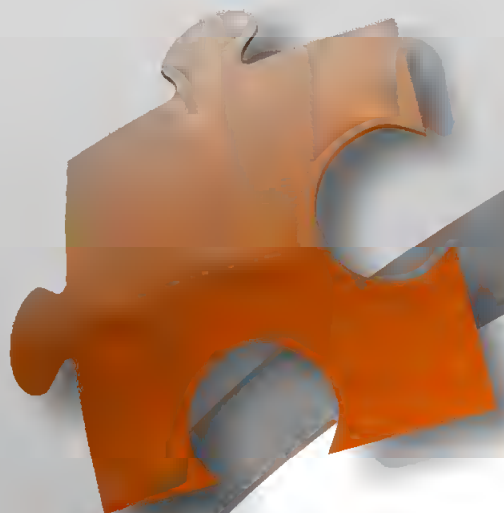




Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38



**Turoktokog alfa (NovoEight®)
stosowany w pierwotnej profilaktyce
krwawień u pacjentów ≤ 26 r.ż.
z hemofilią A (wrodzony niedobór
czynnika VIII) –
analiza ekonomiczna**



© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	6
2. INDEKS SKRÓTÓW	7
3. STRESZCZENIE	8
4. ANALIZA EKONOMICZNA TUROKTOKOGU ALFA (NOVOEIGHT®) STOSOWANEGO W PIERWOTNEJ PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ U PACJENTÓW ≤ 26 R.Ż. Z HEMOFILIĄ A	10
4.1. Metodyka	10
4.1.1. Cel analizy	10
4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	10
4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	13
4.1.4. Perspektywa	13
4.1.5. Horyzont czasowy	14
4.1.6. Dyskontowanie	14
4.1.7. Technika analityczna	14
4.2. Parametry analizy ekonomicznej	16
4.2.1. Założenia analizy minimalizacji kosztów	16
4.2.2. Koszty jednostkowe	17
4.2.2.1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	18
4.2.2.2. Produkt leczniczy NovoEight®	19
4.2.2.3. Produkt leczniczy Advate®	22
4.2.3. Zużycie zasobów	24
4.2.3.1. Dawkowanie rFVIII	24
4.2.3.2. Masa ciała	25
4.2.4. Współczynnik <i>compliance</i>	27
4.2.5. Użyteczności	28
4.2.6. Zestawienie parametrów analizy ekonomicznej	29
4.3. Proponowany instrument dzielenia ryzyka	30
[Redacted]	31
[Redacted]	33
[Redacted]	35
[Redacted]	36
4.4. Zestawienie kosztów i konsekwencji	37
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	38
4.5.1. Analiza podstawowa	38

4.5.1.1.	Wyniki z uwzględnieniem „cen z Obwieszczenia”	38
	39
4.5.2.	Analiza wrażliwości	40
4.5.2.1.	Założenia prostej analizy wrażliwości	40
4.5.2.2.	Wyniki prostej analizy wrażliwości	43
4.6.	Przegląd analiz ekonomicznych	51
4.7.	Ograniczenia analizy	52
4.8.	Dyskusja i wnioski.....	53
5.	ZAŁĄCZNIK.....	55
5.1.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	55
5.1.1.	Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	56
5.2.	Strategie wyszukiwania użyteczności.....	57
5.2.1.	Diagram wyszukiwania użyteczności	59
5.2.2.	Opis publikacji dotyczących użyteczności	60
6.	SPIS TABEL	64
7.	SPIS WYKRESÓW	66
8.	PIŚMIENNICTWO	67

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Zgodnie z procedurami firmy Instytut Arcana Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną, kontrolę obliczeń oraz korektę językową.

Raport powstał przy współpracy z ekspertem zewnętrznym:

Imię i nazwisko	Funkcja	Miejsce pracy/stanowisko
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Data zakończenia analizy: grudzień 2014 r.

Niniejsza analiza została przygotowana przy uwzględnieniu programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” przedłożonego wraz z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego NovoEight®. W toku konsultacji z Ministrem Zdrowia powstał uzgodniony program lekowy „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia; (ICD-10 D 66)” (pismo Ministra Zdrowia nr. PLA.4600.53.2015.7.JOS). W związku z powyższym znajdujące się w niniejszej analizie odwołania do przedłożonego pierwotnie programu lekowego należy odczytywać jako odnoszące się do uzgodnionego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia; (ICD-10 D 66)”.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Plk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. 12 263 60 38
email: kontakt@inar.pl

2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>Cost-Minimisation Analysis</i>)
CUR	współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia
fiol.	fiolka
FVIII	czynnik krzepnięcia VIII
inkr.	inkrementalny
IT	tolerancja immunologiczna (ang. <i>Immune Tolerance</i>)
ITI	indukcja tolerancji immunologicznej (ang. <i>Immune Tolerance Induction</i>)
j.m.	jednostka międzynarodowa
m.c.	masa ciała
mies.	miesiące
min.	minimum
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
opak.	opakowanie
persp.	perspektywa
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life-Years</i>)
rFVIIa	rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa
rFVIII	koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
vs	<i>versus</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania była ocena opłacalności zastosowania turoktokogu alfa (produkt leczniczy NovoEight®) w pierwotnej profilaktyce krwawień prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” u nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką

postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi) w porównaniu z koncentratem rekombinowanego czynnika VIII trzeciej generacji - oktokogiem alfa (produkt leczniczy Advate®).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Ocenę opłacalności stosowania turoktokogu alfa (NovoEight®) w pierwotnej profilaktyce krwawień prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimisation Analysis*).

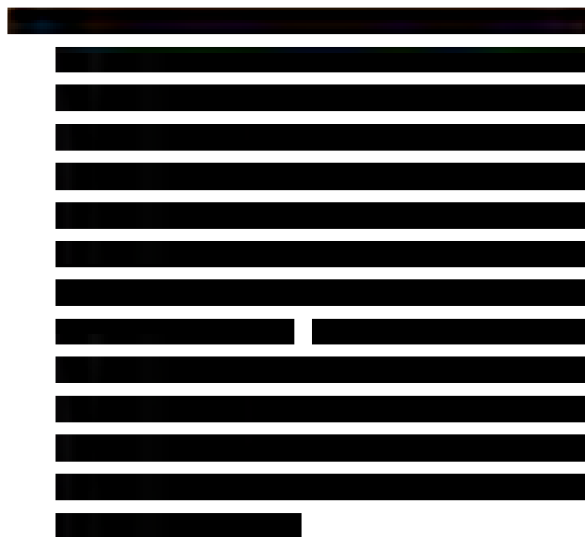
W analizie porównano opłacalność koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII trzeciej generacji: turoktokogu alfa z oktokogiem alfa.

Populację docelową analizy stanowili nowozdiagnozowani pacjenci ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczeni czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi), kwalifikujący się do prowadzonej w ramach programu lekowego pierwotnej profilaktyki krwawień.

W analizie uwzględniono koszty prowadzonej w ramach programu lekowego pierwotnej profilaktyki krwawień z udziałem turoktokogu alfa (produkt leczniczy NovoEight®) oraz koszty takiej profilaktyki z udziałem produktu leczniczego Advate®.

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z:

- aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. (dotyczy produktu leczniczego Advate®) oraz przy założeniu obecności produktu leczniczego NovoEight® w obwieszczeniu – „ceny z Obwieszczenia”;



Wynikiem przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów (NovoEight® vs Advate®) był koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach ww. technologii medycznych o porównywalnej efektywności klinicznej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) w rocznym horyzoncie czasowym.

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, metodyką i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w ramach prostej analizy wrażliwości.

W ramach analizy przedstawiono ponadto proponowany instrument dzielenia ryzyka

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej w obu rozważanych perspektywach (NFZ, wspólnej) przy uwzględnieniu „cen z Obwieszczenia [redacted]” wykazały, że zastosowanie produktu leczniczego NovoEight® (turoktokog alfa) w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanego pacjenta ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonego czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi) prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [2] w porównaniu z zastosowaniem produktu leczniczego Advate®

(oktokog alfa) w ramach takiej profilaktyki [redacted]

Prosta analiza wrażliwości (perspektywa płatnika publicznego oraz wspólna) przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów wykazała stabilność potwierdzając wyniki uzyskane w analizie podstawowej. Powyższy wniosek dotyczy [redacted] analizy przeprowadzonej przy uwzględnieniu „cen z Obwieszczenia” [redacted]

Wnioski końcowe

Wprowadzenie produktu leczniczego NovoEight® do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leku dostępnego w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [redacted]

[redacted] Ma to duże znaczenie w kontekście udostępnienia (w ramach

programu lekowego) pierwotnej profilaktyki krwawień z udziałem produktu leczniczego NovoEight® również pacjentom w wieku 19-26 r.ż., dla których jest to równoznaczne z kontynuacją bezpiecznej i niezbędnej do prawidłowego funkcjonowania terapii zapewniającej jakość życia zbliżoną do jakości życia osób zdrowych.

Należy tu podkreślić, iż produkt leczniczy NovoEight® jest jedynym dostępnym na polskim rynku koncentratem rekombinowanego czynnika VIII minimum II generacji, który może być przechowywany w temperaturze powyżej 25°C, co stanowi niezwykle istotne dla chorych z hemofilią A udogodnienie, pozwalające im na swobodne prowadzenie aktywnego życia bez obaw o skuteczność i bezpieczeństwo leku w sytuacji zagrożenia ich zdrowia i życia.

4. ANALIZA EKONOMICZNA TUROKTOKOGU ALFA (NOVOEIGHT®) STOSOWANEGO W PIERWOTNEJ PROFILAKTYCE KRWAWIEŃ U PACJENTÓW ≤ 26 R.Ż. Z HEMOFILIĄ A

4.1. Metodyka

4.1.1. Cel analizy

Celem opracowania była ocena opłacalności zastosowania turoktokogu alfa (produkt leczniczy NovoEight®) w pierwotnej profilaktyce krwawień prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [2] u nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) w porównaniu z koncentratem rekombinowanego czynnika VIII trzeciej generacji - oktokogiem alfa (produkt leczniczy Advate®).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.*

4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [4]. Kryteria doboru danych w oparciu o schemat PICOS (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych, typ badań klinicznych) przyjęto zgodnie ze wspomnianym opracowaniem.

Populacja (P)

Populację docelową w analizie stanowią nowozdiagnozowani pacjenci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczeni czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi), kwalifikujący się do pierwotnej profilaktyki krwawień, zgodnie z zapisami programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [3].

Zgodnie z zapisem ww. programu lekowego, obecnie świadczeniem objęta jest grupa chorych do ukończenia 18 r.ż.

Jednak, w ślad za pozytywną rekomendacją Prezesa AOTM w zakresie poszerzenia przedziału wiekowego chorych z hemofilią B, kwalifikujących się do programu lekowego, do 26 r.ż. [11] Zleceniodawca wnioskuje o analogiczne zmiany w zapisie programu lekowego dotyczące pacjentów z hemofilią A [2]. Proponowany zapis Programu Lekowego stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.

Biorąc pod uwagę powyższe, zasadne jest uwzględnienie w niniejszej analizie oprócz pacjentów pediatrycznych również populację pacjentów z zakresu wiekowego 18 – 26 lat.

Wnioskowana populacja zawiera się w populacji rejestracyjnej dla produktu leczniczego NovoEight®, przedstawionej w ChPL dla ocenianej interwencji. Zgodnie bowiem z ChPL produkt leczniczy NovoEight® może być stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) we wszystkich grupach wiekowych.

Ponadto w analizie zostanie uwzględnione wskazanie: wywoływanie tolerancji immunologicznej pacjentów z ciężką hemofilią A powikłaną nowopowstałym inhibitorem (patrz rozdział 4.3).

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi turoktokog alfa (produkt leczniczy NovoEight®) należący do grupy farmakoterapeutycznej – leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII. Turoktokog alfa jest oczyszczonym białkiem zawierającym 1445 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej 166 kDa. Jest otrzymywany w wyniku rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego i przygotowany bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórek, oczyszczania czy tworzenia produktu końcowego. Turoktokog alfa to rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA) ze skróconą domeną B (składającą się z 21 aminokwasów domeny B naturalnego czynnika VIII), bez jakichkolwiek innych modyfikacji sekwencji aminokwasowej [5].

Zgodnie z aktualnym *Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014r. [8]) produkt leczniczy NovoEight® nie jest obecnie refundowany.

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię” [1]. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. A zatem jako potencjalne komparatory rozważano w pierwszym rzędzie leki stosowane w aktualnej polskiej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu podlegające finansowaniu ze środków publicznych. Powyższe podejście jest zgodne nie tylko z wytycznymi oceny technologii medycznych [1] ale również z wymogami ustawowymi [9] i minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy HTA zgodnie z właściwym rozporządzeniem Ministra Zdrowia [10].

W Polsce w leczeniu pacjentów z hemofilią A wykorzystuje się preparaty osoczopochodne i rekombinowane. Dotychczas, w ramach obowiązującego programu lekowego, w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi finansowane są koncentraty rekombinowanego czynnika VIII, co najmniej II generacji. W ramach aktualnego programu lekowego [3] profilaktykę pierwotną stosuje się u dzieci ≤ 18 r.ż. Zgodnie ze zmianami proponowanymi przez Zleceniodawcę możliwość stosowania koncentratu rekombinowanego czynnika VIII co najmniej II generacji w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień otrzymaliby wszyscy pacjenci do ukończenia 26 r.ż [2].

Biorąc pod uwagę powyższe, jako potencjalną interwencję alternatywną należałoby rozważyć dopuszczone do obrotu w Polsce i znajdujące się w aktualnym *Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r.* [8] (leki dostępne w ramach programu lekowego) produkty lecznicze: Kogenate® Bayer (II generacja) oraz Advate® (III generacja).

