnostyka obrazowa, monitorowanie podstawowych czynności życiowych, farmakoterapia (dożylna, dożwiłkowa), mały zabieg operacyjny w trybie ambulatoryjnym, badanie inwazyjne (nakłucie lędźwiowe, nakłucie jam ciała), inne badania dodatkowe				
IV	Czynności związane z podtrzymaniem funkcji życiowych, rozszerzona diagnostyka, prowadzenie infuzji dożylnych, endoskopia, resuscytacja (ALS z użyciem urządzeń mechanicznych)				
V	Jednodniowa hospitalizacja pacjenta w SOR – monitorowanie funkcji życiowych, rozszerzona diagnostyka obrazowa (angiotomografia, trauma scan, TK w znieczuleniu ogólnym u dzieci)	1 963,45	11 886	18 550	
VI	Jednodniowa hospitalizacja pacjenta na stanowisku IT – monitorowanie funkcji życiowych pacjenta wg karty wzmożonego nadzoru - stanowiącej odpowiednio załącznik nr 7 i 8 do zarządzenia, monitoring, sztuczna wentylacja, farmakoterapia, dalsza diagnostyka, damage control	3 962,87	691 212	57 478	

Koszt wyjazdu zespołu ratownictwa medycznego

W analizie podstawowej koszt wyjazdu zespołu ratownictwa medycznego przyjęto jako średnią wartość rozliczenia świadczeń udzielanych przez podstawowe zespoły ratownictwa medycznego. W wariancie minimalnym testowano minimalną wartość rozliczenia świadczeń udzielanych przez zespoły ratownictwa medycznego (*Świadczenia udzielane czasowo przez podstawowe zespoły ratownictwa medycznego*). Wariant maksymalny to maksymalna wartość rozliczenia świadczeń udzielanych przez zespoły ratownictwa medycznego (*Świadczenia udzielane przez specjalistyczne zespoły ratownictwa medycznego*). Wartości zostały oszacowane na podstawie *Informatora o umowach*. W analizie podstawowej przyjęto średnią wartość równą **6 527,37 PLN**, natomiast w analizie wrażliwości testowano wariant minimalny 3 505,67 PLN oraz maksymalny 9 663,06 PLN.

Tabela 19.
Koszt wyjazdu zespołu ratownictwa medycznego

Produkt kontraktowany	Koszt (PLN)
Świadczenia udzielane przez podstawowe zespoły ratownictwa medycznego	6 505,74
Świadczenia udzielane czasowo przez podstawowe zespoły ratownictwa medycznego	3 505,67
Świadczenia udzielane przez specjalistyczne zespoły ratownictwa medycznego	9 663,06
Świadczenia udzielane czasowo przez specjalistyczne zespoły ratownictwa medycznego	6 435,00
Średnia	6 527,37

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów dodatkowych zasobów wykorzystanych do leczenia napadu w zależności od perspektywy, ważonych rozkładem lokalizacji napadów (Tabela 4.) oraz odsetkami chorych wymagających użycia dodatkowych zasobów (rozdział 6.6.2).

Tabela 20.
Koszt dodatkowych zasobów wykorzystanych do leczenia napadu

Leczenie	Perspektywa płatnika publicznego (PLN)	Perspektywa wspólna (PLN)
BER/LAN	■	■
Brak profilaktyki	■	■

6.7. Podsumowanie kosztów

Koszty dla ocenianych technologii medycznych zostały podsumowane w poniższych tabelach. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu oraz w zależności od stanów, w jakich przebywa chory, koszty te mogą się od siebie różnić.

Tabela 21.
Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)

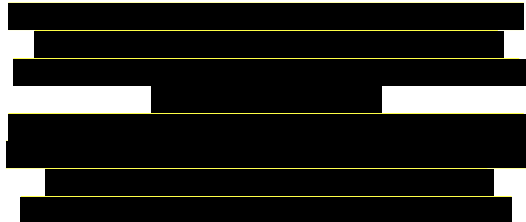
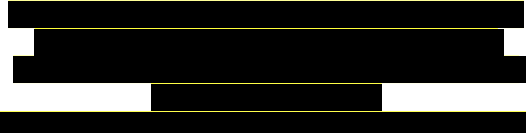
Kategoria kosztowa	Leczenie	Cykl 1-2.	Cykl 2-5.	Cykl >5
Koszty leku	BER z RSS	■	■	■
	BER bez RSS	■	■	■
	LAN	62 973,96	62 973,96	■
	Brak profilaktyki	0,00	0,00	0,00
Koszty przepisania i podania leku	BER	27,20	27,20	27,20
	LAN	354,76	78,05	66,87

Kategoria kosztowa	Leczenie	Cykl 1-2.	Cykl 2-5.	Cykl >5
	Brak profilaktyki	0,00	0,00	0,00
Koszty leczenia napadu	BER	■	■	■
	LAN	■	■	■
	Brak profilaktyki	■	■	■
Koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym	BER	677,32	0,00	0,00
	LAN	554,32	0,00	0,00
Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia (w programie lekowym)	BER	66,00	66,00	66,00
	LAN	47,15	47,15	47,15
Koszty leczenia wspomagającego poza programem lekowym	BER	0,00	0,00	0,00
	LAN	0,00	0,00	0,00
	Brak profilaktyki	■	■	■

7. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

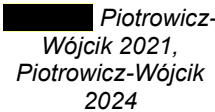
Tabela 22.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Liczba dni w roku	365,25	n/d	n/d	Założenie	Założenie
Liczba dni w miesiącu	30,44	n/d	n/d	Założenie	Założenie
Liczba dni w cyklu	28	n/d	n/d	Długość cyklu odpowiada częstotliwości wykonywania pomiarów skuteczności leczenia 	Założenie
Horyzont czasowy (lata)		alter	5	Analiza podstawowa: W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy (do ukończenia 100. roku życia) Wartość alter: Założenie krótszego okresu wynoszącego 5 lat	Założenie
Wiek wejścia do modelu		alter			
Odsetek kobiet		alter 1			 Statystyki NFZ

