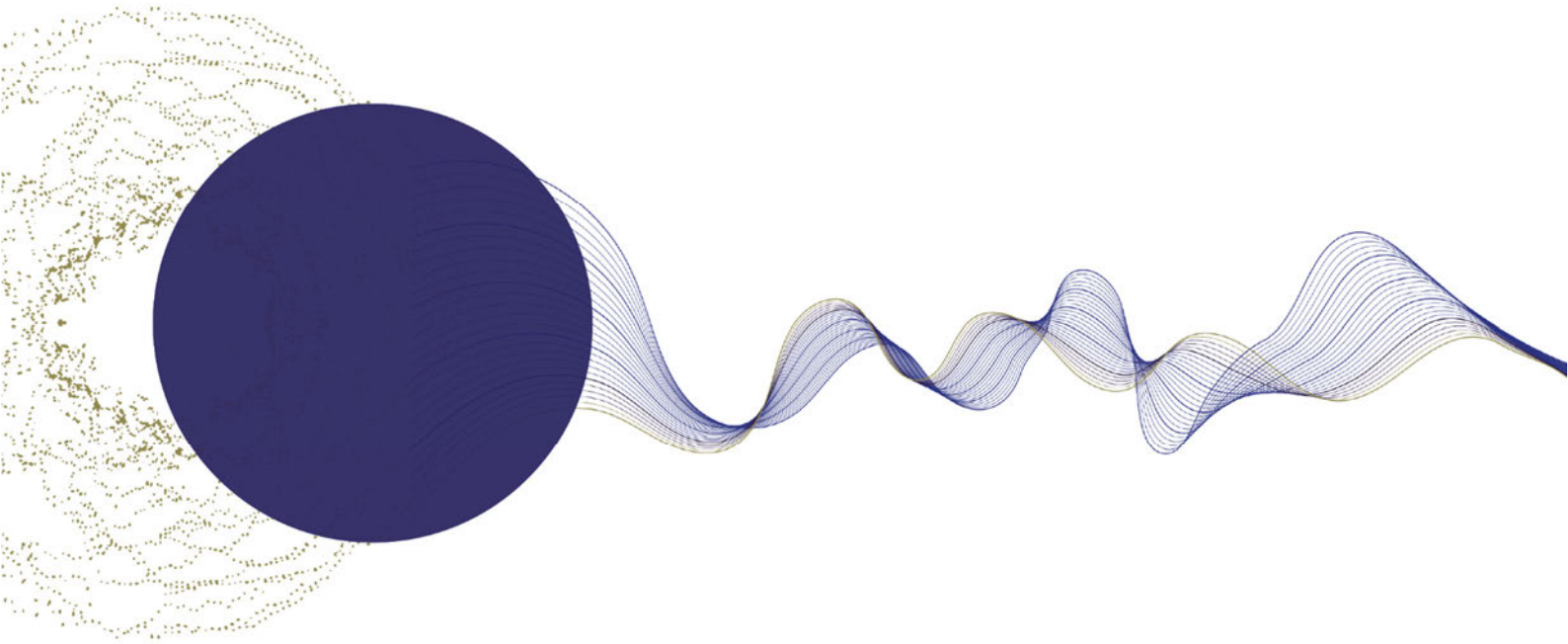


ANALIZA EKONOMICZNA

Dawnzera (donidalorsen) w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE)

WERSJA 1.0
KRAKÓW, MARZEC 2026

HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 31.03.2026

[redacted]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznany.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[redacted]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Genesis Biopharma Poland Sp. z o.o.

Rondo I. Daszyńskiego 2B
00-843 Warszawa

[redacted]

Spis treści

Indeks skrótów ... 5
Streszczenie ... 7
1. Wprowadzenie ... 9
1.1. Cel ... 9
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy ... 10
2. Metodyka ... 12
2.1. Technika analityczna ... 12
2.2. Struktura modelu ... 13
2.3. Perspektywa analizy ... 14
2.4. Horyzont czasowy analizy ... 15
2.5. Efekty zdrowotne ... 15
2.6. Koszty ... 16
2.7. Instrument dzielenia ryzyka ... 16
2.8. Dyskontowanie ... 16
2.9. Korekta połowy cyklu ... 17
2.10. Próg opłacalności ... 17
2.11. Analiza wrażliwości ... 17
3. Dane źródłowe ... 20
3.1. Charakterystyka populacji ... 20
3.2. Efektywność interwencji ... 21
3.3. Czas trwania terapii ... 25
3.4. Prawdopodobieństwo zgonu ... 29
3.5. Bezpieczeństwo ... 30
3.6. Użyteczności stanów zdrowia ... 31
3.7. Dawkowanie ... 33
3.8. Koszty ... 37
4. Wyniki ... 49
4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych ... 49
4.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS ... 49
5. Probabilistyczna analiza wrażliwości ... 52
5.1. Porównanie DON vs LAN ... 52
5.2. Porównanie DON vs BER ... 53
6. Analiza wrażliwości ... 56
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości ... 56
6.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS ... 58
6.3. Podsumowanie ... 63
7. Walidacja ... 65
7.1. Walidacja wewnętrzna ... 65

7.2. Walidacja konwergencji 65
7.3. Walidacja zewnętrzna 65
8. Podsumowanie i wnioski 67
9. Ograniczenia 69
10. Dyskusja 70
11. Bibliografia 72
12. Spis elementów 74
Aneks A. 77
A.1. Wyniki analizy w wariancie bez RSS 77
A.2. Strategie wyszukiwania 88

Indeks skrótów

AIC Kryterium informacyjne Akaike
(Akaike Information Criterion)

AOTMiT Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BIC Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza
(Bayesian Information Criterion)

CDA-AMC Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
(Canada's Drug Agency)

CEAC Krzywa akceptowalności
(Cost-Effectiveness Acceptability Curve)

CER Współczynnik kosztów-efektywności
(Cost-Effectiveness Ratio)

CUR Współczynnik kosztów-użyteczności
(Cost-Utility Ratio)

ChPL Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI Przedział ufności
(Confidence Interval)

DON Donidalorsen

EQ-5D Kwestionariusz oceny jakości życia
(EuroQol 5D)

GUS Główny Urząd Statystyczny

HAE Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy
(Hereditary Angioedema)

HTA Ocena technologii medycznych
(Health Technology Assessment)

ICUR Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
(Incremental Cost-Utility Ratio)

LY Lata życia
(Life Years)

MZ Ministerstwo Zdrowia

NICE Brytyjska agencja oceny technologii medycznych
(National Institute for Health and Care Excellence)

NFZ Narodowy Fundusz Zdrowia

PSA Probabilistyczna analiza wrażliwości
(Probabilistic Sensitivity Analysis)

QALY Lata życia skorygowane jakością
(Quality-Adjusted Life Years)

RR Współczynnik częstości
(Rate Ratio)

RSS Umowa podziału ryzyka
(Risk Sharing Scheme)

SD Odchylenie standardowe
(*Standard Deviation*)

TTD Czas do przerwania terapii
(Time to Treatment Discontinuation)

Streszczenie

CEL

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Dawnzera (DON, donidalorsen) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postepowania w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE, ang. *hereditary angioedema*) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

METODYKA

Analizę ekonomiczną poprzedzono analizą problemu decyzyjnego [1] i analizą kliniczną [2]. W ramach tych analiz został określony problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) typu I lub typu II w wieku od 12 r.ż. spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.122.

Interwencją ocenianą w analizie jest donidalorsen (DON), a komparatorami są berotralstat (BER) oraz lanadelumab (LAN), w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności względem zyskanych lat życia skorygowanych jakością. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Do współpłacenia za leki dochodzi wyłącznie w przypadku leków stosowanych w leczeniu napadów HAE, przy czym odpłatność pacjenta jest niewielka i w konsekwencji wyniki analizy przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej są niemal takie same, jak z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Zatem w niniejszej analizie wyniki zaprezentowano wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki przedstawione w analizie obejmują lata życia skorygowane jakością (QALY), lata życia (LY), koszty ponoszone na pacjentów z podziałem na szczegółowe kategorie kosztowe (koszty leków, koszt podania i przepisania leków, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty leczenia ataków HAE), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), współczynniki kosztów-efektywności (CER), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) oraz ceny progowe. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 244 821 zł. Wyniki analizy opracowano z uwzględnieniem proponowanego RSS i bez jego uwzględnienia. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

WYNIKI

Wyniki oceny klinicznej

[redacted]

[redacted]

Wyniki ekonomiczne (z uwzględnieniem RSS)

[redacted]

[redacted]

[redacted]

WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia DON w porównaniu do terapii BER przyczynia się do uzyskania wyższych efektów zdrowotnych i wiąże się z niższymi kosztami. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia DON w porównaniu do terapii LAN [redacted] a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość przewyższa obowiązujący w Polsce próg opłacalności. [redacted]

Wprowadzenie donidalorsenu do praktyki klinicznej zapewnia skuteczną profilaktykę napadów HAE u dorosłych i młodzieży, charakteryzując się przy tym wysokim bezpieczeństwem stosowania. Dzięki rzadszym podaniom leku w porównaniu do standardowych terapii, donidalorsen pozwala na lepszą kontrolę choroby przy mniejszej ingerencji w życie prywatne i zawodowe pacjenta, co stanowi istotny krok w stronę poprawy jakości życia. Pozytywna decyzja o refundacji terapii DON we wnioskowanym wskazaniu zwiększy liczbę dostępnych opcji profilaktycznych.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Dawnzera (DON, donidalorsen) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postepowania w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE, ang. *hereditary angioedema*) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

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

POPULACJA

Pacjenci z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE) typu I lub typu II, w wieku od 12 r.ż. spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.122.

INTERWENCJA

Donidalorsen (DON) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL). Zalecana dawka początkowa DON u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych wynosi 80 mg we wstrzyknięciu podskórnym raz w miesiącu. Można rozważyć podawanie dawki 80 mg raz na 2 miesiące, jeśli choroba pacjenta jest dobrze kontrolowana (np. nie występują napady) przez co najmniej 3 miesiące podczas przyjmowania produktu leczniczego Dawnzera

KOMPARATORY

- Lanadelumab (LAN) finansowany w ramach programu lekowego B.122; zalecana dawka początkowa LAN to 300 mg co 2 tygodnie. Zmniejszenie dawki do 300 mg co 4 tygodnie można rozważyć u pacjentów, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów w trakcie leczenia, w szczególności u tych z małą masą ciała. Zgodnie z zapisami programu lekowego redukcję dawki LAN można rozważyć u pacjentów z dobrą kontrolą choroby, tj. w przypadku braku objawów HAE przez więcej niż 6 miesięcy;
- Berotralstat (BER) finansowany w ramach programu lekowego B.122; zalecana dawka BER u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat i starszych o masie ciała ≥40 kg to 150 mg leku na dobę.

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),

- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- współczynniki kosztów-efektywności (CER),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej [2], w której przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

[redacted]

Dokładne wyniki porównania w zakresie wskazanych wyżej parametrów zaprezentowano w tabelach poniżej.

Tabela 1.
Występowanie napadów HAE dla porównania pośredniego DON stosowanego raz na miesiąc z komparatorami – dane z analizy klinicznej

[redacted]

Tabela 2.
Odpowiedź kliniczna dla porównania pośredniego DON stosowanego raz na miesiąc z komparatorami – dane z analizy klinicznej

[redacted]

W świetle powyższych spostrzeżeń analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności względem zyskanych lat życia skorygowanych jakością (QALY). [redacted]

Podejście to jest zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [3].

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego oraz dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość i jednocześnie długość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.10).

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad technologiami opcjonalnymi (patrz rozdz. 1.2). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*):

$$CUR_L = \frac{koszt_L}{QALY_L}.$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

2.2. Struktura modelu

Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu ekonomicznym opracowanym w programie Microsoft Excel® dostarczonym przez Zamawiającego, który w dalszej części dokumentu nazywany będzie modelem oryginalnym / globalnym. Otrzymany model zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Model uzupełniono o kalkulacje ceny progowej. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

W analizie wykorzystano kohortowy model Markowa. Struktura modelu odzwierciedla naturalny przebieg choroby u pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy. Model uwzględnia dwa stany zdrowia: żyjący („*alive*") oraz zgon („*dead*"). W ramach stanu zdrowia *alive* uwzględniono pacjentów, u których występują napady HAE oraz pacjentów, u których ataki te nie występują.

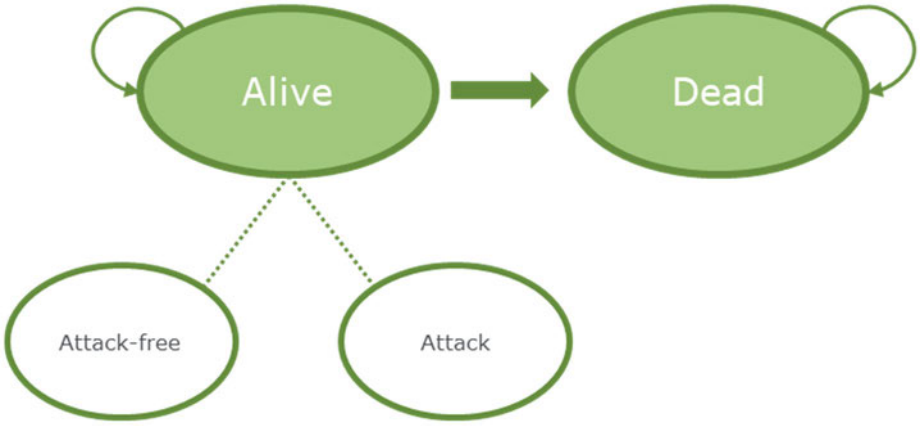
W chwili rozpoczęcia symulacji wszyscy pacjenci znajdują się w stanie *alive* i rozpoczynają leczenie z zastosowaniem DON lub komparatora (BER lub LAN). W kolejnych cyklach pacjenci mogą pozostać

w tym stanie lub przejść do stanu *dead*. Stan *dead* jest stanem, w którym pacjent pozostaje do końca trwania symulacji.

Śmiertelność w modelu określono na podstawie śmiertelności dla populacji ogólnej Polski. Czas przez jaki pacjenci doświadczają ataków jest określony na podstawie częstości występowania ataków oraz czasu trwania tych ataków. Koszty terapii zależą od tego, czy u pacjenta stosowane jest leczenie. Czas trwania leczenia wyznaczono w oparciu o dane dla czasu przerwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*) z badania klinicznego dla DON. Po przerwaniu leczenia pacjenci przechodzą na leczenie kolejnej linii (upraszczająco założono brak przerywania terapii kolejnej linii).

Schemat struktury modelu został przedstawiony poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat struktury modelu ekonomicznego



2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Ze względu na zakładany sposób finansowania ocenianej interwencji oraz aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych (program lekowy) nie dochodzi do współpłacenia za leki częściowo przez płatnika publicznego i częściowo przez pacjentów – leki są w całości finansowane ze środków publicznych. Do współpłacenia za leki dochodzi wyłącznie w przypadku leków stosowanych w leczeniu napadów HAE, przy czym odpłatność pacjenta jest niewielka (patrz rozdz. 3.8.5.2) i w konsekwencji wyniki analizy przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej są niemal takie same, jak z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Zatem w niniejszej analizie wyniki zaprezentowano wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Obliczenia z uwzględnieniem współpłacenia przez pacjentów za leki stosowane w leczeniu napadów HAE zaprezentowano w ramach scenariusza analizy wrażliwości (scenariusz PER).

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, [redacted] Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, okres objęty analizą powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Dlatego też założenie o dożywotnim horyzoncie czasowym jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [4] w tym zakresie.