Należy jednak podkreślić, iż o udostępnieniu leku pacjentom w ramach aktualnego programu lekowego decyduje wynik postępowania o udzielenie zamówienia publicznego przeprowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego na dostawę czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego minimum II generacji z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii. W związku z powyższym przy wyborze interwencji alternatywnej przeanalizowano specyfikacje istotnych warunków zamówień [12, 13, 14, 15, 16] oraz wyniki postępowań o udzielenie zamówień publicznych przeprowadzonych w trybie przetargów nieograniczonych na dostawy czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego minimum II generacji z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii [17, 18, 19, 20, 21] w latach 2013 – 2014 r. Wyniki analizy ww. źródeł danych wykazały, iż za najkorzystniejsze uznawano oferty polskiego oddziału podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Advate®. Wielkość omawianych zamówień opiewała na sumę 11 013 484 j.m. koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII (oktokog alfa, produkt leczniczy Advate®). Warto nadmienić, iż podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Kogenate® Bayer nie był oferentem w żadnym z przytoczonych postępowań. Podobne wnioski odnoszące się do stosowania rFVIII min. II generacji w istniejącym programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” płyną z danych Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków dostępnych w ramach programów lekowych [22]: jedynym stosowanym koncentratem rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji w okresie wrzesień 2013 – sierpień 2014 w ramach ww. programu lekowego był produkt leczniczy Advate®.

Biorąc pod uwagę powyższe należy uznać, iż jedyną stosowaną obecnie we wnioskowanym wskazaniu technologią medyczną jest produkt leczniczy Advate®. Z kolei produkt leczniczy Kogenate® Bayer obecny w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem [8]) nie był stosowany we wnioskowanym wskazaniu w ramach istniejącego programu lekowego w analizowanym okresie.

Należy podkreślić, iż produkt leczniczy NovoEight® jest koncentratem rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII trzeciej generacji. W procesie jego przygotowania, produkcji i formulacji został wyeliminowany dodatek jakichkolwiek komponentów osoczopochodnych zarówno ludzkich, jak i zwierzęcych. Natomiast produkt leczniczy Kogenate® Bayer (koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII drugiej generacji) produkowany jest z wykorzystaniem albumin zwierzęcych, z wyeliminowaniem albumin ludzkich. A zatem uwzględniając poruszaną kwestię bezpieczeństwa adekwatną interwencją alternatywną dla produktu leczniczego NovoEight® wydaje się być inny rFVIII III generacji – produkt leczniczy Advate®.

Podsumowując powyższe za najbardziej adekwatną interwencję alternatywną dla ocenianej technologii (produkt leczniczy NovoEight®) uwzględnioną w niniejszej analizie uznano koncentrat rekombinowanego czynnika VIII trzeciej generacji – produkt leczniczy Advate®. Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowana technologia, możliwa do zastosowania w danym wskazaniu) [9, 10], jak i zalecenia wytycznych AOTM (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, jedyny stosowany lek we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego w Polsce) [1].

Efekty zdrowotne (O)

Analizę minimalizacji kosztów poprzedziło przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej turoktokogu alfa stosowanego w pierwotnej profilaktyce krwawień u nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) [4]. Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej turoktokog alfa (produkt leczniczy NovoEight®) cechuje podobna skuteczność i bezpieczeństwo we wnioskowanym wskazaniu co produkt leczniczy Advate®.

Wynikiem przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów (NovoEight® vs Advate®) jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach ww. technologii medycznych o porównywalnej efektywności klinicznej.

4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

1. Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
2. Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
3. Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [4].

4.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia*

żywnościowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [10].

Całkowite koszty finansowania koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII min. II generacji w pierwotnej profilaktyce krwawień prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [2] ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego (NFZ) co oznacza, iż wyniki niniejszej analizy dla perspektywy wspólnej są takie same jak wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

4.1.5. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto roczny horyzont czasowy. Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów. Powyższe założenie jest zgodne z wytycznymi AOTM [1]. Z uwagi na podobną skuteczność i profil bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych przyjęto, iż ich zastosowanie w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) w podobny sposób wpływa na śmiertelność. A zatem zgodnie z wytycznymi AOTM [1] nie było podstaw do przeprowadzenia niniejszej analizy w horyzoncie dożywotnim.

4.1.6. Dyskontowanie

Z uwagi na fakt, iż horyzont niniejszej analizy ekonomicznej nie przekracza roku, nie uwzględniono rocznej stopy dyskontowej zarówno w odniesieniu do kosztów jak i wyników zdrowotnych. Powyższe podejście jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [10].

4.1.7. Technika analityczna

W ramach analizy ekonomicznej porównującej produkt leczniczy NovoEight® (turoktokog alfa) z produktem leczniczym Advate® (oktokog alfa) w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje;
- Analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimisation Analysis*), której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach ww. technologii medycznych o porównywalnej efektywności klinicznej.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej [4], turoktokog alfa (produkt leczniczy NovoEight®) cechuje podobna skuteczność i bezpieczeństwo we wnioskowanym wskazaniu co produkt leczniczy Advate®. Potwierdzają to również informacje zawarte w streszczeniu EPAR dotyczącym leku NovoEight® (EMA/589429/2013 [23]): Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA stwierdził, że „wykazano skuteczność produktu NovoEight® w leczeniu epizodów krwawienia i zapobieganiu im, a jego działanie jest podobne do działania innych produktów zastępujących czynnik VIII. Uznano też, że profil bezpieczeństwa stosowania leku NovoEight® jest podobny do profili innych produktów zastępujących czynnik VIII”.

Autorzy włączonego do analizy efektywności klinicznej badania *Martinowitz 2011* [24] na podstawie porównania profili farmakokinetycznych produktów leczniczych NovoEight® i Advate® (w oparciu o pomiar aktywności koagulacyjnej czynnika VIII) wnioskuje o biorównoważności obu ocenianych interwencji. Ponadto wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych pozwalają na stwierdzenie, iż brak jest istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa obu leków, po podaniu pojedynczych dawek porównywanych produktów leczniczych [4, 24].

Biorąc pod uwagę powyższe, zgodnie z wytycznymi AOTM [1] wybór minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej zastosowanej w ramach niniejszej analizy jest w pełni uzasadniony.

Ponieważ dla porównania produkt leczniczy NovoEight® vs produkt leczniczy Advate® zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej [9] (brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości turoktokogu alfa (produkt leczniczy NovoEight®) nad produktem leczniczym Advate® (zawierającym rFVIII III generacji tj. oktokog alfa) dotychczas refundowanym i stosowanym we wnioskowanym wskazaniu) analiza ekonomiczna zawiera [10]:

1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (produkt leczniczy NovoEight®) wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY);
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (produkt leczniczy Advate®), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY);
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (produkt leczniczy NovoEight®), przy której współczynnik, o którym mowa w punkcie 1, nie jest wyższy od współczynnika, o których mowa w punkcie 2.

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, metodyką i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w prostej analizie wrażliwości.

Przeprowadzono walidację wewnętrzną oszacowań w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych, wprowadzając skrajne wartości parametrów i testując powtarzalność wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu równoważnych danych.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania turoktokogu alfa w pierwotnej profilaktyce krwawień w populacji wskazanej we wniosku. Strategię i diagram wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 5.1.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Walidacja zewnętrzna oszacowań, odnosząca się do zgodności ich wyników z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie została przeprowadzona, gdyż nie ma zastosowania w przypadku wybranej techniki analitycznej.

4.2. Parametry analizy ekonomicznej

4.2.1. Założenia analizy minimalizacji kosztów

W ramach przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów uwzględniono następujące założenia:

- pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [2] trwa cały rok tj. 52 tygodnie;
- koszty porównywanych technologii medycznych (produkty lecznicze NovoEight® i Advate®) pochodzą z [REDACTED]:
 - Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. [8] (dotyczy produktu leczniczego Advate®) oraz przy założeniu obecności produktu leczniczego NovoEight® w obwieszczeniu Ministra Zdrowia – „ceny z Obwieszczenia”;

[REDACTED]

[REDACTED] dawkowanie rFVIII min. II generacji w pierwotnej profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [2] przyjęto jako jednakowe w porównywanych ramionach terapeutycznych i równe najczęściej stosowanemu dawkowaniu w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień prowadzonej w istniejącym programie lekowym (wyrażonemu w j.m. rFVIII/kg masy ciała pacjenta/tydzień) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] masę ciała pacjenta objętego pierwotną profilaktyką krwawień w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [2] przyjęto jako równą średniej masie ciała chłopców i mężczyzn w wieku od 1 do 26 r.ż. z populacji ogólnej [REDACTED]

[REDACTED]

4.2.2. Koszty jednostkowe

W celu obliczenia kosztów uwzględnionych w analizie leków, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjent).

W analizie kosztów uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszty pierwotnej profilaktyki krwawień prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [2] u nowozdiagnozowanego pacjenta ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonego czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) z udziałem turoktokogu alfa (koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII trzeciej generacji) - produkt leczniczy NovoEight®;
- Koszty pierwotnej profilaktyki krwawień prowadzonej w ramach programu lekowego u nowozdiagnozowanego pacjenta ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonego czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) z udziałem oktokogu alfa (koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII trzeciej generacji) - produkt leczniczy Advate®.

Biorąc pod uwagę fakt, iż wprowadzenie refundacji produktu leczniczego NovoEight® nie powoduje zmian w zakresie wykonywanych w ramach programu lekowego badań diagnostycznych [2, 3], ponoszone przez płatnika publicznego koszty diagnostyki i monitorowania pierwotnej profilaktyki krwawień w populacji docelowej nie stanowią kosztów różniących pomiędzy porównywanymi w analizie technologiami medycznymi. W związku z powyższym odstąpiono od uwzględnienia ww. kategorii kosztów w niniejszej analizie.

[REDACTED]

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z:

- aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. [8] (dotyczy produktu leczniczego Advate®) oraz przy założeniu obecności produktu leczniczego NovoEight® w obwieszczeniu Ministra Zdrowia – „ceny z Obwieszczenia”;

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oraz oszacowano bezpośrednio koszty medyczne z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywy wspólnej, które wykorzystano w dalszej części analizy.

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *CMA_BIA_NovoEight.xlsm*).

4.2.2.1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego NovoEight®.

Tabela 1
Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego NovoEight®

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Leki dostępne w ramach programu lekowego.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie*
Grupa limitowa	1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinata **
Proponowana cena zbytu netto	NovoEight®, 1 fiol. z proszkiem, 4 ml (62,5 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, tłok ampułkostrzykawki i łącznik fiolki: ██████████ NovoEight®, 1 fiol. z proszkiem, 4 ml (125 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, tłok ampułkostrzykawki i łącznik fiolki: ██████████ NovoEight®, 1 fiol. z proszkiem, 4 ml (250 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, tłok ampułkostrzykawki i łącznik fiolki: ██████████ NovoEight®, 1 fiol. z proszkiem, 4 ml (375 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, tłok ampułkostrzykawki i łącznik fiolki: ██████████

	NovoEight®, 1 fiol. z proszkiem, 4 ml (500 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, tłok ampułkostrzykawki i łącznik fiolki: [REDACTED]
	NovoEight®, 1 fiol. z proszkiem, 4 ml (750 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, tłok ampułkostrzykawki i łącznik fiolki: [REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	patrz rozdział 4.3

*Zgodnie z art. 6 ust 8 i art. 14 ust 1 pkt 1 Ustawy o refundacji [9] produkt leczniczy NovoEight® jako lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikuje się do bezpłatnego wydawania świadczeniobiorcom;

**biorąc pod uwagę art. 15 Ustawy o refundacji [9] turoktokog alfa kwalifikuje się do istniejącej grupy limitowej – szczegółowe uzasadnienie – patrz: Analiza wpływu na budżet [25]

4.2.2.2. Produkt leczniczy NovoEight®

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją w niniejszej analizie przyjęto, że produkt leczniczy NovoEight® zostanie umieszczony w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* jako lek dostępny w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [2] i będzie stosowany w ramach ww. programu lekowego w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi).

Poniższa tabela zestawia ceny wnioskowanych opakowań produktu leczniczego NovoEight® wpisanych do wykazu leków refundowanych.