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		alter 2	88,9%	Wariant alter 2: Odsetek kobiet w populacji chorych leczonych w Programie lekowym B.122 w 2022 r. [Statystyki NFZ]	
Odsetek dzieci w populacji	15%	alter	6%	Analiza podstawowa: Oszacowanie wartości na podstawie danych z publikacji <i>Piotrowicz-Wójcik 2021</i> oraz <i>Piotrowicz-Wójcik 2024</i> . Wartość alter: Odsetek dzieci w populacji chorych leczonych w Programie lekowym B.122 w latach 2022-2023 [Statystyki NFZ]	<i>Piotrowicz-Wójcik 2021, Piotrowicz-Wójcik 2024, Statystyki NFZ</i>
Średnia waga chorego (kg)		alter			
Odsetek chorych stosujących lanadelumab Q4W		min	40,56%	Analiza podstawowa: Średnia Wariant min: Średnia z badań RWE. Wariant max:	<i>Martinez-Saguer 2022, Dorr 2023, Fain 2022</i>
		max	100,00%		
Odsetek chorych przyjmujących lanadelumab samodzielnie		min	0%		
		max	100%		
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Liczba napadów na cykl u chorych rozpoczynających terapię BER/LAN	3,635	alter 1			
		alter 2			
		alter 3			
Średni odsetek napadów wymagających leczenia chorych z profilaktyką		alter	54,62%	Wariant alter: Odsetek oszacowany na podstawie danych z literatury w populacji dzieci i dorosłych z HAE Wariant alternatywny testowany łącznie w ramach scenariusza: "Źródło danych odsetka leczenia napadów"	Piotrowicz-Wójcik 2021, Piotrowicz-Wójcik 2024
Średni odsetek napadów wymagających leczenia chorych bez profilaktyki		alter	54,62%	Wariant alter: Odsetek oszacowany na podstawie danych z literatury w populacji dzieci i dorosłych z HAE Wariant alternatywny testowany łącznie w ramach scenariusza: "Źródło danych odsetka leczenia napadów"	Piotrowicz-Wójcik 2021, Piotrowicz-Wójcik 2024

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Czas oceny odpowiedzi na leczenie (miesiące)	6	alter	█	Analiza podstawowa: Wartość zgodna z kryteriami oceny skuteczności leczenia zawartymi w programie lekowym. Wartość alter: █ █ █	Program lekowy B.122, █
Odsetek chorych odpowiadających na leczenie po 6 miesiącach terapii	█	alter	█	█ █ █ █ █ █ █ █ █ █	█
Odsetek chorych u których występuje obrzęk w okolicach krtani podczas napadu wśród chorych z profilaktyką	█	alter 1	█	█ █ █ █ █ █ █ █ █ █	█ Piotrowicz-Wójcik 2021, Piotrowicz-Wójcik 2024
		alter 2	12,25%		
Odsetek chorych u których występuje obrzęk w okolicach klatki piersiowej/jamy brzusznej podczas napadu wśród chorych z profilaktyką	█	alter 1	█	█ █ █ █ █ █ █ █ █ █	
		alter 2	47,66%		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Odsetek chorych u których występuje obrzęk na pozostałych miejscach na ciele (np. kończynach) podczas napadu wśród chorych z profilaktyką		alter 1		2021 oraz Piotrowicz-Wójcik 2024, dotyczących populacji dzieci i dorosłych. Średni czas trwania napadu testowano na podstawie danych dotyczących populacji dzieci [Piotrowicz-Wójcik 2024]. Wariant alternatywny testowany łącznie w ramach scenariusza "Rozkład lokalizacji napadów".	
		alter 2	40,09%		
Średni czas trwania napadu wśród chorych z profilaktyką (godziny)		alter 1			
		alter 2	79,20		
Odsetek chorych u których występuje obrzęk w okolicach krtani podczas napadu wśród chorych bez profilaktyki		alter 1			
		alter 2	12,25%		
Odsetek chorych u których występuje obrzęk w okolicach klatki piersiowej/jamy brzusznej podczas napadu wśród chorych bez profilaktyki		alter 1			
		alter 2	47,66%		
Odsetek chorych u których występuje obrzęk na pozostałych miejscach na ciele (np. kończynach) podczas napadu wśród chorych bez profilaktyki		alter 1		Wartość alter 2: Oszacowanie wartości na podstawie danych z publikacji Piotrowicz-Wójcik 2021 oraz Piotrowicz-Wójcik 2024, dotyczących populacji dzieci i dorosłych. Średni czas trwania napadu testowano na podstawie danych dotyczących populacji dzieci [Piotrowicz-Wójcik 2024]. Wariant alternatywny testowany łącznie w ramach scenariusza "Rozkład lokalizacji napadów".	
		alter 2	40,09%		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Średni czas trwania napadu wśród chorych bez profilaktyki (godziny)	[REDACTED]	alter 1	[REDACTED]		
		alter 2	79,20		
Parametry kosztowe					
VAT	8%	n/d	n/d	Ustawa o refundacji	Ustawa o refundacji
Marża hurtowa	6%	n/d	n/d	Ustawa o refundacji	Ustawa o refundacji
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt lanadelumabu za mg (PLN)	104,96	alter	186,67	Koszt oszacowany na podstawie danych ze Statystyk NFZ z okresu 9-12.2023 r. (od momentu wejścia drugiej decyzji refundacyjnej dla leku Takhzyro). Wariant alter: Koszt zgodny z wykazem leków refundowanych.	Dane refundacyjne NFZ, Statystyki NFZ
Compliance BER	[REDACTED]	alter	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Compliance LAN	100,00%	n/d	n/d	Wartość maksymalna zakłada całkowity compliance - brak pomijania dawek	Założenie
Koszt za mg ludzkiego inhibitora C1-esterazy, 500 j.m. w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	4,71	n/d	n/d	Ze względu na występowanie substancji na listach refundacyjnych D1 oraz D2 (listy leków wydawanych bezpłatnie odpowiednio dla dzieci poniżej 18 r.ż. oraz dorosłych powyżej 65 r.ż.) średnie koszty substancji w perspektywie płatnika publicznego przyjęto na podstawie <i>Danych refundacyjnych NFZ</i>	Dane refundacyjne NFZ
Koszt za mg ludzkiego inhibitora C1-esterazy, 1500 j.m. w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	4,61	n/d	n/d		
Koszt za mg ikatybantu w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	73,47	n/d	n/d		
Koszt za mg konestatu alfa w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	1,88	n/d	n/d		
Koszt za mg danazolu w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	0,00	n/d	n/d	Substancje nierefundowane, zatem koszt w perspektywie płatnika publicznego jest zerowy.	Założenie
Koszt za mg kwasu traneksamowego w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	0,00	n/d	n/d		
Koszt za mg ludzkiego inhibitora C1-esterazy, 500 j.m. w perspektywie wspólnej (PLN)	4,79	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt za mg ludzkiego inhibitora C1-esterazy, 1500 j.m. w perspektywie wspólnej (PLN)	4,61	n/d	n/d	n/d	
Koszt za mg ikatybantu w perspektywie wspólnej (PLN)	73,58	n/d	n/d	n/d	
Koszt za mg konestatu alfa w perspektywie wspólnej (PLN)	1,88	n/d	n/d	n/d	
Koszt za mg danazolu w perspektywie wspólnej (PLN)	0,01	n/d	n/d	Lek jest refundowany w innych wskazaniach, zatem przyjęto koszt równy cenie detalicznej na podstawie Wykazu leków refundowanych	Wykaz leków refundowanych
Koszt za mg kwasu traneksamowego w perspektywie wspólnej (PLN)	0,00	n/d	n/d	Średni koszt substancji podawanej w postaci roztworu podawanego doustnie lub roztworu do wstrzyknięć	Dane apteczne
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym - ryczałt roczny - LAN (PLN)	615,00	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną świadczenia <i>Diagnostyka w programie leczenia zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu</i>	Zarządzenie programy lekowe
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym - ryczałt roczny - BER (PLN)	861,00	n/d	n/d	Koszt zgodny z wyceną świadczenia <i>Diagnostyka w programie leczenia zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu</i> zwiększony o dodatkowy pakiet badań realizowany dwa razy w roku w ramach leczenia berotralstatem. Ze względu na niepewność potrzeby wykonania EKG przez chorych (w przypadku wskazań klinicznych), oraz potrzeby wykonania pakietu innych badań w ramach obecnie wycenionej diagnostyki i monitorowania leczenia w PL, założono potrzebę dodania kosztu według rozliczenia grupy W12.	Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt leczenia wspomagającego chorych na HAE poza programem lekowym (PLN)		min			Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
		max			
Koszt kwalifikacji chorego do programu lekowego – LAN (PLN)	554,32	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną świadczenia Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	Zarządzenie programy lekowe
Koszt kwalifikacji chorego do programu lekowego - BER (PLN)	677,32	n/d	n/d	Koszt zgodny z wyceną świadczenia Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności zwiększony o dodatkowy pakiet badań realizowany w ramach leczenia berotralstatem	Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt podania leku w programie lekowym (PLN)	177,38	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną świadczenia: Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu.	Zarządzenie programy lekowe
Koszt wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym / izbie przyjęć w przypadku wystąpienia napadu (PLN)	249,51	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną świadczenia: Podstawowa diagnostyka (badania laboratoryjne – pakiet podstawowy, EKG), porada lekarska, opieka pielęgniarska, farmakoterapia w ramach Zarządzenia SOR i IP	Zarządzenie SOR i IP