[redacted]

Tabela 3.
Długość horyzontu czasowego uwzględnionego w analizie wrażliwości (scenariusz HOR)

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

2.5. Efekty zdrowotne

Modelowane efekty zdrowotne obejmują występowanie ataków HAE, w tym częstość występowania ataków przed rozpoczęciem leczenia, redukcję liczby ataków po rozpoczęciu leczenia, długość trwania ataków oraz ich ciężkość. Częstość występowania napadów choroby przed rozpoczęciem leczenia określono na podstawie danych z badania klinicznego OASIS-HAE dla braku profilaktyki (ramię placebo w badaniu klinicznym), redukcję liczby ataków po rozpoczęciu leczenia ustalono na podstawie wyników przeprowadzonej metaanalizy sieciowej – uwzględniono wyniki względem wspólnej grupy referencyjnej, jaką był brak profilaktyki (placebo). Długość trwania ataków HAE określono na podstawie analizy NICE TA606 dla lanadelumabu [6], natomiast ciężkość ataków w oparciu o dane z badania OASIS-HAE dla DON. Dane dotyczące śmiertelności pacjentów w modelu przyjęto na podstawie śmiertelności z populacji ogólnej dla populacji Polski. Szczegóły dotyczące uwzględnionych efektów zdrowotnych zaprezentowano w rozdziale 3.2.

Uwzględnione efekty zdrowotne maja przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności dla stanów zdrowia w modelu określono na podstawie dostępnych danych literaturowych (szczegóły w rozdz. 3.4).

2.6. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszt przepisania leków,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia ataków HAE.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdz. 3.8.

2.7. Instrument dzielenia ryzyka

[redacted]

2.8. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [3].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz D).

2.9. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu. W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 28 dni, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.10. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. 2000 nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. 2021 poz. 151).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 244 821 zł (3 x 81 607 zł) [7].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki

pozwalają na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (wiek, masa ciała) przyjęto rozkład normalny; rozkład ten pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości skupione symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla odsetków (np. odsetek mężczyzn, odsetek pacjentów przerywających leczenie, odsetek stosujących lek samodzielnie) oraz użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów określających strukturę (np. rozkład leków stosowanych w leczeniu napadów HAE, rozkład terapii stosowanych w kolejnej linii), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;
- dla parametrów związanych z liczbą ataków HAE (np. liczba napadów HAE przed rozpoczęciem leczenia, redukcja liczby ataków po rozpoczęciu leczenia), parametrów związanych z czasem (np. czas trwania ataku HAE) oraz parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- charakterystyk początkowych pacjentów,
- efektywności terapii,

- czasu trwania leczenia,
- użyteczności stanów zdrowia,
- dawkowania leków,
- sposobu podania leków,
- napadów HAE,
- perspektywy analizy,
- kolejnej linii leczenia.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Wartości parametrów określających charakterystykę początkową pacjentów z populacji docelowej w analizie podstawowej (średni wiek pacjentów, odsetek mężczyzn, średnia masa ciała) przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badania OASIS-HAE (Tabela 4), ponieważ w najlepszy sposób opisują one pacjentów z populacji docelowej. Ponadto wykorzystanie danych z badania klinicznego pozwala zachować spójność pomiędzy uwzględnionymi w analizie wynikami klinicznymi oraz charakterystyką pacjentów, dla których wyniki te zostały uzyskane.

Tabela 4.
Charakterystyka pacjentów w badaniu OASIS-HAE

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

Dodatkowo, w ramach prac nad analizą na stronie Biuletynu Informacji Publicznej AOTMiT odnaleziono dwa opracowania, w których opublikowano charakterystyki wyjściowe pacjentów z HAE. W analizie weryfikacyjnej dla leku Ruconest (AWA Ruconest 2021 [8]) zaprezentowano dane gromadzone w bazach płatnika publicznego (NFZ) – SWIAD i LEK (Tabela 5).

Tabela 5.
Średni wiek i rozkład płci w populacji Polski wśród pacjentów leczonych z powodu HAE w 2020 r. – dane z AWA Ruconest 2021

Płeć	Liczba osób	Odsetek	Wiek [lata]
Kobiety	190	68,3%	42,34
Mężczyźni	88	31,7%	39,19
Razem	278	100,0%	41,34

Z opublikowanych danych wynika, że w Polsce mężczyźni stanowią 31,7% pacjentów z HAE, a średni wiek pacjentów (średnia ważona na podstawie danych dla obu płci) wynosi 41,3 lat. Wartości otrzymane na podstawie AWA Ruconest 2021 zostały przetestowane w analizie wrażliwości. [redacted]

Tabela 6.
Charakterystyka początkowa pacjentów z HAE uwzględniona w AE Takhzyro 2024

Parametr	Wartość
Średni wiek	41 lat
Średnia masa ciała	80,2 kg
Odsetek mężczyzn	29,6%

W tabeli poniżej zestawiono wartości dla parametrów charakterystyki początkowej uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 7).

Tabela 7.
Charakterystyka początkowa pacjentów – wartości w analizie

Parametr	Scenariusz	Średnia (SD)	Źródło
Wiek [lata]	[redacted]	[redacted]	[redacted])
	Scenariusz AGE	41,3	AWA Ruconest 2021 [8]
Odsetek mężczyzn [%]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Scenariusz MALE	31,7	AWA Ruconest 2021 [9]
Masa ciała [kg]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

3.2. Efektywność interwencji

Skuteczność leczenia w modelu reprezentowana jest poprzez redukcję liczby ataków choroby względem wartości wyjściowej.

W analizie oprócz redukcji liczby ataków uwzględniono również częstość występowania ataków przed rozpoczęciem leczenia, długość trwania ataków oraz ich ciężkość. W analizie do modelowania wyników zdrowotnych uwzględniono różne źródła danych, których podsumowanie przedstawiono poniżej.

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA NAPADÓW HAE PRZED ROZPOCZĘCIEM PROFILAKTYKI DŁUGOTERMINOWEJ

W modelu uwzględniono taką samą wyjściową częstość występowania ataków niezależnie od zastosowanej profilaktyki długoterminowej (DON, LAN, BER). Przyjęcie takiej samej wyjściowej częstości występowania ataków choroby gwarantuje brak tendencyjności w stosunku do DON lub komparatorów (brak dodatkowego wpływu wynikającego z innej wartości początkowej na wyniki modelowania).

W niniejszej analizie, za autorami modelu oryginalnego, częstość występowania ataków HAE określono na podstawie średniego wyjściowego wskaźnika napadów w grupie placebo (brak profilaktyki długoterminowej) z badania OASIS-HAE [10] [redacted]

Tabela 8.
Wyjściowy wskaźnik napadów HAE uwzględniony w obliczeniach

Parametr	Wartość
Wyjściowy wskaźnik napadów HAE w grupie placebo na 4 tygodnie	[redacted]
Wyjściowy wskaźnik napadów HAE na 1 tydzień uwzględniony w obliczeniach	[redacted]

REDUKCJA LICZBY ATAKÓW PO ROZPOCZĘCIU DŁUGOTERMINOWEJ PROFILAKTYKI (DON, LAN, BER) W OKRESIE TRWANIA BADANIA KLINICZNEGO

W obliczeniach redukcję wskaźnika ataków HAE określono na podstawie wyników przeprowadzonego porównania pośredniego metodą analizy sieciowej (NMA, ang. *network meta-analysis*) dostarczonego przez Zamawiającego. W modelu oryginalnym wyniki uwzględniono wyniki porównania pośredniego względem placebo (brak profilaktyki długoterminowej), które są równoważne wynikom badań porównujących bezpośrednio każdą z analizowanych interwencji z placebo. Wyniki dla porównywanych interwencji wyznaczono na podstawie danych dotyczących liczby ataków w kolejnych cyklach z badania klinicznego OASIS-HAE dla placebo oraz względnego współczynnika częstości (RR, ang. *rate ratio*) występowania napadów HAE dla danej terapii w porównaniu z placebo. Liczby ataków dla placebo w kolejnych 4-tygodniowych cyklach badania klinicznego zostały przeliczone na liczby ataków przypadające na kolejne tygodnie. Następnie liczba ataków dla porównywanych interwencji została wyznaczona poprzez pomnożenie liczby ataków w kolejnych tygodniach dla placebo przez medianę RR z przeprowadzonego porównania pośredniego.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki NMA uwzględnione w modelu oryginalnym dostarczonym przez Zamawiającego (Tabela 9).

Tabela 9.
Współczynnik częstości występowania napadów HAE – wyniki NMA (względem placebo)

Schemat leczenia	Mediana RR (95% CI)
DON Q4W	[redacted]
DON Q8W	[redacted]
BER	[redacted]
LAN Q2W	[redacted]
LAN Q4W	[redacted]

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), Q2W – podanie raz na 2 tygodnie, Q4W – podanie raz na 4 tygodnie, Q8W – podanie raz na 8 tygodni

W modelu istnieje możliwość modyfikacji dawkowania DON i LAN – po określonym czasie zdefiniowany odsetek pacjentów może otrzymywać DON lub LAN w większych odstępach czasu (dawka leku pozostaje bez zmian). W przypadku DON podanie raz na 1 miesiąc redukowane jest do podania raz na 2 miesiące, natomiast w przypadku LAN podanie leku raz na 2 tygodnie redukowane jest do podania raz na 4 tygodnie. Dla obu porównywanych interwencji wyniki porównania pośredniego w zakresie redukcji wskaźnika ataków są dostępne dla każdego z możliwych wariantów dawkowania. Niemniej jednak, ze względu na brak uzyskania istotności statystycznej różnicy w zakresie redukcji liczby ataków pomiędzy DON stosowanym w schemacie Q4W oraz Q8W (Tabela 10), w scenariuszu podstawowym

analizy przyjęto, że skuteczność DON stosowanego raz na 2 miesiące jest taka sama jak skuteczność DON stosowanego raz na miesiąc. Analogiczne podejście przyjęto dla LAN – założono, że skuteczność LAN stosowanego w schemacie Q4W jest taka sama, jak skuteczność LAN stosowanego w schemacie Q2W.

Tabela 10.
Współczynnik częstości występowania napadów HAE – wyniki NMA dla porównania DON Q8W vs DON Q4W

Schemat leczenia	DON Q8W vs DON Q4W
Mediana RR (95% CI)	[redacted]

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym skuteczność DON i LAN po redukcji dawkowania przyjęto zgodnie z wynikami porównania pośredniego (Tabela 9). W tabeli poniżej zestawiono wartości współczynników częstości (RR) występowania ataków HAE uwzględnione w analizie (Tabela 11).

Tabela 11.
Współczynnik częstości występowania napadów HAE (mediana RR) – wartości w analizie

Schemat leczenia	Analiza podstawowa	Scenariusz RR
DON Q4W	[redacted]	[redacted]
DON Q8W	[redacted]	[redacted]
BER	[redacted]	[redacted]
LAN Q2W	[redacted]	[redacted]
LAN Q4W	[redacted]	[redacted]

n.d. – nie dotyczy

Informacje dotyczące założeń przyjętych dla odsetka pacjentów, u których dochodzi do modyfikacji dawkowania DON oraz LAN, a także czasu, po jakim modyfikacja ta ma miejsce, zaprezentowano w rodz. 3.7.

LICZBA ATAKÓW PO ROZPOCZĘCIU DŁUGOTERMINOWEJ PROFILAKTYKI (DON, LAN, BER) POZA OKRESEM Z BADANIA KLINICZNEGO

Dane w badaniu OASIS-HAE były gromadzone przez 6 miesięcy (25 tygodni) i w konsekwencji dane z badania klinicznego posłużyły bezpośrednio do zasilenia obliczeń dla placebo dla pierwszych 6 miesięcy symulacji. Po tym okresie niezbędna była ekstrapolacja danych z badania OASIS-HAE poza okres z badania. W obliczeniach przyjęto, iż średnia liczba ataków poza okresem z badania klinicznego w kolejnych tygodniach jest stała i została wyznaczona jako średnia z liczby ataków w kolejnych tygodniach objętych badaniem klinicznym – założono, że od początku terapii pacjenci osiągają pełny efekt leczenia (Tabela 12). Analogiczne założenie zostało przyjęte dla DON oraz komparatorów.

Tabela 12.
Czas, po jakim pacjenci uzyskują pełny efekt leczenia w wyniku zastosowanej terapii (tygodnie)

Schemat leczenia	Wartość
DON	[redacted]
BER	[redacted]
LAN	[redacted]

Liczbę ataków choroby dla każdej z porównywanych interwencji, uwzględnioną poza okresem z badania klinicznego oszacowaną na podstawie opisanych wyżej danych i założeń zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Średnia liczba ataków na tydzień poza okresem z badania klinicznego – wartości uzyskane na podstawie przyjętych danych i założeń

Schemat leczenia	Analiza podstawowa	Scenariusz RR
DON Q4W	[redacted]	[redacted]
DON Q8W	[redacted]	[redacted]
BER	[redacted]	[redacted]
LAN Q2W	[redacted]	[redacted]
LAN Q4W	[redacted]	[redacted]

CIĘŻKOŚĆ ORAZ CZAS TRWANIA NAPADÓW HAE

W scenariuszu podstawowym analizy rozkład napadów HAE ze względu na stopień nasilenia określono na podstawie danych z badania OASIS-HAE dla DON dotyczących częstości występowania napadów umiarkowanych lub ciężkich oraz częstości występowania wszystkich napadów HAE w okresie od 1. do 25. tygodnia badania. W badaniu napady umiarkowane definiowano jako łagodne lub umiarkowane ograniczenie aktywności wymagające pewnej pomocy, napady ciężkie definiowano jako znaczne ograniczenie aktywności wymagające pomocy. Napady choroby nie klasyfikowane jako umiarkowane lub ciężkie uznawano jako łagodne napady HAE. Rozkład napadów HAE ze względu na stopień nasilenia określony na podstawie danych z badania OASIS-HAE zaprezentowano poniżej (Tabela 14). W obliczeniach założono, że DON nie powoduje zmniejszenia nasilenia ataków HAE w porównaniu z komparatorami – przyjęto taki sam rozkład napadów ze względu na stopień nasilenia bez względu na stosowaną profilaktykę (DON/LAN/BER).

Tabela 14.
Rozkład napadów HAE ze względu na stopień nasilenia uwzględniony w scenariuszu podstawowym analizy

Ciężkość napadu HAE	Wskaźnik napadów na 4 tygodnie	Udział
Wszystkie	[redacted]	[redacted]
Umiarkowany/ciężki	[redacted]	[redacted]
Łagodny	[redacted]	[redacted]

b.d. – brak danych

[redacted]

Tabela 15.
Ciężkość napadów HAE w analizie – scenariusze analizy

Scenariusz	Napad łagodny	Napad umiarkowany / ciężki
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
Scenariusz HAE_SEV_1	[redacted]	[redacted]
Scenariusz HAE_SEV_2	[redacted]	[redacted]

Ze względu na brak odpowiednich danych w badaniu OASIS-HAE, czas trwania napadu HAE określono na podstawie analizy NICE TA606 dla LAN [6] w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym. W analizie tej w ramieniu komparatora (C1-INH) na podstawie danych z badania CHANGE długość napadu HAE określono na [redacted]. Wartość ta została przyjęta jako czas trwania napadu w ramach niniejszej analizy (uwzględniono taki sam czas trwania ataku choroby niezależnie od stosowanej profilaktyki – założono, że DON nie powoduje skrócenia czasu trwania napadu choroby).

Tabela 16.
Czas trwania napadu HAE uwzględniony w analizie

Parametr	Wartość [dni]
Czas trwania napadu HAE	[redacted]

3.3. Czas trwania terapii

Czas stosowania profilaktyki długoterminowej z zastosowaniem DON, LAN lub BER został określony na podstawie krzywej czasu do przerwania leczenia (TTD) uzyskanej w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera (K-M) z badania OASIS-HAE dla DON (przyjęto taki sam czas trwania leczenia dla wszystkich porównywanych terapii). Krzywa K-M uwzględnia wszystkie przyczyny przerwania terapii przez pacjentów badaniu, w tym przerwanie terapii z powodu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, braku skuteczności terapii lub wycofania się pacjenta z badania. W badaniu OASIS-HAE żaden pacjent nie przerwał leczenia z zastosowaniem DON podawanego raz na 4 tygodnie, a jeden pacjent przerwał leczenie DON podawanym raz na 8 tygodni. W ramach otwartego badania przedłużonego OASIS Plus OLE (kohorta pacjentów w ramach badania OASIS Plus Switch uprzednio

włączonych do badania OASIS-HAE kontynuujących leczenie DON) wśród pacjentów stosujących DON raz na 4 tygodnie żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu występowania zdarzeń niepożądanych, a 2 pacjentów przerwało leczenie z innych powodów (wycofanie się z badania i planowanie rodziny). Zatem przerwanie terapii DON dotyczy sporadycznych przypadków. Podobnie w badaniu dla LAN, spośród 84 pacjentów włączonych do leczenia z zastosowaniem jednego z trzech schematów LAN, terapię w wyniku wycofania się z badania przerwało pięciu (6,0%) pacjentów.