Tabela 2.
Zestawienie cen wnioskowanych opakowań jednostkowych produktu leczniczego NovoEight®

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	NovoEight® 250 j.m.	NovoEight® 500 j.m.	NovoEight® 1000 j.m.	NovoEight® 1500j.m.	NovoEight® 2000 j.m.	NovoEight® 3000 j.m.
Nazwa, postać i dawka leku	NovoEight®, proszek+rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzyknięć. Każda fiołka zawiera nominalnie 250 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa [5]	NovoEight®, proszek+rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzyknięć. Każda fiołka zawiera nominalnie 500 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa [5]	NovoEight®, proszek+rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzyknięć. Każda fiołka zawiera nominalnie 1000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa [5]	NovoEight®, proszek+rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzyknięć. Każda fiołka zawiera nominalnie 1500 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa [5]	NovoEight®, proszek+rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzyknięć. Każda fiołka zawiera nominalnie 2000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa [5]	NovoEight®, proszek+rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzyknięć. Każda fiołka zawiera nominalnie 3000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rDNA), turoktokogu alfa [5]
Substancja czynna	turoktokog alfa					
Kod EAN	5909991203375	5909991203382	5909991203399	5909991203405	5909991203412	5909991203429
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fioł. z proszkiem, 4 ml (62,5 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, tłok ampułkostrzykawki i łącznik fiołki	1 fioł. z proszkiem, 4 ml (125 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, tłok ampułkostrzykawki i łącznik fiołki	1 fioł. z proszkiem, 4 ml (250 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, tłok ampułkostrzykawki i łącznik fiołki	1 fioł. z proszkiem, 4 ml (375 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, tłok ampułkostrzykawki i łącznik fiołki	1 fioł. z proszkiem, 4 ml (500 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, tłok ampułkostrzykawki i łącznik fiołki	1 fioł. z proszkiem, 4 ml (750 j.m./ml) rozpuszczalnika w ampułkostrzykawce, tłok ampułkostrzykawki i łącznik fiołki
DDD ¹	500 j.m.					
Liczba DDD / opakowanie jednostkowe	0,5 DDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i DDD)	1 DDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i DDD)	2 DDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i DDD)	3 DDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i DDD)	4 DDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i DDD)	6 DDD (iloraz zawartości opakowania jednostkowego i DDD)
Cena zbytu netto ²	█	█	█	█	█	█

Element informacji o produkcji leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	NovoEight® 250 j.m.	NovoEight® 500 j.m.	NovoEight® 1000 j.m.	NovoEight® 1500j.m.	NovoEight® 2000 j.m.	NovoEight® 3000 j.m.
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Cena hurtowa brutto (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) ³	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Założenie dotyczące grupy limitowej	kwalifikacja do istniejącej grupy limitowej: 1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinante					
Wysokość limitu finansowania ⁴	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ⁵	bezpłatnie					
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy ⁵	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Kwota refundacji NFZ ⁶	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

¹ na podstawie WHO: [26], DDD dla czynnika krzepnięcia VIII, dostęp 2014-12-10

² wyznaczono w oparciu o informację na temat ceny zbytu netto za 1 j.m. turoktokogu alfa ██████████ uzyskaną od firmy *Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.*

³ zgodnie z zapisami art. 7 ust. 1 Ustawy o refundacji [9];

⁴ z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy NovoEight® kwalifikuje się do istniejącej grupy limitowej 1090.1 przyjęto, iż podstawa limitu w tej grupie pozostanie niezmienną (zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem [8] tworzy ją produkt leczniczy Recombinate® 250 IU).

⁵ zgodnie z art. 6 ust 8 i art. 14 ust 1 pkt 1 Ustawy o refundacji [9] produkt leczniczy NovoEight® jako lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikuje się do bezpłatnego wydawania świadczeniobiorcom;

⁶ różnica pomiędzy limitem finansowania i wysokością dopłaty świadczeniobiorcy - na podstawie art. 6 ust. 2 Ustawy o refundacji [9]

W celu wyznaczenia kosztu rocznej pierwotnej profilaktyki krwawień z udziałem produktu leczniczego NovoEight®, skalkulowano koszt 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) turoktokogu alfa. Zastosowano przy tym koszty przedstawione w Tabeli 2. W poniższej tabeli zestawiono wyniki kalkulacji przeprowadzonych dla perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

Tabela 3.
Koszt 1 j.m. turoktokogu alfa w przypadku wprowadzenia produktu leczniczego NovoEight® do Wykazu refundowanych leków

Nazwa handlowa, postać, dawka leku	Koszt/1 j.m. [PLN] persp. NFZ, persp. wspólna
NovoEight, proszek+rozpuszczalnik do przygotowania roztworu do wstrzyknięć, 250 j.m.	■
NovoEight, proszek+rozpuszczalnik do przygotowania roztworu do wstrzyknięć, 500 j.m.	
NovoEight, proszek+rozpuszczalnik do przygotowania roztworu do wstrzyknięć, 1000 j.m.	
NovoEight, proszek+rozpuszczalnik do przygotowania roztworu do wstrzyknięć, 1500 j.m.	
NovoEight, proszek+rozpuszczalnik do przygotowania roztworu do wstrzyknięć, 2000 j.m.	
NovoEight, proszek+rozpuszczalnik do przygotowania roztworu do wstrzyknięć, 3000 j.m.	

W ramach niniejszej analizy uwzględniono [REDAKTOWANE] produktu leczniczego NovoEight®:

[REDAKTOWANE], „ceny z Obwieszczenia” – koszt 1 jednostki międzynarodowej turoktokogu alfa z perspektywy NFZ/wspólnej wyznaczony w oparciu o dane przedstawione w Tabeli 2 [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

4.2.2.3. Produkt leczniczy Advate®

W niniejszej analizie oprócz kosztów produktu leczniczego NovoEight® rozważono również koszty technologii opcjonalnej tj. produktu leczniczego Advate® - jedynego rFVIII min. II generacji stosowanego w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi) w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” znajdującego się w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

W poniższej tabeli zestawiono dane kosztowe dotyczące poszczególnych opakowań produktu leczniczego Advate® zaczerpnięte z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [8] wraz ze skalkulowanym kosztem z perspektywy NFZ/wspólnej za jednostkę międzynarodową oktokogu alfa.

Tabela 4
Koszty poszczególnych opakowań produktu leczniczego Advate®

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Liczba j.m./opak.	Urzędowa cena zbytu [PLN/opak.]	Cena hurtowa brutto [PLN/opak.]	Wysokość limitu finansowania [PLN/opak.]	Koszt/1 j.m. persp. NFZ, persp. wspólna [PLN]
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	250	839,70	881,69	760,91	
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	500	1 679,40	1 763,37	1 521,82	
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	1000	3 603,96	3 784,16	3 043,64	
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	1500	5 038,20	5 290,11	4 565,46	3,04
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	2000	6 717,60	7 053,48	6 087,28	
Advate, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	1 fiol. (+ rozp. 5 ml + akcesoria)	3000	10 076,40	10 580,22	9 130,92	

W ramach niniejszej analizy uwzględniono [REDACTED] produktu leczniczego Advate®:

- „ceny z Obwieszczenia” – koszt 1 jednostki międzynarodowej oktokogu alfa (produkt leczniczy Advate®) z perspektywy NFZ/wspólnej wyznaczony w oparciu o dane dotyczące produktu leczniczego Advate® zaczerpnięte z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [8] przedstawione w Tabela 4 i równy 3,04 PLN;

[REDACTED]

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

4.2.3. Zużycie zasobów

4.2.3.1. Dawkowanie rFVIII

W celu wyznaczenia kosztu pierwotnej profilaktyki krwawień z udziałem uwzględnionych w niniejszej analizie rFVIII minimum II generacji u nowozdiagnozowanego pacjenta z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonego czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) w przyjętym horyzoncie czasowym uwzględniono dawkowanie rFVIII, wspólne dla porównywanych technologii medycznych.

Zgodnie z programem lekowym w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień dawkowanie czynnika VIII wynosi 25-40 j.m./kg masy ciała 1-3 razy w tygodniu (pacjenci do ukończenia 2 r.ż.) bądź 2-3 razy w tygodniu (pacjenci powyżej 2 r.ż.). W niniejszej analizie przyjęto dawkowanie rFVIII minimum II generacji najczęściej stosowane w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień prowadzonej w istniejącym programie lekowym, [REDACTED]

[REDACTED] W poniższej tabeli przedstawiono skalkulowaną tygodniową dawkę rFVIII przypadającą na kg masy ciała pacjenta uwzględnioną w analizie podstawowej.

Tabela 6.
Tygodniowe dawkowanie rFVIII w pierwotnej profilaktyce krwawień uwzględnione w analizie podstawowej

	Dawka/podanie [j.m./kg m.c.]	Liczba podań/tydzień	Dawka tygodniowa [j.m./kg m.c.]	Źródła danych
rFVIII	■	■	■	+

4.2.3.2. Masa ciała

Z uwagi na fakt, iż dawkowanie rekombinowanego czynnika VIII min. II generacji uzależnione jest od masy ciała pacjenta w ramach analizy minimalizacji kosztów uwzględniono średnią masę ciała pacjenta z populacji docelowej.

■ Zgodnie z proponowanym opisem programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [2] pierwotna profilaktyka krwawień z zastosowaniem rFVIII minimum II generacji będzie prowadzona w jego ramach do ukończenia 26 r.ż.. Oznacza to, iż wiek pacjentów z populacji docelowej będzie w praktyce zawierał się ■

■ wyznaczono procentową różnicę masy ciała chłopców z ciężką postacią hemofilii A stosujących rFVIII min. II generacji w programie pierwotnej profilaktyki krwawień w stosunku do masy ciała chłopców w populacji ogólnej. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Porównanie masy ciała pacjentów z ciężką postacią hemofilii A stosujących rFVIII min II generacji w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień z masą ciała w populacji ogólnej

Rok, którego dotyczą dane z programu lekowego	Pacjenci objęci pierwotną profilaktyką krwawień z udziałem rFVIII min. II generacji		Średnia masa ciała w populacji ogólnej	% różnica masy ciała (pacjenci vs. populacja ogólna)	Źródła danych
	Wiek pacjentów [lata]	Średnia masa ciała pacjentów [kg]			
2014	■	■	■	■	+

Wyznaczoną w powyższej tabeli procentową różnicę masy ciała pacjentów z ciężką postacią hemofilii A stosujących rFVIII min. II generacji w programie pierwotnej profilaktyki krwawień

w stosunku do masy ciała chłopców w populacji ogólnej uwzględniono w kalkulacjach średniej masy ciała pacjentów z populacji docelowej w wieku 1-26 r.ż. Założono tym samym, iż wspomniana różnica jest stała niezależnie od wieku pacjenta z populacji docelowej.

Danych na temat masy ciała chłopców i mężczyzn ≤26 r.ż. w populacji ogólnej dostarczyło opracowanie Głównego Urzędu Statystycznego [27]. Średnią masę ciała chłopców z populacji ogólnej w wieku 1-14 r.ż. zaczerpnięto bezpośrednio ze wspomnianego opracowania. Z uwagi na brak takich danych dla mężczyzn z populacji ogólnej w wieku 15-26 r.ż., ich średnią masę ciała skalkulowano w oparciu o zawarte w ww. opracowaniu informacje na temat indeksu masy ciała (BMI) oraz wzrostu mężczyzn w wieku 15-19 r.ż. i 20-29 r.ż. przy zastosowaniu następującego przekształcenia wzoru na indeks masy ciała:

$$\text{masa ciała} = \text{BMI}/(\text{wzrost [m]})^2$$

W poniższej tabeli przedstawiono skalkulowaną w oparciu o dane GUS średnią ważoną masę ciała mężczyzn w wieku 15-19 r.ż. i 20-29 r.ż.

Tabela 8.
Kalkulacje średniej masy ciała mężczyzn z populacji ogólnej w wieku 15-19 r.ż. i 20-29 r.ż. w oparciu o dane GUS [27]

Średnie BMI [kg/m ²]	13,50	17,25	20,75	24,00	26,25	28,75	32,50
grupa wiekowa 15-19 r.ż.							
odsetek osób	0,3	8,9	57,9	17,4	9,4	4,2	1,8
średni wzrost [m]	1,76						
masa ciała [kg]*	41,8	53,4	64,3	74,3	81,3	89,0	100,7
średnia ważona masa ciała [kg]*	68,28						
grupa wiekowa 20-29 r.ż.							
odsetek osób	0,1	1,2	29,5	25,8	22,3	14,3	6,9
średni wzrost [m]	1,77						
masa ciała [kg]*	42,3	54,0	65,0	75,2	82,2	90,1	101,8
średnia ważona masa ciała [kg]*	77,42						

^wyznaczono oparciu o zawarte w opracowaniu GUS [27] przedziały; z uwagi na brak danych dla przedziałów skrajnych przyjęto minimalną oraz maksymalną wartość BMI, odpowiednio, 11 i 35 kg/m²

*wyznaczono w oparciu o dostępne dane

Uwzględniając zaczerpniętą z opracowania GUS [27] średnią masę ciała chłopców z populacji ogólnej w wieku 1-14 r.ż. i wyznaczoną w Tabeli 8 średnią ważoną masę ciała mężczyzn z populacji ogólnej w wieku 15-19 r.ż. i 20-29 r.ż. oraz wyznaczoną w Tabeli 7 procentową różnicę masy ciała pacjentów z populacji docelowej w porównaniu z masą ciała w populacji ogólnej wyznaczono średnią masę ciała nowozdiagnozowanego pacjenta ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonego czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) objętego pierwotną profilaktyką krwawień z udziałem rFVIII min. II generacji w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [2]. Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Średnia masa ciała pacjenta ≤26 r.ż. uwzględniona w analizie podstawowej

Wiek [lata]	Średnia masa ciała w populacji ogólnej [kg]	% różnica masy ciała (pacjenci w programie vs. populacja ogólna)	Średnia masa ciała pacjentów objętych programem [kg]
1	12,30		█
2	14,70		█
3	17,00		█
4	18,70		█
5	21,40		█
6	24,60		█
7	27,00		█
8	31,90		█
9	34,70		█
10	37,40		█
11	41,70		█
12	47,90		█
13	51,70		█
14	58,40	█	█
15	68,28*		█
16	68,28*		█
17	68,28*		█
18	68,28*		█
19	68,28*		█
20	77,42^		█
21	77,42^		█
22	77,42^		█
23	77,42^		█
24	77,42^		█
25	77,42^		█
26	77,42^		█
Średnia masa ciała pacjenta ≤26 r.ż. objętego pierwotną profilaktyką krwawień z udziałem rFVIII min. II generacji w ramach programu lekowego [kg]			█

*średnia ważona masa ciała mężczyzn z populacji ogólnej w wieku 15-19 r.ż.

^średnia ważona masa ciała mężczyzn z populacji ogólnej w wieku 20-29 r.ż.

4.2.4. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100% (tj. pełne przestrzeganie zalecanego dawkowania). Powyższe założenie uzasadnione jest sposobem finansowania technologii uwzględnionych w niniejszej analizie (leki dostępne w ramach programu lekowego), który wiąże się z prowadzeniem ścisłego monitorowania leczenia.