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt wizyty ambulatoryjnej w przypadku wystąpienia napadu (PLN)	73,36	n/d	n/d	Koszt oszacowany zgodnie z wyceną świadczenia: W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu jako konsultacji dermatologicznej/alergologicznej	<i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i>
Koszt hospitalizacji chorego w przypadku wystąpienia napadu (PLN)	1 036,93	n/d	n/d	Koszt oszacowany jako średnia ważona świadczeń udzielanych pacjentom w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w izbie przyjęć na podstawie <i>Zarządzenia SOR i IP</i>	<i>Zarządzenie SOR i IP</i>
Koszt wyjazdu zespołu ratownictwa medycznego (PLN)	6 527,37	min	3 505,67	Analiza podstawowa: Średnia wartość rozliczenia świadczeń udzielanych przez zespoły ratownictwa medycznego. Wariant min: Minimalna wartość rozliczenia świadczeń udzielanych przez zespoły ratownictwa medycznego.	<i>Informator o umowach</i>
		max	9 663,06	Wariant max: Maksymalna wartość rozliczenia świadczeń udzielanych przez zespoły ratownictwa medycznego.	

Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Źródło charakterystyki chorych		alter			
Dyskontynuacja leczenia	brak	alter	dyskontynuacja zgodna z literaturą	Scenariusz uwzględnia odsetki zgodnie z danymi z literatury	NICE 2021, AE Takhzyro
Rozkład lokalizacji napadów		alter	literatura	Scenariusz uwzględnia odsetki zgodnie z danymi z literatury	Piotrowicz-Wójcik 2021, Piotrowicz-Wójcik 2024
Źródło danych redukcji liczby napadów wśród chorych bez profilaktyki		alter 1			
		alter 2			

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Źródło danych odsetka leczenia napadów	[REDACTED]	alter	literatura	[REDACTED] Wariant alter: Odsetek oszacowany na podstawie danych z literatury w populacji dzieci i dorosłych z HAE	[REDACTED] Piotrowicz-Wójcik 2021, Piotrowicz-Wójcik 2024
Oszacowanie liczby napadów - populacja	[REDACTED]	alter	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
Korekta połowy cyklu	Tak	alter	Nie	Analiza podstawowa: Uwzględnienie korekty połowy cyklu w celu uwzględnienia możliwości zgonu w dowolnym momencie	Założenie

8. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach przedstawiono w tabelach poniżej w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.

Tabela 24.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne (PLN)

Kategoria	BER bez RSS	BER z RSS	LAN
Perspektywa płatnika publicznego			
Koszt leków profilaktycznych			
Koszt przepisania i podania leków			
Koszt leczenia napadów			
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym oraz leczenia wspomagającego poza programem lekowym			
Całkowity koszt			
Perspektywa wspólna			
Koszt leków profilaktycznych			
Koszt przepisania i podania leków			
Koszt leczenia napadów			
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym oraz leczenia wspomagającego poza programem lekowym			
Całkowity koszt			

Wynikiem analizy minimalizacji kosztów jest koszt inkrementalny, który jest stosunkiem różnicy kosztów dla każdej z porównywanych technologii medycznych. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla berotralstat vs. LAN (PLN)

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Koszt inkrementalny		
BER bez RSS vs LAN	2 792 999,86	2 792 999,86

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
BER z RSS vs LAN		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Orladeyo®		
Cena progowa Orladeyo®		

9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

W tabelach (Tabela 26. – Tabela 27.) przedstawiono również podsumowanie kosztów i konsekwencji związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu. Zakres zmienności został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy¹⁵).

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy minimalizacji-kosztów oraz kosztów-konsekwencji w perspektywie płatnika publicznego zebrano w poniższych tabelach. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej można przeliczyć w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu.