Z uwagi na fakt, że okres obserwacji w badaniu OASIS-HAE był krótszy niż horyzont czasowy przyjęty w niniejszej analizie, niezbędna była ekstrapolacja danych dotyczących czasu do przerwania terapii poza horyzont z badania klinicznego. Krzywą TTD modelowano poprzez dopasowanie ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa do krzywej K-M. Podczas modelowania testowano 6 rozkładów parametrycznych (wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza, uogólniony Gamma). Wyboru najlepiej dopasowanych krzywych dokonano na podstawie kryterium informacyjnego Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*) oraz Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*). Dodatkowo przeprowadzono wizualną ocenę dopasowania krzywych.

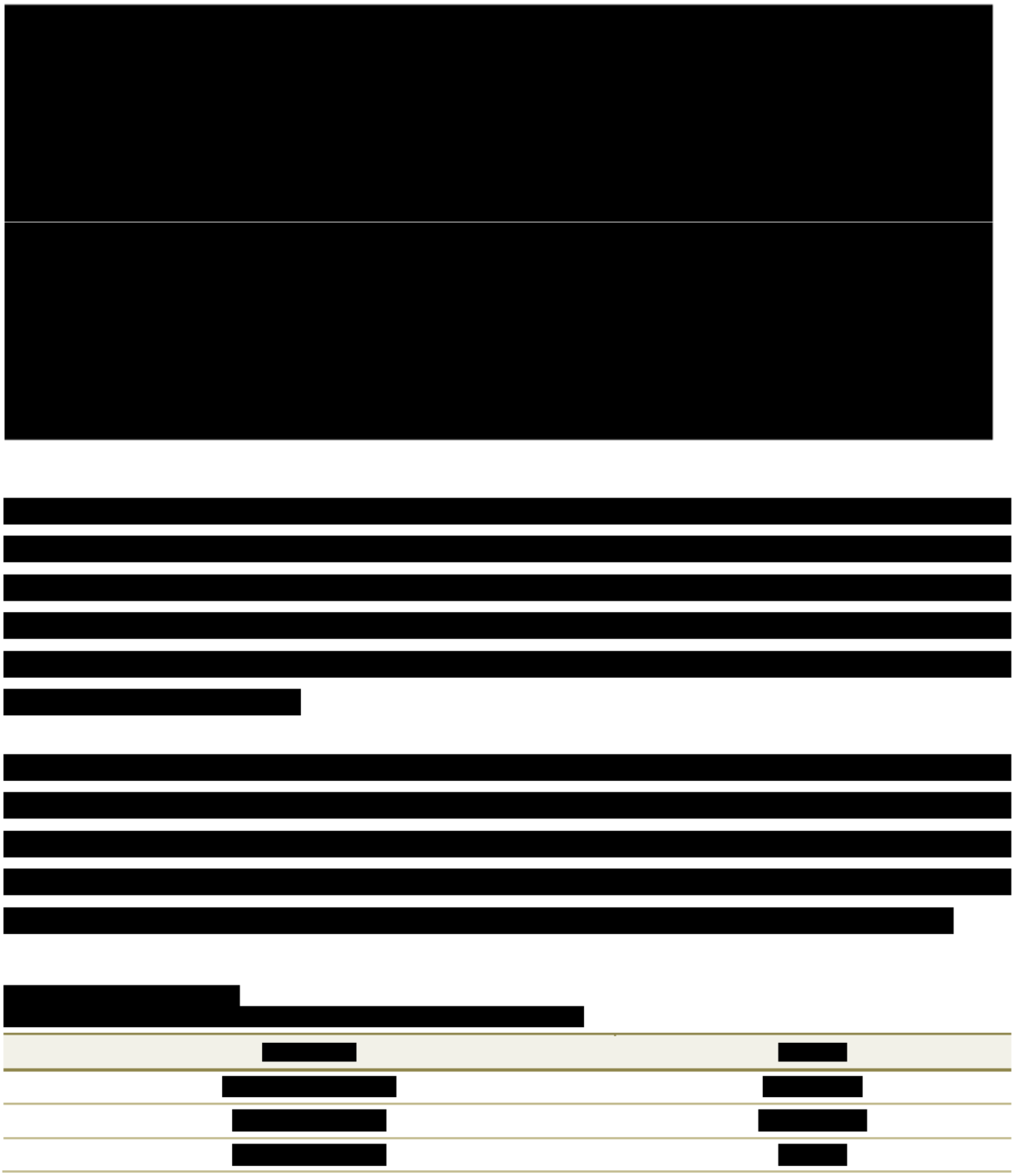
W tabeli poniżej (Tabela 17) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z rozważanych funkcji parametrycznych.

Tabela 17.
Statystyki ekstrapolacji TTD – AIC, BIC

Rozkład parametryczny	AIC	BIC
Wykładniczy	[redacted]	[redacted]
Weibulla	[redacted]	[redacted]
Gompertza	[redacted]	[redacted]
Log-logistyczny	[redacted]	[redacted]
Log-normalny	[redacted]	[redacted]
Uogólniony Gamma	[redacted]	[redacted]

Na wykresie poniżej (Wykres 1.) zaprezentowano dopasowane modele parametryczne.

Wykres 1.
Czas do przerwania terapii (TTD) na podstawie danych z badania OASIS-HAE dla DON wraz z dopasowanymi funkcjami parametrycznymi



W obliczeniach założono, że wszyscy pacjenci rozpoczynający terapię DON i LAN przyjmują na początku odpowiednio lek co 4 oraz co 2 tygodnie. Po określonym czasie u części pacjentów można zredukować częstość podawania leku odpowiednio do podania raz na 8 oraz raz na 4 tygodnie (szczegóły w rodz. 3.2 oraz rozdz. 3.7). Dodatkowo założono również, że pacjenci przerywają stosowanie LAN i DON w tym samym momencie symulacji, niezależnie od stosowanego schematu

leczenia (podanie raz na 4 lub 2 tygodnie vs podanie raz na 8 lub 4 tygodnie odpowiednio dla DON i LAN).

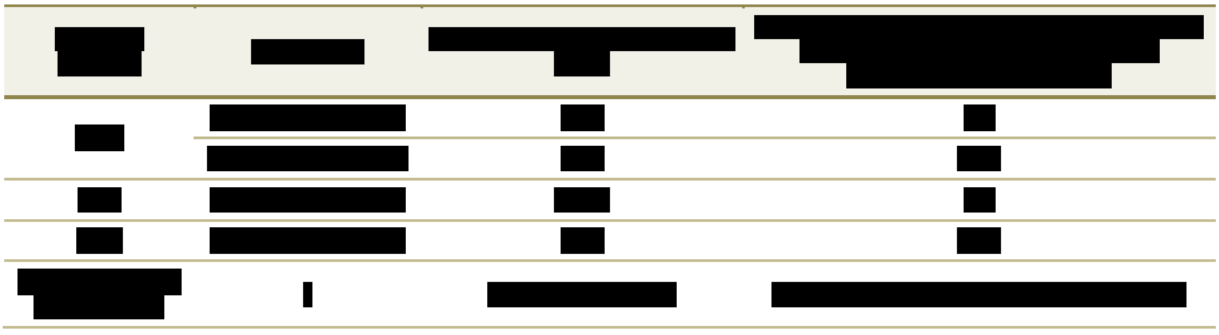
Zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego B.122 [12] dla LAN i BER oraz proponowanego programu lekowego dla DON leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynujący lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. Kryteria wyłączenia z terapii obejmują:

- ciążę lub karmienie piersią,
- podczas 6 miesięcznej terapii średnia miesięczna występowania zagrażających życiu ataków nie zmniejszyła się o co najmniej 50% w stosunku do średniej częstości ataków w półrocznym okresie poprzedzającym leczenie,
- wystąpienie objawów nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Kryterium dotyczące redukcji występowania ataków zagrażających życiu o 50% względem okresu przed rozpoczęciem leczenia nie zostało wyszczególnione w kryteriach wykluczenia w badaniu klinicznym OASIS-HAE. W związku z tym, w modelu dokonano modyfikacji czasu trwania leczenia dla porównywanych interwencji poprzez uwzględnienie dodatkowego odsetka pacjentów przerywających terapię z powodu opisanego wyżej powodu po 6 miesiącach terapii.

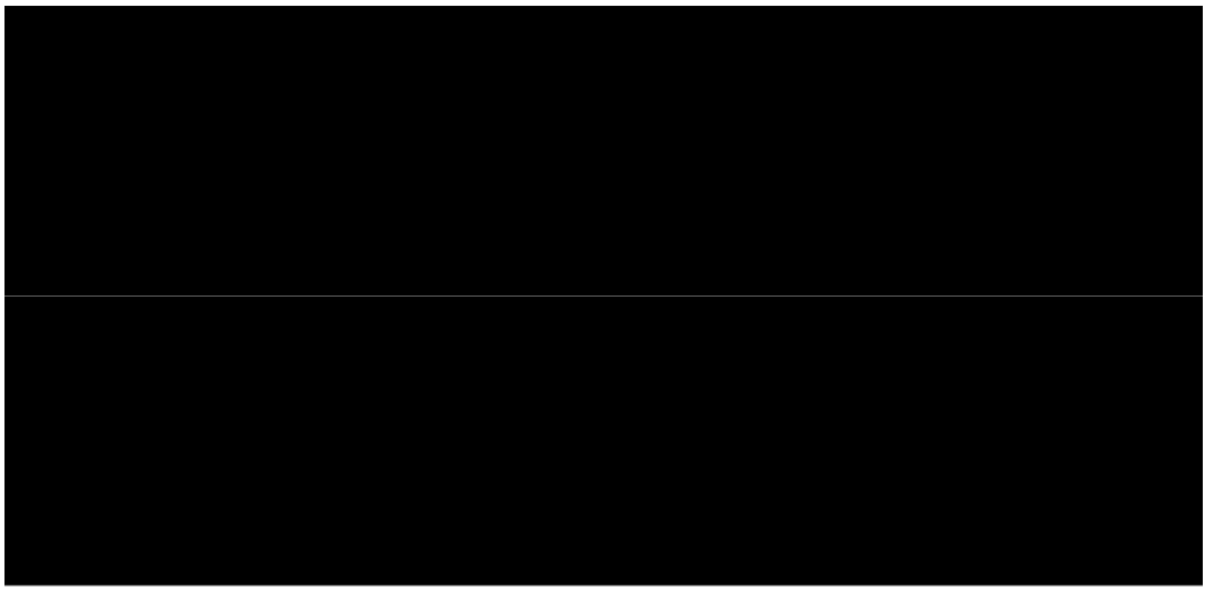
Odsetek pacjentów, u których nie odnotowano zmniejszenia redukcji ataków o 50% względem okresu przed rozpoczęciem leczenia określono na postawie danych z badań klinicznych dla porównywanych schematów leczenia (Tabela 19) dotyczących redukcji wskaźnika napadów ≥50%. Dla DON w scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono dane dotyczące DON podawanego raz na 4 tygodnie, natomiast w analizie wrażliwości wykorzystano informacje dla DON podawanego raz na 8 tygodni.

Tabela 19.
Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku uzyskania redukcji wskaźnika napadów ≥50% - wartości w analizie



Na wykresie poniżej zaprezentowano krzywe czasu trwania terapii uwzględnione w obliczeniach po uwzględnieniu dodatkowych założeń odnośnie przerywania terapii (Wykres 2).

Wykres 2.
Krzywe TTD dla porównywanych terapii uwzględnione w obliczeniach



3.4. Prawdopodobieństwo zgonu

Zwiększona śmiertelność wśród pacjentów z HAE jest związana z atakami w obrębie krtani. Szczególnie dotyczy to pacjentów, u których choroba nie została wcześniej zdiagnozowana. Jednak dowody, które pozwoliłyby na określenie odsetka napadów HAE w obrębie krtani prowadzących do zgonu wśród pacjentów stosujących długoterminową profilaktykę napadów HAE, są ograniczone. W konsekwencji w modelu ekonomicznym nie uwzględniono śmiertelności związanej z napadami choroby. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie śmiertelność z populacji ogólnej. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich śmiertelność naturalną określono na podstawie opublikowanych na stronie Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) tablic trwania życia za 2024 r. [5]. Uwzględnione wartości zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 20.). Roczne prawdopodobieństwo zgonu prezentowane w danych GUS zostało przeliczone na prawdopodobieństwo zgonu na cykl w modelu i zastosowane w celu wyznaczenia przejść pacjentów między stanem *alive* oraz stanem *dead*.

Tabela 20.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej Polski (2024)

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
37	0,002	0,001	**69**	0,030	0,014
38	0,002	0,001	**70**	0,032	0,015
39	0,002	0,001	**71**	0,034	0,017
40	0,002	0,001	**72**	0,036	0,018
41	0,003	0,001	**73**	0,039	0,020
42	0,003	0,001	**74**	0,042	0,023
43	0,003	0,001	**75**	0,045	0,025
44	0,003	0,001	**76**	0,049	0,028

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
45	0,004	0,001	**77**	0,053	0,031
46	0,004	0,001	**78**	0,057	0,034
47	0,004	0,002	**79**	0,062	0,038
48	0,005	0,002	**80**	0,067	0,043
49	0,005	0,002	**81**	0,074	0,048
50	0,006	0,002	**82**	0,081	0,054
51	0,006	0,002	**83**	0,089	0,061
52	0,007	0,002	**84**	0,099	0,069
53	0,007	0,003	**85**	0,109	0,079
54	0,008	0,003	**86**	0,120	0,089
55	0,009	0,003	**87**	0,132	0,101
56	0,010	0,004	**88**	0,145	0,113
57	0,011	0,004	**89**	0,157	0,127
58	0,012	0,005	**90**	0,170	0,141
59	0,013	0,005	**91**	0,184	0,155
60	0,014	0,006	**92**	0,197	0,171
61	0,015	0,006	**93**	0,212	0,188
62	0,017	0,007	**94**	0,227	0,205
63	0,018	0,008	**95**	0,242	0,223
64	0,020	0,009	**96**	0,257	0,241
65	0,022	0,010	**97**	0,273	0,260
66	0,024	0,010	**98**	0,289	0,279
67	0,026	0,011	**99**	0,305	0,298
68	0,028	0,013	**100**	0,321	0,317

W tabeli przedstawiono dane dla osób w wieku od 37 lat (wyjściowy średni wiek dla pacjentów z populacji docelowej to 37,2 lat, rozdz. 3.1), w modelu obliczeniowym zaimplementowano dane dla każdego wieku.

3.5. Bezpieczeństwo

W badaniu OASIS-HAE nie wyszczególniono zdarzeń niepożądanych stopnia ≥3. Wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania DON przeprowadzonej w ramach badania nie ujawniły żadnych istotnych obaw dotyczących tolerancji leku, a profil bezpieczeństwa DON uznano za korzystny [2]. Zdecydowana większość odnotowanych zdarzeń, bo aż 98%, miała charakter łagodny lub umiarkowany [2]. W badaniach dla LAN i BER żadne z odnotowanych poważnych zdarzeń niepożądanych nie zostały uznane za zdarzenia związane z badanym lekiem.

Mając na uwadze powyższe, w modelu ekonomicznym nie uwzględniono żadnych zdarzeń niepożądanych.

3.6. Użyteczności stanów zdrowia

Na potrzeby modelu ekonomicznego konieczne było określenie wartości użyteczności odzwierciedlających jakość życia pacjentów z HAE. W modelu uwzględniono wartości użyteczności dla okresu bez napadu choroby oraz spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu HAE. Dodatkowo w modelu istnieje możliwość uwzględnienia dodatkowego spadku użyteczności związanego z formą podania leku. W związku z brakiem uwzględnienia zdarzeń niepożądanych, w obliczeniach nie uwzględniono spadku jakości życia pacjentów w związku z toksycznością leczenia.