4.2.5. Użyteczności

Z uwagi na fakt, iż dla porównania produkt leczniczy NovoEight® vs produkt leczniczy Advate® zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej [9] (brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości turoktokogu alfa (produkt leczniczy NovoEight®) nad produktem leczniczym Advate® (zawierającym rFVIII III generacji tj. oktokog alfa) dotychczas refundowanym i stosowanym we wnioskowanym wskazaniu w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono wyszukiwanie użyteczności chorych z hemofilią A objętych pierwotną profilaktyką krwawień w bazach medycznych *Medline* przez *PubMed*, *Cochrane*, CRD oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [28] (wyszukiwanie zakończono dnia 21.10.2014 patrz rozdz. 5.2). Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty, postery oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. Do uwzględnionych kryteriów wyłączenia należały: nieodpowiednia populacja (brak chorych z hemofilią A, wyłącznie łagodna i umiarkowana postać hemofilii A, obecność inhibitora, populacja chorych zakażonych HIV, HCV, HBV), nieodpowiednia interwencja (inna niż czynnik krzepnięcia VIII), brak użyteczności, opracowania wtórne (w przypadku obecnych opracowań pierwotnych). Dodatkowo analizowano także piśmiennictwo wybranych publikacji oraz przeprowadzono niezależne wyszukiwanie w przeglądarce internetowej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 publikacji spełniających kryteria włączenia. Charakterystykę włączonych publikacji dotyczących użyteczności zestawiono w rozdziale 5.2.2.

W niniejszej analizie za podstawową użyteczność uwzględnioną w kalkulacjach współczynników koszty-użyteczność (CUR) przyjęto użyteczność wyznaczoną w oparciu o dane z publikacji *Miners 2002* [37]. Celem powyższej analizy była ocena efektywności kosztowej pierwotnej profilaktyki krwawień z udziałem czynnika krzepnięcia w porównaniu z leczeniem na żądanie w populacji pacjentów z ciężką postacią hemofilii. Autorzy analizy wyznaczyli użyteczność chorego na ciężką hemofilię objętego pierwotną profilaktyką krwawień jako funkcję zależną od wieku zgodnie ze wzorem:

$$\text{użyteczność} = 1,05 + (-0,006 \times \text{wiek})$$

Uznali przy tym, iż jakość życia chorego z ciężką postacią hemofilii objętego pierwotną profilaktyką krwawień odpowiada jakości życia chorego z jej łagodną/umiarkowaną postacią.

Korzystając z powyższej formuły wyznaczono użyteczność dla chorych z populacji docelowej w wieku 1-26 r.ż. Podobnie jak w przytoczonej publikacji w przypadku, gdy wyznaczona na podstawie ww. wzoru użyteczność przekroczyła 1, przyjmowano wartość równą 1. W oparciu o tak wyznaczone wartości użyteczności skalkulowano średnią użyteczność pacjenta z ciężką hemofilią objętego pierwotną profilaktyką krwawień w ramach programu lekowego uwzględnioną w niniejszej analizie. W poniższej tabeli zestawiono wyniki przeprowadzonych oszacowań. Szczegółowe kalkulacje zamieszczono w dołączonym do analizy pliku *CMA_BIA_NovoEight.xlsx*.

Tabela 10.
Użyteczność pacjenta z ciężką postacią hemofilii objętego pierwotną profilaktyką krwawień

Wiek [lata]	Użyteczność
1	1,00000
2	1,00000
3	1,00000
4	1,00000
5	1,00000
6	1,00000
7	1,00000
8	1,00000
9	0,99600
10	0,99000
11	0,98400
12	0,97800
13	0,97200
14	0,96600
15	0,96000
16	0,95400
17	0,94800
18	0,94200
19	0,93600
20	0,93000
21	0,92400
22	0,91800
23	0,91200
24	0,90600
25	0,90000
26	0,89400
Średnia użyteczność pacjenta objętego pierwotną profilaktyką krwawień w ramach programu lekowego:	0,96192

4.2.6. Zestawienie parametrów analizy ekonomicznej

W poniższej tabeli zestawiono parametry dotyczące kosztów (perspektywa NFZ/wspólna) oraz użyteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej przeprowadzonej dla porównania produktu leczniczego NovoEight® z produktem leczniczym Advate® stosowanymi w prowadzonej w ramach programu lekowego pierwotnej profilaktyce krwawień u nowozdiagnozowanego pacjenta ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonego czynnikami oszczopochodnymi (ludzkimi).

Tabela 11
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie ekonomicznej

Parametr	Wartość parametru		Źródła danych
	NovoEight®	Advate®	
Koszt jednostkowy interwencji/komparatora (persp. NFZ/wspólna) [PLN/j.m.]	[REDACTED]	„ceny z Obwieszczenia” 3,04 [REDACTED]	[8, [REDACTED], Firma Zlecająca]
Dawkowanie rFVIII min. II generacji w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień [j.m./kg m.c./tydzień]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Masa ciała pacjenta ≤26 r.ż. [kg]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba tygodniowych dawek rFVIII min. II generacji w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień w horyzoncie analizy	[REDACTED]	52	patrz rozdziały 4.1.5 i 4.2.1
Użyteczność przyjęta dla pacjenta objętego pierwotną profilaktyką krwawień	[REDACTED]	0,96192	[37]

4.3. Proponowany instrument dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]



Turoktokog alfa (NovoEight®) stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów \leq 26 r.ż. z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) – analiza ekonomiczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
!	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
!	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
!	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
!	[Redacted]	[Redacted]
!	[Redacted]	[Redacted]
!	[Redacted]	[Redacted]

Turoktokog alfa (NovoEight®) stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów ≤ 26 r.ż. z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) – analiza ekonomiczna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted]			
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
II	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
II	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.4. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono koszty pierwotnej profilaktyki krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) prowadzonej w ramach programu lekowego z udziałem porównywanych opcji terapeutycznych (produkt leczniczy NovoEight® i Advate®) oraz konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych technologii medycznych w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality Adjusted Life-Years*) bez podania końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika koszty-użyteczność (CUR).

Wyniki zostały przedstawione dla przyjętego w analizie rocznego horyzontu czasowego z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) oraz wspólnej (budżet NFZ + pacjent). Z uwagi na przyjęty horyzont analizy nie dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

Opis kosztów jednostkowych przedstawiono w rozdziale 4.2.2, zużycia zasobów w rozdziale 4.2.3, a zastosowanych w kalkulacji QALY użyteczności w rozdziale 4.2.5.

Tabela 19.
Wyniki analizy koszty-konsekwencje

Parametr	Perspektywa NFZ /wspólna	
	NovoEight®	Advate®
Koszty		
Koszty technologii medycznej [PLN] „ceny z Obwieszczenia”	[Redacted]	758 277,30
Łączne koszty [PLN] „ceny z Obwieszczenia”	[Redacted]	758 277,30
Efekty		
Lata życia skorygowane o jakość	0,96192 QALY	0,96192 QALY

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Analiza podstawowa

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów porównującej produkt leczniczy NovoEight® z produktem leczniczym Advate® (perspektywa NFZ, wspólna)

Wynikiem CMA jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach pierwotnej profilaktyki krwawień prowadzonej w ramach programu lekowego z udziałem ww. technologii medycznych o porównywalnej efektywności klinicznej. Różnicę w kosztach oraz efekty dla przyjętego horyzontu czasowego (1 rok = 52 tygodnie) obliczono w odniesieniu do nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) kwalifikujących się do pierwotnej profilaktyki krwawień prowadzonej w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [2]. Przedstawiono ponadto ceny zbytu netto poszczególnych opakowań produktu leczniczego NovoEight®, przy których różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Z uwagi na zachodzenie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [9] dla każdego z porównywanych ramion terapeutycznych wyznaczono ponadto wartość współczynnika koszty-użyteczność (CUR, ang. *cost-utility ratio*) oraz ceny zbytu netto poszczególnych opakowań produktu leczniczego NovoEight®, przy których współczynnik CUR technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika CUR technologii opcjonalnej.

Wartości, w przeliczeniu na pacjenta, pochodzą z obliczeń wykonanych w dołączonym do analizy pliku *CMA_BIA_NovoEight.xlsx*.

4.5.1.1. Wyniki z uwzględnieniem „cen z Obwieszczenia”

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania: produkt leczniczy NovoEight® vs. produkt leczniczy Advate® stosowanych w prowadzonej w ramach programu lekowego pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) przy uwzględnieniu „cen z Obwieszczenia”. Poniższe wyniki dotyczą perspektywy NFZ i wspólnej i pochodzą z kalkulacji przeprowadzonych w programie *Microsoft Office Excel*.

Tabela 20.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ/ wspólna, „ceny z Obwieszczenia”

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ/wspólna	
	NovoEight®	Advate®
Koszt [PLN]	██████████	758 277,30 PLN
Efekt [QALY]	0,96192 QALY	0,96192 QALY
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	██████████	788 293 PLN/QALY
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████	
Ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego NovoEight®, przy których koszt inkrementalny równy 0 oraz przy których CUR _{NovoEight} nie jest wyższy od CUR _{Advate}		
NovoEight® 250 j.m.	██████████	PLN/opakowanie
NovoEight® 500 j.m.	██████████	PLN/opakowanie
NovoEight® 1000 j.m.	██████████	PLN/opakowanie
NovoEight® 1500 j.m.	██████████	PLN/opakowanie
NovoEight® 2000 j.m.	██████████	PLN/opakowanie
NovoEight® 3000 j.m.	██████████	PLN/opakowanie

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej w obu rozważanych perspektywach (NFZ, wspólnej) przy uwzględnieniu „cen z Obwieszczenia” wykazały, że zastosowanie produktu leczniczego NovoEight® (turoktokog alfa) w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanego pacjenta ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonego czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [2] w porównaniu z zastosowaniem produktu leczniczego Advate® (oktokog alfa) w ramach takiej profilaktyki ██████████

Wyznaczone progowe ceny zbytu netto poszczególnych opakowań produktu leczniczego NovoEight ██████████

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania: produkt leczniczy NovoEight® vs. produkt leczniczy Advate® stosowanych w prowadzonej w ramach programu lekowego pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) ██████████
Poniższe wyniki dotyczą perspektywy NFZ i wspólnej i pochodzą z kalkulacji przeprowadzonych w programie *Microsoft Office Excel*.

Tabela 21.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ/ wspólna ██████████

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ/wspólna	
	NovoEight®	Advate®
Koszt [PLN]	██████████	██████████
Efekt [QALY]	0,96192 QALY	0,96192 QALY
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████	

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ/wspólna	
	NovoEight®	Advate®
Ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego NovoEight®, przy których koszt inkrementalny równy 0 oraz przy których CUR _{NovoEight} nie jest wyższy od CUR _{Advate}		
NovoEight® 250 j.m.	██████████	PLN/opakowanie
NovoEight® 500 j.m.	██████████	PLN/opakowanie
NovoEight® 1000 j.m.	██████████	PLN/opakowanie
NovoEight® 1500 j.m.	██████████	PLN/opakowanie
NovoEight® 2000 j.m.	██████████	PLN/opakowanie
NovoEight® 3000 j.m.	██████████	PLN/opakowanie

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej w obu rozważanych perspektywach (NFZ, wspólnej) ██████████ wykazały, że zastosowanie produktu leczniczego NovoEight® (turoktokog alfa) w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanego pacjenta ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonego czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [2] w porównaniu z zastosowaniem produktu leczniczego Advate® (oktokog alfa) w ramach takiej profilaktyki ██████████

4.5.2. Analiza wrażliwości

4.5.2.1. Założenia prostej analizy wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono prostą analizę wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy ekonomicznej.

Analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu następujących zmian parametrów analizy ekonomicznej:

- średnia masa ciała pacjenta równa średniej masie ciała dzieci (w wieku od 1 r.ż. do ukończenia 18 r.ż.) objętych programem pierwotnej profilaktyki krwawień z udziałem rFVIII min. II generacji;
- średnia masa ciała pacjenta równa średniej masie ciała dorosłych (w wieku od 19 r.ż. do ukończenia 26 r.ż.) objętych programem pierwotnej profilaktyki krwawień z udziałem rFVIII min. II generacji;
- średnia masa ciała pacjenta równa średniej masie ciała uwzględnionej w analizie wpływu na budżet (I rok refundacji produktu leczniczego NovoEight®) [25];
- tygodniowe dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych równe minimalnemu tygodniowemu dawkowaniu rFVIII stosowanemu u pacjentów powyżej 2 r.ż. wyznaczonemu w oparciu o opis programu lekowego [2];

- tygodniowe dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych równe maksymalnemu tygodniowemu dawkowaniu rFVIII stosowanemu u pacjentów powyżej 2 r.ż. wyznaczonemu w oparciu o opis programu lekowego [2];
- tygodniowe dawkowanie porównywanych opcji terapeutycznych równe średniemu tygodniowemu dawkowaniu rFVIII stosowanemu u pacjentów powyżej 2 r.ż. wyznaczonemu w oparciu o opis programu lekowego [2].

W poniższej tabeli przedstawiono wartości oraz uzasadnienie wyboru parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości stanowiących zakres zmienności parametrów rozważonych w analizie podstawowej.

Tabela 22.
Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem ich wyboru

Zmienny parametr	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
średnia masa ciała pacjenta	█	█	<p>Średnia masa ciała pacjenta objętego pierwotną profilaktyką krwawień prowadzoną w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” wyznaczona dla dzieci i dorosłych w oparciu o dane GUS na temat masy ciała chłopców i mężczyzn w populacji ogólnej [27] oraz skalkulowane w oparciu o █ Przedstawione alternatywne wartości masy ciała odzwierciedlają zakres zmienności omawianego parametru, co uzasadnia ich uwzględnienie w analizie wrażliwości i jest zgodne z <i>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań</i> [10].</p> <p>Średnia masa ciała pacjenta objętego pierwotną profilaktyką krwawień prowadzoną w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” równa średniej masie ciała uwzględnionej w analizie wpływu na budżet dla 2016 roku [25]. Przyjęcie omawianej wartości w niniejszej analizie ekonomicznej pozwala na uwzględnienie masy ciała pacjenta objętego profilaktyką w pierwszym roku refundacji produktu leczniczego NovoEight®.</p>
tygodniowe dawkowanie koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII min. II generacji	█	<p>50,0 j.m./kg/tydzień (25 j.m./kg 2 razy w tygodniu)</p> <p>120,0 j.m./kg/tydzień (40 j.m./kg 3 razy w tygodniu)</p> <p>81,3 j.m./kg/tydzień (średnio 32,5 j.m./kg 2,5 raza w tygodniu)</p>	<p>Tygodniowe dawkowanie koncentratów rekombinowanego czynnika VIII wyznaczone w oparciu o dawkowanie tego czynnika w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów powyżej 2 r.ż. zawarte w opisie programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [2].</p> <p>Przedstawione alternatywne tygodniowe dawki rFVIII odzwierciedlają zakres zmienności omawianego parametru, co uzasadnia ich uwzględnienie w analizie wrażliwości i jest zgodne z <i>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań</i> [10].</p>

4.5.2.2. Wyniki prostej analizy wrażliwości

W poniższych podrozdziałach zestawiono wyniki prostej analizy wrażliwości porównującej produkt leczniczy NovoEight® z produktem leczniczym Advate® (perspektywa NFZ, wspólna) [redacted]

[redacted] Wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach pierwotnej profilaktyki krwawień prowadzonej w ramach programu lekowego z udziałem ww. technologii medycznych o porównywalnej efektywności klinicznej. Różnicę w kosztach oraz efekt dla przyjętego horyzontu czasowego (1 rok = 52 tygodnie) obliczono w odniesieniu do nowozdiagnozowanych pacjentów ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) kwalifikujących się do pierwotnej profilaktyki krwawień prowadzonej w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [2]. Przedstawiono ponadto ceny zbytu netto poszczególnych opakowań produktu leczniczego NovoEight®, przy których różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Z uwagi na zachodzenie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [9] dla każdego z porównywanych ramion terapeutycznych wyznaczono ponadto wartość współczynnika koszty-użyteczność (CUR, ang. *cost-utility ratio*) oraz ceny zbytu netto poszczególnych opakowań produktu leczniczego NovoEight®, przy których współczynnik CUR technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika CUR technologii opcjonalnej.

Wartości, w przeliczeniu na pacjenta, pochodzą z obliczeń wykonanych w dołączonym do analizy pliku *CMA_BIA_NovoEight.xlsx*.

4.5.2.2.1 Wyniki z uwzględnieniem „cen z obwieszczenia”

W tabeli poniżej zestawiono wyniki prostej analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem „cen z Obwieszczenia”.

Tabela 23.
Wyniki prostej analizy wrażliwości: produkt leczniczy NovoEight® vs. produkt leczniczy Advate® – perspektywa NFZ/wspólna, „ceny z Obwieszczenia”

Parametr	Produkt leczniczy NovoEight®				Koszt inkr. [PLN]	NovoEight®									
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]		Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]	Ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego NovoEight®, przy których koszt inkrementalny równy 0 oraz przy których CUR _{NovoEight} nie jest wyższy od CUR _{Advate} [PLN]							
								250 j.m.	500 j.m.	1000 j.m.	1500 j.m.	2000 j.m.	3000 j.m.		
Stan podstawowy	█	0,96192	█	758 277	0,96192	788 293	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Średnia masa ciała pacjenta ≤18r.ż	█	0,96192	█	590 001	0,96192	613 355	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Średnia masa ciała pacjenta w wieku 19-26 r.ż	█	0,96192	█	1136 900	0,96192	1181 903	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Średnia masa ciała pacjenta równa masie ciała uwzględnionej w BIA (1 rok refundacji; NovoEight)	█	0,96192	█	288 940	0,96192	300 377	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Turoktokog alfa (NovoEight®) stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów ≤ 26 r.ż. z hemofilią A
(wrodzony niedobór czynnika VIII) – analiza ekonomiczna

Parametr	Produkt leczniczy NovoEight®			Produkt leczniczy Advate®			Koszt inkr. [PLN]	Ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego NovoEight®, przy których koszt inkrementalny równy 0 oraz przy których CUR _{NovoEight} nie jest wyższy od CUR _{Advate} [PLN]						
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]		NovoEight®						
								250 j.m.	500 j.m.	1000 j.m.	1500 j.m.	2000 j.m.	3000 j.m.	
Minimalne tygodniowe dawkowanie rFVIII zgodne z zapisami programu lekowego (pacjenci > 2 r.ż.)	█	0,96192	█	382 968	0,96192	398 128	█	█	█	█	█	█	█	█
Maksymalne tygodniowe dawkowanie rFVIII zgodne z zapisami programu lekowego (pacjenci > 2 r.ż.)	█	0,96192	█	919 124	0,96192	955 507	█	█	█	█	█	█	█	█
Uśrednione tygodniowe dawkowanie rFVIII zgodne z zapisami programu lekowego (pacjenci > 2 r.ż.)	█	0,96192	█	622 324	0,96192	646 958	█	█	█	█	█	█	█	█

Prosta analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów uwzględniającej „ceny z Obwieszczenia” **wykażała stabilność wyników**, zgodnie z którymi zastosowanie produktu leczniczego NovoEight® (turoktokog alfa) w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanego pacjenta ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonego czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [2] w porównaniu z zastosowaniem produktu leczniczego Advate® (oktokog alfa) w ramach takiej profilaktyki [REDACTED]

Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany całkowitych wydatków z perspektywy NFZ/wspólnej w porównaniu do wartości wyjściowej były:

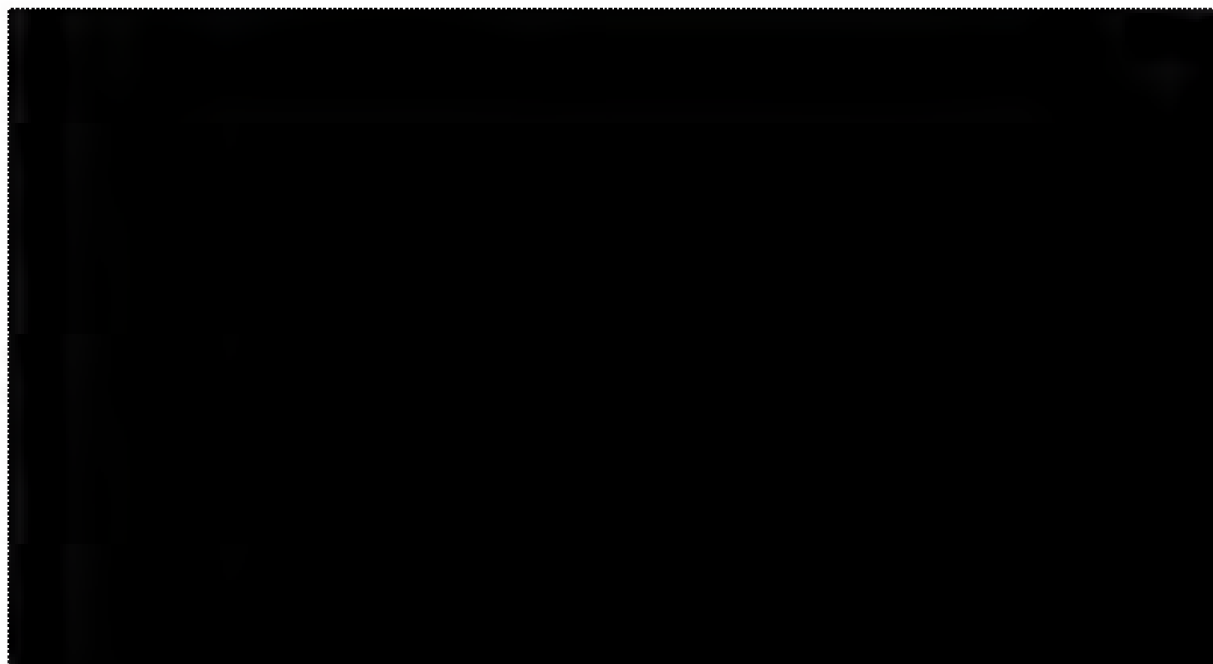
- średnia masa ciała pacjenta równa średniej masie ciała dorosłych (w wieku od 19 r.ż. do ukończenia 26 r.ż.) objętych programem pierwotnej profilaktyki krwawień z udziałem rFVIII min. II generacji (wzrost [REDACTED] wydatków [REDACTED] w stosunku do uzyskanych w analizie podstawowej wydatków [REDACTED] komparatora);
- średnia masa ciała pacjenta równa średniej masie ciała uwzględnionej w analizie wpływu na budżet (I rok refundacji produktu leczniczego NovoEight®) (spadek [REDACTED] wydatków o [REDACTED] w stosunku do uzyskanych w analizie podstawowej wydatków [REDACTED] komparatora)

Na poniższym wykresie przedstawiono całkowite wydatki z perspektywy NFZ/wspólnej uzyskane dla porównywanych ramion terapeutycznych przy uwzględnieniu „cen z Obwieszczenia” w ramach analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości.



Wykres 1

Całkowite wydatki uzyskane w ramach analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości – „ceny z Obwieszczenia”



W tabeli poniżej zestawiono wyniki prostej analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej

Tabela 24.

Wyniki prostej analizy wrażliwości: produkt leczniczy NovoEight® vs. produkt leczniczy Advate® – perspektywa NFZ/wspólna

Parametr	Produkt leczniczy NovoEight®				Koszt inkr. [PLN]	NovoEight®								
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]		Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]	Ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego NovoEight®, przy których koszt inkrementalny równy 0 oraz przy których CUR _{NovoEight} nie jest wyższy od CUR _{Advate} [PLN]						
								250 j.m.	500 j.m.	1000 j.m.	1500 j.m.	2000 j.m.	3000 j.m.	
Stan podstawowy	█	0,96192	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Średnia masa ciała pacjenta ≤18r.ż	█	0,96192	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Średnia masa ciała pacjenta w wieku 19-26 r.ż	█	0,96192	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Średnia masa ciała pacjenta równa masie ciała uwzględnionej w BIA (1 rok refundacji NovoEight)	█	0,96192	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Turoktokog alfa (NovoEight®) stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów ≤ 26 r.ż. z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) – analiza ekonomiczna

Parametr	Produkt leczniczy NovoEight®				Produkt leczniczy Advate®				Koszt inkr. [PLN]	Ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego NovoEight®, przy których koszt inkrementalny równy 0 oraz przy których CUR _{NovoEight} nie jest wyższy od CUR _{Advate} [PLN]					
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]	NovoEight®								
							250 j.m.	500 j.m.		1000 j.m.	1500 j.m.	2000 j.m.	3000 j.m.		
Minimalne tygodniowe dawkowanie rFVIII zgodne z zapisami programu lekowego (pacjenci > 2 r.ż.)	■	0,96192	■	■	0,96192	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Maksymalne tygodniowe dawkowanie rFVIII zgodne z zapisami programu lekowego (pacjenci > 2 r.ż.)	■	0,96192	■	■	0,96192	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Uśrednione tygodniowe dawkowanie rFVIII zgodne z zapisami programu lekowego (pacjenci > 2 r.ż.)	■	0,96192	■	■	0,96192	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

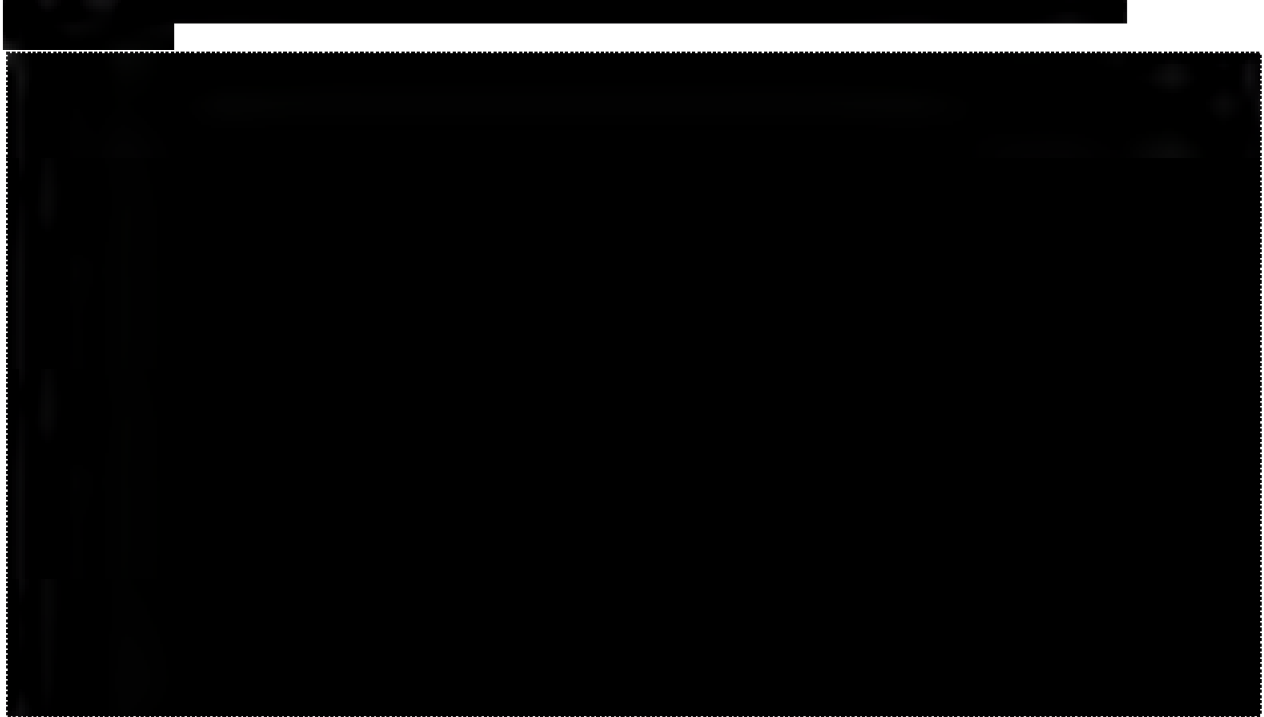
Prosta analiza wrażliwości, przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów [redacted] **wykazala stabilność wyników**, zgodnie z którymi zastosowanie produktu leczniczego NovoEight® (turoktokog alfa) w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanego pacjenta ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonego czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi) prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [2] w porównaniu z zastosowaniem produktu leczniczego Advate® (oktokog alfa) w ramach takiej profilaktyki [redacted]

Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany całkowitych wydatków z perspektywy NFZ/wspólnej w porównaniu do wartości wyjściowej były:

- średnia masa ciała pacjenta równa średniej masie ciała dorosłych (w wieku od 19 r.ż. do ukończenia 26 r.ż.) objętych programem pierwotnej profilaktyki krwawień z udziałem rFVIII min. II generacji (wzrost [redacted] wydatków [redacted] % w stosunku do uzyskanych w analizie podstawowej wydatków [redacted] komparatora);
- średnia masa ciała pacjenta równa średniej masie ciała uwzględnionej w analizie wpływu na budżet (I rok refundacji produktu leczniczego NovoEight®) (spadek [redacted] wydatków o [redacted] w stosunku do uzyskanych w analizie podstawowej wydatków [redacted] komparatora)

Na poniższym wykresie przedstawiono całkowite wydatki z perspektywy NFZ/wspólnej uzyskane dla porównywanych ramion terapeutycznych [redacted] w ramach analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości.

Wykres 2



4.6. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania turoktokogu alfa w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów z populacji wskazanej we wniosku.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową turoktokogu alfa, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- *Medline przez PubMed,*
- *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),*

oraz medyczne serwisy internetowe:

- *CRD (Centre for Reviews and Dissemination).*

Wyszukiwanie zakończono dnia 14.10.2014 r.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy MeSH wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 5.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 5.1.1. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono analiz farmakoekonomicznych oceniających opłacalność stosowania turoktokogu alfa u pacjentów z populacji wskazanej we wniosku. Nie zidentyfikowano także analiz ekonomicznych w populacji szerszej niż wskazana we wniosku refundacyjnym.

4.7. Ograniczenia analizy

Potencjalnym ograniczeniem niniejszej analizy jest wiek pacjentów z populacji docelowej objętych pierwotną profilaktyką krwawień w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” zawierający się w przedziale 1-26 r.ż. Przyjęty w analizie przedział wiekowy odzwierciedla wiek pacjentów objętych ww. programem lekowym przy uwzględnieniu jego rozwoju w czasie. Biorąc pod uwagę obecny (rok 2014) wiek pacjentów z populacji docelowej objętych pierwotną profilaktyką krwawień z udziałem rFVIII min. II generacji w ramach programu lekowego [REDAKTOWANE] oraz definicję pierwotnej profilaktyki krwawień w ciężkiej hemofilii A (rozpoczęcie profilaktyki przed ukończeniem 2 r.ż. [30]), w momencie prognozowanego na 2016 rok wprowadzenia produktu leczniczego NovoEight® do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych pacjentów w ramach programu lekowego stanowić będą [REDAKTOWANE] (patrz: BIA [25]). Przyjęcie wieku pacjentów 1-26 r.ż. (a co za tym idzie średniej masy ciała dla tego przedziału), maksymalizuje przedstawione w niniejszej analizie wydatki z perspektywy NFZ/wspólnej, ma zatem charakter konserwatywny. W ramach analizy wrażliwości przetestowano uwzględnienie średniej masy ciała przy założeniu wspomnianego wyżej wieku pacjentów objętych pierwotną profilaktyką krwawień z udziałem rFVIII min. II generacji w ramach programu lekowego w momencie rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego NovoEight® (patrz rozdział 4.5.2.2). Analiza wrażliwości potwierdziła wynik uzyskany w analizie podstawowej [REDAKTOWANE]

4.8. Dyskusja i wnioski

Walidacja oszacowań

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną oszacowań poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja zewnętrzna oszacowań, odnosząca się do zgodności ich wyników z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie została przeprowadzona, gdyż nie ma zastosowania w przypadku wybranej techniki analitycznej.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania turoktokogu alfa w pierwotnej profilaktyce krwawień w populacji wskazanej we wniosku. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Nie zidentyfikowano także analiz ekonomicznych w populacji szerszej niż wskazana we wniosku refundacyjnym. W związku z powyższym przeprowadzenie walidacji konwergencji nie było możliwe.

Odniesienie do progu opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [9] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczonej wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 [29] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości **39 859 PLN**. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 39\,859\text{ PLN}$, tj. **119 577 PLN/QALY**.

Ponieważ niniejsza analiza została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów (tj. przy braku różnic w skuteczności terapii oszacowano koszty leczenia) brak jest możliwości odniesienia się do progu opłacalności.

Wnioski końcowe

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej w obu rozważanych perspektywach (NFZ, wspólnej) [redacted] wykazały, że zastosowanie produktu leczniczego NovoEight® (turoktokog alfa) w pierwotnej profilaktyce krwawień nowozdiagnozowanego pacjenta ≤26 r.ż. z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonego czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi) prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” [2] zamiast zastosowania produktu leczniczego Advate® (oktokog alfa) w ramach takiej profilaktyki [redacted]

[redacted] Ma to duże znaczenie w kontekście udostępnienia w ramach programu lekowego pierwotnej profilaktyki krwawień z udziałem produktu leczniczego NovoEight® również pacjentom w wieku 19-26 r.ż., dla których jest to równoznaczne z kontynuacją bezpiecznej i niezbędnej do prawidłowego funkcjonowania terapii zapewniającej jakość życia zbliżoną do jakości życia osób zdrowych.

Należy tu podkreślić, iż produkt leczniczy NovoEight® jest jedynym dostępnym na polskim rynku koncentratem rekombinowanego czynnika VIII minimum II generacji, który może być przechowywany w temperaturze powyżej 25°C [5, 6, 7], co stanowi niezwykle istotne dla chorych z hemofilią A udogodnienie, pozwalające im na swobodne prowadzenie aktywnego życia bez obaw o skuteczność i bezpieczeństwo leku w sytuacji zagrożenia ich zdrowia i życia.

5. ZAŁĄCZNIK

5.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania turoctocogu alfa.

Tabela 25.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 14.10.2014 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	turoctocog alfa OR turoctocog alfa pegol OR turoctocog alpha OR turoctocog alpha pegol OR NovoEight	16
2.	"recombinant factor VIII N8" [Supplementary Concept] OR recombinant factor VIII N8 OR N8 rFVIII OR N8 recombinant factor VIII OR NN7008	11
3.	(turoctocog alfa OR turoctocog alfa pegol OR turoctocog alpha OR turoctocog alpha pegol OR NovoEight) OR ("recombinant factor VIII N8" [Supplementary Concept] OR N8 rFVIII OR N8 recombinant factor VIII OR NN7008)	16

Tabela 26.
Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 14.10.2014 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	recombinant factor VIII N8 or N8 rFVIII or N8 recombinant factor VIII or NN7008	2
2.	turoctocog alfa or turoctocog alfa pegol or turoctocog alpha or turoctocog alpha pegol or NovoEight	2
3.	#1 OR #2	3
4.	#1 OR #2 in <i>Economic Evaluations</i>	0

Tabela 27.
Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 14.10.2014 r.)

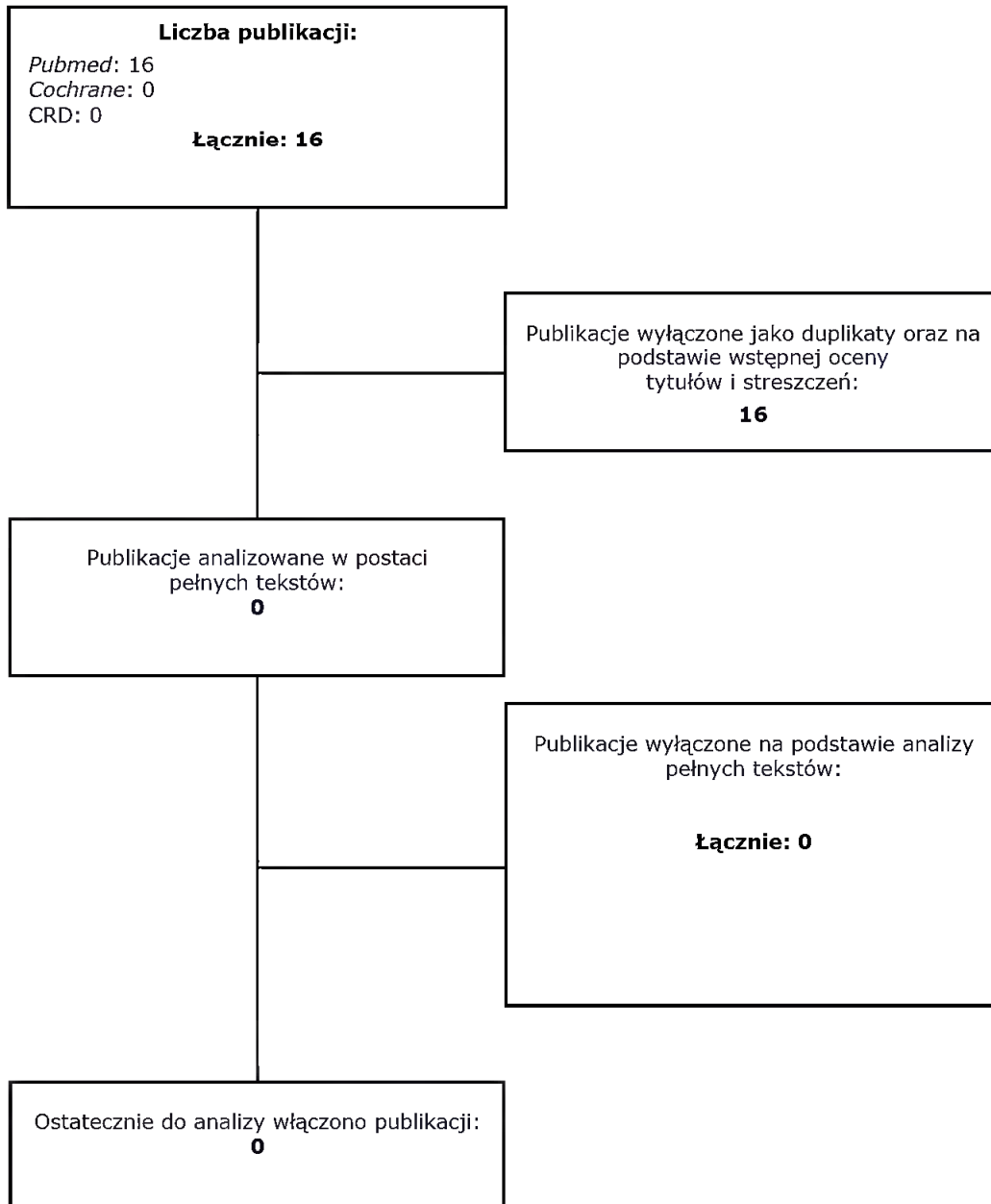
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	recombinant factor VIII N8 or N8 rFVIII or N8 recombinant factor VIII or NN7008	0
2.	turoctocog alfa or turoctocog alfa pegol or turoctocog alpha or turoctocog alpha pegol or NovoEight	1
3.	#1 OR #2	1
4.	#1 OR #2 in <i>NHS EED</i>	0

5.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Wykres 3

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



5.2. Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności uwzględnionych w przeprowadzonych oszacowaniach.

Tabela 28.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 21.10.2014 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	Hemophilia A [Mesh]	17 417
2.	Hemophilia[tiab] OR haemophilia[tiab] OR hemophilias[tiab] OR haemophilias[tiab]	15 021
3.	antihemophilic factor deficiency, congenital[tiab] OR blood clotting factor 8 deficiency[tiab] OR blood clotting factor VIII deficiency[tiab] OR clotting factor 8 deficiency, congenital[tiab] OR congenital antihemophilic factor deficiency[tiab] OR congenital antihemophilic globulin deficiency[tiab] OR congenital antihemophilic factor deficiency[tiab] OR congenital antihemophilic globulin deficiency[tiab] OR congenital blood clotting factor 8 deficiency[tiab] OR congenital blood clotting factor VIII deficiency[tiab] OR congenital clotting factor 8 deficiency[tiab] OR factor VIII deficiency[tiab] OR Factor 8 deficiency[tiab] OR Factor 8 Deficiency, Congenital[tiab] OR Factor VIII Deficiency, Congenital[tiab] OR Deficiency, Factor VIII[tiab] OR ahf deficiency[tiab] OR ahg deficiency[tiab]	349
4.	#1 OR #2 OR #3	21 521
5.	utility or utilities or "quality of life" or "life quality" or "life qualities" or Qol or hrql or Euroqol or QALY or "cost-utility" or "quality adjusted" or "standard gamble" or SG or "time trade-off" or TTO or HUI or QWB or EQ5D or "EQ-5D" or "feeling thermometer" or "SF-36" or "SF-12" or "36-item short-form" or "disability adjusted" or disutility or disutilities or DALY	371 522
6.	#4 AND #5	726
7.	#4 AND #5 Filters: English; French; German; Polish	701

Tabela 29.
Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 21.10.2014 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	Hemophilia A [MeSH]	262
2.	(Hemophilia OR haemophilia OR hemophilias OR haemophilias):ti,ab,kw	533
3.	((antihemophilic factor deficiency, congenital) OR (blood clotting factor 8 deficiency) OR (blood clotting factor VIII deficiency) OR (clotting factor 8 deficiency, congenital) OR (congenital antihemophilic factor deficiency) OR (congenital antihemophilic globulin deficiency) OR (congenital antihemophilic factor deficiency) OR (congenital antihemophilic globulin deficiency) OR (congenital blood clotting factor 8 deficiency) OR (congenital blood clotting factor VIII deficiency) OR (congenital clotting factor 8 deficiency) OR (factor VIII deficiency) OR (Factor 8 deficiency) OR (Factor 8 Deficiency, Congenital) OR (Factor VIII Deficiency, Congenital) OR (Deficiency, Factor VIII) OR (ahf deficiency) OR (ahg deficiency)):ti,ab,kw	632
4.	#1 OR #2 OR #3	1 148
5.	(utility or utilities or "quality of life" or "life quality" or "life qualities" or Qol or hrql or Euroqol or QALY or "cost-utility" or "quality adjusted" or "standard gamble" or SG or "time trade-off" or TTO or HUI or QWB or EQ5D or "EQ-5D" or "feeling thermometer" or "SF-36" or "SF-12" or "36-item short-form" or "disability adjusted" or disutility or disutilities or DALY):ti,ab,kw	39 743
6.	#4 AND #5	76

Tabela 30.
Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 21.10.2014 r.)

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	Hemophilia A [Mesh]	77
2.	Hemophilia OR haemophilia OR hemophilias OR haemophilias	114
3.	antihemophilic factor deficiency, congenital OR blood clotting factor 8 deficiency OR blood clotting factor VIII deficiency OR clotting factor 8 deficiency, congenital OR congenital antihemophilic factor deficiency OR congenital antihemophilic globulin deficiency OR congenital antihemophilic factor deficiency OR congenital antihemophilic globulin deficiency OR congenital blood clotting factor 8 deficiency OR congenital blood clotting factor VIII deficiency OR congenital clotting factor 8 deficiency OR factor VIII deficiency OR Factor 8 deficiency OR Factor 8 Deficiency, Congenital OR Factor VIII Deficiency, Congenital OR Deficiency, Factor VIII OR ahf deficiency OR ahg deficiency	2
4.	#1 OR #2 OR #3	114
5.	utility or utilities or "quality of life" or "life quality" or "life qualities" or QoL or hrql or Euroqol or QALY or "cost-utility" or "quality adjusted" or "standard gamble" or SG or "time trade-off" or TTO or HUI or QWB or EQ5D or "EQ-5D" or "feeling thermometer" or "SF-36" or "SF-12" or "36-item short-form" or "disability adjusted" or disutility or disutilities or DALY	12 501
6.	#1 OR #2 OR #3	27

Tabela 31.
Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 21.10.2014 r.)

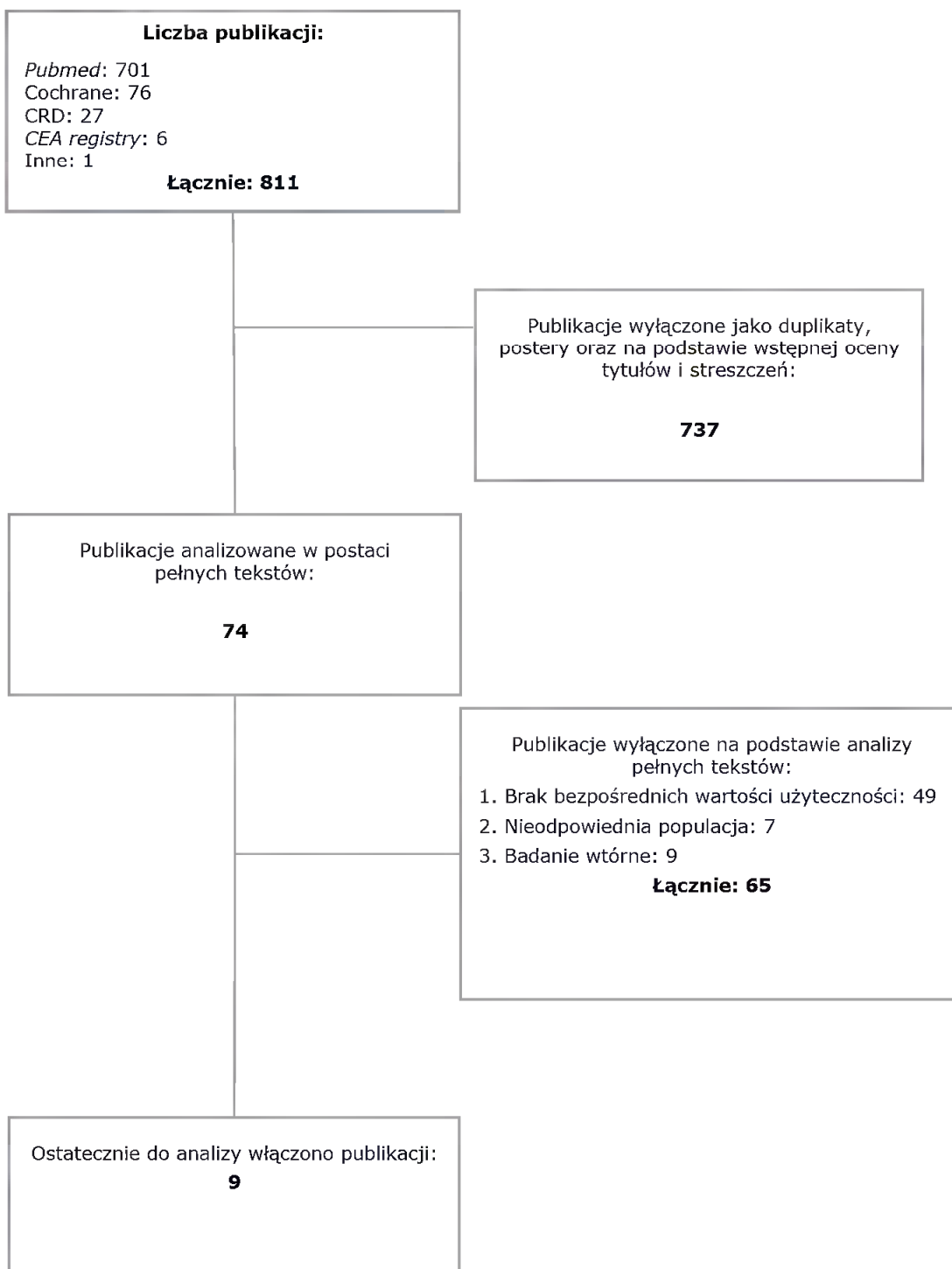
Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników dla kategorii „Articles”	Liczba wyników dla kategorii „Utility weights”
1.	hemophilia	6	9

5.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności (QUOROM).

Wykres 4

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



5.2.2. Opis publikacji dotyczących użyteczności

Tabela 32.
Publikacje dotyczące użyteczności włączone do analizy

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)	Powód nieuwzględnienia w analizie podstawowej
den Uji 2013 [38]	Porównanie historii leczenia, częstości krwawień oraz jakości życia pomiędzy populacją pacjentów z ciężką postacią hemofilii a populacją pacjentów z umiarkowaną postacią hemofilii	Jednośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe (Holandia)	80 pacjentów z ciężką postacią hemofilii oraz 40 pacjentów z umiarkowaną postacią hemofilii urodzonych w latach 1970–1995; Średni wiek pacjentów z ciężką hemofilią: 24 lata (18-30) Średnie tygodniowe dawkowanie FVIII: 47 j.m./kg (ciężka hemofilia), 29 j.m./kg (umiarkowana hemofilia) hemofilia A: 90% pacjentów z ciężką postacią choroby	Waga użyteczności pacjenta z ciężką postacią hemofilii: 0,80 (0.72-1) Metoda pomiaru jakości życia: kwestionariusz EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> wiek chorych objętych analizą w publikacji 24 lata (18-30) dotyczy jedynie części pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy ekonomicznej; niskie tygodniowe dawkowanie FVIII w porównaniu z polską praktyką kliniczną
Fischer 2013 [39]	Porównanie długoterminowych wyników klinicznych leczenia pacjentów z ciężką hemofilią w zależności od zadanego dawkowania (średnie lub wysokie dawki).	Badanie obserwacyjne porównujące dwie kohorty (z Dani i ze Szwecji); retrospektywna ocena leczenia, prospektywna ocena wyników	<p>Pacjenci z ciężką hemofilią (FVIII/IX < 1% lub < 1 IU/dl) urodzeni w latach 1970–1994:</p> <p>78 pacjentów z Holandii (średnie dawki), 50 pacjentów ze Szwecji (wysokie dawki);</p> <p>hemofilia A: 90% pacjentów</p> <p>Średni wiek pacjentów: 24,5 lat; Holandrzy 24,8 (19,3-30,2); Szwedzi 23,2 (18,7-28)</p> <p>Mediana tygodniowego dawkowania: 46 j.m./kg (Holondrzy), 88 j.m./kg (Szwedzi)</p> <p>Mediana rocznego zużycia: 2100 j.m./kg (Holondrzy), 4000 j.m./kg (Szwedzi)</p>	Waga użyteczności pacjenta z ciężką postacią hemofilii: 0,84 (0.81-1) – średnie dawki; 1,00 (0.81-1.00) – wysokie dawki Metoda pomiaru jakości życia: kwestionariusz EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> wiek chorych objętych analizą w publikacji (18-30) dotyczy jedynie części pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy ekonomicznej

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)	Powód nieuwzględnienia w analizie podstawowej
<i>Pattana</i> <i>prateep</i> 2014 [40]	Ocena opłacalności leczenia hemofilii w warunkach domowych w porównaniu z brakiem takiego leczenia	Analiza koszty-użyteczność, model Markowa	Pacjenci z hemofilią A lub B (Tajlandia) bez stwierdzonej obecności inhibitora bądź o stężeniu inhibitora poniżej 5 jednostek Bethesda	Waga użyteczności pacjenta z ciężką postacią hemofilii: 0,4833 ± 0,0687 (opieka domowa), 0,8159 ± 0,1433 (brak opieki domowej) Metoda pomiaru jakości życia: ankieta przeprowadzona wśród 105 pacjentów z Tajlandii	<ul style="list-style-type: none"> nieprecyzyjnie zdefiniowana interwencja; <ul style="list-style-type: none"> kraj (Tajlandia) o niskim dostępie do FVIII (mała liczba j.m./per capita).
<i>Naraine</i> 2002 [41]	Wyznaczenie wartości użyteczności (HRQoL) dla stanów zdrowia związanych z leczeniem na żądanie i profilaktyką ciężkiej hemofilii	Przeprowadzenie badania oceny jakości życia w trzech grupach: w populacji ogólnej, w populacji rodziców dzieci z hemofilią i w populacji dorosłych z hemofilią	Osoby powyżej 21 roku życia: 30 rodziców dzieci z hemofilią; 28 dorosłych pacjentów z hemofilią; 30 dorosłych z populacji ogólnej Mediana wieku pacjentów z hemofilią: 34 lata (21–67)	Waga użyteczności pacjenta z ciężką postacią hemofilii (wysokie dawki): - na podstawie oceny dokonanej przez rodziców dzieci z hemofilią: mediana 0,985; 95% CI 0,973–0,997; zakres 0,395–1 - na podstawie oceny dokonanej przez dorosłych pacjentów: mediana 0,955; 95% CI 0,931–0,979; zakres 0,495–1 Metoda pomiaru jakości życia: Standard Gamble (SG)	<ul style="list-style-type: none"> wiek chorych objętych analizą w publikacji 34 lata (21–67) dotyczy jedynie części pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy ekonomicznej oraz obejmuje dorosłych w zaawansowanym wieku co wiąże się z niższą użytecznością spowodowaną większym odsetkiem zakażeń HIV, HBV, HCV
<i>Farrugia</i> 2013 [42]	Ocena opłacalności profilaktyki w porównaniu z leczeniem na żądanie w ciężkiej postaci hemofilii	Analiza koszty-użyteczność, model Markowa	Pacjenci z ciężką postacią hemofilii (hemofilia A)	Waga użyteczności pacjenta z ciężką postacią hemofilii (profilaktyka): 0,9378 – 0,0026 x wiek Metoda pomiaru jakości życia: dopasowanie wartości użyteczności zaczerpniętej z literatury (<i>Noone 2013</i> [44]) do wieku pacjentów i populacji (UK, USA)	<ul style="list-style-type: none"> użyteczność wyznaczona przy dopasowaniu do populacji UK, USA

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)	Powód nieuwzględnienia w analizie podstawowej
Miners 2002 [37]	Ocena opłacalności pierwotnej profilaktyki z czynnikiem krzepnięcia w porównaniu z leczeniem na żądanie w ciężkiej postaci hemofilii	Analiza koszty-użyteczność, model Markowa	Pacjenci z ciężką postacią hemofilii (hemofilia A, B, ciężka choroba von Willebranda)	Waga użyteczności pacjenta z ciężką postacią hemofilii: 1,05-0,006 x wiek Metoda pomiaru jakości życia: wartości użyteczności zostały oszacowane na podstawie danych z literatury (wartości otrzymane za pomocą kwestionariusza EQ5D); przyjęto, że wartość użyteczności dla pacjentów objętych pierwotną profilaktyką jest równa wartości użyteczności dla pacjentów z łagodną/umiarkowaną postacią hemofilii	nd
Wasserman 2005 [43]	Opracowanie narzędzia pomiaru użyteczności pacjenta z hemofilią w stanach zdrowia związanych z chorobą	Przeprowadzenie badania oceny jakości życia za pomocą dwóch narzędzi (SG lub VAS)	Pacjenci z klinicznie zdiagnozowaną hemofilią A lub B (64 dzieci i 64 dorosłych) Średni wiek pacjentów: dzieci - 10 lat (7 miesięcy - 18 lat); dorośli - 35 lat (19-81)	Waga użyteczności dziecka z ciężką postacią hemofilii (profilaktyka): 0,749 ± 0,202 (VAS), 0,872 ± 0,137 (SG) Metoda pomiaru jakości życia: SG, VAS	<ul style="list-style-type: none"> wiek chorych objętych analizą w publikacji obejmuje dorosłych w zaawansowanym wieku (do 81 r.ż.) co wiąże się z niższą użytecznością spowodowaną większym odsetkiem zakażeń HIV, HBV, HCV
Noone 2013 [44]	Badanie długoterminowych efektów profilaktyki i korzyści z leczenia na żądanie u osób dorosłych	Zebranie danych na temat historii choroby, przeprowadzenie badania oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D	124 dorosłych mężczyzn (18-35 lat) z ciężką postacią hemofilii (A, B) z 6 różnych krajów Średni wiek pacjentów: 27 ± 4,6 lat	Waga użyteczności pacjenta z ciężką postacią hemofilii (profilaktyka przez całe życie): 0,866 (0,881 dla pacjentów w wieku 18-26 lat; 0,849 dla pacjentów w wieku 27-35 lat) Metoda pomiaru jakości życia: EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> wiek chorych objętych analizą w publikacji (18-35 lat) dotyczy jedynie części pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy ekonomicznej
Noone 2011 [45]	Badanie długoterminowych efektów profilaktyki i korzyści z leczenia na żądanie u osób dorosłych	Zebranie danych na temat historii choroby, przeprowadzenie badania oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D	58 dorosłych mężczyzn (20-35 lat) z ciężką postacią hemofilii (A, B) z 4 różnych krajów Średni wiek pacjentów: 27,5 ± 4,7 lat	Waga użyteczności pacjenta z ciężką postacią hemofilii (profilaktyka przez całe życie): 0,88 Metoda pomiaru jakości życia: EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> wiek chorych objętych analizą w publikacji (20-35 lat) dotyczy jedynie części pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy ekonomicznej

6. SPIS TABEL

Tabela 1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego NovoEight®	18
Tabela 2. Zestawienie cen wnioskowanych opakowań jednostkowych produktu leczniczego NovoEight®	20
Tabela 3. Koszt 1 j.m. turoktokogu alfa w przypadku wprowadzenia produktu leczniczego NovoEight® do Wykazu refundowanych leków	22
Tabela 4 Koszty poszczególnych opakowań produktu leczniczego Advate®	23
.....	24
Tabela 6. Tygodniowe dawkowanie rFVIII w pierwotnej profilaktyce krwawień uwzględnione w analizie podstawowej	25
Tabela 7. Porównanie masy ciała pacjentów z ciężką postacią hemofilii A stosujących rFVIII min II generacji w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień z masą ciała w populacji ogólnej...25	
Tabela 8. Kalkulacje średniej masy ciała mężczyzn z populacji ogólnej w wieku 15-19 r.ż. i 20-29 r.ż.w oparciu o dane GUS [27]	26
Tabela 9. Średnia masa ciała pacjenta ≤26 r.ż. uwzględniona w analizie podstawowej	27
Tabela 10. Użyteczność pacjenta z ciężką postacią hemofilii objętego pierwotną profilaktyką krwawień.....	29
Tabela 11 Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie ekonomicznej	30
.....	33
.....	34
.....	34
.....	35
.....	36
.....	36
.....	37
Tabela 19. Wyniki analizy koszty-konsekwencje	37
Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ/ wspólna, „ceny z Obwieszczenia”	39
Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ/ wspólna.....	39
Tabela 22. Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem ich wyboru	42
Tabela 23. Wyniki prostej analizy wrażliwości: produkt leczniczy NovoEight® vs. produkt leczniczy Advate®– perspektywa NFZ/wspólna, „ceny z Obwieszczenia”	44
Tabela 24. Wyniki prostej analizy wrażliwości: produkt leczniczy NovoEight® vs. produkt leczniczy Advate®– perspektywa NFZ/wspólna.....	48
Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 14.10.2014 r.).....	55

Tabela 26. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 14.10.2014 r.)	55
Tabela 27. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 14.10.2014 r.)	55
Tabela 28. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 21.10.2014 r.)	57
Tabela 29. Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 21.10.2014 r.)	57
Tabela 30. Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 21.10.2014 r.)	58
Tabela 31. Wyniki wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 21.10.2014 r.)	58
Tabela 32. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do analizy	60

7. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1 Całkowite wydatki uzyskane w ramach analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości – „ceny z Obwieszczenia”	47
Wykres 2 [REDACTED]	51
Wykres 3 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne....	56
Wykres 4 Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	59

8. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Opis programu lekowego: *Zapobieganie krwawieniom u dzieci i młodzieży z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)*.
3. Opis programu lekowego. Załącznik B.15 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. *Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)*.
4. ██ *Turoktokog alfa (NovoEight®) stosowany w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów (≤ 26 r.ż.) z ciężką hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) – analiza efektywności klinicznej*. Kraków 2014. Praca niepublikowana.
5. Charakterystyka produktu leczniczego NovoEight®.
6. Charakterystyka produktu leczniczego Advate®.
7. Charakterystyka produktu leczniczego Kogenate® Bayer.
8. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.
9. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696.z późn. zmianami.
10. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388.
11. Rekomendacja nr 237/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego BeneFIX (nonacog alfa), 250 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 500 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 1000 j.m.; BeneFIX (nonacog alfa), 2000 j.m; BeneFIX (nonacog alfa), 3000 j.m. w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A i B (ICD-10 D66 Dziedziczny niedobór czynnika VIII, D67 Dziedziczny niedobór czynnika IX)" [<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2014/735-zlc-203-2014/3641-203-2014-rek>].
12. Postępowanie znak: ZZP-62/13. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia. Dotyczy zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na dostawę czynnik krzepnięcia VIII rekombinowany z dostawą do domu pacjenta/ do centrum leczenia hemofilii. Ogłoszenie zostało zamieszczone w Biuletynie Zamówień Publicznych dnia 09.08.2013 r. Numer ogłoszenia: 323270-2013.
13. Postępowanie znak: ZZP-136/13. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia. Dotyczy zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na dostawę czynnika krzepnięcia VIII: poz. 1 – czynnik krzepnięcia VIII osoczopochodny z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii; poz 2 – czynnik krzepnięcia VIII

- rekombinowany z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii. Ogłoszenie zostało opublikowane w Dzienniku Urzędowym Wspólnot Europejskich Nr 2013/S 178-306921 z dnia 13.09.2013 r.
14. Postępowanie znak: ZZP-24/14. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia. Dotyczy zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na dostawę czynnika krzepnięcia VIII: poz. 1 – czynnik krzepnięcia VIII osoczopochodny z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii; poz 2 – czynnik krzepnięcia VIII rekombinowany z dostawą do domu pacjenta/do centrum leczenia hemofilii. Ogłoszenie zostało opublikowane w Dzienniku Urzędowym Wspólnot Europejskich Nr 2013/S 242-420849 z dnia 13.12.2013 r.
 15. Postępowanie znak: ZZP-123/14. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia. Dotyczy zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na dostawę czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego minimum II generacji z dostawą do domu pacjenta/ do centrum leczenia hemofilii. Ogłoszenie zostało zamieszczone w Biuletynie Zamówień Publicznych dnia 08.05.2014 r. Numer ogłoszenia: 155374-2014.
 16. Postępowanie znak: ZZP-91/14. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia. Dotyczy zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na dostawę czynnika krzepnięcia VIII z dostawą do domu pacjenta/ do centrum leczenia hemofilii: poz. 1 – czynnik krzepnięcia VIII osoczopochodny lub czynnik krzepnięcia VIII rekombinowany minimum I generacji z dostawą do domu pacjenta/ do centrum leczenia hemofilii; poz. 2 – czynnik krzepnięcia VIII rekombinowany minimum II generacji z dostawą do domu pacjenta/ do centrum leczenia hemofilii. Ogłoszenie zostało opublikowane w Dzienniku Urzędowym Wspólnot Europejskich Nr 2014/S 070-120197 z dnia 09.04.2014 r.
 17. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyniku postępowania. Procedura znak: ZZP-62/13. Warszawa, dnia 21.08.2013 r. [http://www.zzpprzyzm.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=773&pg=ogl_o_wyniku_post].
 18. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyniku postępowania. Procedura znak: ZZP-136/13. Warszawa, dnia 22.10.2013 r. [http://www.zzpprzyzm.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=788&pg=ogl_o_wyniku_post].
 19. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyniku postępowania. Procedura znak: ZZP-24/14. Warszawa, dnia 14.01.2014 r. [http://www.zzpprzyzm.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=854&pg=ogl_o_wyniku_post].
 20. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyniku postępowania. Procedura znak: ZZP-123/14. Warszawa, dnia 20.05.2014 r. [http://www.zzpprzyzm.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=937&pg=ogl_o_wyniku_post].
 21. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyniku postępowania. Procedura znak: ZZP-91/14. Warszawa, dnia 03.06.2014 r. [http://www.zzpprzyzm.pl/ogloszenia-o-przetargach.php?id=926&pg=ogl_o_wyniku_post].
 22. Komunikaty DGL (dane za okres: wrzesień 2013 – sierpień 2014):
[<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6405>
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6350>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6307>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6272>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6238>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6198>;

- <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6146>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6092>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6218>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5951>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5905>;
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5850>].
23. European Medicines Agency. EMA/589429/2013. EMA/H/C/002719. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. NovoEight. Turoktokog alfa
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002719/WC500157556.pdf].
 24. Martinowitz U, Bjerre J, Brand B, Klamroth R, Misgav M, Morfini M, Santagostino E, Tiede A, Viuff D. *Bioequivalence between two serum-free recombinant factor VIII preparations (N8 and ADVATE®)--an open-label, sequential dosing pharmacokinetic study in patients with severe haemophilia A*. Haemophilia. 2011 Nov;17(6):854-9.
 25. ██████████ *Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji turoktokogu alfa (produkt leczniczy NovoEight®) stosowanego w pierwotnej profilaktyce krwawień u pacjentów ≤26 r.ż. z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)*. Kraków 2014. Praca niepublikowana.
 26. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, [http://www.whocc.no/atc_ddd_index] (dostęp 10.12.2014).
 27. Główny Urząd Statystyczny. *Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r.* Warszawa 2011.
 28. Baza: Cost-Effectiveness Analysis Registry: <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>
 29. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012. [<http://www.monitorpolski.gov.pl/mp/2014/1043/M2014000104301.pdf>], data dostępu 2014-11-06
 30. *Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018*. [http://www.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0020/5618/6progrmzhemof_20130630.pdf]
 31. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Zdziarska J, Zawilska K w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. *Polskie Zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B*. Acta Haematologica Polonica 2008, 39 (3); 537-564.
 32. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Zdziarska J, Zawilska K w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. *Polskie Zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem*. Acta Haematologica Polonica 2008, 39 (3); 5365-579.
 33. Astermark J, Morado M, Rocino A, van den Berg HM, von Depka M, Gringeri A, Mantovani L, Garrido RP, Schiavoni M, Villar A, Windyga J; EHTSB. *Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors*. Haemophilia. 2006 Jul;12(4):363-71.
 34. Hay ChRM, DiMichele DM. *The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison*. Blood 2012; 119 (6); 1335-1344.

35. Postępowanie znak: ZZP-186/14. Specyfikacja Istotnych Warunków Zamówienia. Dotyczy zamówienia publicznego prowadzonego w trybie przetargu nieograniczonego ogłoszonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na dostawę koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa. Ogłoszenie zostało w Dzienniku Urzędowym Wspólnot Europejskich dnia 15.10.2014. Numer 2014/S 198-349344.
36. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Ogłoszenie o wyborze oferty. Znak postępowania: ZZP-186/14. Warszawa, dnia 6.11.2014 r.
37. Miners, A. H., Sabin, C. A., Tolley, K. H., and Lee, C. A. *Cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals with severe haemophilia*. Pharmacoeconomics 2002; 20 (11): 759-774.
38. den Uijl, I, Biesma, D., Grobbee, D., and Fischer, K. *Turning severe into moderate haemophilia by prophylaxis: are we reaching our goal?* Blood Transfus 2013; 11: 364-9.
39. Fischer, K., Steen, Carlsson K., Petrini, P., Holmstrom, M., Ljung, R., van den Berg, H. M., and Berntorp, E. *Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s*. Blood. 2013 Aug 15;122(7):1129-36.
40. Pattanaprteep, O., Chuansumrit, A., and Kongsakon, R. *Cost-utility analysis of home-based care for treatment of Thai hemophilia A and B*. Value in health Regional Issues 3c (2014), 73 – 78.
41. Naraine, V. S., Risebrough, N. A., Oh, P., Blanchette, V. S., Lee, S., Stain, A. M., Hedden, D., Teitel, J. M., and Feldman, B. M. *Health-related quality-of-life treatments for severe haemophilia: utility measurements using the Standard Gamble technique*. Haemophilia. 2002 Mar;8(2):112-20.
42. Farrugia, A., Cassar, J., Kimber, M. C., Bansal, M., Fischer, K., Auserswald, G., O'Mahony, B., Tolley, K., Noone, D., and Balboni, S. *Treatment for life for severe haemophilia A- A cost-utility model for prophylaxis vs. on-demand treatment*. Haemophilia. 2013 Jul;19(4):e228-38.
43. Wasserman, J., Aday, L. A., Begley, C. E., Ahn, C., and Lairson, D. R. *Measuring health state preferences for hemophilia: development of a disease-specific utility instrument*. Haemophilia. 2005 Jan;11(1):49-57.
44. Noone, D., O'Mahony, B., van Dijk, J. P., and Prihodova, L. *A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand treatment or combined treatment in 18-35-year old men with severe haemophilia in six countries*. Haemophilia. 2013 Jan;19(1):44-50.
45. Noone D, O'Mahony B, Prihodova L. *A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand or combined treatment in 20-35-year old men with severe haemophilia in four European countries*. Haemophilia. 2011 Sep;17(5):e842-3.