¹⁵ przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie niepewności oszacowania wyników w praktyce

Tabela 26.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania BER vs LAN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego w wariantach bez uwzględnienia RSS

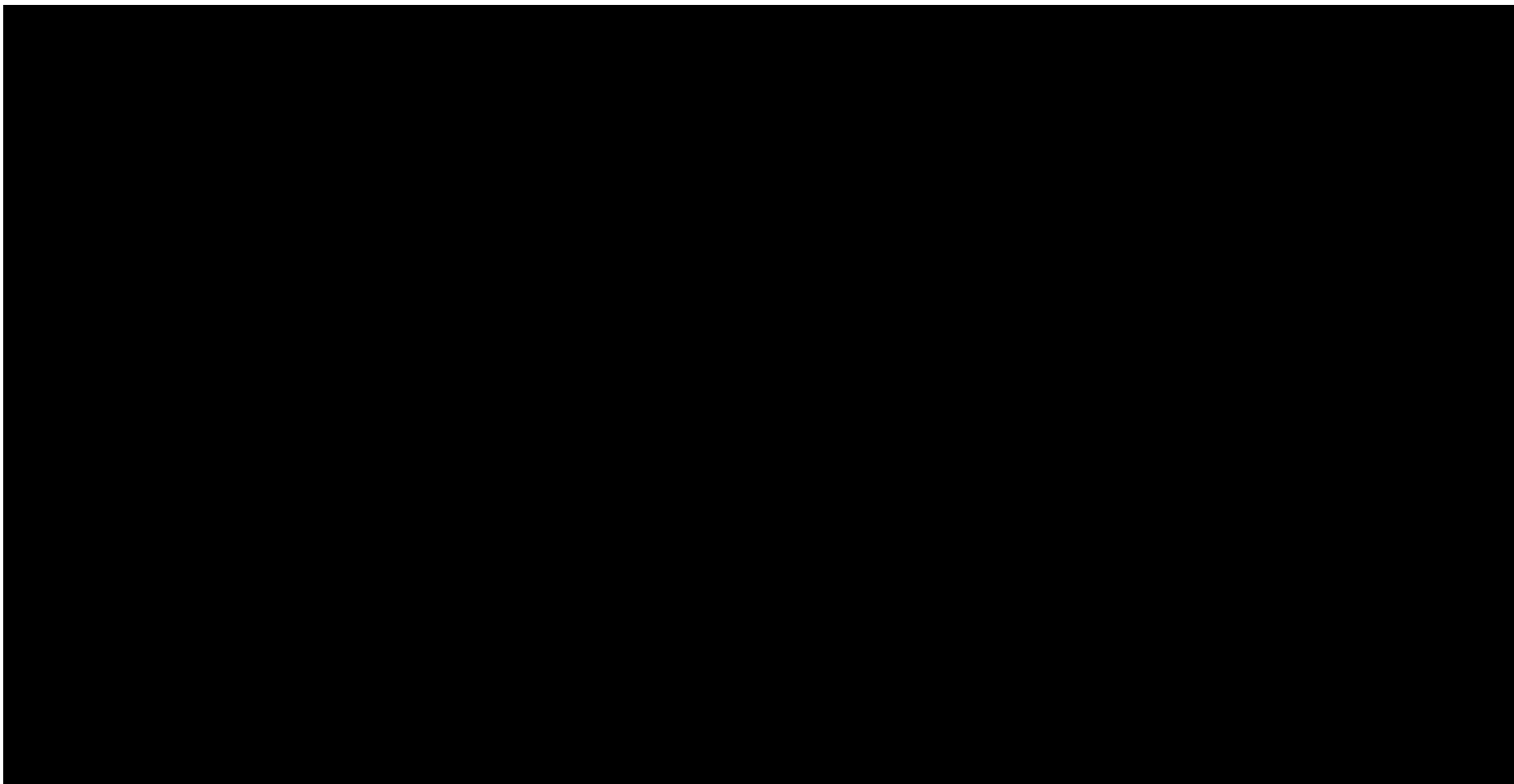
					Koszt inkrementalny	
					2 792 999,86	
					n/d	
					n/d	
					6 342 671,56	
					2 848 080,84	
					682 326,29	
					1 135 860,02	
					3 456 784,16	
					2 774 748,04	
					2 798 147,81	
					-1 004 470,32	
					2 791 824,56	
					2 494 128,29	

				Koszt inkrementalny	
				2 792 999,86	
				960 809,69	
				2 494 128,29	
				2 786 862,78	

Tabela 27.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania BER vs LAN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z uwzględnieniem RSS

--	--	--	--	--	--



10. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

10.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w wynikach całkowitych kosztów). Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzeniem danych i strukturą modelu, a jej wyniki przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

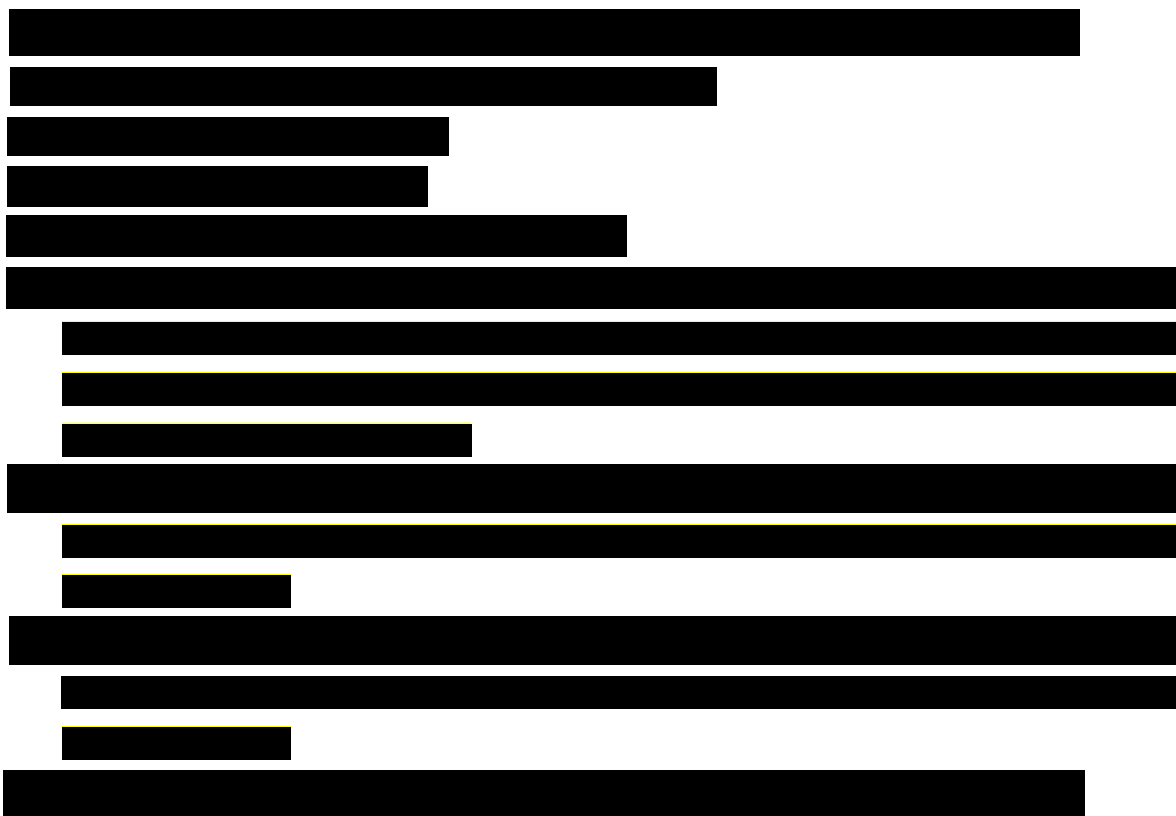
W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania (w ramach wszystkich ramion w modelach):