W analizie wykorzystano przegląd systematyczny dotyczący użyteczności stanów zdrowia dostarczony przez Zamawiającego. Dostarczony przegląd obejmował szerokie przeszukanie danych literaturowych dotyczących jakości życia pacjentów z HAE. Szczegóły dotyczące przeprowadzonego przeglądu literatury zaprezentowano w rozdziale A.2.2.1. Dodatkowo w ramach prac nad analizą przeprowadzono dodatkowe przeszukanie dla jakości życia związanej z formą podania leku (szczegóły w rozdz. A.2.2.2).

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki zebrane w ramach przeprowadzonego przeglądu literatury.

Tabela 21.
Użyteczności stanów zdrowia – dane literaturowe

Badanie	Publikacja	Wyniki
Banerji 2018 (HELP)	Lumry 2021 [13]	**Wartość użyteczności** **Placebo** Dzień 0: 0,89; Dzień 182: 0,88; **LAN w dawce 150 mg raz na 4 tygodnie** Dzień 0: 0,84; Dzień 182: 0,89; **LAN w dawce 300 mg raz na 4 tygodnie** Dzień 0: 0,87; Dzień 182: 0,87; **LAN w dawce 300 mg raz na 2 tygodnie** Dzień 0: 0,89; Dzień 182: 0,88;
	Lumry 2023 [14]	**Zmiana jakości życia na koniec badania względem wartości wyjściowej** Pacjenci uprzednio leczeni w badaniu HELP i kontynuujący leczenie w fazie przedłużonej: 0,01; Pacjenci nowi w fazie przedłużonej badania HELP: 0,03;
Aygören-Pürsün 2016	Aygören-Pürsün 2016 [15]	**Wartość użyteczności** W trakcie ataku: 0,444; Pomiędzy atakami: 0,722;
Nordenfelt 2017	Nordenfelt 2017 [16]	**Wartość użyteczności (mediana)** 0,84
Szegedi 2008	Szegedi 2008 [17]	**Wartość użyteczności (mediana)** Pacjenci leczeni danazolem: 1,00; Pacjenci nieleczeni danazolem: 0,83; Pacjenci zdrowi: 1,00;

W badaniu OASIS-HAE jakość życia pacjentów była oceniana z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L. Wyniki były zbierane w odstępach trzymiesięcznych, a więc prawdopodobnie nie pokrywały

się z napadami HAE i w konsekwencji nie odzwierciedlały w pełni wpływu ataków na jakość życia pacjentów. W związku z tym w obliczeniach wyniki bazujące na danych z badania OASIS-HAE nie zostały uwzględnione, a użyteczności w modelu określono na podstawie dostępnych danych literaturowych.

UŻYTECZNOŚĆ DLA STANU ZDROWIA BEZ NAPADÓW HAE

W scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono dane z publikacji Nordenfelt 2014 [16] wykorzystanej we wcześniejszych ocenach leków stosowanych w rutynowej profilaktyce napadów HAE [6, 18]. W badaniu tym oceniano obciążenie chorobą wśród pacjentów z HAE w Szwecji. Dane dla jakości życia zbierano z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L. Pytania w ankiecie odnosiły się do stanu zdrowia baz napadów HAE oraz ostatniego ataku HAE.

Wartość bazową dla stanu zdrowia bez napadu HAE w kolejnych cyklach symulacji wyznaczono w oparciu o następujące równanie z publikacji Nordenfelt 2014:

$$\begin{aligned} &użyteczność\ dla\ stanu\ zdrowia\ bez\ napadu\ HAE \\ &\quad = 0{,}825 - 0{,}02205 * (10\ zyskanych\ lat\ życia) - 0{,}0043 \\ &\quad * liczba\ napadów\ HAE\ w\ poprzednim\ cyklu \end{aligned}$$

W równaniu tym uwzględniono fakt, iż jakość życia pacjentów z HAE jest skorelowana z wiekiem i częstością ataków choroby.

W scenariuszu analizy wrażliwości użyteczności dla stanu bez napadów HAE przyjęto na podstawie polskich danych dotyczących jakości życia w populacji ogólnej raportowanych w badaniu Golicki 2021 [19] – w tym wariancie zakłada się, że użyteczność dla pacjentów w stanie bez ataków choroby jest tożsama z jakością życia dla populacji ogólnej.

Szczegóły dotyczące wartości użyteczności uwzględnionych w kolejnych cyklach symulacji dostępne są na arkuszu *„Data Store”* w modelu ekonomicznym.

Tabela 22.
Użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnione scenariuszach analizy

Scenariusz	Źródło
Analiza podstawowa	Nordenfelt 2014 [16]
Scenariusz U_AttackFree	Golicki 2021 [19]

SPADEK UŻYTECZNOŚCI DLA NAPADU HAE

Spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu HAE wyznaczono w oparciu o raportowane w publikacji Nordenfelt 2014: wartość bazową użyteczności dla stanu bez napadu HAE (nie uwzględniającą dodatkowych spadków w związku z wiekiem pacjenta czy liczbą ataków, które wystąpiły wcześniej) oraz wartość użyteczności w momencie wystąpienia napadu choroby (Tabela 23).

Tabela 23.
Spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu HAE – dane z badania Nordenfelt 2014

Parametr	Wartość
Bazowa wartość użyteczności dla stanu bez napadu HAE	0,825
Wartość użyteczności dla stanu z atakiem HAE	0,512
Spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu HAE	**-0,303**

Uwzględniając długość trwania napadu HAE przyjęto w niniejszej analizie (2,1 dnia, patrz Tabela 16) wartość spadku użyteczności przypadająca na jeden atak choroby w modelu wynosi 0,002.

Tabela 24.
Spadek użyteczności przypadający na jeden napad HAE uwzględniony w analizie

Parametr	Wartość
Spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu HAE	-0,303
Czas trwania napadu HAE [dni]	2,1
Spadek użyteczności przypadający na jeden napad HAE	**-0,002**

SPADEK JAKOŚCI ŻYCIA W ZWIĄZKU Z PODSKÓRNĄ FORMĄ PODANIA LEKU

Jak wspomniano wcześniej, w modelu istnieje możliwość uwzględnienia dodatkowego spadku użyteczności związanego z podskórną formą podania leku (DON i LAN). W scenariuszu podstawowym, za autorami modelu oryginalnego, spadek ten nie został uwzględniony w obliczeniach. Obniżenie jakości życia w związku z podaniem DON i LAN uwzględniono w analizie wrażliwości, a wartość spadku przyjęto na podstawie danych z publikacji Johnston 2021 [20] dotyczącej jakości życia u pacjentów z hemofilią A (Tabela 25).

Tabela 25.
Spadek użyteczności przypadający na jedno podanie podskórne leku – wartość uwzględniona w analizie wrażliwości

Parametr	Scenariusz DisU
Spadek użyteczności przypadający na jedno podanie podskórne leku	-0,0002

3.7. Dawkowanie

3.7.1. Interwencja oceniana i komparatory

SCHEMATY DAWKOWANIA

Dawkowanie DON, LAN i BER przyjęto na podstawie danych z odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych (odpowiednio ChPL Dawnzera [21], ChPL Takhzyro [22] oraz ChPL Orladeyo [23]).

Dawkowanie to jest zgodne z zapisami programu lekowego B.122 *„Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D84.1)"* [12, 24] dla LAN i BER oraz zapisami proponowanego programu lekowego dla DON.

Zalecana dawka początkowa DON u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych wynosi 80 mg we wstrzyknięciu podskórnym raz w miesiącu. Można rozważyć podawanie dawki 80 mg raz na 2 miesiące, jeśli choroba pacjenta jest dobrze kontrolowana (np. nie występują napady) przez co najmniej 3 miesiące podczas przyjmowania produktu leczniczego Dawnzera [21]. Zapisy te są zgodne z proponowanym programem lekowym.

Zalecana dawka początkowa LAN to 300 mg co 2 tygodnie. Zmniejszenie dawki do 300 mg co 4 tygodnie można rozważyć u pacjentów, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów w trakcie leczenia, w szczególności u tych z małą masą ciała [22]. Zgodnie z zapisami programu lekowego B.122 redukcję dawki LAN można rozważyć u pacjentów z dobrą kontrolą choroby, tj. w przypadku braku objawów HAE przez więcej niż 6 miesięcy [12].

Zalecana dawka BER u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat i starszych o masie ciała ≥40 kg to 150 mg leku na dobę [12, 23].

Schematy dawkowania uwzględnione obliczeniach przedstawia poniższa tabela (Tabela 26).

Tabela 26.
Dawkowanie porównywanych schematów leczenia

Lek	Wariant dawkowania	Droga podania	Dawka / podanie	Częstotliwość podań	Liczba podań w cyklu (28 dni)	Źródło
DON	Dawka początkowa	Podskórnie	80 mg	Raz na miesiąc	0,92	ChPL Dawnzera [21]
	Redukcja dawki			Raz na dwa miesiące	0,46	
LAN	Dawka początkowa	Podskórnie	300 mg	Raz na 2 tygodnie	2,00	ChPL Takhzyro[22]
	Redukcja dawki			Raz na 4 tygodnie	1,00	
BER	-	Doustnie	150 mg	Codziennie	28,00	ChPL Orladeyo [23]

REDUKCJA DAWKOWANIA DON I LAN

DON

Założenia dotyczące odsetka pacjentów, u których podania DON zostaną zredukowane oraz czasu, po jakim modyfikacja ta nastąpi, określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych w dziedzinie leczenia HAE zebranych w ramach przeprowadzonego badania ankietowego [25]. [redacted]

Tabela 27.
Czas po jakim u pacjentów nastąpi redukcja dawki DON oraz odpowiadający mu odsetek pacjentów – wyniki badania ankietowego

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

[redacted]

Tabela 28.
Założenia dotyczące redukcji dawki DON przyjęte w scenariuszach analizy

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

LAN

Założenia dotyczące odsetka pacjentów, u których podania LAN zostaną zredukowane oraz czasu, po jakim modyfikacja ta nastąpi, określono na podstawie danych z analizy NICE TA606 [6], w której wykorzystano dane z badania HELP-03 odnośnie odsetka pacjentów bez ataków choroby. W analizie

NICE TA606 przyjęto, że po 6 miesiącach reedukacja dawkowania LAN miała miejsce u 44,4% pacjentów, natomiast po roku 76,9% pacjentów stosowało LAN raz na 4 tygodnie.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.7.2. Leki stosowane w leczeniu ataków HAE

Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) oraz Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) [26] w ostrym ataku obrzęku należy zastosować inhibitor składowej dopełniacza (leki Berinert (inhibitor C1-esterazy) lub Ruconest (konestant alfa)) lub alternatywnie antagonistę receptora bradykininowego typu 2 (lek Firazyr (ikatybant)). Berinert oraz Ruconest podawane są dożylnie odpowiednio w dawce 20 jednostek / kg masy ciała oraz 50 jednostek / kg masy ciała. Zgodnie z ChPL dla leku Ruconest [27] dawka 50 j./kg masy ciała dotyczy pacjentów z wagą do 84 kg, natomiast pacjenci o masie ciała 84 kg i więcej powinni otrzymywać Ruconest w dawce stałej 4 200 jednostek. Lek Firazyr podawany jest podskórnie w stałej dawce 30 mg w postaci gotowego roztworu w ampułkostrzykawce. Wszystkie leki do przerywania napadu choroby są dopuszczone do samodzielnego przyjmowania przez pacjenta w warunkach domowych.

W poniższej tabeli zestawiono dawkowanie leków stosowanych w leczeniu ataków HAE.

Tabela 31.
Dawkowanie leków stosowanych w leczeniu napadów HAE

Substancja czynna		Dawka / atak	Źródło
Ikatybant		30 mg	[26]
Inhibitor C1-esterazy		20 UI / kg	[26]
Konestant alfa	**Masa ciała <84 kg**	50 j./kg	[26, 27]
	Masa ciała ≥ 84 kg	4 200 j.	

Udziały pacjentów w poszczególnych kategoriach wagowych oszacowano przy użyciu rozkładu normalnego, opierając się na średniej masie ciała oraz odchyleniu standardowym odnotowanym w populacji z badania klinicznego OASIS-HAE (rozdz. 3.1).

3.8. Koszty

Informacje o cenie produktu leczniczego Dawnzera (donidalorsen) otrzymano od Zamawiającego. Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

W obliczeniach dla pozostałych leków uwzględnionych w niniejszej analizie wykorzystano ceny realne. Koszty preparatów aktualnie refundowanych w populacji docelowej określono na podstawie danych

sprzedażowych NFZ / komunikatu DGL oraz przetargów na zakup leków (przetargi analizowano wyłącznie dla leków finansowanych w ramach programu lekowego B.122).

Koszty związane z podaniem leków, dodatkową wizytą w celu przepisania leków oraz koszty leczenia ataków HAE wyznaczono w oparciu o wartości punktowe odpowiednich świadczeń, określone na podstawie obowiązujących Zarządzeń Prezesa NFZ oraz aktualnej wyceny punktu. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem ataków HAE oszacowano na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w roku 2024 raportowanej w Statystykach NFZ [28] oraz aktualnej wyceny punktu.

Wycenę punktu dla analizowanych świadczeń określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ [29] z 9 marca 2026 roku dotyczących kontraktów zawartych na rok 2026 dla odpowiednich zakresów świadczeń.

Szczegółowe dane w zakresie kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie dostępne są w pliku obliczeniowym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy na arkuszu '*Costs_PL*', zaś w kolejnych rozdziałach niniejszego dokumentu przedstawiono podsumowanie wartości wykorzystanych w obliczeniach.

3.8.1. Koszty leków

3.8.1.1. DONIDALORSEN

[redacted]

[redacted]

3.8.1.2. KOMPARATORY

Preparaty uwzględnione w ramach komparatorów są finansowane w ramach programu lekowego B.122. W celu oszacowania kosztów tych terapii przeanalizowano dane z przetargów oraz dane sprzedażowe NFZ raportowane w serwisie IkarPro [30]. Ponadto zweryfikowano, czy wyznaczone w ten sposób ceny nie przekraczają obowiązującego limitu finansowania (w przypadku, gdyby cena oszacowana na podstawie dostępnych źródeł danych była wyższa, w obliczeniach przyjęto koszt określony na poziomie limitu finansowania danego preparatu).

Zestawienie kosztów jednostkowych wyznaczonych w oparciu o ww. źródła danych przedstawia poniższa tabela. Szczegółowe dane i obliczenia w tym zakresie znajdują się w dostosowywanym modelu obliczeniowym na arkuszu '*Costs_PL*'.

Tabela 34.
Koszty komparatorów uwzględnione w analizie

Lek	Koszt jednostkowy					Koszt opakowania w obliczeniach
	Dane sprzedażowe NFZ	Komunikat DGL	Przetargi	Obwieszczenie MZ	Koszt 1 mg w obliczeniach	
BER	-	-	13,26 zł	13,26 zł	13,26 zł	55 684,99 zł
LAN	90,26 zł	-	186,67 zł	186,67 zł	90,26 zł	27 078,81 zł

Łącząc koszty zestawione w tabeli powyżej z dawkowaniem przedstawionym w rozdz. 3.7 wyznaczono koszty leczenia z zastosowaniem poszczególnych interwencji w przeliczeniu na cykl w modelu, tj. 28 dni. Podsumowanie przeprowadzonych oszacowań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 35.
Koszty komparatorów w przeliczeniu na cykl w modelu

Lek	Wariant dawkowania	Koszt opakowania	Liczba opakowań na podanie	Koszt na podanie	Liczba podań na cykl	Koszt na cykl
LAN	Podanie raz na 2 tygodnie	27 078,81 zł	1	27 078,81 zł	2	54 157,62 zł
	Podanie raz na 4 tygodnie				1	27 078,81 zł
BER	Podanie codziennie	55 684,99 zł	1/28	1988,75 zł	28	55 684,99 zł

3.8.2. Koszty podania

W celu określenia kosztów podania leków przyjęto, że:

- podanie leku doustnego (BER) nie generuje kosztu podania, a lek wydawany jest pacjentowi w ramach wizyt monitorujących;
- podanie DON i LAN (leki podawane podskórnie) odbywa się w ramach świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* lub *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu.* Koszt w analizie oszacowano jako średnią ważoną liczbą rozliczonych jednostek dla wymienionych świadczeń.

Koszty ww. świadczeń określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 9/2025/DGL z późniejszymi zmianami [31] oraz aktualnej wyceny świadczeń dotyczących programu lekowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Koszty jednostkowe świadczeń związanych z podaniem leków

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba rozliczonych jednostek	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.000000	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	122	108,16	1,87 zł	202,26 zł
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	118	486,72		910,17 zł
	Średni koszt				**550,31 zł**

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów podania leków uwzględnionych w analizie w przeliczeniu na cykl w modelu.

Tabela 37.
Koszty podania leków stosowanych w programie lekowym w przeliczeniu na cykl w modelu

Lek	Wariant dawkowania	Droga podania	Koszt jednostkowy (na podanie)	[redacted]	[redacted]
DON	Podanie raz na miesiąc	Podskórnie	550,31 zł	[redacted]	[redacted]
	Podanie raz na 2 miesiące			[redacted]	[redacted]

Lek	Wariant dawkowania	Droga podania	Koszt jednostkowy (na podanie)	[redacted]	[redacted]
LAN	Podanie raz na 2 tygodnie	Podskórnie	550,31 zł	[redacted]	[redacted]
	Podanie raz na 4 tygodnie			[redacted]	[redacted]
BER	Podanie codziennie	Doustnie	0,00 zł	[redacted]	[redacted]

W obliczeniach analizy uwzględniono również zapisy obowiązującego oraz proponowanego programu lekowego, zgodnie z którymi pacjenci stosujący DON i LAN mogą kontynuować leczenie w warunkach domowych, jeśli lekarz i pacjent uzna to za właściwe. W przypadku obu leków pacjent musi odbyć w ośrodku minimum cztery wizyty w odstępach zgodnych z dawkowaniem leku. [12]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.8.3. Koszt monitorowania

Wszystkie porównywane terapie w analizie stosowane są w ramach programu lekowego, a badania przy kwalifikacji oraz monitorowaniu bezpieczeństwa i skuteczności wskazane w proponowanym programie lekowym dla DON są tożsame z listą badań wymienionych w aktualnie obowiązującym programie lekowym dla LAN i BER. Dodatkowo w obliczeniach przyjęto, że po przerwaniu leczenia DON, LAN lub BER pacjent rozpoczyna inną terapię aktualnie dostępną w ramach programu lekowego (LAN lub BER), a terapia ta trwa do końca życia pacjenta (szczegóły w rozdz. 3.8.4). Zatem w całym horyzoncie czasowym analizy bez względu na stosowane leczenie koszt monitorowania jest taki sam (nie różni się między porównywanymi interwencjami oraz uwzględnionymi liniami leczenia) i nie jest kosztem różnicującym porównywane terapie. W konsekwencji, w niniejszej analizie, koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta nie został uwzględniony w niniejszych obliczeniach.

3.8.4. Koszt kolejnej linii leczenia

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W modelu przyjęto, że skuteczność terapii stosowanych w kolejnej linii jest taka sama, jak skuteczność tych samych opcji leczenia stosowanych przed przerwaniem wcześniejszego leczenia (tzn. założono, że skuteczność BER/LAN w kolejnej linii leczenia jest równa skuteczności BER/LAN jako początkowej terapii długoterminowej w momencie rozpoczęcia symulacji modelu).

W poniższej tabeli przedstawiono udziały leków w kolejnej linii terapii uwzględnione w obliczeniach.

Tabela 40.
Udziały leków w kolejnej linii leczenia – zestawienie scenariuszy uwzględnionych w analizie

[redacted]

3.8.5. Koszt leczenia ataków HAE

Na koszty leczenia ataków HAE składają się koszty farmakoterapii oraz koszty wykorzystanych zasobów medycznych. W modelu przyjęto, że koszty leków generowane są przez wszystkich pacjentów doświadczających napadu, natomiast wykorzystanie dodatkowych zasobów medycznych (m.in. hospitalizacje, wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR)) zróżnicowano w zależności od stopnia ciężkości ataku. Rozróżnienie wykorzystania zasobów medycznych w zależności od stopnia ciężkości ataku choroby pozwoliło na odzwierciedlenie rzeczywistych kosztów generowanych przez system ochrony zdrowia w zależności od profilu klinicznego pacjenta. Rozkład napadów HAE ze względu na ich ciężkość określono na podstawie danych z badania klinicznego oraz wyników badania ankietowego. Wykorzystanie dodatkowych zasobów medycznych przyjęto na podstawie opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

3.8.5.1. KOSZT FARMAKOTERAPII

Koszt leków

Ikatybant, inhibitor C1-esterazy oraz konestant alfa stosowane w terapii ataków HAE refundowane są w ramach wykazu otwartego i wydawane nieodpłatnie w przypadku pacjentów poniżej 18. r.ż. oraz powyżej 65. r.ż. (w ramach listy darmowych leków dla dzieci i seniorów) natomiast pozostali pacjenci otrzymują je z odpłatnością ryczałtową.

Biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów z populacji docelowej [redacted]), w obliczeniach przyjęto, że leki z wykazu aptecznego wydawane są z odpłatnością ryczałtową. Oznacza to, że pacjenci partycypują w kosztach leczenia napadów, pokrywając ustaloną kwotę ryczałtu za każde opakowanie leku. W procesie szacowania kosztów pominięto scenariusz nieodpłatnego wydawania leków, zakładając dla całej populacji udział w kosztach na poziomie ryczałtu. Należy podkreślić, iż ewentualne

uwzględnienie braku odpłatności za wskazane leki dla pacjentów poniżej 18 r.ż. oraz powyżej 65 r.ż. (tj. uwzględnienie pełnej refundacji ze strony NFZ) nie będzie miało znaczącego wpływu na wyniki obliczeń – całkowity koszt uwzględnionych leków jest zbliżony do kosztu ponoszonego przez NFZ wśród pacjentów w wieku 18–64 lat (Tabela 41).

Koszy jednostkowe wyznaczono na podstawie cen preparatów zawierających analizowane substancje czynne zgodnie z aktualnym Obwieszczenia Ministra Zdrowia [12] oraz danych sprzedażowych NFZ dotyczących liczby zrefundowanych jednostek (dostępnych za pośrednictwem portalu IKAR Pro [30]), na podstawie których oszacowano średnie realne koszty jednostkowe leków w ostatnich 12 miesiącach, dla których dostępne były dane.

Zestawienie kosztów jednostkowych wyznaczonych zgodnie z powyższą metodyką przedstawia poniższa tabela. Szczegóły dotyczące dostępnych danych i przeprowadzonych obliczeń dostępne są w pliku obliczeniowym stanowiącym załącznik niniejszej analizy na arkuszu „*Costs PL*”.

Tabela 41.
Koszty jednostkowe leków stosowanych w terapii ataków HAE

Lek	NFZ	NFZ + pacjent
Ikatybant	73,47 zł	73,58 zł
Inhibitor C1-esterazy	4,61 zł	4,62 zł
Konestant alfa	1,88 zł	1,88 zł

Łącząc koszty jednostkowe zestawione w tabeli powyżej z dawkowaniem przedstawionym w rozdz. 3.7.2 wyznaczono koszty leczenia z zastosowaniem poszczególnych interwencji w przeliczeniu na cykl w modelu, tj. 28 dni (Tabela 42).

Tabela 42.
Koszty leków stosowanych w ramach terapii ataków HAE w przeliczeniu na cykl w modelu

Substancja czynna		Koszt leku / cykl	
		NFZ	NFZ + pacjent
Ikatybant		2 203,84 zł	2 207,04 zł
Inhibitor C1-esterazy		7 444,90 zł	7 459,73 zł
Konestant alfa	**Masa ciała <84 kg**	7 579,26 zł	7 585,41 zł
	Masa ciała ≥ 84 kg	7 888,12 zł	7 894,52 zł

Udziały poszczególnych technologii w leczeniu doraźnym napadów HAE wyznaczono na podstawie danych sprzedażowych obejmujących ostatnie 12 miesięcy. Przyjęcie takiego podejścia jest w pełni uzasadnione faktem, że analizowane produkty lecznicze posiadają wskazania rejestracyjne wyłącznie do przerywania ataków HAE. Brak innych wskazań terapeutycznych pozwolił na precyzyjne przełożenie wielkości sprzedaży na strukturę wykorzystania leków w terapii doraźnej, eliminując ryzyko błędu wynikającego z ich potencjalnego zastosowania w innych obszarach klinicznych. Udziały

poszczególnych substancji czynnych są takie same bez względu na stopień nasilenia ataków (Tabela 43).

Tabela 43.
Koszty leków stosowanych w ramach terapii ataków HAE w przeliczeniu na cykl w modelu

Substancja czynna	Udziały
Ikatybant	47,90%
Inhibitor C1-esterazy	51,80%
Konestant alfa	0,30%

Wykorzystując udziały poszczególnych technologii oraz ich koszty oszacowano średnie koszty leków stosowanych w terapii ataków HAE. Podsumowanie przeprowadzonych oszacowań w zależności od perspektywy obliczeń przedstawia poniższa tabela. Jak wskazano w rozdziale 3.7.2, rozkład pacjentów stosujących *konestant alfa* według masy ciała wyznaczono z zastosowaniem rozkładu normalnego, opierając się na średniej masie ciała oraz odchyleniu standardowym odnotowanym w populacji z badania klinicznego OASIS-HAE.

Tabela 44.
Koszt farmakoterapii w leczeniu ataków HAE w przeliczeniu na cykl w modelu

Substancja czynna		Udziały	Koszt leku / cykl	
			NFZ	NFZ + pacjent
Ikatybant		47,90%	2 203,84 zł	2 207,04 zł
Inhibitor C1-esterazy		51,80%	7 444,90 zł	7 459,73 zł
Konestant alfa	**Masa ciała <84 kg**	0,17%	7 579,26 zł	7 585,41 zł
	Masa ciała ≥ 84 kg	0,13%	7 888,12 zł	7 894,52 zł
Średnia			4 935,27 zł	4 944,50 zł

W analizie podstawowej koszty farmakoterapii uwzględniono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W ramach analizy wrażliwości przetestowano wyniki z uwzględnieniem perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), uwzględniającą dodatkowo koszty ponoszone przez pacjentów w formie dopłat ryczałtowych do leków stosowanych doraźnie.

Tabela 45.
Koszty leków stosowanych w leczeniu napadów HAE

Scenariusz	Udziały
Analiza podstawowa	4 935,27 zł
Scenariusz PER	4 944,50 zł

Koszt podania leków

Jak wspomniano w rozdziale 3.7.2 wszystkie leki do przerywania napadu choroby są dopuszczone do samodzielnego przyjmowania przez pacjenta w warunkach domowych [26]. Wobec tego w niniejszej analizie nie uwzględniono kosztu związanego z podaniem tych leków.

3.8.5.2. KOSZTY WYKORZYSTANYCH ZASOBÓW MEDYCZNYCH

W celu oszacowania kosztów zasobów medycznych generowanych przez doraźne napady HAE, w modelu uwzględniono następujące świadczenia: samodzielne opanowanie napadu w domu (bez kontaktu z placówką), wizytę w poradni specjalistycznej, interwencję zespołu ratownictwa medycznego, wizytę w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR) oraz hospitalizację.

Udziały świadczeń

[redacted]

Tabela 46.
Udziały poszczególnych świadczeń rozliczanych w ramach leczenia ataków HAE

[redacted]

Koszty świadczeń

Samodzielne opanowanie napadu w domu (bez kontaktu z placówką)

W ramach analizy przyjęto, że samodzielne opanowanie napadu w domu nie generuje dodatkowych kosztów zasobów medycznych (tj. koszt wynosi 0 zł). Założenie to wynika z faktu, że w takim scenariuszu pacjent nie korzysta z profesjonalnych świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, takich jak pomoc personelu medycznego czy infrastruktura szpitalna – zgodnie z wytycznymi rekomendacji Polskiego PTD oraz PTA wszystkich chorych z rozpoznaniem HAE należy zaopatrzyć w leki do samodzielnego zastosowania, w ilości wystarczającej do leczenia 2 napadów [26]. Jedynym kosztem ponoszonym w tym przypadku jest koszt samej farmakoterapii (leków stosowanych doraźnie), który został uwzględniony i rozliczony jako osobna kategoria kosztowa w ramach analizy zużycia produktów leczniczych.

Wizyta w poradni specjalistycznej (ambulatoryjnie)

Przyjęto, że wizyta u specjalisty w zakresie alergologii będzie odbywała się w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11). Wartość punktową tych świadczeń określono na podstawie Zarządzenia Nr 132/2024/DSOZ Prezesa NFZ z późniejszymi zmianami [32]. Koszt jednostkowy świadczenia przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 47.
Koszt wizyty w poradni specjalistycznej (ambulatoryjnie)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	1,87 zł	82,39 zł

Interwencja zespołu ratownictwa medycznego (karetka)

W analizie kosztów zasobów medycznych nie uwzględniono kosztu interwencji zespołu ratownictwa medycznego (karetki). NFZ płaci podmiotom leczniczym (szpitalom, stacjom pogotowia) stałą kwotę za każdą dobę funkcjonowania zespołu, niezależnie od liczby wyjazdów, jakie zespół zrealizuje w tym czasie. W związku z tym, pojedyncza interwencja u pacjenta z napadem HAE nie generuje dodatkowego kosztu z perspektywy płatnika publicznego, który mógłby różnicować analizowane technologie.

Wizyta na Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR)

W analizie przyjęto podejście analogiczne do interwencji zespołów ratownictwa medycznego, uznając je za kosztowo neutralne z perspektywy płatnika publicznego. Świadczenia te są rozliczane w ramach dobowej stawki ryczałtowej, co oznacza, że pojedyncza porada udzielona pacjentowi z napadem HAE nie generuje dodatkowego, przyrostowego kosztu po stronie NFZ. W konsekwencji zasób ten nie został uwzględniony w kalkulacji kosztów różnicowych, gdyż jego finansowanie nie zależy od liczby udzielonych świadczeń ani rodzaju zastosowanej u pacjenta technologii profilaktycznej.

Hospitalizacja (przyjęcie na oddział)

W celu określenia kosztów hospitalizacji z powodu leczenia ataku HAE zidentyfikowano grupy JGP, w ramach, których możliwe jest rozliczenie hospitalizacji pacjenta, u którego wystąpił atak choroby.

Koszt hospitalizacji w ramach wytypowanych grup JGP wyznaczono na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w roku 2024 raportowanej w Statystykach NFZ oraz aktualnej wyceny punktu dla odpowiednich zakresów świadczeń.

Tabela 48.
Koszt hospitalizacji

Kod grupy	Nazwa	Liczba hospitalizacji	Wartość jednostek hospitalizacji	Wycena punktu	Koszt aktualny
J39	Duże choroby dermatologiczne	28 657	1 717,59	1,88 zł	3 229,07 zł
P31	Alergie - ostre stany alergiczne	3 319	3 074,40	1,96 zł	6 025,82 zł
S34	Ciężkie alergie i powikłania >17 r.ż.	6 143	1 692,90	1,88 zł	3 182,65 zł
		Średnia			3 465,10 zł

Podsumowanie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowane koszty dodatkowych zasobów wykorzystywanych w leczeniu napadów HAE (Tabela 49).

Tabela 49.
Koszt wykorzystania dodatkowych świadczeń medycznych w trakcie leczenia ataku HAE

Scenariusz	[redacted]	[redacted]
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
Scenariusz R_HAE_1	[redacted]	[redacted]
Scenariusz R_HAE_2	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]



[redacted]



[redacted]

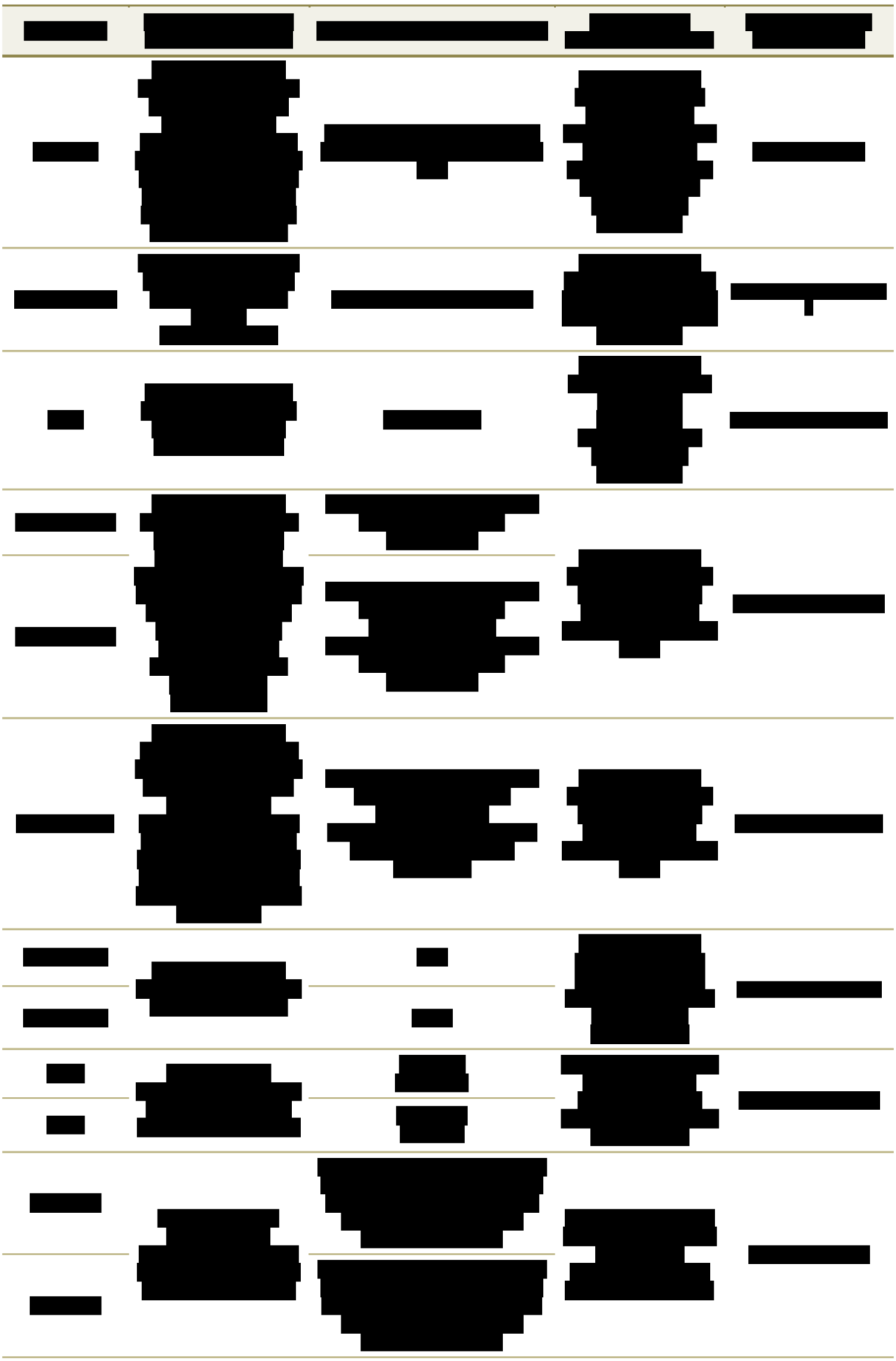


[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznych oraz stronnych internetowych agencji HTA. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w aneksie (rozdz. A.2.1). W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono analiz ekonomicznych, z którymi możliwe byłoby porównanie wyników niniejszej analizy.

7.3. Walidacja zewnętrzna

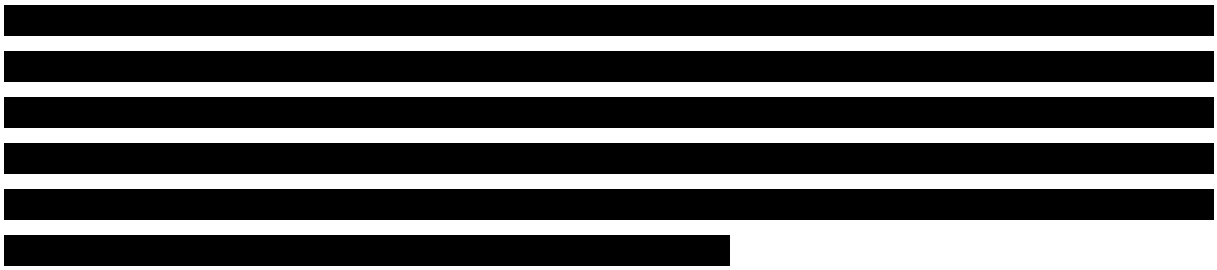
W trakcie prac nad niniejszą analizą odnaleziono badanie Różyk 2026 [33], w którym zaprezentowano wyniki retrospektywnego obserwacyjnego badania pacjentów z HAE leczonych LAN w Polsce w ramach programu lekowego B.122 *„Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD 10: D84.1)”* w okresie od września 2021 r. do lipca 2025 r. Wszyscy pacjenci włączeni do badania spełniali kryterium występowania co najmniej 12 udokumentowanych ciężkich ataków w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do programu obejmujących brzuch, gardło lub krtań (kryterium obowiązujące do końca 2024 r.) W 2025 r. kryterium zostało złagodzone (konieczność występowania co najmniej 6 udokumentowanych ciężkich ataków bez względu na lokalizację), jednak żaden pacjent uwzględniony w publikacji Różyk 2026 spełniający nowe kryterium nie został włączony do leczenia LAN w ramach programu lekowego. Wszyscy pacjenci otrzymywali LAN w dawce 300 mg raz na 2 tygodnie, a redukcję częstości podań leku można było rozważyć u pacjentów, u których w czasie pierwszych sześciu miesięcy leczenia nie

odnotowano napadów HAE. Skuteczność leczenia oceniano co 6 miesięcy na podstawie częstości występowania ataków choroby oraz wykorzystania leków przerywających napad.

Średni wiek pacjentów w badaniu wyniósł 38 lat, a odsetek kobiet leczonych LAN w programie lekowym to 55%. [redacted]

Skuteczność LAN oceniono w grupie 66 pacjentów. W badaniu zaprezentowano wyniki w postaci mediany liczby ataków, w ciągu 6 pierwszych miesięcy leczenia oraz mediany liczby wykorzystanych leków w celu przerwania napadu HAE. Ze względu na konstrukcje modelu obliczeniowego nie było możliwe zestawienie tych wyników z wynikami niniejszego modelu. W badaniu Różyk 2026 wskazano, że status choroby bez napadów osiągnęło 78,8% pacjentów. [redacted] Dodatkowo w badaniu Różyk 2026 wskazano, że u 85%, 6% oraz 9% pacjentów odnotowano redukcję częstości występowania ciężkich napadów HAE odpowiednio o >90%, 80–90% oraz <80%. [redacted]

[redacted]



9. Ograniczenia

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Ograniczenia oryginalnego modelu, które wynikają np. z jego struktury czy też przyjmowanych upraszczających założeń, stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Koszty komparatorów przyjęto na podstawie danych sprzedażowych NFZ oraz odnalezionych przetargów na zakup leków. Nie jest pewne, czy dane te pokazują w pełni realny koszt stosowania poszczególnych terapii. W rzeczywistości koszty te, po uwzględnieniu wszystkich ewentualnych rabatów i zasad umów podziału ryzyka, mogą być inne.
- Udziały schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia po przerwaniu terapii DON zostały określone w oparciu o wyniki przeprowadzonego badania ankietowego. Wykorzystanie danych uzyskanych na podstawie badań ankietowych jest obarczone ryzykiem potencjalnego błędu, polegającym na tym, że udzielone odpowiedzi nie muszą być reprezentatywne w skali całego kraju.
- Modelowanie czasu stosowania profilaktyki długoterminowej przeprowadzono w oparciu o krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania OASIS HAE dla DON. Ze względu na niepewność tak przeprowadzonych oszacowań, przetestowano funkcje parametryczne, dla których uzyskano ekstrapolacje skrajne.
- Parametry dotyczące odsetka pacjentów kwalifikujących się do rzadszego dawkowania DON oraz przewidywanego czasu do modyfikacji schematu leczenia wyznaczono na podstawie opinii ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu HAE. Dane te pozyskano w drodze badania ankietowego. Należy zaznaczyć, że wykorzystanie wyników opinii eksperckich wiąże się z ryzykiem błędu oszacowania, wynikającym z faktu, że deklarowane odpowiedzi mogą nie w pełni odzwierciedlać przewidywaną praktykę kliniczną w skali ogólnokrajowej.
- Założenia dotyczące redukcji częstości podań produktu LAN oraz czasu do wdrożenia tej modyfikacji opracowano w oparciu o analizę NICE TA606. Dodatkowo, w celu przetestowania stabilności wyników w ramach analizy wrażliwości, posłużono się opiniami zebranymi w ankietach.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Dawnzera w porównaniu z alternatywnymi sposobami postepowania w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowano problem zdrowotny oraz dokonano wyboru komparatorów. W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej, analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT oraz z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego. Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na dostarczonym przez Zamawiającego modelu. Dostarczony model dostosowano do warunków polskich.

[redacted]

W niniejszej analizie skuteczność terapii zdefiniowano jako redukcję liczby napadów choroby względem wartości wyjściowej. Model uwzględnia nie tylko zmianę częstości ataków, ale również ich czas trwania, stopień nasilenia oraz profil pacjenta przed rozpoczęciem profilaktyki. W celu zapewnienia pełnej porównywalności interwencji i uniknięcia błędu faworyzowania którejkolwiek z grup, dla DON oraz komparatorów przyjęto identyczną wyjściową częstość napadów. Wartość tę oszacowano na podstawie średniego wskaźnika napadów w grupie placebo z badania OASIS-HAE, co odpowiada populacji niekorzystającej z profilaktyki długoterminowej.

W obliczeniach redukcję wskaźnika ataków HAE określono na podstawie wyników przeprowadzonego porównania pośredniego metodą analizy sieciowej dostarczonego przez Zamawiającego. W strukturze modelu przewidziano możliwość modyfikacji dawkowania DON i LAN (wydłużenie odstępów między podaniami) po określonym czasie leczenia. [redacted] Analogiczne podejście zastosowano dla LAN, zrównując skuteczność schematów Q4W i Q2W. Wpływ niepewności wynikający z tych założeń zweryfikowano w analizie wrażliwości, w której wykorzystano dane z porównania pośredniego.

W zakresie trwałości efektu klinicznego założono, że pacjenci osiągają pełną skuteczność terapii od momentu jej rozpoczęcia. Liczbę napadów poza 6-miesięcznym okresem obserwacji z badania klinicznego ustalono na podstawie uśrednionych danych z kolejnych tygodni badania OASIS-HAE. Rozkład napadów HAE ze względu na stopień nasilenia określono na podstawie danych z badania OASIS HAE dla DON dotyczących częstości występowania napadów umiarkowanych lub ciężkich oraz częstości występowania wszystkich napadów HAE w okresie od 1. do 25. tygodnia badania. W obliczeniach przyjęto założenie, że stosowanie DON nie zmienia struktury ciężkości napadów w porównaniu z komparatorami – dla wszystkich opcji terapeutycznych zastosowano ten sam rozkład. Wartości te skonfrontowano z wynikami badania ankietowego wśród ekspertów, uzyskując zbliżone wyniki, co potwierdza ich wiarygodność. W ramach analizy wrażliwości przebadano dodatkowo scenariusze oparte na skrajnych wartościach (odsetek minimalny i maksymalny) uzyskanych z ankiet.

Czas trwania profilaktyki dla wszystkich terapii odzwierciedlono za pomocą krzywej czasu do przerwania leczenia, uzyskanej w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera z badania OASIS HAE dla DON. Z uwagi na fakt, że horyzont analizy wykracza poza okres obserwacji w badaniu OASIS-HAE, dokonano ekstrapolacji danych klinicznych. Na podstawie kryteriów informacyjnych AIC oraz BIC, do dalszych obliczeń wybrano [redacted], który charakteryzował się najlepszym dopasowaniem statystycznym do krzywych Kaplana-Meiera.

[redacted]

Wprowadzenie donidalorsenu do praktyki klinicznej zapewnia skuteczną profilaktykę napadów HAE u dorosłych i młodzieży, charakteryzując się przy tym wysokim bezpieczeństwem stosowania. Dzięki rzadszym podaniom leku w porównaniu do standardowych terapii, donidalorsen pozwala na lepszą kontrolę choroby przy mniejszej ingerencji w życie prywatne i zawodowe pacjenta, co stanowi istotny krok w stronę poprawy jakości życia.

11. Bibliografia

1. [redacted] Analiza problemu decyzyjnego. Dawnzera (donidalorsen) w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE). HTA Consulting.
2. [redacted] Analiza kliniczna. Dawnzera (donidalorsen) w rutynowej profilaktyce nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE). HTA Consulting.
3. 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. Dostęp: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf.
4. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf.
5. Trwanie życia w 2024 r. GUS Dostęp: https://publikacje.new.stat.gov.pl/portal-publikacje/trwanie-zycia-w-2024-r.
6. (2019) Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema. Single technology appraisal (TA606). NICE Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta606/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6955530878.
7. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2021-2023 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). GUS Dostęp: https://new.stat.gov.pl/portal-publikacje/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-16.
8. Wniosek o objęcie refundacją leku Ruconest (konestat alfa) we wskazaniu leczenie ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE) wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1. Analiza weryfikacyjna (zlecenie 105/2021). Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/105/AWA/105_AWA_OT.4230.15.2021_Ruconest_BIP.pdf.
9. Takhzyro (lanadelumab) w rutynowym leczeniu zapobiegawczym nawracających ataków dziedzicznego obrzeku naczynioruchowego. Analiza ekonomiczna (zlecenie 128/2024). Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/128/AW/AE_Takhzyro.PDF.
10. Clinical study report. A Phase 3 Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ISIS 721744 in Patients with Hereditary Angioedema (HAE). [dane poufne].
11. Cost-effectiveness model for donidalorsen for the treatment of hereditary angioedema. Technical report. [dane poufne].
12. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. Dostęp: https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-marca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2026-r.
13. Lumry WR, Weller K, Magerl M, Banerji A, Longhurst HJ, Riedl MA, Lewis HB, Lu P, Devercelli G, Jain G, Maurer M, HELP Study Investigators. (2021) Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. *Allergy* 76(4):1188–1198.
14. Lumry WR, Maurer M, Weller K, Riedl MA, Watt M, Yu M, Devercelli G, Meunier J, Banerji A. (2023) Long-term lanadelumab treatment improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 131(1):101-108.e3.
15. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Boysen HB, Caballero T. (2016) Estimation of EuroQol 5-Dimensions health status utility values in hereditary angioedema. *Patient Prefer Adherence* 10:1699–1707.
16. Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren C-F, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J. (2014) Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *allergy asthma proc* 35(2):185–190.
17. Szegedi R, Széplaki G, Varga L, Prohászka Z, Széplaki Z, Karádi I, Füst G, Farkas H. (2008) Long-term danazol prophylaxis does not lead to increased carotid intima-media thickness in hereditary angioedema patients. *Atherosclerosis* 198(1):184–191.

18. Berotralstat for preventing acute attacks of hereditary angioedema [ID1624]. Committee Papers (TA738). Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta738/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-9261832861.
19. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Polish Archives of Internal Medicine*.
20. Johnston K, Stoffman JM, Mickle AT, Klaassen RJ, Diles D, Olatunde S, Eliasson L, Bahar R. (2021) Preferences and Health-Related Quality-of-Life Related to Disease and Treatment Features for Patients with Hemophilia A in a Canadian General Population Sample. *PPA* Volume 15:1407–1417.
21. Charakterystyka produktu leczniczego - Dawnzera. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/dawnzera-epar-product-information_pl.pdf.
22. Charakterystyka produktu leczniczego - Takhzyro. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_pl.pdf.
23. Charakterystyka produktu leczniczego - Orladeyo. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/orladeyo-epar-product-information_pl.pdf.
24. Sprostowanie do Obwieszczenia MZ. Dostęp: https://www.gov.pl/web/zdrowie/sprostowanie-do-obwieszczenia-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r.
25. (2026) Badanie ankietowe dotyczące danych epidemiologicznych, aktualnej oraz przewidywanej praktyki klinicznej w populacji pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE).
26. Nowicki R, Grubska-Suchanek E, Porębski G, Kowalski ML, Jahnz-Różyk K, Matuszewski T, Rudnicka L, Kulus M, Barańska-Rybak W, Czajkowski R, Doniec Z, Kowalewski C, Kręcisz B, Lange M, Narbutt J, et al. (2020) Angioedema. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society (PTD) and Polish Society of Allergology (PTA). *pd* 107(4):293–307.
27. Charakterystyka produktu leczniczego - Ruconest. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ruconest-epar-product-information_pl.pdf.
28. Statystyki NFZ / Statystyki świadczenia / Świadczenia JGP. Dostęp: https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a.
29. Informator o umowach NFZ. Dostęp: https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search.
30. IkarPro. Dostęp: https://www.ikarpro.pl/pl/#/.
31. Zarządzenie Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w ordzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43781/.
32. Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43724/.
33. Różyk D, Wrona W, Kucharczyk B, Tomaszewska A, Kucharczyk A. (2025) Lanadelumab in Hereditary Angioedema: Real-World Outcomes and Implications for Access Practices in Europe. *JCM* 15(1):189.
34. PubMed. Dostęp: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/.
35. Cochrane Library. Dostęp: https://www.cochranelibrary.com/advanced-search?cookiesEnabled.
36. AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji). Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/.
37. NICE | National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: https://www.nice.org.uk/.
38. ISPOR. Dostęp: https://www.ispor.org/.
39. PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dostęp: https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product.
40. CADTH | The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: https://www.cadth.ca/.
41. (2025) Systematic literature review report. Clinical evidence, cost-effectiveness, health-related quality of life, cost and resource use, and burden of illness studies in hereditary angioedema. FIECON.

12. Spis elementów

SPIS TABEL

Tabela 1. Występowanie napadów HAE dla porównania pośredniego DON stosowanego raz na miesiąc z komparatorami – dane z analizy klinicznej ... 10
Tabela 2. Odpowiedź kliniczna dla porównania pośredniego DON stosowanego raz na miesiąc z komparatorami – dane z analizy klinicznej ... 11
Tabela 3. Długość horyzontu czasowego uwzględnionego w analizie wrażliwości (scenariusz HOR) ... 15
Tabela 4. Charakterystyka pacjentów w badaniu OASIS-HAE ... 20
Tabela 5. Średni wiek i rozkład płci w populacji Polski wśród pacjentów leczonych z powodu HAE w 2020 r. – dane z AWA Ruconest 2021 ... 20
Tabela 6. Charakterystyka początkowa pacjentów z HAE uwzględniona w AE Takhzyro 2024 ... 21
Tabela 7. Charakterystyka początkowa pacjentów – wartości w analizie ... 21
Tabela 8. Wyjściowy wskaźnik napadów HAE uwzględniony w obliczeniach ... 22
Tabela 9. Współczynnik częstości występowania napadów HAE – wyniki NMA (względem placebo) ... 22
Tabela 10. Współczynnik częstości występowania napadów HAE – wyniki NMA dla porównania DON Q8W vs DON Q4W ... 23
Tabela 11. Współczynnik częstości występowania napadów HAE (mediana RR) – wartości w analizie ... 23
Tabela 12. Czas, po jakim pacjenci uzyskują pełny efekt leczenia w wyniku zastosowanej terapii (tygodnie) ... 24
Tabela 13. Średnia liczba ataków na tydzień poza okresem z badania klinicznego – wartości uzyskane na podstawie przyjętych danych i założeń ... 24
Tabela 14. Rozkład napadów HAE ze względu na stopień nasilenia uwzględniony w scenariuszu podstawowym analizy ... 24
Tabela 15. Ciężkość napadów HAE w analizie – scenariusze analizy ... 25
Tabela 16. Czas trwania napadu HAE uwzględniony w analizie ... 25
Tabela 17. Statystyki ekstrapolacji TTD – AIC, BIC ... 26
Tabela 18. Podsumowanie scenariuszy rozważanych w analizie dla krzywej TTD ... 27
Tabela 19. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku uzyskania redukcji wskaźnika napadów ≥50% - wartości w analizie ... 28
Tabela 20. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej Polski (2024) ... 29
Tabela 21. Użyteczności stanów zdrowia – dane literaturowe ... 31
Tabela 22. Użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnione scenariuszach analizy ... 32
Tabela 23. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem napadu HAE – dane z badania Nordenfelt 2014 ... 33
Tabela 24. Spadek użyteczności przypadający na jeden napad HAE uwzględniony w analizie ... 33
Tabela 25. Spadek użyteczności przypadający na jedno podanie podskórne leku – wartość uwzględniona w analizie wrażliwości ... 33
Tabela 26. Dawkowanie porównywanych schematów leczenia ... 34
Tabela 27. Czas po jakim u pacjentów nastąpi redukcja dawki DON oraz odpowiadający mu odsetek pacjentów – wyniki badania ankietowego ... 35
Tabela 28. Założenia dotyczące redukcji dawki DON przyjęte w scenariuszach analizy ... 35
Tabela 29. Czas po jakim u pacjentów nastąpi redukcja dawki LAN oraz odpowiadający mu odsetek pacjentów – wyniki badania ankietowego ... 36
Tabela 30. Założenia dotyczące redukcji dawki LAN przyjęte w scenariuszach analizy ... 36
Tabela 31. Dawkowanie leków stosowanych w leczeniu napadów HAE ... 37
Tabela 32. Koszt preparatu Dawnzera ... 38
Tabela 33. Koszty DON w przeliczeniu na cykl w modelu – analiza podstawowa ... 39
Tabela 34. Koszty komparatorów uwzględnione w analizie ... 39
Tabela 35. Koszty komparatorów w przeliczeniu na cykl w modelu ... 40
Tabela 36. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z podaniem leków ... 40
Tabela 37. Koszty podania leków stosowanych w programie lekowym w przeliczeniu na cykl w modelu ... 40

Tabela 38. Odsetek pacjentów stosujących DON i LAN samodzielnie (po odbyciu pierwszych 4 wizyt związanych z podaniem leku w ośrodku) 41
Tabela 39. Koszt dodatkowej wizyty związanej z wypisaniem recepty na lek stosowany podskórnie – koszt na cykl 41
Tabela 40. Udziały leków w kolejnej linii leczenia – zestawienie scenariuszy uwzględnionych w analizie 43
Tabela 41. Koszty jednostkowe leków stosowanych w terapii ataków HAE 44
Tabela 42. Koszty leków stosowanych w ramach terapii ataków HAE w przeliczeniu na cykl w modelu 44
Tabela 43. Koszty leków stosowanych w ramach terapii ataków HAE w przeliczeniu na cykl w modelu 45
Tabela 44. Koszt farmakoterapii w leczeniu ataków HAE w przeliczeniu na cykl w modelu 45
Tabela 45. Koszty leków stosowanych w leczeniu napadów HAE 45
Tabela 46. Udziały poszczególnych świadczeń rozliczanych w ramach leczenia ataków HAE 46
Tabela 47. Koszt wizyty w poradni specjalistycznej (ambulatoryjnie) 47
Tabela 48. Koszt hospitalizacji 48
Tabela 49. Koszt wykorzystania dodatkowych świadczeń medycznych w trakcie leczenia ataku HAE 48
Tabela 50. Wyniki analizy ekonomicznej – efekty zdrowotne 49
Tabela 51. Wyniki analizy ekonomicznej – analiza kosztów-użyteczności – z uwzględnieniem RSS [zł] 50
Tabela 52. Wyniki analizy ekonomicznej – współczynniki ICUR – z uwzględnieniem RSS [zł] 50
Tabela 53. Wyniki analizy ekonomicznej – współczynniki CUR / CER – z uwzględnieniem RSS [zł] 50
Tabela 54. Wyniki analizy ekonomicznej – ceny progowe Dawnzera – z uwzględnieniem RSS [zł] 51
Tabela 55. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie DON vs LAN – QALY – z uwzględnieniem RSS 52
Tabela 56. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie DON vs BER – QALY – z uwzględnieniem RSS 54
Tabela 57. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości 56
Tabela 58. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania DON vs LAN z uwzględnieniem RSS 58
Tabela 59. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania DON vs LAN z uwzględnieniem RSS 59
Tabela 60. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania DON vs BER z uwzględnieniem RSS 60
Tabela 61. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania DON vs BER z uwzględnieniem RSS 61
Tabela 62. Wyniki analizy ekonomicznej – analiza kosztów-użyteczności – bez uwzględnienia RSS [zł] 77
Tabela 63. Wyniki analizy ekonomicznej – współczynniki ICUR – bez uwzględnienia RSS [zł] 78
Tabela 64. Wyniki analizy ekonomicznej – współczynniki CUR / CER – bez uwzględnienia RSS [zł] 78
Tabela 65. Wyniki analizy ekonomicznej – ceny progowe Dawnzera – bez uwzględnienia RSS [zł] 78
Tabela 66. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie DON vs LAN – QALY – bez uwzględnienia RSS 79
Tabela 67. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie DON vs BER – QALY – z uwzględnieniem RSS 81
Tabela 68. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania DON vs LAN bez uwzględnienia RSS 82
Tabela 69. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania DON vs LAN bez uwzględnienia RSS 83
Tabela 70. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania DON vs BER bez uwzględnienia RSS 84
Tabela 71. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania DON vs BER bez uwzględnienia RSS 85
Tabela 72. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji 89
Tabela 73. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji - PubMed 89
Tabela 74. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji - Cochrane 89

Tabela 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, CRD, HAS, ISPOR, NICE, SMC) 90
Tabela 76. Przegląd użyteczności stanów zdrowia - PICO 92
Tabela 77. Użyteczności stanów zdrowia – dane literaturowe 93
Tabela 78. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych raportujących jakości życia związanej z podskórną formą podania leku..... 94
Tabela 79. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed 94

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Czas do przerwania terapii (TTD) na podstawie danych z badania OASIS-HAE dla DON wraz z dopasowanymi funkcjami parametrycznymi..... 27
Wykres 2. Krzywe TTD dla porównywanych terapii uwzględnione w obliczeniach 29
Wykres 3. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu DON vs LAN– z uwzględnieniem RSS 52
Wykres 4. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DON vs LAN – z uwzględnieniem RSS 53
Wykres 5. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu DON vs BER – z uwzględnieniem RSS 54
Wykres 6. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DON vs BER – z uwzględnieniem RSS..... 55
Wykres 7. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu DON vs LAN – bez uwzględnienia RSS 79
Wykres 8. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DON vs LAN – bez uwzględnienia RSS 80
Wykres 9. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu DON vs BER – bez uwzględnienia RSS 80
Wykres 10. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DON vs BER – bez uwzględnienia RSS..... 81

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat struktury modelu ekonomicznego..... 14
Rysunek 2. Proces selekcji analiz ekonomicznych – diagram PRISMA..... 91
Rysunek 3. Przegląd literatury dostarczony przez Zamawiającego (w tym przegląd jakości życia) – diagram PRISMA 93
Rysunek 4. Proces selekcji publikacji dotyczących jakości życia związanej z formą podania leku – diagram PRISMA 95

Aneks A.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Oszacowana wartość współczynnika ICUR wynosi 14 066 270 zł dla porównania z LAN oraz 1 088 376 zł dla porównania z BER i znajduje się powyżej wartości progu opłacalności.

Tabela 63.
Wyniki analizy ekonomicznej – współczynniki ICUR – bez uwzględnienia RSS [zł]

Kategoria	DON vs LAN	DON vs BER
ICUR [zł/QALY]	14 066 270	1 088 376

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]



[redacted]





[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

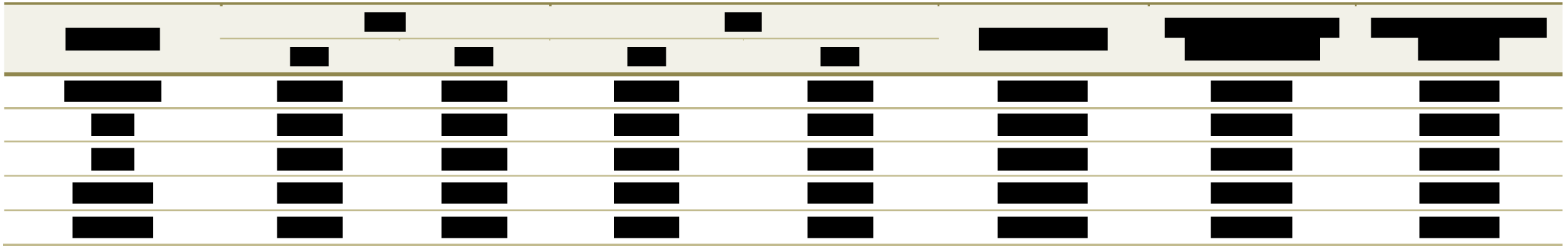
[redacted]

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

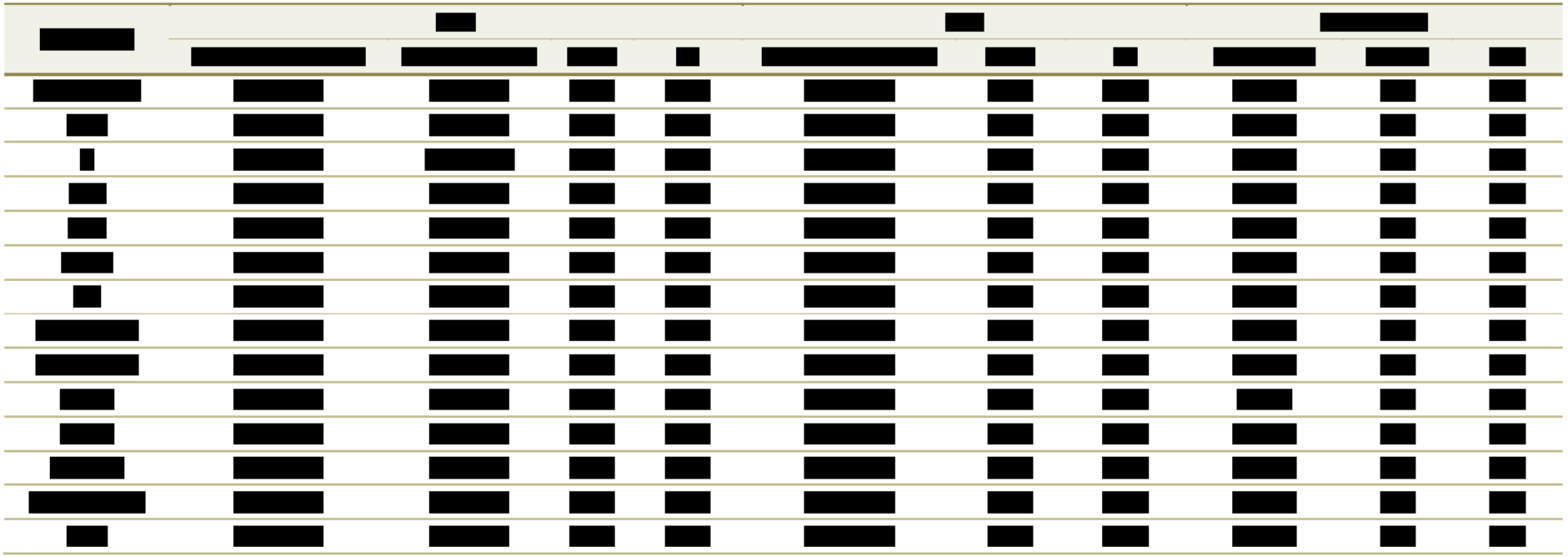
[redacted]

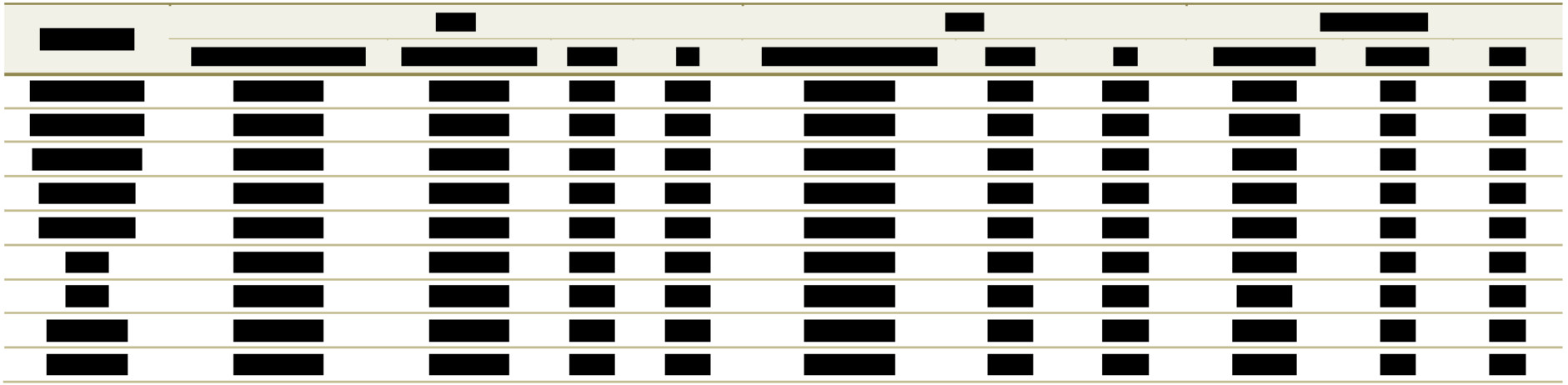
[redacted]

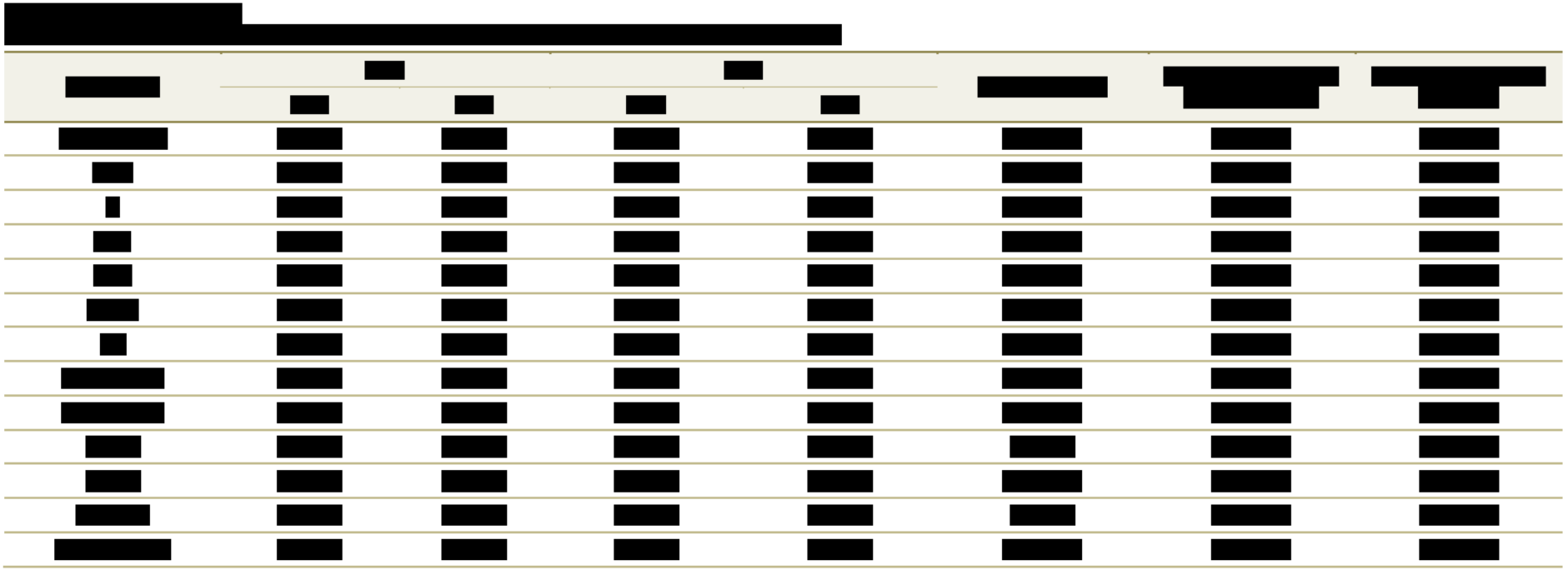
[redacted]



[redacted]







[redacted]

[redacted]

[redacted]

A.2. Strategie wyszukiwania

A.2.1. Analizy ekonomiczne – proces przeszukania

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz danych medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- MEDLINE, wyszukanie przeprowadzone poprzez PubMed [34],
- Cochrane [35],
- AOTMiT [36],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [37],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [38],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [39],

- CDA-AMC (*Canada's Drug Agency*) [40],

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej. W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Tabela 72.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Analizy ekonomiczne; • Interwencja – donidalorsen; • Populacja: dorośli i dzieci w wieku od 12 r.ż. z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych.	• Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Interwencja inna niż donidalorsen; • Jedynie dane dotyczące kosztów.

Tabela 73.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji - PubMed

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	donidalorsen	23
#2	Donidalorsen [Supplementary Concept]	9
#3	Dawnzera	23
#4	#1 OR #2 OR #3	23
#5	cost-effectiveness OR cost-utility OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	2 074 313
#6	#4 AND #5	0
Data przeszukania: 20 marca 2026 r.		

Tabela 74.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji - Cochrane

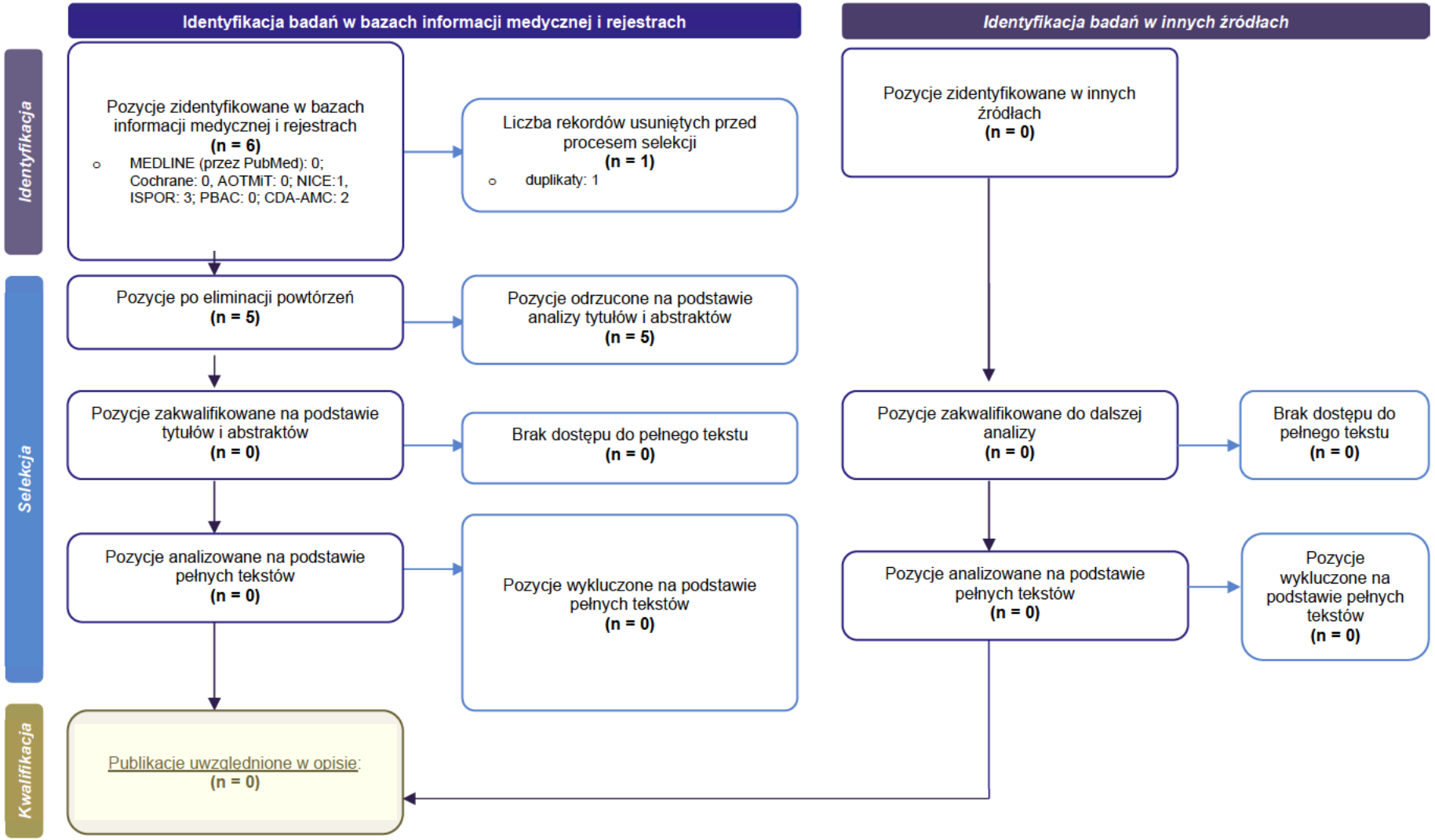
Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	donidalorsen	25
#2	Dawnzera	0
#3	#1 OR #2	25
#4	cost-effectiveness OR cost-utility OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	141 390
#5	#3 AND #4	0
Data przeszukania: 20 marca 2026 r.		

Tabela 75.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, CRD, HAS, ISPOR, NICE, SMC)

Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	donidalorsen	0	0
	Dawnzera	0	0
	Łącznie (niepowtarzające się)	0	0
NICE	donidalorsen	1	0
	Dawnzera	0	0
	Łącznie (niepowtarzające się)	1	0
ISPOR	donidalorsen	3	0
	Dawnzera	0	0
	Łącznie (niepowtarzające się)	3	0
PBAC	donidalorsen	0	0
	Dawnzera	0	0
	Łącznie (niepowtarzające się)	0	0
CDA-AMC	donidalorsen	1	0
	Dawnzera	1	0
	Łącznie (niepowtarzające się)	1	0
Łącznie		**5**	**0**
Data przeszukania: 20 marca 2026 r.			

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 pozycji (0 w bazie PubMed, 0 w bazie Cochrane oraz 5 w pozostałych bazach informacji medycznej). Do analizy pełnych tekstów nie włączono żadnego z odnalezionych doniesień naukowych.

Rysunek 2.
Proces selekcji analiz ekonomicznych – diagram PRISMA



A.2.2. Użyteczności – proces przeszukania

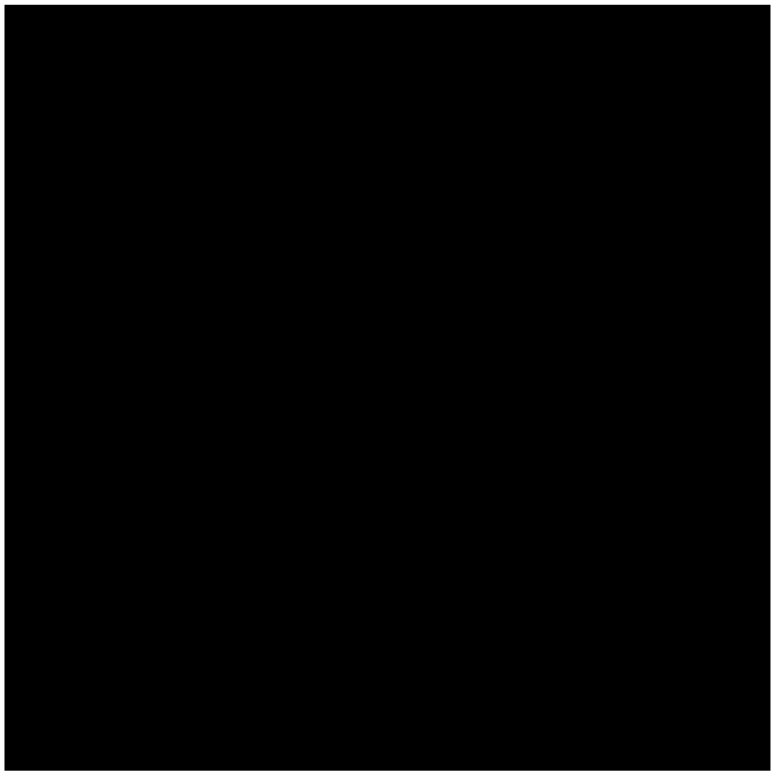
A.2.2.1 UŻYTECZNOŚCI STANÓW ZDROWIA

W analizie uwzględniono przegląd systematyczny dotyczący użyteczności stanów zdrowia dostarczony przez Zamawiającego [41]. Dostarczony przegląd obejmował szerokie przeszukanie danych literaturowych dotyczących jakości życia pacjentów z HAE. W niniejszy dokumencie odnoszono się wyłącznie do wyników przeszukania w zakresie jakości życia pacjentów. Poniżej przedstawiono opis metodyki przeprowadzonego przeglądu.

W tabeli poniżej zaprezentowano kryteria włączenia i wykluczenia zdefiniowane dla przeprowadzonego przeglądu literatury.

Tabela 76.
Przegląd użyteczności stanów zdrowia - PICO

Rysunek 3.
Przegląd literatury dostarczony przez Zamawiającego (w tym przegląd jakości życia) – diagram PRISMA



W ramach niniejszego opracowania spośród [redacted] zidentyfikowanych publikacji w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wybrano badania, w których opisano wyniki uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D. W tabelach poniżej zaprezentowano wykaz badań poddanych dalszej analizie wraz z ich charakterystyką oraz wyniki prezentowane w tych badaniach.

Tabela 77.
Użyteczności stanów zdrowia – dane literaturowe

Badanie	Publikacja	Liczba osób w badaniu	Populacja	Interwencja i komparatory	Kwestionariusz
Banerji 2018 (HELP)	Lumry 2021 [13]	125	Pacjenci z HAE typu I lub II ≥ 12 r.ż.	• LAN w dawce 150 mg raz na 4 tygodnie • LAN w dawce 300 mg raz na 4 tygodnie • LAN w dawce 300 mg raz na 2 tygodnie • Placebo	EQ-5D-5L
	Lumry 2023 [14]	212			
Aygören-Pürsün 2016	Aygören-Pürsün 2016 [15]	30	Pacjenci z HAE typu I lub II ≥ 12 r.ż.	• Brak	EQ-5D
Nordenfelt 2017	Nordenfelt 2017 [16]	133	Pacjenci z HAE typu I lub II ≥ 18 r.ż.	• Brak	EQ-5D-5L
Szegedi 2008	Szegedi 2008 [17]	82	Pacjenci z HAE typu I lub II w wieku 16–75 lat	• Danazol • Nie danazol • Osoby zdrowe	EQ-5D

A.2.2.2 UŻYTECZNOŚCI ZWIĄZANE Z PODSKÓRNĄ FORMĄ PODANIA LEKU

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności związanych z podskórną formą podania leku przeprowadzono przeszukanie w bazie PubMed (w tym MEDLINE) [34]. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych, a także wykorzystaną strategię wyszukiwania zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 78, Tabela 79).

Tabela 78.
Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych raportujących jakości życia związanej z podskórną formą podania leku

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Ocena jakości życia dla podskórnej formy podania leku; • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D lub standardowo przyjętych metod handlowania czasem lub metodą loterii; • Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię	• Populacja rasy innej niż kaukaska; • Brak danych dotyczących jakości życia dla podskórnej formy podania leku, • Brak możliwości implementacji danych w modelu.

Tabela 79.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Liczba wyników
#1	(subcutaneous AND oral) OR ("administration mode" OR "mode of administration" OR "administration route")	25 699
#2	utilit* OR "quality of life" OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain"	1 007 678
#3	Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "Health Utility Index" OR "Health Utilities Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB	169 020
#5	#1 AND #2 AND #3	89
Data przeszukania: 20.01.2026 r.		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 89 doniesień naukowych. W kolejnym etapie na podstawie tytułów i abstraktów odrzucono 70 publikacji. Spośród 19 pełnych testów do dalszej analizy nie zakwalifikowano żadnej publikacji – dane prezentowane w odnalezionych źródłach danych nie pozwalały na implementację danych w modelu (brak możliwości wyznaczenia spadku użyteczności na jedno podanie leku).

Schemat analizowanych publikacji zaprezentowano poniżej (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Proces selekcji publikacji dotyczących jakości życia związanej z formą podania leku – diagram PRISMA