$$\begin{aligned}
 & \text{[Redacted Equation 1]} \\
 & \text{[Redacted Equation 2]} \\
 & \text{[Redacted Equation 3]}
 \end{aligned}$$

W ramach walidacji powyższe równania zostały spełnione.

Dodatkowo w analizie wrażliwości przetestowano parametry wpływające na modelowanie całkowitych kosztów poszczególnych opcji terapeutycznych, które ostatecznie nie wpływają na wynik inkrementalny, tj.:

$$\text{[Redacted Equation 4]}$$



W wyniku otrzymano identyczne wyniki inkrementalne co świadczy o zgodności struktury modelu. Wyniki przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

10.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono dwie publikacje: *CADTH 2023* oraz *Princip 2025* w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

Przedstawiona w *CADTH 2023* analiza ekonomiczna kosztów-użyteczności została wykonana z perspektywy kanadyjskiej. W raporcie porównano berotralstat z leczeniem standardowym (brak profilaktyki – leczenie doraźne napadów), inhibitorami esterazy C1 (Cinryze, Haegarda, Berinert i.v. lub s.c.) oraz lanadelumabem. Populacja docelowa obejmuje chorych na HAE w wieku 12 lat i starszych. Struktura modelu opiera się na doświadczaniu napadów lub pozostaniu w stanie wolnym od napadów, zgodnie z wskaźnikami napadów zgłoszonych przez chorych z badania klinicznego APeX-2.

Wyniki analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Wyniki analizy z publikacji CADTH 2023¹⁶

Porównanie Berotralstat vs.	Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego		
		interwencja	komparator	Wynik inkrementalny
Brak profilaktyki	Koszt leczenia profilaktycznego (PLN)	27 196 824,96	0,00	27 196 824,96
	Koszt leczenia napadów (PLN)	1 215 138,24	8 423 003,52	-7 207 865,28
	Koszt podania leku (PLN)	0,00	0,00	0,00
	Koszty ogółem (PLN)	28 411 960,32	8 423 003,52	19 989 103,68
	QALY	24,34	22,86	1,47
	ICUR (PLN/QALY)	13 565 255,04		
Cinryze	Koszt leczenia profilaktycznego (PLN)	27 196 824,96	8 493 278,40	18 703 546,56 ¹⁷
	Koszt leczenia napadów (PLN)	1 215 138,24	1 970 637,12	-755 498,88 ¹⁷
	Koszt podania leku (PLN)	0,00	155,52	-155,52 ¹⁷
	Koszty ogółem (PLN)	28 411 960,32	10 464 073,92	17 947 886,40¹⁷
	QALY	24,34	24,08	0,26¹⁷
	ICUR (PLN/QALY)	69 030 332,31¹⁷		
Berinert	Koszt leczenia profilaktycznego (PLN)	27 196 824,96	51 059 733,12	-23 862 908,16 ¹⁷
	Koszt leczenia napadów (PLN)	1 215 138,24	1 387 385,28	-172 247,04 ¹⁷
	Koszt podania leku (PLN)	0,00	54,72	-54,72 ¹⁷
	Koszty ogółem (PLN)	28 411 960,32	52 447 173,12	-24 035 212,80¹⁷
	QALY	24,34	24,22	0,12¹⁷
	ICUR (PLN/QALY)	Terapia dominująca¹⁷		
Lanadelumab	Koszt leczenia profilaktycznego (PLN)	27 196 824,96	36 679 582,08	-9 482 757,12 ¹⁷
	Koszt leczenia napadów (PLN)	1 215 138,24	824 376,96	390 761,28 ¹⁷
	Koszt podania leku (PLN)	0,00	20,16	-20,16 ¹⁷
	Koszty ogółem (PLN)	28 411 960,32	37 503 979,20	-9 092 018,88¹⁷
	QALY	24,34	24,13	0,21¹⁷
	ICUR (PLN/QALY)	Terapia dominująca¹⁷		

¹⁶ Wartości kosztowe oszacowano na podstawie kursu 1 CAD = 2,88 PLN

¹⁷ Oszacowania własne na podstawie wyników udostępnionych w raporcie

Porównanie Berotralstat vs.	Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego		
		interwencja	komparator	Wynik inkrementalny
Haegarda	Koszt leczenia profilaktycznego (PLN)	27 196 824,96	37 554 520,32	-10 357 695,36 ¹⁷
	Koszt leczenia napadów (PLN)	1 215 138,24	1 193 374,08	21 764,16 ¹⁷
	Koszt podania leku (PLN)	0,00	20,16	-20,16 ¹⁷
	Koszty ogółem (PLN)	28 411 960,32	38 747 911,68	-10 335 951,36 ¹⁷
	QALY	24,34	24,27	0,07 ¹⁷
	ICUR (PLN/QALY)	Terapia dominująca ¹⁷		
Brak profilaktyki (Analiza CADTH)	Koszt leczenia profilaktycznego (PLN)	27 752 952,96	0,00	27 752 952,96
	Koszt leczenia napadów (PLN)	5 041 408,32	7 303 003,20	-2 261 594,88
	Koszt podania leku (PLN)	0,00	0,00	0,00
	Koszty ogółem (PLN)	32 794 361,28	7 303 003,20	25 491 358,08
	QALY	23,26	22,65	0,61
	ICUR (PLN/QALY)	41 931 331,20		

W publikacji *Princip 2025* przedstawiono porównanie rzeczywistego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej i kosztów u chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym leczonych długoterminowo lanadelumabem lub berotralstatem. Zebrano dane o chorych, którzy leczeni byli lanadelumabem min. 18 miesięcy lub berotralstatem min. 6 miesięcy. Główne wyniki wykazały, że:

- ⊕ Chorzy leczeni berotralstatem częściej doświadczali hospitalizacji oraz wizyt na izbie przyjęć w początkowym okresie leczenia w porównaniu do pacjentów leczonych lanadelumabem;
- ⊕ Całkowite koszty leczenia HAE były podobne w ciągu pierwszych 6 miesięcy dla obu technologii, ale zmniejszyły się w miesiącach 7-12 i 13-18 dla lanadelumabu;
- ⊕ Koszty leczenia doraźnego napadów były niższe dla lanadelumabu we wszystkich trzech okresach obserwacji w porównaniu do berotralstatu;
- ⊕ U 24,8% chorych leczonych lanadelumabem zmniejszono częstotliwość dawkowania w miesiącach 7-12, natomiast u 21,6% w miesiącach 13-18.

Podobieństwa i różnice między odnalezionymi publikacjami, a niniejszym modelowaniem opisano w rozdziale 13.

10.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* ten element walidacji powinien polegać na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań.

[REDACTED]

11. Ograniczenia

W modelu ekonomicznym wykorzystano [REDACTED], zidentyfikowanego w przeglądzie systematycznym w *Analizie klinicznej*. W analizie podstawowej uwzględniono wyniki [REDACTED]

[REDACTED]

W modelowaniu przyjęto, że odsetek chorych odpowiadających na leczenie po 6 miesiącach terapii (kryterium odpowiedzi na leczenie Programu lekowego B.122), jest [REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo, w analizie minimalizacji kosztów, na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie przyjęto konserwatywne podejścia w ramieniu LAN poprzez:

Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z lanadelumabem na wynikach [REDACTED]

W analizie wrażliwości przyjęto możliwość dyskontynuacji terapii spowodowaną działaniami niepożądanymi, jednak przyjęcie jednakowej dyskontynuacji w programie lekowym nie wpłynęłoby na wartości inkrementalne. Zatem przetestowano różne źródła określające dyskontynuację leczenia spowodowaną działaniami niepożądanymi dla ramienia BER oraz LAN.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów. Ze względu na brak modelowania efektów klinicznych liczonych w jednostkach QALY dla przyjętej techniki minimalizacji kosztów, nie stosowano dyskonta dla wyników zdrowotnych.

Dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

12. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania Orladeyo® (berotralstat, BER) względem lanadelumabu (LAN) w rutynowym zapobieganiu nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej. W analizie wykorzystano technikę minimalizacji kosztów (CMA) polegającą na zestawieniu kosztów całkowitych dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych stworzono model *de novo* wykorzystując strukturę oraz skuteczność berotralstatu z modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie: koszty leków; koszty przepisania i podania leków; koszty kwalifikacji do programu lekowego; koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym; koszty leczenia wspomagającego poza programem lekowym; koszty leczenia napadów, tj. leków ratunkowych i dodatkowych zasobów wykorzystywanych przy leczeniu napadów. Ze względu na przyjętą strukturę modelu koszty kwalifikacji do programu lekowego; koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym; koszty leczenia wspomagającego poza programem lekowym; koszty leczenia napadów należy uznać za nieróżniące. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Pozostałe koszty zostały oszacowane na podstawie danych opublikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia oraz inne dane publicznie dostępne.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę ultra-rzadkie wskazanie do stosowania Orladeyo®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz niezaspokojoną potrzebę

wygodnej i bezpiecznej opcji leczenia doustnego, które można zastosować u chorych z ciężkimi obrzękami HAE bez względu na ich lokalizację, finansowanie berotralstatu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Orladeyo® (berotralstat) będzie udostępnienie chorym nowej opcji terapeutycznej i zwiększenie ich szans na skuteczne rutynowe zapobieganie nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy u części chorych z HAE mogli zastosować jedynie leczenie z wykorzystaniem lanadelumabu, będą mogli również zastosować terapię z wykorzystaniem berotralstatu. Dla chorych niekwalifikujących się do terapii LAN, berotralstat może być jedyną dostępną opcją terapeutyczną ratującą życie.

13. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz komparatorów w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 14.1. W przeglądzie odnaleziono publikacje *CADTH 2023* i *Princic 2025*. Szczegóły dotyczące wyników analizy w odnalezionej publikacji zostały przedstawione w rozdziale 10.2.

Odnaleziona analiza ekonomiczna, podobnie jak analiza zawarta w niniejszym wniosku, oparta jest na adaptacji tego samego modelu.

W raporcie *CADTH 2023* porównano berotralstat z leczeniem standardowym (brak profilaktyki – leczenie doraźne napadów), inhibitorami esterazy C1 (Cinryze, Haegarda, Berinert i.v. lub s.c.) oraz lanadelumabem. Natomiast ze względu na wybór techniki analitycznej kosztów użyteczności dla porównania z LAN w publikacji *CADTH 2023* uzyskano lepsze wyniki zdrowotne przy mniejszym koszcie terapii wnioskowanej interwencji.

W zakresie przyjętej metodyki zaobserwowano podobieństwa względem odnalezionej analizy.

Podobieństwa dotyczyły konstrukcji modelu (typ modelu, uwzględnione stany zdrowia, punkty końcowe, długość cyklu), kategorii kosztowych przyjętych w analizie kosztowej, źródeł danych klinicznych dla BER (APeX-2), metodyki oceny skuteczności leczenia oraz modelowania w dożywnym horyzoncie czasowym.

Różnice dotyczyły z kolei wykorzystania danych klinicznych [REDACTED], komparatorów, doboru innej techniki analitycznej (CUA) oraz wykorzystaniu innych źródeł danych kosztowych, co wpłynęło na różnice otrzymanych wyników.

W publikacji *Princic 2025* przedstawiono zestawienie kosztowe dla lanadelumabu i berotralstatu. W porównaniu do niniejszej analizy, w publikacji wykazano korzyść z zastosowania terapii LAN względem BER ze względu na niższe koszty leku (możliwość redukcji dawki LAN), leczenia doraźnego napadów i leczenia wspomagającego. Różnice te wynikają głównie z dobrania dłuższego okresu definiującego utrzymanie się choroby w ramieniu LAN (poniżej 60 dni) względem BER (poniżej 30 dni). Wyniki kosztowe szacowano z uwzględnieniem 6-miesięcznego okresu obserwacji dla kohorty BER i porównywano z

wynikami dla kohorty LAN w okresach 0-6 miesięcy, 7-12 miesięcy i 13-18 miesięcy obserwacji. Zatem założono, że koszt leczenia chorych leczonych BER nie zmieni się po 6-miesięcznym okresie leczenia. Dodatkowo w analizie założono, że zmniejszenie kosztów aptecznych w ramieniu LAN zostało wykorzystane jako dowód na zmniejszenie dawkowania. Ponadto, różnice w wynikach pomiędzy populacjami leczonymi lanadelumabem i berotralstatem nie osiągnęły istotności statystycznej. Podsumowując, porównanie różnych okresów obserwacji oraz różniących kryteriów włączenia chorych do analizy porównawczej między lanadelumabem i berotralstatem ogranicza wiarygodność wyników.

W niniejszej analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości wraz z analizą scenariuszy, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest koszt inkrementalny jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

14. Załączniki

14.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

14.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** Dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 r.ż. z nawracającymi napadami wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE);
- **interwencja:** berotralstat;
- **komparatory:** lanadelumab;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
 - **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
 - **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
 - **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.
-

14.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 29.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 973 336	133 275
#2	berotralstat OR "BCX7353" OR "BCX-7353" OR "BCX 7353" OR Orladeyo	70	58
#3	#1 AND #2	4	3

Data ostatniego wyszukiwania: 15.07.2025

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 30.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Orladeyo	1
2	berotralstat	4

Data ostatniego wyszukiwania: 15.07.2025

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanych komparatorów.

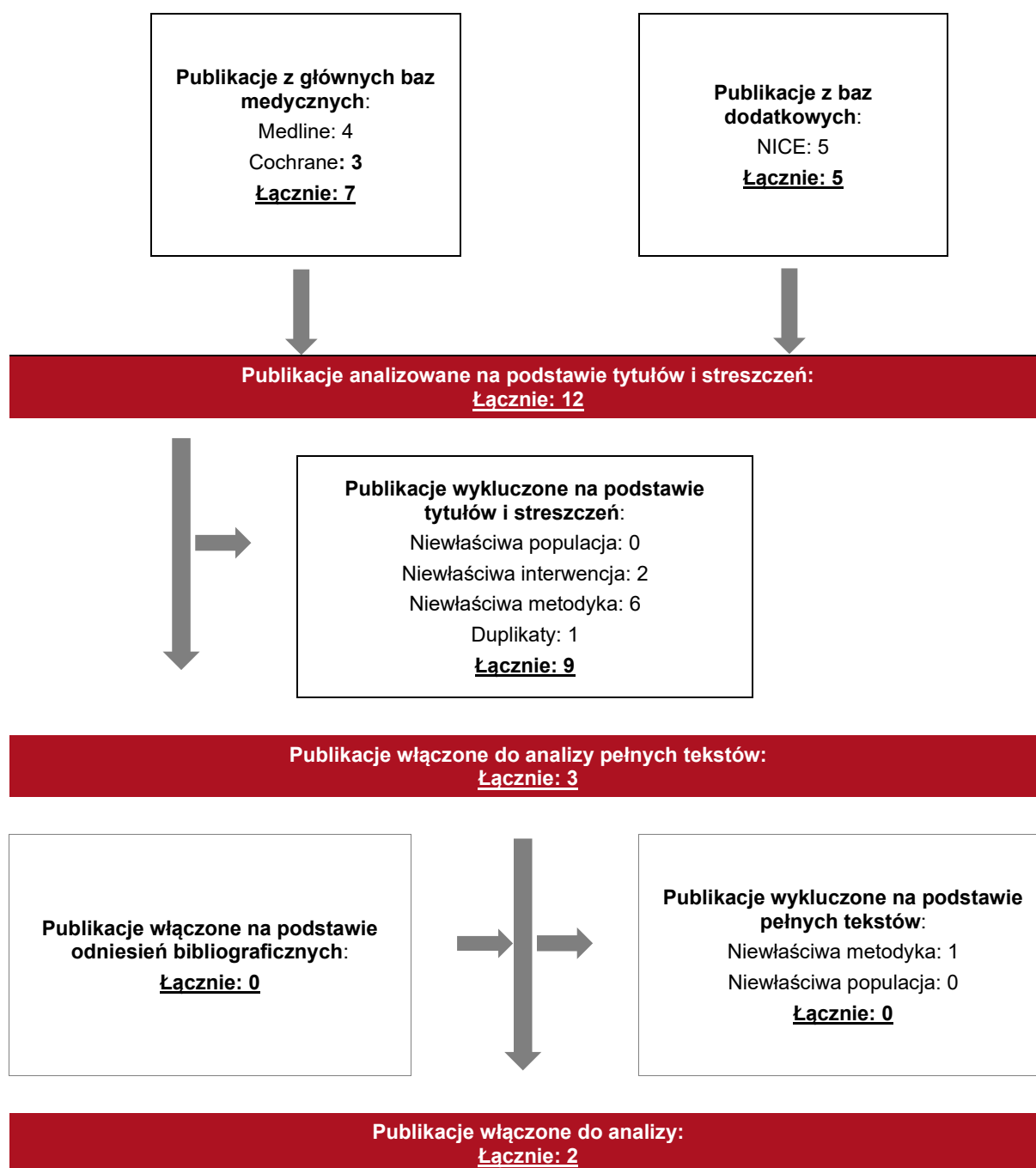
14.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 14.1.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



14.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 12 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 4 publikacje;
- w bazie Cochrane odnaleziono 3 publikacje;
- w bazie NICE odnaleziono 5 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono publikację *CADTH 2023* i *Princic 2025* prezentujące odpowiednio wyniki innej analizy ekonomicznej oraz porównanie kosztowe między BER i LAN w omawianym problemie zdrowotnym.

14.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono trzy analizy ekonomiczne. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 13.).

14.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 31.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 14.1.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: - oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii - oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	TAK, rozdział 8
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	n/d
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 8

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 8.
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	n/d
8.2.	oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 9.	TAK, rozdział 7.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności o których mowa w pkt 13.1.	TAK, rozdział 7.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: - z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), - bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK, 5% dla kosztów
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

15. Spis tabel

Tabela 1. Początkowa charakterystyka chorych w modelu	19
Tabela 2. Średnie zmiany wskaźnika napadów w populacji BER [REDACTED]	23
Tabela 3. Średnie zmiany wskaźnika napadów w populacji BER [REDACTED] wśród chorych odpowiadających na leczenie	23
Tabela 4. Rozkład lokalizacji napadów	24
Tabela 5. Dawkowanie leków ratunkowych uwzględnione w analizie	29
Tabela 6. Cena berotralstatu uwzględniona w modelu (PLN)	30
Tabela 7. Ceny leków ratunkowych w leczeniu napadów w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej	31
Tabela 8. Koszty podania lanadelumabu w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej	33
Tabela 9. Koszty dodatkowego pakietu badań w ramach kwalifikacji do programu lekowego B.122 u chorych leczonych berotralstatem	34
Tabela 10. Koszty dodatkowego pakietu badań w ramach diagnostyki i monitorowania w programie lekowym B.122 u chorych leczonych berotralstatem	35
Tabela 11. Koszty w stanie zdrowia wolnego od napadów uwzględniony w analizie	36
Tabela 12. Koszty całkowite leczenia napadów	37
Tabela 13. Odsetek chorych stosujących leki do przerywania napadu wśród chorych leczonych BER/LAN lub bez profilaktyki	38
Tabela 14. Liczba dawek leków ratunkowych stosowanych w trakcie napadu	38
Tabela 15. Zasoby wykorzystane do przerywania napadu chorych nieleczonych profilaktycznie	39
Tabela 16. Zasoby wykorzystane do przerywania napadu w ramieniu LAN	40

Tabela 17. Koszt leków ratunkowych uwzględnionych przy leczeniu napadu	41
Tabela 18. Koszt hospitalizacji w przypadku wystąpienia napadu	42
Tabela 19. Koszt wyjazdu zespołu ratownictwa medycznego	44
Tabela 20. Koszt dodatkowych zasobów wykorzystanych do leczenia napadu	44
Tabela 21. Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN).....	44
Tabela 22. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	47
Tabela 23. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości	57
Tabela 24. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne (PLN).....	59
Tabela 25. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla berotralstat vs. LAN (PLN)	59
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania BER vs LAN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego w wariancie bez uwzględnienia RSS	62
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania BER vs LAN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z uwzględnieniem RSS	63
Tabela 28. Wyniki analizy z publikacji <i>CADTH 2023</i>	67
Tabela 29. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	77
Tabela 30. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	77
Tabela 31. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	81

16. Spis rysunków

	20
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	79

17. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	Orladeyo® (berotralstat) w leczeniu rutynowego zapobiegania nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Analiza kliniczna, MAHTA 2025
Analiza problemu decyzyjnego	Orladeyo® (berotralstat) w leczeniu rutynowego zapobiegania nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2025
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	Orladeyo® (berotralstat) w leczeniu rutynowego zapobiegania nawracającym napadom wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA 2025
CADTH 2023	Pharmacoeconomic Review, CADTH Reimbursement Review, Berotralstat (Orladeyo), Sponsor: BioCryst Pharmaceuticals Inc. Therapeutic area: Hereditary angioedema (HAE) https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0723-Orladeyo.pdf (data dostępu: 13.08.2024)
ChPL Orladeyo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Orladeyo®
Dane apteczne	Dane apteczne https://www.doz.pl/apteka/p1484-Exacyl_roztwor_doustny_1_g10_ml_5_ampulek (data dostępu: 28.11.2024)
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego za 2023 r.
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikat o refundacji aptecznej za I.2025-IV.2025
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Dorr 2023	Dorr A.D., Chopra C., Coulter T.I. i in., <i>Lanadelumab for the prevention of hereditary angioedema attacks: A real-world UK audit</i> . Allergy. 2023 May;78(5):1369-1371
Fain 2022	Fain O., Du-Thanh A., Gobert D. i in., <i>Long-term prophylaxis with lanadelumab for HAE: authorization for temporary use in France</i> . Allergy Asthma Clin Immunol. 2022 Apr 1;18(1):30.
Informator o umowach NFZ	Informator o umowach NFZ, strona internetowa: https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search (data dostępu: 18.11.2024)
Martinez-Saguer 2022	Martinez-Saguer I., Knop J., Flemming A. i in., <i>Real World treatment patterns of hereditary angioedema with lanadelumab in Germany: A prescription data analysis</i> . J Dtsch Dermatol Ges. 2022 Aug;20(8):1127-1129
NICE 2021	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Berotralstat for preventing acute attacks of hereditary angioedema</i> , 2021 https://www.nice.org.uk/guidance/ta738/documents/committee-papers (data dostępu 28.01.2025)
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020–2022
Piotrowicz-Wójcik 2021	Piotrowicz-Wójcik K., Bulanda M., Juchacz A. i in., <i>Clinical Characteristics and Management of Angioedema Attacks in Polish Adult Patients with Hereditary Angioedema Due to C1-Inhibitor Deficiency</i> . J Clin Med. 2021 Nov 29;10(23):5609
Piotrowicz-Wójcik 2024	Piotrowicz-Wójcik K., Bulanda M., Czarnobilska E. i in., <i>Clinical Characteristics and Quality of Life in a Cohort of Polish Pediatric Patients with Hereditary Angioedema</i> . Children (Basel). 2024 Feb 13;11(2):237
Princic 2025	Princic N., Evans K.A., Shah C.H. i in., Comparison of real-world healthcare resource utilization and costs among patients with hereditary angioedema on lanadelumab or berotralstat long-term prophylaxis. J Comp Eff Res. 2025 Apr;14(4):e240205
Program lekowy B.122	Program lekowy „Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)” regulowany załącznikiem B.122 do Wykazu leków refundowanych
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych
Sprawozdania NFZ	Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II i IV kwartał 2024 r.
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ, strona internetowa: https://statystyki.nfz.gov.pl (data dostępu: 18.01.2025)
AE Takhzyro	HealthQuest, <i>Analiza ekonomiczna Takhzyro® (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego</i> , kwiecień 2024
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 132/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 120/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie nr 109/2024/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 listopada 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Zarządzenie SOR i IP	Zarządzenie nr 67/2024/DSM Prezesa NFZ z dnia 12 lipca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć