



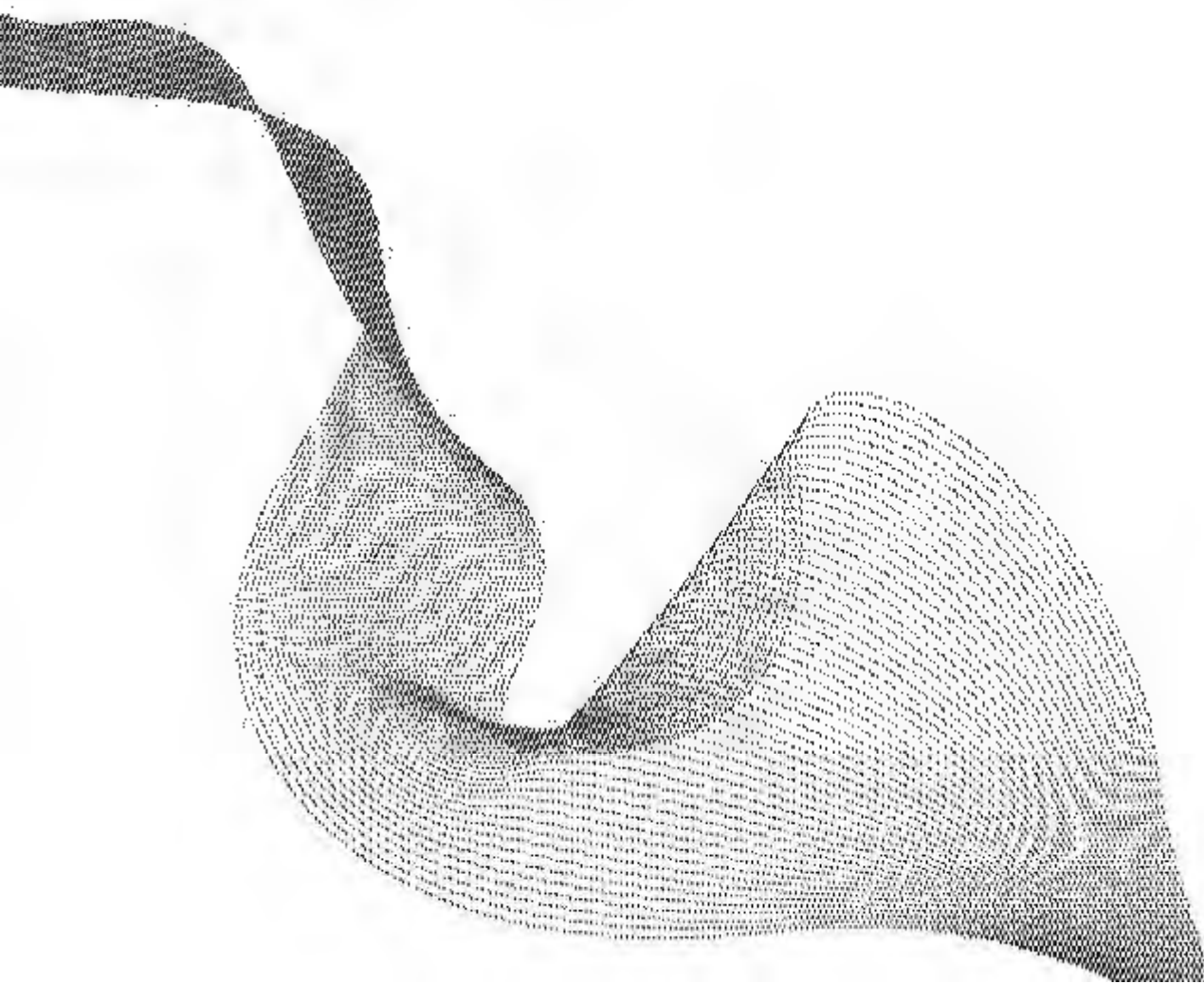
PRACOWNIA BTA

ANALIZA EKONOMICZNA ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

**Simotokog alfa (Nuwiq®) w zapobieganiu i leczeniu
krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A**

Wersja 1.0
Kraków, marzec 2015

Autorzy:



Pracownia HTA Magdalena Mrozek-Gąsiorowska, Marcin Gąsiorowski, Oskar Pankiewicz S.C.

ul. Rusznikarska 12/42

31-261 Kraków

tel.: +48 12 444 10 92

fax: +48 12 444 10 93

e-mail: biuro@pracowniaHTA.pl

www.pracowniaHTA.pl

Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:

██████████ opracowanie strategii wyszukiwania, włączanie/wykluczanie pełnych tekstów, ekstrakcja danych, analiza danych i wyników, opracowanie modelu, formułowanie treści dokumentu, edycja dokumentu

██████████ przeszukanie baz danych, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie pełnych tekstów, korekta obliczeń, kontrola założeń i ostatecznej wersji analizy

██████████ włączanie/wykluczanie pełnych tekstów, ekstrakcja danych, analiza danych

██████████ analiza danych i wyników, formułowanie treści dokumentu

*Projekt sfinansowany i zrealizowany na zlecenie firmy Octapharma Poland Sp. z o.o.
Brak innego konfliktu interesów zgłoszony przez wszystkich autorów analizy*

Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:

Octapharma Poland Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 A

02-672 Warszawa

Kopowanie, powielanie lub jakiegokolwiek inne wykorzystywanie tekstu w całości lub we fragmentach bez zgody właściciela praw majątkowych – zabronione.

Spis treści

Streszczenie.....	7
1. Wstęp.....	11
1.1. Cel i zakres analiz.....	11
1.2. Problem decyzyjny.....	12
1.3. Problem zdrowotny.....	13
1.4. Opis ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych.....	13
1.5. Dostępność i finansowanie terapii rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia oraz stan finansowania leczenia hemofilii A w Polsce.....	13
1.6. Proponowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Nuwiq®.....	25
1.7. Grupa limitowa.....	25
1.8. Dowody spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 Ustawy.....	26
1.9. Oszacowania w związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy.....	26
2. Metodologia analizy ekonomicznej.....	29
2.1. Strategia analityczna.....	29
2.2. Perspektywa.....	29
2.3. Horyzont czasowy.....	30
2.4. Technika analityczna.....	30
2.5. Dyskontowanie.....	31
2.6. Analiza wrażliwości.....	31
2.7. Odnalezione analizy ekonomiczne i kosztowe oraz badania użyteczności stanów zdrowia.....	31
2.8. Walidacja.....	36
2.9. Dane wejściowe uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	36
3. Metodologia analizy wpływu na budżet.....	38
3.1. Horyzont czasowy analizy.....	38
3.2. Perspektywa analizy.....	38
3.3. Dyskontowanie.....	38
3.4. Scenariusze i warianty analizy.....	39
3.5. Sposób przeprowadzenia analizy.....	40

3.6.	Forma analizy	40
3.7.	Dane wejściowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet płatnika.....	41
4.	Dane uwzględnione w analizach.....	42
4.1.	Ocena wyników zdrowotnych.....	42
4.2.	Masa ciała pacjentów	44
4.3.	Jakość życia – użyteczność stanów zdrowia.....	45
4.4.	Schemat leczenia i dawkowanie rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia.....	46
4.5.	Koszty leczenia hemofilii A w ramach programu lekowego z zastosowaniem rekombinowanych FVIII minimum drugiej generacji	47
4.6.	Populacja	54
4.7.	Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie dzieci z hemofilią A, w tym na refundację ocenianej technologii.....	59
4.8.	Rozpowszechnienie analizowanych technologii medycznych (udział w rynku)	61
5.	Wyniki analizy ekonomicznej	62
5.1.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów	62
5.2.	Zestawienie kosztów i konsekwencji	63
5.3.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości	64
5.4.	Progowa analiza dla ceny-zbytu netto produktów leczniczych Nuwiq®.....	66
6.	Wyniki analizy wpływu na budżet	68
6.1.	Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy.....	68
6.2.	Wyniki dla poszczególnych scenariuszy z analizą wrażliwości.....	71
7.	Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej i wpływu na budżet oraz wnioski końcowe	79
8.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz inne sektory publiczne.....	82
9.	Aspekty etyczne i społeczne	83
10.	Dyskusja i ograniczenia	85
11.	Bibliografia	88
12.	Spis tabel	90
13.	Spis rysunków.....	98
14.	Aneks	94
14.1.	Proces selekcji doniesień naukowych i strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz kosztowych oraz danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	94

Wykaz skrótów i akronimów

AK	Analiza Kliniczna (<i>Clinical Analysis</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (<i>The Agency for Health Technology Assessment and Tariff System</i>)
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego (<i>Decision Problem Analysis</i>)
AUC	Pole powierzchni pod krzywą (<i>Area Under the Curve</i>)
bđ	Brak danych (<i>No data available</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEA Registry	<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (<i>Cost-minimization analysis</i>)
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
FVIII	Czynnik krzepnięcia VIII (<i>Blood coagulation factor VIII</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny (<i>Central Statistical Office</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
JAW	Jednokierunkowa analiza wrażliwości (<i>One-way sensitivity analysis</i>)
JGP	Jednordne Grupy Pacjentów
JMAX	Wartość maksymalna / scenariusz maksymalny
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MIN	Wartość minimalna / scenariusz minimalny
MZ	Minister Zdrowia (<i>Ministry of Health</i>)
N	Liczba pacjentów ogółem
n	Liczba pacjentów; u których wystąpił dany punkt końcowy
NĐ	Nie dotyczy (<i>Not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (<i>National Health Fund</i>)

NS	Nieistotny Statystycznie (<i>Not Statistically Significant</i>)
PICO	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska (<i>The European Union</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel i zakres analiz

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego substancji czynnej simoktokog alfa w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A, zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nuwiq®. W analizie porównano pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych terapię z zastosowaniem simoktokog alfa (rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia czwartej generacji) w ramach programu lekowego B.15 z obecnie finansowanym ze środków publicznych leczeniem rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia minimum drugiej generacji w ramach tego programu lekowego (oktokog alfa).

Celem analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych było oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia czwartej generacji – simoktokog alfa (produkt leczniczy Nuwiq®) w leczeniu dzieci z hemofilią A, zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. W ramach analizy porównano prognozowane wydatki ponoszone na leczenie dzieci z hemofilią A z uwzględnieniem terapii rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia minimum drugiej generacji w przypadku finansowania produktu leczniczego Nuwiq® ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu w ramach programu lekowego (scenariusz nowy) z wydatkami na te czynniki krzepnięcia w przypadku niefinansowania produktu leczniczego Nuwiq® ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu – scenariusz aktualny.

Dobór komparatorów oparto na przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego (APD) oraz analizie klinicznej (AK), w których stwierdzono, iż rekombinowanie VIII czynnika krzepnięcia minimum drugiej generacji to jedyne opcje terapeutyczne dla rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia czwartej generacji, które są stosowane i finansowane ze środków publicznych w Polsce w postępowaniu u pacjentów z hemofilią A.

Przeprowadzone analizy są zgodne z Wytężnymi AOTM oraz *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* i spełniają minimalne wymagania określone dla analiz ekonomicznych i analiz wpływu na budżet płatnika zawarte w *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględniane 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*.

Metodyka analizy ekonomicznej

Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej wykazano biorównoważność simoktokog alfa (Nuwiq®) oraz innego rekombinowanego FVIII – oktokog alfa (Kogenate FS/ Kogenate Bayer®) w postępowaniu u pacjentów z hemofilią A, dlatego analiza ekonomiczna składa się z:

- zestawienia kosztów i konsekwencji,
- analizy minimalizacji kosztów.

Model ekonomiczny został opracowany z uwzględnieniem polskiej praktyki klinicznej oraz warunków finansowania ze środków publicznych świadczeń zdrowotnych z zakresu leczenia szpitalnego oraz refundacji produktów leczniczych (w tym programu lekowego - „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D65, D67)”). Uwzględniono polskie dane dotyczące: zużycia zasobów opieki zdrowotnej przypadających na przedmiotego pacjenta; wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej (kalkulacja kosztów jednostkowych) oraz polskie dane epidemiologiczne. W analizie oszacowano bezpośrednie koszty medyczne. Zidentyfikowano następujące kategorie kosztów: koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B, koszt diagnostyki w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B, koszt podania rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia w ramach programu lekowego (w ramach hospitalizacji, w trybie ambulatoryjnym lub w warunkach domowych) oraz koszt koncentratów rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia minimum drugiej generacji.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, a także z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniodawcy w warunkach polskich. Długość przyjętego horyzontu czasowego analizy zależy od analizowanego wskazania i wynosi 1 rok dla pierwotnej profilaktyki krwawień oraz jest równy długości czasu leczenia w przypadku dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.

Przeprowadzono analizę wrażliwości, uwzględniając zmianę wartości następujących parametrów:

- masa ciała pacjentów,
- liczba podań / tydzień preparatów rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia,
- średnia jednorazowa dawka preparatów rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia.

W ramach analizy przeprowadzono również przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego oraz interwencji.

Metodyka analizy wpływu na budżet

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Nuwiq®, populację docelową stanowią dzieci z hemofilią A, które wymagają terapii substytucyjnej rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia podawanymi w ramach programu lekowego B.15. Simoktokog alfa, rekombinowany FVIII czwartej generacji, zgodnie z zapisami tego programu lekowego może być stosowany u nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi w pierwotnej profilaktyce krwawień oraz w ramach zapewnienia koncentratów VIII czynników krzepnięcia dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego. Liczbę pacjentów pediatrycznym z hemofilią A, którzy mogą być leczeni rekombinowanymi FVIII minimum drugiej generacji oszacowano na podstawie aktualnych danych pochodzących z raportu Narodowego Centrum Krwi „Wyniki raportu za 2013 rok sporządzone w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów ds. leczenia hemofilii i pokrewnych szkodliwych” oraz protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B, a także opierając się na opiniach ekspertów klinicznych przedstawionych w analizie weryfikacyjnej AOTM dotyczącej wniosku o objęcie refundacją leku Recombinate (octocog alfa) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” AOTM-OT-4351-6/2012.

Dane NFZ oraz MZ posłużyły natomiast do określenia aktualnych kosztów leczenia hemofilii A w Polsce. Cenę ocenianych produktów leczniczych oparto na aktualnym Obwieszczeniu MZ z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 roku oraz na danych od Zamawiającego.

W ramach analizy wpływu na budżet porównano nakłady finansowe ponoszone przez płatnika publicznego na profilaktykę i leczenie dzieci z hemofilią A wymagających terapii substytucyjnej w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Nuwiq® ze środków publicznych w ramach programu lekowego w ocenianym wskazaniu (scenariusz nowy) z aktualną sytuacją, gdy produkt ten nie jest finansowany ze środków publicznych w tym wskazaniu (scenariusz aktualny). Dla każdego ze scenariuszy analizowano wyniki, uwzględniając różną wielkość populacji leczonej rekombinowanymi FVIII minimum drugiej generacji, a także zmianę założeń dotyczących średniej masy ciała chorych z hemofilią A, liczby podań leku na tydzień, wielkości jednorazowej dawki leków oraz udziału w rynku preparatów Nuwiq® (łącznie 11 możliwych scenariuszy).

W ramach analizy uwzględniono takie same kategorie kosztów, jak w analizie ekonomicznej.

Wyniki analizy ekonomicznej

Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej wykazano biorównoważność simoktokog alfa (VIII czynnik krzepnięcia czwartej generacji) i octocog alfa minimum drugiej generacji. Obie interwencje zostały dopuszczone do stosowania w tym samym wskazaniu – u pacjentów z hemofilią A niezależnie od wieku.

W horyzontie czasowym uwzględnionym w analizie, przy przyjęciu ustalonego limitu finansowania ze środków publicznych dla leków zakwalifikowanych do grupy limitowej rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia całkowity roczny koszt ponoszony na pierwotną profilaktykę krwawień u jednego pacjenta w wieku do ukończenia 2 roku życia oraz pacjenta w wieku powyżej 2 lat, a także koszt zapewnienia czynnika krzepnięcia

u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego do zabiegu [REDACTED].

Po podjęciu pozytywnej decyzji MZ o objęciu refundacją produktu leczniczego Nuwiq® zwiększy się wyłącznie potencjalna liczba oferowanych pacjentowi opcji terapeutycznych, jednak na realną dostępność koncentratów FVIII mają wpływ rozstrzygnięcia zamówień publicznych prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia dotyczących realizacji dostawy koncentratu czynnika krzepnięcia VIII.

Ze względu na to, iż koszty porównywanych technologii za 1 j.m. produktu są z perspektywy płatnika publicznego takie same i równe limitowi finansowania za 1 j.m. produktu określone dla rekombinowanych FVIII, progowa cena zbytu netto jest [REDACTED].

Prognozowana wielkość populacji leczonej rekombinowanymi FVIII minimum drugiej generacji w ramach programu lekowego B.15

Prognozowana wielkość populacji dzieci z hemofilią A, które w danym roku będą leczone rekombinowanymi FVIII minimum drugiej generacji w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Nuwiq® w ocenianym wskazaniu, w ramach programu lekowego wynosić będzie w wariancie najbardziej prawdopodobnym [REDACTED] w 2016 i 2017 roku (z tego odpowiednio [REDACTED] będzie leczonych produktem leczniczym Nuwiq®). Dla scenariusza minimalnego populacji liczebność ta będzie wynosić odpowiednio [REDACTED] w 2016 i 2017 roku ([REDACTED] leczonych produktem leczniczym Nuwiq®), natomiast dla scenariusza maksymalnego populacji odpowiednio [REDACTED].

Wyniki analizy wpływu na budżet

Ze względu na to, iż, obie porównywane interwencje będą zakwalifikowane do tej samej grupy limitowej, a płatnik ponosi wyłącznie koszt leków do ustalonej wysokości limitu finansowania w grupie limitowej (w analizie założono, iż wysokość limitu finansowania nie zmienia się po wprowadzeniu do refundacji produktu leczniczego Nuwiq®), bez względu na przyjęte wartości parametrów wejściowych wydatki płatnika publicznego w każdym ze scenariuszy nowych [REDACTED].

[REDACTED]. Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniodawca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Wnioski końcowe

W analizie wykazano, że podjęcie przez MZ pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.15 produktu leczniczego Nuwiq® [REDACTED] nowozdiagnozowanego dziecka z hemofilią A, które nie było wcześniej leczone czynnikami osoczopochodnymi,

niezależnie od wskazania (pierwotna profilaktyka krwawień oraz zapewnienie czynnika VIII do zabiegu) zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy. Całkowite wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w ocenianym stanie klinicznym [REDACTED]. Po podjęciu pozytywnej decyzji MZ o objęciu refundacją produktu leczniczego Nuwiq®, który jest rekombinowanym VIII czynnikiem krzepnięcia IV generacji, zwiększy się wyłącznie potencjalna liczba oferowanych pacjentowi opcji terapeutycznych, umożliwiając chorym dostęp do nowoczesnej terapii (obecnie płatnik publiczny finansuje ze środków publicznych rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia I-III generacji).

1. Wstęp

Analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostały wykonane na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego (Octapharma Poland Sp. z o.o.), w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o finansowanie leku simoktokog alfa – rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia czwartej generacji (produkt leczniczy Nuwiq®) w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

Analizy zostały opracowane zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] i spełniają minimalne wymagania dotyczące analiz ekonomicznych i analiz wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) [9] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388). [8]

1.1. Cel i zakres analiz

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego substancji czynnej simoktokog alfa w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A, zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nuwiq®. W analizie porównano pod względem kosztów i konsekwencji zdrowotnych terapię z zastosowaniem simoktokog alfa (rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia czwartej generacji) w ramach programu lekowego B.15 obecnie finansowanym ze środków publicznych leczeniem rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia minimum drugiej generacji w ramach tego programu lekowego.

Celem analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych było oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia czwartej generacji – simoktokog alfa (produkt leczniczy Nuwiq®) w leczeniu dzieci z hemofilią A, zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. W ramach analizy

porównano prognozowane wydatki ponoszone na leczenie dzieci z hemofilią A z uwzględnieniem terapii rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia minimum drugiej generacji w przypadku finansowania produktu leczniczego Nuwiq® ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu w ramach programu lekowego (scenariusz nowy) z wydatkami na te czynniki krzepnięcia w przypadku niefinansowania produktu leczniczego Nuwiq® ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu – scenariusz aktualny.

Dobór komparatorów oparto na przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego (APD) oraz analizie klinicznej (AK), w których stwierdzono, iż rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia minimum drugiej generacji to jedyne opcje terapeutyczne dla rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia czwartej generacji, które są stosowane i finansowane ze środków publicznych w Polsce w postępowaniu u pacjentów z hemofilią A.

1.2. Problem decyzyjny

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [7] jasno sprecyzowano badaną interwencję – simoktokog alfa (Nuwiq®) stosowaną w określonej sytuacji klinicznej. Poniżej przedstawiono zagadnienie kontekstu klinicznego według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki):

Populacja: dzieci z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których można zastosować ocenianą interwencję w zapobieganiu i leczeniu krwawień

Interwencja: simoktokog alfa (produkt leczniczy Nuwiq®) finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”

Komparator: oktokog alfa - rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia minimum drugiej generacji, który jest obecnie finansowany ze środków publicznych (refundowana technologia opcjonalna) – produkty lecznicze Advate® oraz Kogenate Bayer® – istniejąca praktyka.

Wyniki AE: konsekwencje zdrowotne

koszty, w tym:

- koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie lekowym
- koszt diagnostyki w programie lekowym
- koszt podania rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia
- koszt rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia

Wyniki BIA: Inkrementalne wydatki ponoszone przez płatnika w przypadku decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego produktu leczniczego Nuwiq® w leczeniu dzieci z hemofilią A.

1.3. Problem zdrowotny

Populację docelową dla produktu leczniczego Nuwiq® w niniejszej analizie stanowią pacjenci z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których można zastosować ocenianą interwencję w zapobieganiu i leczeniu krwawień.

Opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD), będącej częścią raportu HTA dla ocenianej technologii medycznej. [7]

1.4. Opis ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych

Opis ocenianej interwencji, a także opis technologii opcjonalnych (tj. procedur medycznych w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym; we wnioskowanym wskazaniu, dostępnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej), z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych (technologie opcjonalne finansowane ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej), przedstawiono w analizie problemu zdrowotnego (APD), będącej częścią raportu HTA dla ocenianej technologii medycznej. [7]

1.5. Dostępność i finansowanie terapii rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia oraz stan finansowania leczenia hemofilii A w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrótu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w Polsce dostępnych jest 6 produktów leczniczych zawierających rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia:

- óktokog alfa - 4 produkty lecznicze – Recombinate®, Advate®, Hellixate NexGen®, Kogenate Bayer®.

- turoctocogum alfa – NovoEight[®],
- moroctocogum alfa - ReFacto AF[®]. (Tabela 1)

Oceniana technologia medyczna – simoktokog alfa (Nuwiq[®]) została dopuszczona do obrotu na terenie Unii Europejskiej w dniu 22 lipca 2014 roku. [7]

W Polsce w analizowanym wskazaniu (chorzy z hemofilią A) funkcjonuje program lekowy (program lekowy B.15 - „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”). W tabelach poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji i wyłączenia pacjentów, schemat dawkowania leków w programie lekowym oraz badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego (Tabela 2), a także ogólne warunki objęcia refundacją produktów leczniczych zawierających VIII czynnik krzepnięcia (Tabela 3). Spośród dostępnych rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia trzy produkty lecznicze (Recombinate[®], Advate[®], Kogenate Bayer[®]) są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.15, zakwalifikowane są do jednej grupy limitowej (1090.1, *Factor VIII coagulationis humanus recombinata*) i zawierają tę samą substancję czynną – oktokog alfa. Produkty te należą jednak do różnych generacji rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia.

Uwzględniając kryteria włączenia pacjentów do terapii rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia minimum drugiej generacji w ramach programu lekowego B.15, ocenia się, iż technologią opcjonalną dla simoktokog alfa – Nuwiq[®] (rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia IV generacji) jest każdy inny rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia minimum drugiej generacji dostępny w Polsce tj. Advate[®]; Helixate NexGen[®], Kogenate Bayer[®]; NovoEight[®] oraz ReFacto AF[®], natomiast refundowaną technologią opcjonalną, która jest stosowana obecnie i może zostać zastąpiona przez simoktokog alfa (Nuwiq[®]) jest oktokog alfa (Advate[®], oraz Kogenate Bayer[®]).

Tabela 1. Zestawienie rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia dostępnych w Polsce [7]

Wzrostek	Składnik	Forma farmakologiczna	Skład	Forma farmakologiczna	Wzrostek	Forma farmakologiczna	Forma farmakologiczna	Forma farmakologiczna						
Dzieci	Octocogum alfa	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do infuzji	250 j.m./5 ml	Rp	5909 991 061 401 5909 991 063 689	Baxter Polska Sp. z o.o.								
			250 j.m./10 ml											
			500 j.m./5 ml											
			500 j.m./10 ml											
			1000 j.m./5 ml											
			1000 j.m./10 ml											
			Dziewczęta i młodzież					Octocogum alfa	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do infuzji	250 j.m.	Rpz	5909 990 955 800 5909 990 224 302 5909 990 955 824 5909 990 224 333 5909 990 955 831 5909 990 224 340	Baxter S.A.	
										500 j.m.				
										1000 j.m.				
										1500 j.m.				
Dorośli	Octocogum alfa	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	2000 j.m.	Rpz	5909 990 955 848 5909 990 224 357 5909 990 697 441	Baxter S.A.								
			3000 j.m.											
Dziewięć lat i starsi	Octocogum alfa	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	2000 j.m.	Rpz	5909 990 697 441	Baxter S.A.								
			3000 j.m.											

Nazwa substancji czynnej	Stwierdzono	Rodzaj substancji czynnej	Dawkowanie	Forma farmakologiczna	Kod ATC	Wytwórca farmaceutyczny				
Helixate NexGen 250 j.m. –proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	Stwierdzono		250 j.m.	Rzp	S909 990 009308	Bayer Pharma AG				
Helixate NexGen 500 j.m. –proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań			500 j.m.		S909 990 009322					
Helixate NexGen 1000 j.m. –proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	Stwierdzono	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	1000 j.m.	Rzp	S909 990 009339	Bayer Pharma AG				
Helixate NexGen 2000 j.m. –proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań			2000 j.m.		-					
Helixate NexGen 3000 j.m. –proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	Stwierdzono		3000 j.m.		-					
Kogenate Bayer 250 j.m.–proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań			250 j.m.		S909 990 009794 S909 990 020775					
Kogenate Bayer 500 j.m.–proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań			500 j.m.		S909 990 009800 S909 990 020782					
Kogenate Bayer 1000 j.m.–proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań			Stwierdzono		proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań		1000 j.m.	Rzp	S909 990 009836 S909 990 020799	Bayer Pharma AG
Kogenate Bayer 2000 j.m.–proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań							2000 j.m.		S909 990 635160 S909 990 635153	
Kogenate Bayer 3000 j.m.–proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	3000 j.m.	S909 990 816354 S909 990 816361								

Wzrostek powołany w przepisach	Stwierdzenie	Podmiot odpowiedzialny	Wzrostek	Wzrostek	Wzrostek	Wzrostek	Wzrostek	Wzrostek	
NovoEight 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	Stwierdzenie	Podmiot odpowiedzialny	250 j.m.	Rzp	-	-	Novo Nordisk A/S		
NovoEight 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań			500 j.m.					-	-
NovoEight 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	Turodocogum alfa	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	1000 j.m.	Rzp	-	-	Novo Nordisk A/S		
NovoEight 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań			1500 j.m.					-	-
NovoEight 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań			2000 j.m.					-	-
NovoEight 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań			3000 j.m.		-	-			
Refacto AF 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	MoroDocogum alfa	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	250 j.m.	Rzp	-	-	Pfizer Ltd.		
Refacto AF 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań			500 j.m.					5909 990 830 805	
Refacto AF 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań			1000 j.m.					5909 990 830 843	
Refacto AF 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań			2000 j.m.					5909 990 830 850	
Refacto AF 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań			3000 j.m.		5909 990 830 867				

Rp – leki wydawane z przepisu lekarza; Rzp – leki wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

Tabela 2. Program lekowy B.15 - Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (IOD: 10 D 66, D 67) [5]

Wskazania kliniczne	Wykazanie się choroby	Badania diagnostyczne
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców w do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p>	<p>1. Pierwotna profilaktyka krwawień:</p> <p>1) czynnik VIII;</p> <p>2) dziecko do ukończenia 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/Ag m.c., 1-3 razy w tygodniu, międzyzynarodowy/Ag m.c., 2-3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2. razy w tygodniu dotyczy dzieci dożyłczas leczonych 2. razy w tygodniu z dobrym efektem;</p> <p>3) czynnik IX osoczopłodny;</p> <p>4) 25-50 jednostek międzynarodowych/Ag m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1.raz w tygodniu dotyczy dzieci dożyłczas leczonych z dobrym efektem.</p> <p>5) 30-60 jednostek międzynarodowych/Ag m.c., 1-2 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 1.raz w tygodniu dotyczy dzieci dożyłczas leczonych z dobrym efektem.</p>	<p>1) W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie, na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilii, wykonuje się następujące badania:</p> <p>1) badania przesiewowe:</p> <p>a) czas krwawienia (metoda Copley) a), b) czas cząsteczkowej trombolizacji po aktywacji (aPTT); c) czas protrombinowy (PT), d) czas trombinowy (TT);</p> <p>2) wykonanie testu korekcyjnego z czynnikiem krwi; 3) ocena aktywności czynników krzepnięcia I, VIII i IX, von Willebranda (vWbFRC), XI, XII;</p> <p>4) antygen czynnika von Willebranda (vWbFg); 5) ocena miana inhibitora czynnika VIII i IX u dzieci uprzednio leczonych (test Bethesda w modyfikacji Nijmegen); 6) wykonanie badań wirusologicznych (wiryon HCV/PCR, HBV/PCR); 7) morfologia krwi.</p>
<p>1. Moduł pierwotnej profilaktyki krwawień</p> <p>1.1. Pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia z ciężką postacią hemofilii A lub B, o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII lub IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego. Substancją czynną finansowaną w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty osoczopłodnych (ludzkiej) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p>1.2. Pierwotna profilaktyka krwawień nowo urodzonego wariantu dziedziczącego postacią hemofilii A i B, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopłodnymi (ludzkimi).</p> <p>Substancją czynną finansowaną w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień – koncentraty rekombinowanego czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, minimum drugiej generacji.</p> <p>1.3. Zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest zabiehanie centralnego dostępu żyłowego:</p> <p>1) dla grupy określonej w ust. 1.1 – czynniki osoczopłodne (ludzkie), oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji;</p> <p>2) dla grupy określonej w ust. 1.2 – czynniki rekombinowane minimum drugiej generacji.</p>	<p>2. Wtórna profilaktyka krwawień:</p> <p>1) czynnik VIII:</p> <p>a) dziecko do ukończenia 2 roku życia – 25-40 jednostek międzynarodowych/Ag m.c., 2-3 razy w tygodniu, międzyzynarodowy/Ag m.c., 2-3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2. razy w tygodniu dotyczy dzieci powyżej 2 roku życia – 25-40 jednostek międzyzynarodowych/Ag m.c.; 3 razy w tygodniu; 2) czynnik IX;</p> <p>3) 25-50 jednostek międzynarodowych/Ag m.c., 2 razy w tygodniu.</p>	<p>1) W związku z realizacją modułów w programie, inne niż wymienione w pkt 1-7 badania, są wykonywane na podstawie indywidualnych decyzji Zespołu Koordynującego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B, regionalne centra leczenia hemofilii są zobligowane do zapewnienia do nich dostępu.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Ocena skuteczności leczenia</p> <p>W zależności od oceny klinicznej należy wykonać:</p> <p>1) RTG stawów - nie częściej niż raz w roku;</p> <p>2) USG stawów - nie rzadziej niż raz w roku;</p> <p>3) NMR - w razie trudności diagnostycznych w ocenie stawów.</p>
<p>2. Moduł wtórnej profilaktyki krwawień</p> <p>2.1. Wtórna profilaktyka krwawień jest prowadzona u dzieci od 1</p>	<p>1. U dzieci, u których konieczne jest zabiehanie centralnego dostępu żyłowego, zapewnienie czynnika VIII lub IX do zabiegu według schematu:</p> <p>1) pierwsza doba: 40 do 70 jednostek międzynarodowych/kg m.c., co 8godzin;</p>	<p>2.2. W ramach monitorowania leczenia obowiązkowe jest prowadzenie</p>

Moduł 2: Zastosowanie	Schemat i dawki wariantu leczenia w programie terapeutycznym	Badania kliniczne i monitorowanie bezpieczeństwa w ramach programu klinicznego
<p>dnia życia do ukończenia 13 roku życia, choroby na tle mialgii A lub B, po wystąpieniu wykwitów do stawów.</p> <p>Substancja czynna finansowana w ramach wspólnej profilaktyki krwiawiej – koncentraty osoczopochodnych (ludzkiej) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX, oraz koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p>2.2. Zapewnienie koncentratów osoczopochodnych (ludzkiej) czynników krzepnięcia, odpowiednio, czynnika VIII lub czynnika IX dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, oraz koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII pierwszej generacji.</p> <p>3. Osiągnięciem programu wywołanym jest tolerancja immunologicznej wazylizacji pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibiorem) (powyżej 5 B.U. oraz o miarnej niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetworzenia powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia). Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację sto procent umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wynagrodzenia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej.</p> <p>Kryteria włączenia do przedmiotowego modułu nowopowstałego inhibitora u dzieci do 13 roku życia:</p> <p>1) pacjent z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibiorem) (powyżej 5 B.U. oraz o miarnej niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetworzenia inhibitora powyżej 6 miesięcy) zakwalifikowany na podstawie decyzji Zespołu Kardiologicznego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B;</p> <p>2) pacjent uprzednio zakwalifikowany do programu, jednak stwierdzenie obecności inhibitora dotyczy okresu prowadzonej profilaktyki, która miało miejsce po dniu 15 stycznia 2010 r.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia</p>	<p>2) od drugiej do piątej doby: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c. co 12 godzin;</p> <p>3) szósta doba: jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.;</p> <p>4) dziesiąta doba (zależy od dawki) jednorazowo: 30 do 50 jednostek międzynarodowych/kg m.c.</p> <p>Dawkowanie czynnika IX rekombinowanego: 30 do 60 jednostek międzynarodowych/kg m.c.</p> <p>Dawkowanie koncentratów czynnika krzepnięcia u pacjentów, u których stwierdzono utrzymywanie się inhibitora w mianie poniżej 5 B.U. oraz nie skuteczność leczenia w dotychczasowej dawce, może zostać ustalone indywidualnie przez Zespół Kardiologiczny ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.</p>	<p>Badania kliniczne i monitorowanie bezpieczeństwa w ramach programu klinicznego</p> <p>1) rejestru krwawień dla danego pacjenta oraz rejestracja danych wymaganych w programie do prowadzenia rejestru dla każdego pacjenta.</p> <p>Badania w monitorowaniu leczenia:</p> <p>1) aminotransferaza alaninowa (ALT) co najmniej raz w roku;</p> <p>2) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) co najmniej raz w roku;</p> <p>3) obecność przeciwciał anty-HBs;</p> <p>4) obecność antygenu HBs (w przypadku braku miana zabezpieczającego przeciwciał anty-HBs); u dodatnich przeciwciał anty-HBc, DNA HBV;</p> <p>5) przeciwciała anty-HCV (z wyjątkiem przypadków); u dodatnich RNA HIV;</p> <p>7) USG naczyń w okolicy dośrodkowej żyłnej, nie rzadziej niż raz w roku;</p> <p>8) badanie ogólne moczu.</p> <p>2.3. Na podstawie decyzji lekarza lokalnego lub regionalnego centrum leczenia hemofilią możliwe jest, w ramach monitorowania leczenia, wykonanie następujących badań:</p> <p>1) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT);</p> <p>2) ocena aktywności czynników krzepnięcia VIII i IX (w hemofilii A – czynnika VIII, w hemofilii B – czynnika IX); w zależności od sytuacji klinicznej, powyższe badanie należy wykonać w razie braku skuteczności czynnika w dotychczasowej dawce oraz w innych uzasadnionych sytuacjach (np. przed zabiegami i procedurami inwazyjnymi lub po zmianie produktu leczniczego koncentratu czynnika krzepnięcia na inny).</p> <p>2.4. Oznaczenie inhibitora:</p> <p>1) do 150 przetoczeń - co 3 miesiące, lub, po każdym 10 przetoczeniach;</p> <p>2) powyżej 150 przetoczeń - co 6 do 12 miesięcy;</p> <p>3) w momencie zmiany produktu leczniczego, koncentratu czynnika krzepnięcia na inny;</p> <p>4) w przypadku stwierdzenia braku skuteczności czynnika w</p>

Moduł 2 - Inhibitory	Wybierz 1 dar. 200 punktów. Lepiej w programie nie brać, niż nie brać.	Badanie zdiagnozujące choroby zakaźne w serwice programu. Wynikowy i dobowy czasowej dawce.
<p>Stwierdzenie obecności inhibitora (krążącego antykoagulantu o mianie powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania inhibitora powyżej 6 miesięcy).</p> <p>5. Kryteria zakończenia udziału w programie lub module programu (dotyczy przyczyn, z powodu których udział pacjenta - uprzednio zakwalifikowanego - w przedmiotowym programie musi zostać zakończony):</p> <p>1) stwierdzenie obecności nowego powstającego inhibitora (powyżej 5 B.U.) lub utrzymanie się inhibitora w mianie niższym lub równym 5 B.U. przez ponad 6 miesięcy;</p> <p>2) ukończenie 18 roku życia.</p> <p>6. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do momentu ukończenia 18 roku życia lub do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>		<p>W przypadku nie wykrycia inhibitora kolejne jego otrzymanie powinno być wykonywane zgodnie z powyższym opisem.</p> <p>W przypadku wykrycia inhibitora kolejne jego oznaczenia powinny być wykonywane co miesiąc (możliwa jest zmiana częstotliwości oznaczenia inhibitora na podstawie decyzji lekarza regionalnego centrum leczenia sierofili).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i kalendarzowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>2) Uzupełnienie przez lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynującego danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez ONZ NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.</p> <p>3) Prezentowanie informacji sprawozdawczo-solizowania wzd. do NFZ. Informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

Tabela 3. Włańniko bęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawęrających VIII czynnik krzepnięcia (26 produktów leczniczych – 9 osoro pochodnych i 17 rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia – finansowane ze środków publicznych w lezeniu hemofilii A) [5]

Nazwa produktu	Forma dawkowa	Czynnik	Kod ATC	Zawartość	Przeznaczenie	Cena jednostkowa (zł)	Cena jednostkowa (zł)	Cena jednostkowa (zł)	Cena jednostkowa (zł)	Wartość
Beriate 1000, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań kub infuzyj, 1000 j.m.		1 fioł. (z rozp.)	S909990928057	1000 j.m.	2467,07	2590,42	2143,26			
Beriate 250, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzyj, 250 j.m.		1 fioł. (z rozp.)	S909990928033	250 j.m.	616,77	647,61	535,82			
Beriate 500, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzyj, 500 j.m.		1 fioł. (z rozp.)	S909990928040	500 j.m.	1233,53	1295,21	1071,63			
Intronet 1000 IU PVIIf/750 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m./fiol.		1 fioł. s. subst. (+ 1 rozp. + 12 est.)	S909990573615	1000 j.m.	1473,44	1494,61	1494,61		B.15	bezpłatne / 0,00
Intronet 250 IU PVIIf/190 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m./fiol.		1 fioł. s. subst. (+ 1 rozp. + 12 est.)	S909990573554	250 j.m.	355,86	373,65	373,65			
Intronet 500 IU PVIIf/375 IU VWF, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m./fiol.		1 fioł. s. subst. (+ 1 rozp. + 12 est.)	S909990573561	500 j.m.	711,72	747,31	747,31			
Octanet 1000 IU, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.		1 amp.	S909990825349		2041,7	2143,26	2143,26			
Octanet 250 IU, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.		1 amp.	S909990825301		500,3	535,82	535,82			

Nazwa leku	Nazwa substancji czynnej	Zakres stosowania	Kod ATC	Data rejestracji	Kraj pochodzenia	Działanie	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek	Wzrost / Ciężar ciała
	Oclanate 500 IU , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.		1 simp.	5909990825332			1020,6	1071,63	1073,63	
	Adwitel 9, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.		1 fiol. (z rozp. 5 ml + akcesoria)	5909990229302	2014-01-01		639,70	851,69	759,78	
	Adwitel 9, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.		1 fiol. (z rozp. 5 ml + akcesoria)	5909990229333	2014-01-01		1679,40	1763,37	1519,56	
	Adwitel 9, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.		1 fiol. (z rozp. 5 ml + akcesoria)	5909990229340	2014-07-01		3603,96	3784,16	3039,12	
	Adwitel 9, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.		1 fiol. (z rozp. 5 ml + akcesoria)	5909990229357	2014-01-01	1990 J, Factor VIII coagulationis humanus, recombinate	5038,28	5250,11	4558,68	6,15
	Adwitel 9, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.		1 fiol. (z rozp. 5 ml + akcesoria)	5909990697441	2014-01-01		6717,60	7053,48	6078,24	
	Adwitel 9, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.		1 fiol. (z rozp. 5 ml + akcesoria)	5909990697456	2014-01-01		10076,40	10580,22	9117,36	
	Kogentate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.		1 fiol. (z amp-stuz+ igielnik fiol.)	5909990020775	2014-07-01		734,40	771,12	759,78	
	Kogentate Bayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m.		1 fiol. (z amp-stuz+ igielnik fiol.)	5909990020782	2014-07-01		1486,80	1542,24	1519,56	

Nazwa leku	Nazwa substancji czynnej, dawka	Zestawienie	Kod ATC	Cena katalogowa	Kategoria	Cena katalogowa	Cena katalogowa	Cena katalogowa	Cena katalogowa	Cena katalogowa
Kogenat	Kogenat eBayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m.	1 fiol. (4 amp-straż + 4 czynniki RoLj)	S50 99900 20 799	2015-03-01	2898,40	3 039,12	3 039,12			
Kogenat	Kogenat eBayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m.	1 fiol. (4 amp-straż + 4 czynniki RoLj)	S90 99900 6 391 53	2015-03-01	5 788,80	6 078,24	6 078,24			
Kogenat	Kogenat eBayer, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3000 j.m.	1 fiol. (4 amp-straż + 4 czynniki RoLj)	S90 99908 163 61	2015-03-01	8 683,20	9 117,36	9 117,36			
Recombinat	Recombinat e 1000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + urządzenie BAXJECT II + strzykawka + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	S90 99900 083 98	2014-07-01	2898,72	3 043,66	3 039,12			
Recombinat	Recombinat e 1000 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + strzykawka + 2 igły + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	S90 9990 7369 07	2014-07-01	2898,72	3 043,66	3 039,12			
Recombinat	Recombinat e 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + strzykawka + 2 igły + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	S90 9990 083 43	2014-07-01	724,88	760,91	759,78			
Recombinat	Recombinat e 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 j.m./ml	1 zestaw: fiol. proszku + fiol. rozp. + urządzenie BAXJECT II + strzykawka + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastry	S90 9990 7369 73	2014-07-01	724,88	760,91	759,78			

<p>Rekombinowane 500 IU, proszek i rozpuszczalniki do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 j.m./ml</p>	<p>1 zestaw fol. proszku + fol. rozpu. + strzykawka + 2 igły + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastyki</p>	<p>5909990083350</p>	<p>2014-07-01</p>		<p>1 449,36</p>	<p>1 521,83</p>	<p>1 519,56</p>		
<p>Rekombinowane 500 IU, proszek i rozpuszczalniki do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 j.m./ml</p>	<p>1 zestaw fol. proszku + fol. rozpu. + urządzenie BAXJECT II + strzykawka + zestaw do infuzji + 2 waciki + 2 plastyki</p>	<p>5909990736950</p>	<p>2014-07-01</p>		<p>1 449,36</p>	<p>1 521,83</p>	<p>1 519,56</p>		

1.6. Proponowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Nuwiq®

W Tabeli 4 zestawiono ceny i proponowane warunki objęcia refundacją ocenianego produktu leczniczego Nuwiq® w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

Produkt leczniczy Nuwiq®, będący rekombinowanym VIII czynnikiem krzepnięcia czwartej generacji, może być finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach istniejącego programu lekowego B.15 w module pierwotnej profilaktyki krwawień w następujących wskazaniach:

- pierwotna profilaktyka krwawień nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczo pochodnymi (ludzkimi),
- zapewnienie koncentratów czynników krzepnięcia, dla dzieci z ciężką hemofilią A, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.

Tabela 4. Cena i proponowane warunki objęcia refundacją ocenianego produktu leczniczego w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”

Wzrost (cm)	Wiek (lat)	Waga (kg)	Wzrost (cm)	Wzrost (cm)	Wzrost (cm)	Wzrost (cm)
Nuwiq, proszek + rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań i koncentraty						
Nuwiq 250 j.m.	5909991211912	fiolka (z proszkiem) + 1 ampułkostrzykawka (z rozpuszczalnikiem) +1 adapter fiolki	1090.1, <i>Factor VIII coagulationis humani recombinate.</i>	■	■	bezpłatnie
Nuwiq 500 j.m.	5909991211929		■	■		
Nuwiq 1000 j.m.	5909991211936		■	■		
Nuwiq 2000 j.m.	5909991211943		■	■		

1.7. Grupa limitowa

Refundowane obecnie rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia, niezależnie od generacji produktu leczniczego, finansowane są w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” w obrębie grupy limitowej 1090.1, *Factor VIII coagulationis humanus recombinate*.

Wniósłowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Nuwiq® nie zakładają utworzenia odrębnej grupy limitowej. Zakłada się, iż produkt ten zostanie dopisany do grupy limitowej 1090.1.

W ramach analizy założono również, iż podstawa limitu finansowania w grupie limitowej 1090.1 nie ulegnie zmianie po wprowadzeniu do refundacji produktu leczniczego Nuwiq®.

1.8. Dowody spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 Ustawy

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Nuwiq® nie zakładają utworzenia odrębnej grupy limitowej. Zakłada się, iż produkt ten zostanie zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej - grupa limitowa 1090.1 *Factor VIII coagulationis humanus recombinante*.

Produkt leczniczy Nuwiq® posiada inną międzynarodową nazwę (simoktokog alfa) niż produkty lecznicze objęte obecnie refundacją w ramach grupy limitowej 1090.1 (octokog alfa), jednak, jak wykazano w analizie klinicznej [6], ma on podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania do leków zakwalifikowanych do tej grupy limitowej. Simoktokog alfa oraz octokog alfa mają takie same wskazania do stosowania (Tabela 5) oraz podobną skuteczność (rozdział 4.1).

Tabela 5. Zestawienie wskazań do stosowania FVIII minimum II generacji - Nuwiq® oraz refundowane obecnie Advate® i Kogenate Bayer® [7]

Wskazania do stosowania (na podstawie CHPL) w odniesieniu do pacjentów	Advate®	Advate®	Kogenate Bayer®
	Zapobieganie i leczenie krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Nuwiq może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.	Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.	Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie ma zastosowania w leczeniu choroby von Willebranda. Produkt ten jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku.

1.9. Oszacowania w związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy

Zgodnie z art. 13 ust. 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) [9], jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych; dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu; to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. [8], jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy, analiza ekonomiczna powinna zawierać:

1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.

Ze względu na to, iż, tak jak wykazano w analizie klinicznej, porównywane interwencje są równoważne w odniesieniu do skuteczności i profilu bezpieczeństwa, w oszacowaniach dotyczących ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych założono, że efekt wyrażony jako liczba lat życia skorygowanych o jakość będzie taki sam dla obu technologii medycznych. Założenie to było również podstawą przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów w ramach niniejszego opracowania. Należy zaznaczyć, iż biorąc powyższe pod uwagę, szacowany iloraz kosztów i wyników zdrowotnych zależy wyłącznie od kosztów ocenianych terapii.

Zgodnie z danymi NFZ dotyczącymi informacji o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych (Tabela 31) w okresie od lipca 2012 roku do listopada 2014 roku jedyną refundowaną technologią opcjonalną był produkt leczniczy Advate®.

Tak jak wskazano powyżej, wyniki zdrowotne uzyskane u pacjentów stosujących porównywane technologie (simotkog alfa vs oktog alfa minimum drugiej generacji) są takie same i zależą od parametrów dotyczących wieku oraz stanu zdrowia chorego, a także zastosowanego schematu leczenia. W leczeniu hemofilii A z zastosowaniem czynników krzepnięcia uzyskuje się różne wyniki zdrowotne w zależności od tego czy terapia prowadzona jest w formie pierwotnej profilaktyki krwawień czy też wtórnej profilaktyki krwawień albo jest terapią na żądanie (rozdział 2.7). Zgodnie z zapisami programu lekowego B.15 rekombinowane FVIII minimum drugiej generacji mogą być stosowane tylko w ramach modułu pierwotnej profilaktyki krwawień.

Na podstawie przeglądu systematycznego literatury odnaleziono analizę ekonomiczną Miners 2009 [28], w której przedstawiono funkcję na oszacowanie wartości użyteczności stanu zdrowia:

u pacjentów z hemofilią A w zależności od rodzaju terapii. W przypadku pierwotnej profilaktyki krwawień funkcja ta przedstawia się następująco:

$$\text{Wartość użyteczności stanu zdrowia} = 1,05 - (0,006 \times \text{wiek pacjenta})$$

W pracy Miners 2009 wskazano, iż w przypadku pacjentów najmłodszych szacowana wartość użyteczności stanu zdrowia z wykorzystaniem powyższej formuły wynosiłaby >1, w tym przypadku należy przyjąć wartość użyteczności stanu zdrowia na poziomie 1. Wskazano również, iż w przypadku hemofilii A leczonej w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień można założyć, iż wartość użyteczności stanu zdrowia jest równa użyteczności stanu zdrowia dla populacji ogólnej.

Uwzględniając wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Nuwiq® oraz najtańszą i najdroższą cenę produktu leczniczego Advate® za 1 j.m. produktu zgodnie z obowiązującym wykazem leków refundowanych, wyznaczono florazy kosztów i efektów zdrowotnych dla hipotetycznego pacjenta w wieku 1 roku życia (skaza krwotoczna ujawnia się zazwyczaj na przełomie 1. i 2. r.ż., a rekombinowane FVIII minimum drugiej generacji mogą być stosowane u nowozdiagnozowanych pacjentów) (Tabela 6) oraz przedstawiono cenę zbytu netto preparatów Nuwiq® oszacowaną w związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy (Tabela 7).

Tabela 6. Oszacowanie florazy kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjenta stosującego FVIII minimum II generacji - Nuwiq® i Advate®

Wzrost (cm)	Nuwiq®	Advate® 250 j.m.	Advate® 500 j.m.
Cena CZN [zł / j.m.]	█	3,1100	3,3370
Średnia roczna dawka / pacjent [j.m.]	█	█	█
Koszt terapii / rok [zł]	█	█	█
Wartość użyteczności stanu zdrowia (QALY) / rok	█	█	█
Długość kosztu stosowania w technologii i wyników zdrowotnych	█	█	█

Tabela 7. Kalkulacja ceny zbytu netto, wnioskowanej technologii, przy której współczynnik kosztów i wyników zdrowotnych nie jest wyższy od żadnego ze współczynników oszacowanych w Tabeli 6

Wzrost (cm)	Wzrost (cm) / dawka (j.m.)	Cena zbytu netto (zł)
Nuwiq® 250 j.m.	250	█
Nuwiq® 500 j.m.	500	█
Nuwiq® 1000 j.m.	1 000	█
Nuwiq® 2000 j.m.	2 000	█

- CZN oszacowana w związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy

2. Metodyka analizy ekonomicznej

2.1. Strategia analityczna

Model analizy ekonomicznej został przygotowany w arkuszu programu MS Excel 2010. Obejmuje on analizę kosztów terapii z zastosowaniem simoktokog alfa (rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia czwartej generacji) w ramach programu lekowego B.15 oraz kosztów terapii obecnie finansowanej ze środków publicznych z zastosowaniem rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia minimum drugiej generacji (oktokog alfa) w ramach tego programu lekowego.

Analiza ekonomiczna została wykonana *de novo*. Po określeniu, w drodze przeglądu systematycznego, efektywności klinicznej simoktokog alfa względem rekombinowanych FVIII minimum drugiej generacji, które są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce [6], uzyskane dane wykorzystano w niniejszej analizie ekonomicznej (założono, iż skuteczność ocenianej technologii oraz technologii opcjonalnych finansowanych w ramach programu lekowego jest taka sama).

Model ekonomiczny został opracowany z uwzględnieniem polskiej praktyki klinicznej oraz warunków finansowania ze środków publicznych świadczeń zdrowotnych z zakresu leczenia szpitalnego oraz refundacji produktów leczniczych (w tym programu lekowego - „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”). Uwzględniono polskie dane dotyczące: zużycia zasobów opieki zdrowotnej przypadających na przeciętnego pacjenta, wyliczenia jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej (kalkulacja kosztów jednostkowych) oraz polskie dane epidemiologiczne.

W obliczeniach przeprowadzonych w analizie uwzględniono zasady refundacji leków zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 112 poz. 696 z późn.zm.). [9]

2.2. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [8] oraz Wytycznymi AOTM [1] analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).

Leczenie ciężkiej postaci hemofilii A u dzieci w Polsce finansowane jest w całości ze środków publicznych przez płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w ramach programu lekowego B.15. W związku z tym wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy są równe (świadczeniobiorca nie ponosi żadnych kosztów związanych z leczeniem hemofilii A).

2.3. Horyzont czasowy

Zgodnie z Wytycznymi AOTM horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. Dla technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest szczególnie zasadne, jeżeli porównywane technologie mają różny wpływ na śmiertelność.

Ponieważ porównywane opcje terapeutyczne nie różnią się pod względem skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, ich wpływ na losy pacjenta jest taki sam. Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (analiza minimalizacji kosztów) nie jest konieczną oceną i modelowanie w ujęciu długookresowym. Długość przyjętego horyzontu czasowego analizy zależy od analizowanego wskazania i wynosi 1 rok dla pierwotnej profilaktyki krwawień oraz jest równy długości czasu leczenia w przypadku dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego (10 dni).

2.4. Technika analityczna

Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej wykazano biorównoważność simotokog alfa (Nuwiq®) oraz innego rekombinowanego FVIII – okiokog alfa (Kogenate FS/ Kogenate Bayer®) w postępowaniu u pacjentów z hemofilią A, dlatego analiza ekonomiczna składa się z:

- zestawienia kosztów i konsekwencji,
- analizy minimalizacji kosztów.

Analiza minimalizacji kosztów polega tylko na porównaniu kosztów. Wyniki analizy przedstawiono w postaci inkrementalnej różnicy kosztów generowanych przez analizowane strategie terapeutyczne (zestawienie kosztów dla ocenianych interwencji).

2.5. Dyskontowanie

Z uwagi na horyzont czasowy analizy nieprzekraczający 1 roku, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [8] oraz wymogami Wytycznych AOTM [1], w analizie nie uwzględniono dyskontowania.

2.6. Analiza wrażliwości

Wartości parametrów uwzględnione w analizie mogą zmieniać się w zależności od różnych czynników i okoliczności, których na obecnym etapie nie sposób przewidzieć. W związku z tym w ramach niniejszej analizy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które obarczone są niepewnością oszacowania i mają wpływ na wyniki.

Szczegółowe uzasadnienie przyjętych zakresów zmienności dla parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości dla analizy ekonomicznej opisano w poszczególnych rozdziałach, które zostały wskazane poniżej. W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- masa ciała pacjentów z hemofilią A (rozdział 4.2),
- liczba podań / tydzień rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia (rozdział 4.4),
- średnia jednorazowa dawka rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia (rozdział 4.4);

2.7. Odnalezione analizy ekonomiczne i kosztowe oraz badania użyteczności stanów zdrowia

Proces selekcji doniesień naukowych i strategię wyszukiwania dla analiz ekonomicznych oraz kosztowych; a także badań użyteczności stanów zdrowia (kwerendy; przeprowadzenie w poszczególnych bazach bibliograficznych) przedstawiono w rozdziale 14.1. Do analizy włączono łącznie 10 analiz ekonomicznych lub kosztowych opublikowanych w formie pełnych tekstów (9 doniesień naukowych) lub abstraktów konferencyjnych (jedno doniesienie naukowe) (Tabela 8). Z analizy wykluczono natomiast 3 doniesienia naukowe ze względu na brak wyników w subpopulacji pacjentów z hemofilią A (Tabela 9). Uwzględnione prace zawierały również dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z hemofilią A.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących ocenianej interwencji simotokog alfa. Większość odnalezionych prac dotyczy natomiast porównania kosztów i efektów zdrowotnych zastosowania profilaktyki krwawień względem leczenia na żądanie u pacjentów z ciężką hemofilią A (z zastosowaniem różnych VIII czynników krzepnięcia). W dwóch pracach (Soini 2007 [24] oraz

Hay 1999 [25]) porównano pomiędzy sobą pod względem kosztów i efektów zdrowotnych wybrane VIII czynniki krzepnięcia.

Większość analiz ekonomicznych odnalezionych w wyniku systematycznego przeszukiwania baz Informacji medycznej to analizy kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności. Przedstawione modele dotyczą najczęściej Europy, ale także Stanów Zjednoczonych i Kanady oraz Iranu i Tajwanu. W tabeli poniżej zestawiono wyniki oraz wnioski poszczególnych analiz.

Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych są zbieżne. W większości prac wskazano, iż profilaktyka z zastosowaniem VIII czynników krzepnięcia jest opcją skuteczniejszą, jednak wiąże się najczęściej z wyższymi kosztami w porównaniu z leczeniem na żądanie. Jednak uzyskane wyniki zależą od przyjętego w analizach progu opłacalności, a także od założonej ceny koncentratów VIII czynników krzepnięcia. W niektórych przypadkach profilaktyka może okazać się opcją kosztowo efektywną, a nawet dominującą w porównaniu z leczeniem na żądanie. Wykazano, iż zastosowanie VIII czynników krzepnięcia UHP/R (*ultra-high purity and recombinant*) względem VIII czynników krzepnięcia IP/VHP (*intermediate and very-high purity*) może być efektywne kosztowo w wybranych grupach pacjentów (Hay 1999), natomiast zastosowanie VIII czynnika krzepnięcia trzeciej generacji (Advate®) może być efektywne kosztowo w porównaniu do stosowania koncentratów non-PMF (*non-Plasma/Albumin-Free Method*). (Tabela 8)

Tabela 8. Charakterystyki odnalezionych analiz ekonomicznych i kosztowych

Wpływy i koszty	Wpływy i koszty	Wpływy i koszty	Wpływy i koszty	Wpływy i koszty	Wpływy i koszty	Wpływy i koszty
Carlsson 1997 [19] / Szwecja	Hemofilia A	Badanie krzyżowe RCT z oceną kosztów (dawka standardowa vs dawka dostosowana)	266 mies.	1. Standardowa dawka 2. Dawka dostosowywana na podstawie wyników farmakokinetycznych (różne koncentracje FVIII)	Dawkowanie czynnika VIII w profilaktyce krwawień na podstawie wyników farmakokinetycznych prowadzi do oszczędności na poziomie 419 000\$ w okresie 6 miesięcy, dla 14 pacjentów – łącznie 561 000 [jednostek czynnika VIII]	Biorąc pod uwagę nowe rekomendacje dotyczące prognozy opłacalności (prognoza opłacalność ma wynosić 25-40 tys. euro), leczenie profilaktyczne picirwotne i wtórne jest nagranio opłacalność kosztowej względem leczenia na żądanie. Chociaż profilaktyka pierwotna jest leczeniem kosztownym, wykazano, iż może być ekonomicznie uzasadniona względem leczenia na żądanie.
Colombo 2011 [19] / Włochy	Ciepła hemofilia A	Analiza użyteczności kosztów- model Markowa / perspektywa płatnika publicznego	70 lat / dyskontowanie 6%	1. Leczenie na żądanie (on-demand) 2. Pierwotna profilaktyka 3. Wtórna profilaktyka (terapia na żądanie u dzieci 0-2 lat, następnie profilaktyka pierwotna) 4. Leczenie hybrydowe (profilaktyka pierwotna u dzieci, a następnie terapia na żądanie u dorosłych)	ICER [euro/QALY] 1 vs 2: 40 236 1 vs 3: 40 229 1 vs 4: 119 134	W analizie, wrażliwość wykazano, że na wyniki ma wpływ przede wszystkim cena czynnika, a także, założenia dotyczące częstości krwawienia oraz wysokość stopy dyskontowej.
Dalini 2009 [20] / Iran	Chłopcy z ciężką hemofilią A	Badanie retrospektywne kosztów i analiza efektywności kosztów / perspektywa płatnika publicznego	6 mies. / nie dotyczy	1. Leczenie profilaktyczne, 2. Leczenie na żądanie (on-demand)	ICER = 21345 \$/uniknięte krwawienie	Leczenie profilaktyczne znacząco zmniejsza liczbę epizodów krwawienia (0,26 vs 2,74 [miesiącznie]), ale wymaga to poniesienia większych kosztów. Wyniki analizy nie są wrażliwe na przyjęte założenia odnośnie ceny koncentratów.

Author(s) / Year	Country	Study Design / Population	Methodology / Analysis	Outcomes / Effectiveness	Healthcare System / Context	Key Findings / Conclusions	Implications / Recommendations
Faruglia 2013 [21] / USA, UK, Szwecja	Cieężka hemofilia A	Analiza użyteczności kosztów - model Markowa / perspektywa płatnika za świadczenia zdrowotne	Dotywczo / różne w zależności od kraju	1. Leczenie na żądanie (on-demand) 2. Leczenie profilaktyczne	ICER: USA: 68 109 \$/QALY UK: dominująca terapia profilaktyczna Szwecja: 494 888 koron/QALY (przy założeniu zmian w schemacie podawania leków – terapia profilaktyczna dominująca)	We wszystkich analizowanych krajach leczenie profilaktyczne jest efektywne kosztowo, a w UK (i w Szwecji przy założeniu innego schematu leczenia) nawet dominujące względem leczenia na żądanie.	
Liou 2011 [22] / Tajwan	Cieężka hemofilia A	Badanie retrospektywne kosztów	5 lat / nie dotyczy	1. Leczenie na żądanie (on-demand) 2. Leczenie profilaktyczne, wtórne	Zastąpienie terapii na żądanie wtórnym leczeniem profilaktycznym pacjentów z ciężką hemofilią A kosztowałoby dodatkowo 2 mln \$ (wzrost o 14%) rocznie i pozwoliłoby uniknąć 12 565 krwawień.	Leczenie profilaktyczne względem leczenia na żądanie jest skuteczniejsze. Jednostka droższe, a wartość ICER jest wyższa niż próg opłacalności (30 tys. funtów/QALY). Przy tym, prógu opłacalności prawdopodobnie jest to, że profilaktyka będzie kosztowo efektywna względem leczenia na żądanie wynosi 13%.	Przy prógu wynoszącym 100 tys. funtów/QALY – 90%.
Miners 2009 [23] / UK	Cieężka hemofilia A	Analiza użyteczności kosztów - model Markowa / perspektywa płatnika publicznego	70 lat / dyskontowanie 0% - efekty i 8% - koszty	1. Leczenie na żądanie (on-demand) 2. Leczenie profilaktyczne	39 000 funtów/QALY		
Risenbrough 2008 [24] / Kanada	Cieężka hemofilia A u dzieci	Analiza użyteczności kosztów - model Markowa / perspektywa społeczna	5 lat / dyskontowanie 3%	1. Leczenie na żądanie (on-demand) 2. Zwiększana dawka stosowana w profilaktyce 3. Dawka standardowa stosowana w profilaktyce	ICER (CAD/QALY) 2 vs 1: 542 938 3 vs 1: >1 mln		Strategia drugą była trzecią, a strategia trzecią przy podobnych efektach klinicznych wyrównała w QALY. Wyniki były wrażliwe na przyjęte założenia odnośnie do ceny FVIII oraz wartości użyteczności stanów zdrowia.
Smith 1996 [25] / USA	Cieężka hemofilia A	Analiza efektywności kosztów - model farmakoekonomiczny / perspektywa społeczna	47 lat / dyskontowanie 5%	1. Leczenie na żądanie (on-demand) 2. Leczenie profilaktyczne (3-20 r.ż.) 3. Leczenie profilaktyczne (3-50 r.ż.)	ICER (\$/zapożyczenie krwawienie): 2 vs 1: 1 100, 3 vs 1: 1 380, 3 vs 2: 1 570.	Leczenie profilaktyczne znacząco poprawia wyniki kliniczne i jakość życia pacjentów w porównaniu do leczenia na żądanie, ale z wiązanymi jest to z wysokimi kosztami.	

Region / Kraj	Opis choroby	Przebieg choroby / przebieg choroby	Prevalencja / częstość występowania	Ważniejsze zakażenia	Ważniejsze zakażenia	Ważność badania / skuteczność
Solmi 2007 [26] / Finlandia	Hemofilia A	Analiza efektywności kosztów	Brak danych / dyskontowanie 3%	<p>Leczenie na żądanie:</p> <p>1. Advate</p> <p>2. non-FPM1 (non-Plasma) / AlbuminFree Method)</p> <p>3. non-FPM2</p>	<p>Koszty całkowite</p> <p>1. 821 699 euro</p> <p>2. 781 645 euro</p> <p>3. 788 398 euro</p> <p>ICUR:</p> <p>1vs2: 16 616 euro/QALY</p> <p>1vs3: 22 117 euro/QALY</p>	<p>W przypadku wystrzelenia pacjenta, który wiązałby się ze wzrostem umieralności oraz kosztów podobnym jak w przypadku HCv1 który nie został wykryty w ramach kontroli bezpieczeństwa czynnika krwi pólędza zawierającego białka ludzkie, stosowanie Advate, względem FVIII wczesniejszych generacji mogłoby być efektywniejsze i kosztowo-efektywne.</p>
Hay 1999 [27] / USA	Hemofilia A	Analiza efektywności kosztów / perspektywa społeczna	30 lat / dyskonto wariantu 3%	<p>UHP/R (<i>ultra-high purity and recombination</i>) FVIII vs IPVHP (<i>intactmed,ice and very-high purity</i>) FVIII</p>	<p>W przypadku pacjentów narodziłymi zakażenie HAV lub HBV - UHP/R FVIII względem IPVHP FVIII nie przewyższa korzyści uzasadniających wyższe ceny tych preparatów.</p> <p>Korzystniejsze wyniki dla UHP/R FVIII względem IPVHP uzyskano w grupie osób HCv+, jednak różnica pomiędzy preparatami nie była duża.</p> <p>UHP/R FVIII względem IPVHP jest efektywne, kosztowo u pacjentów HIV+ z krótką oczekiwaną długością życia.</p> <p>Efektywność kosztowa preparatów FVIII zależy od ceny tych produktów w UHP/R FVIII względem IPVHP nie we wszystkich sytuacjach jest strategią efektywną kosztowo.</p>	

Tablica 9. Analizy ekonomiczne wykluźzone z analizy wraz z przyczyną odrzucenia prac

Region / Kraj	Opis choroby	Przebieg choroby / przebieg choroby	Ważniejsze zakażenia	Ważniejsze zakażenia	Ważność badania / skuteczność
Lippert 2005 [28]					Pacjenci z hemofilią A i B; brak wyników tylko dla hemofilii A
Milner 2002 [29]					Pacjenci z ciężką hemofilią A oraz pacjenci z ciężką chorobą Willebrandtą; atakże choroby z hemofilią B; brak wyników tylko dla hemofilii A
Pakkanen et al 2014 [30]					Pacjenci z hemofilią A i B; brak wyników tylko dla hemofilii A

2.8. Walidacja

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Analizowano wyniki w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych oraz analizy kodu programu. Nie wykryto błędów podczas walidacji wewnętrznej.

W ramach analizy założono również przeprowadzenie walidacji konwergencji i ocenę zgodności uzyskanych wyników z wynikami innych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego oraz interwencji. Przeprowadzono przegląd systematyczny wybranych baz informacji medycznej (w tym Medline, Embase, The Cochrane Library, CRD, CEA Registry oraz CADTH), odnajdując 10 pierwotnych analiz ekonomicznych lub analiz kosztowych dotyczących oceny kosztów i efektów zdrowotnych związanych ze stosowaniem VIII czynników krzepnięcia u pacjentów z hemofilią A (rozdział 2.7). Większość odnalezionych prac dotyczyła porównania kosztów i efektów zdrowotnych zastosowania profilaktyki krwawień względem leczenia na żądanie u pacjentów z ciężką hemofilią A (z zastosowaniem różnych VIII czynników krzepnięcia). Żadna z analiz nie dotyczyła ocenianej w niniejszej pracy interwencji – simotokog alfa. W żadnej z prac nie porównywano również pomiędzy sobą rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia minimum drugiej generacji.

2.9. Dane wejściowe uwzględnione w analizie ekonomicznej

W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte w analizie założenia modelu ekonomicznego, a także dane wejściowe dla wariantu podstawowego (bazowego) (Tabela 10) oraz dla wariantów uwzględnionych w analizie wrażliwości (Tabela 11).

Tabela 10. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w wariantcie podstawowym analizy

Parametr	Wariant		Źródło
	bazowy	uwzględniony	
Masa ciała pacjenta [kg]	9,57	39,20	rozdział 4.2
Liczba podani [tys.]	2	2,5	rozdział 4.4
Dawka [i.m. / kg m.c.]	32,5	32,5	rozdział 4.4
Roczny koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia [zł]	650,00		rozdział 4.5.1
Roczny koszt diagnostyki [zł]	4 160,00		rozdział 4.5.2
Koszt i podania FVIII [zł]	53,01		rozdział 4.5.3
Koszt FVIII [zł / i.m.]	[redacted]		rozdział 4.5.4
Koszt FVIII [zł / i.m.]	3,0891		rozdział 4.5.4
Masa ciała pacjenta [kg]	35,80		rozdział 4.2
Dawka [i.m. / kg m.c.]	565		rozdział 4.4

Parametry		Wartość		Źródło
		Minimalna	Maksymalna	
koszt pobrania PVDF [zł]		0,00		rozdział 4.5.3
koszt PVDF [zł/m ²]	MIN	■		rozdział 4.5.4
	MAX	3,0391		rozdział 4.5.4

Tabela 11. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w analizie wrażliwości

Parametry		Wartość		Źródło
		Minimalna	Maksymalna	
Masa ciała sukienki [kg]	MIN	7,66	31,36	rozdział 4.2
	MAX	11,49	47,04	
Ciężar podłoża [kg]	MIN	1	2	rozdział 4.4
	MAX	3	3	
Długość [m / kg m ²]	MIN	25	25	rozdział 4.4
	MAX	40	40	
Masa ciała pacjenta [kg]	MIN	28,64		rozdział 4.2
	MAX	42,96		
Długość [m / kg m ²]	MIN	420		rozdział 4.4
	MAX	710		

3. Metodyka analizy wpływu na budżet

3.1. Horyzont czasowy analizy

W analizie wpływu na budżet płatnika przyjęto 2-letni horyzont czasowy (przyjęto horyzont czasowy obejmujący okres od początku 2016 roku do końca 2017 roku). Długość przyjętego horyzontu czasowego odpowiada długości obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii medycznej w analizowanym wskazaniu przy założeniu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nuwiq® w tym wskazaniu od stycznia 2016 roku.

3.2. Perspektywa analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [8] oraz Wytycznymi AOTM [1] analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).

Zgodnie z wnioskiem podmiotu odpowiedzialnego Octapharma Poland Sp. z o.o. o objęcie refundacją ocenianego produktu leczniczego, finansowanie ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy za produkt leczniczy Nuwiq® (stosowanie w programie lekowym, w ramach którego produkt ten będzie wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie). W ocenianym wskazaniu koszty profilaktyki i leczenia ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego, dlatego wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego są takie jak wyniki tej analizy z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

3.3. Dyskontowanie

Analiza wpływu na budżet płatnika przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, dlatego nie zastosowano dyskontowania kosztów. [1]

3.4. Scenariusze i warianty analizy

W ramach analizy wpływu na budżet porównano nakłady finansowe ponoszone przez płatnika publicznego na profilaktykę i leczenie dzieci z hemofilią A wymagających terapii substytucyjnej w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Nuwiq® ze środków publicznych w ramach programu lekowego w ocenianym wskazaniu (scenariusz nowy) z aktualną sytuacją, gdy produkt ten nie jest finansowany ze środków publicznych w tym wskazaniu (scenariusz aktualny).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono 11 scenariuszy różniących się założeniami dotyczącymi wielkości populacji leczonej rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia minimum drugiej generacji w ramach programu lekowego B.15, a także założeniami dotyczącymi masy ciała chorych z hemofilią A, liczby podań oraz wielkości jednorazowej dawki rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia minimum drugiej generacji, a także udziału w rynku preparatów Nuwiq® (jednokierunkowa analiza wrażliwości).

Tabela 12. Scenariusze analizy wpływu na budżet płatnika

Scenariusz	Wielkość populacji leczonej	Masa ciała (kg)	Liczba podań	Wielkość dawki	Udział w rynku (preparaty Nuwiq®)	Budżet w wyjątku (produkty Nuwiq®)		
Scenariusz 1	średnia	średnia	średnia	średnia	średnia	średni		
Scenariusz 2	minimalna							
Scenariusz 3	maksymalna							
Scenariusz 4	średnia	minimalna	maksymalna	minimalna	maksymalna	średni		
Scenariusz 5		maksymalna						
Scenariusz 6		średnia	średnia	minimalna	średnia		minimalna	
Scenariusz 7				maksymalna				
Scenariusz 8				średnia				
Scenariusz 9		średnia	średnia	średnia	średnia		maksymalna	minimalny
Scenariusz 10							średnia	
Scenariusz 11	średnia					maksymalny		

Dodatkowo wyniki analizy przedstawiono w 3 wariantach:

- wariant najbardziej prawdopodobny,
- wariant minimalny – zakładający najniższe dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z wprowadzeniem do refundacji produktu leczniczego Nuwiq®,
- wariant maksymalny – zakładający najwyższe dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z wprowadzeniem do refundacji produktu leczniczego Nuwiq®.

3.5. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową – pacjenci z hemofilią A, którzy wymagają terapii substytucyjnej rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia minimum drugiej generacji i są leczeni w ramach programu lekowego B.15 (populacja minimalna, średnia, maksymalna);
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych 2 latach, począwszy od stycznia 2016 roku;
3. Oszacowano udział w rynku ocenianych interwencji (refundowane obecnie rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia minimum drugiej generacji oraz Nuwiq® - rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia czwartej generacji), a także poszczególnych preparatów - rozpowszechnienie poszczególnych technologii medycznych przed oraz po podjęciu decyzji o refundacji ze środków publicznych w ramach programu lekowego produktu leczniczego Nuwiq® w ocenianym wskazaniu;
4. Na podstawie aktualnego limitu finansowania dla rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia w ramach programu lekowego B.15 u dzieci z hemofilią A, a także proponowanej przez Wnioskodawcę ceny produktu Nuwiq® wyznaczono średni koszt rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia z perspektywy płatnika publicznego;
5. Wyznaczono średni koszt leczenia rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia w ramach programu lekowego;
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego w dwóch kolejnych latach związane z finansowaniem leczenia dzieci z hemofilią A dla scenariusza aktualnego oraz scenariusza nowego w zdefiniowanej populacji;
7. Obliczono wydatki inkrementalne – różnicę między wydatkami w scenariuszu nowym a wydatkami w scenariuszu aktualnym (ujemne wartości wydatków inkrementalnych wskazują na oszczędności finansowe płatnika);
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów analizy oraz parametrów cechujących się niepewnością oszacowania.

3.6. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – dokumentu w formacie MS Word 2010 oraz arkusza kalkulacyjnego Excel, umożliwiającego obliczenia prognozowanych wydatków płatnika na leczenie populacji docelowej. Obliczenia przeprowadzono w arkuszu programu MS-Excel 2010.

3.7. Dane wejściowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet płatnika

W tabelach poniżej (Tabela 13, Tabela 14) zestawiono wartości parametrów uwzględnione w rozpatrywanych scenariuszach analizy.

Tabela 13. Dane wejściowe dla poszczególnych scenariuszy analizy wpływu na budżet – pierwotna profilaktyka krwawień

Scenariusz	Wiek / rok / miesiąc 2015 / 2017	Wiek / rok / miesiąc 2015 / 2017	Wiek / rok / miesiąc 2015 / 2017	Wiek / rok / miesiąc 2015 / 2017	Wiek / rok / miesiąc 2015 / 2017	
Zródło	rozdział 4.6	rozdział 4.2	rozdział 4.4	rozdział 4.4	rozdział 4.8	
Scenariusz 1	■	9,57 / 39,20	2 / 2,5	32,5 / 32,5	■	
Scenariusz 2	■					
Scenariusz 3	■					
Scenariusz 4	■	7,66 / 31,36	1 / 2	25 / 25	■	
Scenariusz 5		11,49 / 47,04				
Scenariusz 6		9,57 / 39,20	3 / 3			40 / 40
Scenariusz 7			2 / 2,5			
Scenariusz 8			32,5 / 32,5			■
Scenariusz 9	■	■				

Tabela 14. Dane wejściowe dla poszczególnych scenariuszy analizy wpływu na budżet – profilaktyka okołozabiegowa

Scenariusz	Wiek / rok / miesiąc 2015 / 2017	Wiek / rok / miesiąc 2015 / 2017	Wiek / rok / miesiąc 2015 / 2017	Wiek / rok / miesiąc 2015 / 2017
Zródło	rozdział 4.6	rozdział 4.2	rozdział 4.4	rozdział 4.8
Scenariusz 1	■	35,20	565	■
Scenariusz 2	■			
Scenariusz 3	■			
Scenariusz 4	■	28,64	420	■
Scenariusz 5		42,96		
Scenariusz 6		35,20	710	
Scenariusz 7			565	
Scenariusz 8		■	■	
Scenariusz 9	■	■		

4. Dane uwzględnione w analizach

4.1. Ocena wyników zdrowotnych

Wyniki jednego odnalezionego badania RCT wskazują na biorównoważność leku simoktokog alfa (Nuwiq®) oraz leku oktokog alfa (Kogenate FS®/Bayer®). Biorównoważność leków wykazano na podstawie współczynnika średnich geometrycznych wartości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi (AUC), który wynosił 0,98 [CI_{90%}: 0,87; 1,11].

Na podstawie wyników badań eksperymentalnych bez grupy kontrolnej wykazano, iż produkt leczniczy Nuwiq® stosowany w ramach profilaktyki długoterminowej krwawień pozwala uzyskać dobrą lub doskonałą skuteczność hemostatyczną u 92,9% pacjentów ogółem, w tym u 91,5% dzieci i 94,4% dorosłych. Wskaźnik częstości krwawień podczas stosowania profilaktyki długoterminowej u pacjentów dorosłych wynosił 0,188 krwawień na miesiąc, natomiast u pacjentów pediatrycznych 0,338 krwawień na miesiąc. W okresie 6 miesięcy stosowania profilaktyki preparatem Nuwiq® krwawienia odnotowano u 66,1% dzieci i u 28,6% lub 50,0% dorosłych (w zależności od badania), jednak u żadnego z pacjentów nie stwierdzono krwawień o znacznym nasileniu ani krwawień zagrażających życiu. Dawka preparatu Nuwiq® w profilaktyce długoterminowej wynosiła średnio na jedną infuzję 38,9 IU/kg masy ciała u dzieci oraz od 32,8 IU/kg do 34,6 IU/kg masy ciała u dorosłych. Profilaktyka preparatem Nuwiq® w porównaniu do uprzednio stosowanej terapii doraźnej innymi FVIII pozwala na istotne statystycznie zmniejszenie częstości krwawień o 97% u dzieci i o 99% u dorosłych, natomiast w porównaniu do profilaktyki innymi FVIII redukcja ta wynosiła 14% i 52% odpowiednio (stwierdzono istotną statystycznie różnicę tylko w podgrupie dorosłych).

Produkt leczniczy Nuwiq® stosowany w ramach profilaktyki okołozabiegowej krwawień cechuje się wysoką skutecznością. W przypadku 32 z 34 zabiegów skuteczność hemostatyczna była określona jako doskonała (29 zabiegów) lub dobra (3 zabiegi). Biorąc pod uwagę jedynie duże zabiegi, ocenę doskonałą lub dobrą przyznano w 12 na 14 przeprowadzonych zabiegów (w tym dla 9 – ocena doskonała). W populacji pediatrycznej przeprowadzono łącznie 6 zabiegów operacyjnych. W przypadku 5 z nich skuteczność hemostatyczną preparatu Nuwiq® w profilaktyce okołoperacyjnej określono jako doskonałą, a w jednym przypadku ocena nie została dokonana. W zależności od rodzaju zabiegu w ramach profilaktyki okołozabiegowej wymagane było zastosowanie od 3 do 25 infuzji, a liczba dni ekspozycji u pacjentów pediatrycznych wynosiła od 2 do 7 dni. Dawka preparatu Nuwiq® w profilaktyce okołozabiegowej wynosiła średnio na jedną infuzję 40,92 IU/kg masy ciała u dzieci oraz 35,06 IU/kg masy ciała u dorosłych.

Pomimo braku dowodów naukowych oceniających efektywność terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Nuwiiq® u pacjentów wcześniej nieleczonych, w tym dzieci poniżej 2 lat, oceniany produkt został zarejestrowany do stosowania również w tej podgrupie pacjentów (brak zawężenia populacji do pacjentów wcześniej leczonych w ChPL). Zastosowano tu podejście *clinical bridging*, które zakłada, że potwierdzając skuteczność leku dla jednej subpopulacji, uzyskane wyniki można odnieść do innych subpopulacji. Zgodnie z tym produkt leczniczy Nuwiiq® jest wskazany do stosowania w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A niezależnie od wieku.

W przypadku stosowania preparatu Nuwiiq® w leczeniu epizodów krwawienia działanie leku oceniono jako „doskonałe” lub „dobre” w przypadku 93,7% epizodów krwawienia w populacji mieszanej (dorośli i dzieci), a w populacji pediatrycznej odsetek ten wynosił 82,4% epizodów krwawienia. Łącznie terapii poddano 1188 epizodów krwawienia, z czego większość ustąpiła po 1 lub 2 infuzjach leku. Dawka preparatu Nuwiiq® w leczeniu krwawień wynosiła średnio na 1 infuzję 45,1 IU/kg masy ciała u dzieci oraz od 32,3 IU/kg do 34,6 IU/kg masy ciała u dorosłych.

Preparat Nuwiiq® stosowany zarówno w profilaktyce, jak również w leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią A niezależnie od wieku, charakteryzuje się zadowalającym profilem bezpieczeństwa. Na podstawie wyników uzyskanych dla 135 pacjentów uczestniczących we włączonych badaniach klinicznych określono, że odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi wynosił 58,5%, natomiast z ciężkimi działaniami niepożądanymi 6,7%. U 3,7% pacjentów stwierdzono działania niepożądane związane z leczeniem, nie odnotowano jednak ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem. Nie odnotowano również żadnego przypadku rozwoju Inhibitora ani utraty z badania z powodu działań niepożądanych. Odnotowano jeden zgon, lecz nie miał on związku z otrzymywanym leczeniem; (Tabela 15).

Tabela 15: Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku simektokog alfa

Wzrost kliniczny	Profilaktyka	Bezpieczeństwo	Wyniki
Profilaktyka długoterminowa			
Skuteczność hemostatyczna dobra lub doskonała	dzieci	% pacjentów	91,5
	dorośli		94,4
	ogółem		92,9
Częstość krwawień / miesiąc	dzieci	wskaźnik	0,338
	dorośli		0,188
Liczba pacjentów z krwawieniami	dzieci	% pacjentów	66,1
	dorośli		26,6-50,0
Dawka na 1 infuzję	dzieci	wartość średnia [IU/kg]	38,9
	dorośli		32,3- 34,6
Profilaktyka krótkoterminowa			
Skuteczność hemostatyczna doskonała lub dobra	dzieci	% zabiegów	100

Parametr	Podzespół	Parametr	Wartość
dla dużych zabiegów	dorośli		85,7
Skuteczność hemostatyczna doskonała lub dobra dla małych zabiegów	dorośli	% zabiegów	100
Liczba infuzji na zabieg	dzieci	liczba zdarzeń	3-20
	dorośli		3-25
Liczba dni ekspozycji	dzieci	liczba zdarzeń	2-7
Dawka na 1 infuzję	dzieci	wartość średnia [IU/kg]	40,92
	dorośli		35,06
Terapia krwawień			
Skuteczność hemostatyczna doskonała lub dobra	dzieci	% krwawień	82,4
	dorośli		94,8
	ogółem		93,7
Liczba infuzji na krwawienie	dzieci	wartość średnia	2,1
	dorośli		1,1
Dawka na 1 infuzję	dzieci	wartość średnia [IU/kg]	45,1
	dorośli		32,3-34,6
Bezpieczeństwo			
Działania niepożądane ogółem	dzieci i dorośli	% pacjentów	58,5
Działania niepożądane związane z leczeniem	dzieci i dorośli	% pacjentów	3,7
Ciężkie działania niepożądane	dzieci i dorośli	% pacjentów	6,7
Rozwój inhibitora	dzieci i dorośli	% pacjentów	0,0
Zgony	dzieci i dorośli	% pacjentów	0,7
Utrata z powodu AE	dzieci i dorośli	% pacjentów	0,0

4.2. Masa ciała pacjentów

Jednorazowa dawka rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia stosowanych u dzieci z hemofilią A zależy od masy ciała chorego, dlatego szacowany przeciętny koszt terapii z zastosowaniem rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia zależy od przyjętej w obliczeniach wartości średniej masy ciała pacjenta. Nie odnaleziono danych dotyczących średniej masy ciała dzieci z hemofilią A w Polsce. Przyjęto założenie, że średnia masa ciała pacjenta z hemofilią A w Polsce nie odbiega od średniej masy ciała osoby w populacji ogólnej Polski. Wartość tego parametru oszacowano z wykorzystaniem danych GUS dotyczących stanu zdrowia dzieci i młodzieży w Polsce [2], a także liczebności populacji w poszczególnych przedziałach wiekowych (szczegółowe tabele oraz oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym). [3] (Tabela 15)

Dodatkowo schemat dawkowania leków w programie w przypadku pierwotnej profilaktyki krwawień zależy od wieku pacjenta (dzieci do ukończenia 2 roku życia oraz dzieci powyżej 2 roku życia),

natomiast w przypadku dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, dawkowanie VIII czynników krzepnięcia nie zależy od wieku pacjenta.

Uwzględniając powyższe, ustalono, iż średnia ważona liczebnością populacji w danym wieku masa ciała pacjenta z hemofilią A wynosi 9,57 kg dla dzieci do ukończenia 2 r.ż. oraz 39,20 kg dla dzieci powyżej 2 r.ż. i do ukończenia 18 r.ż. (średnia masa ciała dla dzieci w wieku 0-18 lat wynosi 35,80 kg). (Tabela 16)

Ze względu na to, iż analizowany parametr obarczony jest w pewnym stopniu niepewnością oszacowania i ma wpływ na wyniki analizy, uwzględniono go jako jedną ze zmiennych w analizie wrażliwości, sprawdzając, jak zmieniają się wyniki analizy przy przyjęciu innych wartości parametru. Na potrzeby analizy przyjęto zmienność tego parametru w zakresie $\pm 20\%$ (minimalna i maksymalna średnia masa ciała), uzyskując w ten sposób bardzo szeroki rozrzut ocenianego parametru. Przyjęto tak szeroki zakres zmienności ocenianego parametru, by móc ocenić potencjalny wpływ niepewności jego oszacowania na uzyskiwane w analizie wyniki. W ramach analizy wrażliwości dotyczącej masy ciała nie przyjmowano najniższej możliwej oraz najwyższej możliwej wartości parametru ze względu na to, iż wiązałyby się to z istotnym niedoszacowaniem lub przeszacowaniem jego wielkości. (Tabela 16)

Tabela 16. Wartość średniej masy ciała przyjęta w analizie

Parametr	Wiek ciała (kg)			Źródło
	Profilaktyka pierwotna		Leczenie krwotoków i hemofilia zależnie od skrajnych przypadków	
	0-2 r.ż.	2-18 r.ż.		
Wartość minimalna	7,66	31,36	28,64	Założenie analizy (-20%)
Wartość średnia	9,57	39,20	35,80	GUS [2, 3]
Wartość maksymalna	11,49	47,04	42,96	Założenie analizy (+20%)

4.3. Jakość życia – użyteczność stanów zdrowia

Wyniki analizy klinicznej [6] oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo simoctokog alfa względem innych rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia minimum drugiej generacji (óktokog alfa) wskazują na brak różnic w odniesieniu do efektywności klinicznej analizowanych technologii medycznych. W analizie klinicznej wykazano biorównoważność porównywanych produktów leczniczych, dlatego też niniejsza analiza została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów, a co za tym idzie nie wymagała uwzględnienia parametrów dotyczących jakości życia pacjentów (oszacowania użyteczności stanów zdrowia).

4.4. Schemat leczenia i dawkowanie rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia

Zgodnie z obowiązującymi zapisami programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, VIII czynnik krzepnięcia w pierwotnej profilaktyce krwawień w hemofilii A:

- u dzieci do ukończenia 2 r.ż. podaje się w schemacie 25-40 j.m./kg m.c. 1-3 razy w tygodniu,
- u dzieci powyżej 2 r.ż. podaje się w schemacie 25-40 j.m./kg m.c. 2-3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawanie 2 razy w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem.

U dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, zapewnienie czynnika VIII do zabiegu realizowane jest według schematu:

- pierwsza doba: 40 do 70 j.m./kg m.c., co 8 godzin;
- od drugiej do piątej doby: 30 do 50 j.m./kg m.c., co 12 godzin;
- szósta doba jednorazowo: 30 do 50 j.m./kg m.c.);
- dziesiąta doba (zdjęcie szwów) jednorazowo: 30 do 50 j.m./kg m.c.

Dawkowanie to dotyczy zarówno koncentratów czynników VIII oszczędzających, jak również czynników VIII rekombinowanych niezależnie od generacji. Schemat dawkowania w ramach programu lekowego B.15 jest również zgodny ze schematem dawkowania leku simoktokog alfa przedstawionym w ChPL Nuwiq®.

Na podstawie tych danych w scenariuszu podstawowym analizy przyjęto, że dawkowanie FVIII będzie realizowane na poziomie średniej wartości przedstawionych powyżej parametrów (liczby podań oraz jednorazowej dawki).

Ze względu na to, iż liczba podań/tydzień oraz wielkość jednorazowej dawki mają wpływ na całkowitą dawkę leku podaną w określonym okresie, w jednokierunkowej analizie wrażliwości przyjęto wartość tych parametrów na poziomie minimum oraz maksimum, które zostały określone w programie lekowym, a zatem założono najszerszy z możliwych zakres zmienności parametru.

W tabelach poniżej przedstawiono informacje dotyczące schematów leczenia FVIII przyjęte w niniejszej analizie (Tabela 17, Tabela 18).

Tabela 17. Schemat dawkowania FVIII dla pierwotnej profilaktyki krwawień przyjęty w analizie

Ciepła	Opis dawki	Dawki (IU/kg)		
		100	50	25
dawka profilaktyczna przed wyciekiem	jednostkowa dawka 1 IU/kg	25	32,5	40
	poziwa podana 1x/tydzień	1	2	3
dawka profilaktyczna przed wyciekiem	jednostkowa dawka 1 IU/kg	25	32,5	40
	poziwa podana 2x/tydzień	2	2,5	3

Tabela 18. Schemat dawkowania FVIII u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego przyjęty w analizie

Kategoria	Koszt podany w zł/mc	Dawki (IU/kg)		
		100	50	25
1	40	40	55	70
2	30	30	40	50
3	30	30	40	50
4	30	30	40	50
5	30	30	40	50
6	30	30	40	50
10	30	30	40	50
Dawka FVIII przyjęta w analizie		420	565	710

4.5. Koszty leczenia hemofilii A w ramach programu lekowego z zastosowaniem rekombinowanych FVIII minimum drugiej generacji

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy; które w tym przypadku są równe (brak współpłacenia pacjenta za udzielane świadczenia mieszczące się w kategoriach kosztowych, które były oceniane w niniejszej analizie).

W analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w polskiej praktyce klinicznej. Wszystkie różnice w kosztach pomiędzy obiema interwencjami ujawniają się w przyjętym dla analizy horyzoncie czasowym.

Koszty bezpośrednie niemedyce oraz koszty pośrednie nie były oceniane w ramach niniejszej analizy. W ramach analizy zidentyfikowano następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B,
- koszt diagnostyki w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B,

- koszt podania rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia w ramach programu lekowego (w ramach hospitalizacji, w trybie ambulatoryjnym lub w warunkach domowych).
- koszt koncentratów rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia minimum drugiej generacji.

Kosztów leczenia krwawień, a także kosztów działań niepożądanych nie uwzględniono w niniejszej analizie, przyjmując, na podstawie wyników analizy klinicznej oraz odnalezionych rekomendacji klinicznych, iż skuteczność oraz profil bezpieczeństwa wszystkich rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia minimum drugiej generacji są takie same.

Koszty jednostkowe dla poszczególnych świadczeń zdrowotnych ustalono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ oraz Obwieszczenie MZ z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 roku. Oszacowania dla poszczególnych kategorii kosztowych przedstawiono w podrozdziałach poniżej. W obliczeniach, zgodnie z §2. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., wykorzystano aktualne dane odnośnie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i opcjonalnej. Informacje odnośnie źródeł danych dotyczących cen jednostkowych poszczególnych świadczeń zestawiono w tabeli poniżej. (Tabela 19)

Tabela 19. Źródła danych kosztowych wykorzystane w analizie do wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej

Koszt leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B	
Koszt kwalifikacji	Informator o umowach NFZ zawartych na rok 2015 [4]
Wartość punktu rozliczeniowego	Informator o umowach NFZ zawartych na rok 2015 [4]
Wartość punktu świadczenia	Zarządzenie Nr 2/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r., zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalnego w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [10]
Grupa świadczeń	Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 [11]
Koszt diagnostyki w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B	
Wartość punktu rozliczeniowego	Informator o umowach NFZ zawartych na rok 2015 [4]
Wartość punktu świadczenia	Zarządzenie Nr 2/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r., zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalnego w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [10]
Koszt podania rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia w ramach programu lekowego	
Wartość punktu rozliczeniowego	Informator o umowach NFZ zawartych na rok 2015 [4]

Kategoria/Opis	Źródło danych	
Wartość punktu rozliczeniowego	Zarządzenie Nr 2/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [10]	
Wyniki realizacji świadczeń	Wyniki raportu za 2013 rok sporządzone w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów ds. leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych – DZIECI [12]	
Koszt preparatów rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia		
Rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 roku [5]	wykaz B (Leki dostępne w ramach programu lekowego)
	Dane od Zamawiającego	

Wartość punktu rozliczeniowego dla realizacji programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ zawartych na rok 2015. [4] Wartość 1 punktu rozliczeniowego została przyjęta na poziomie 52,00 zł (średnia ważona wartość 1 punktu rozliczeniowego została oszacowana na poziomie 51,87 zł).

4.5.1. Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie lekowym

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 2/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [10], kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B wyceniana jest na 6,25 pkt, co przekłada się na koszt 325,00 zł za kwalifikację lub weryfikację leczenia.

Założono, iż koszt ten naliczany jest jednorazowo podczas kwalifikacji pacjenta do programu lekowego oraz ponownie w ramach weryfikacji leczenia w tym samym roku, natomiast w kolejnych latach weryfikacja leczenia u pacjentów objętych programem odbywa się dwukrotnie w ciągu roku. Założenie to oparto na danych dotyczących realizacji programu lekowego B.15 w 2013 r. publikowanych przez NFZ. Zgodnie z tym w 2013 roku u 370 pacjentów wykonano 757 świadczeń „Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (średnio 2,05 świadczeń / pacjenta). [11]

Przyjmując powyższe założenia, roczny koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie lekowym B.15 na jednego pacjenta oszacowano na poziomie 650,00 zł.

Należy zauważyć, iż przyjęcie innych, niż te założone w modelu, wartości dotyczących tego parametru nie zmienia wyników analizy ze względu na to, iż koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie lekowym nie jest kosztem różniącym dla porównywanych interwencji. Koszt ten jest również znikomy w porównaniu do kosztów rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia, dlatego jego udział w kosztach całkowitych postępowania u pacjenta z hemofilią A jest bardzo mały.

Tabela 20. Katalog świadczeń i zakresów w ramach programu lekowego B.15 - koszt kwalifikacja i weryfikacja leczenia

Kod	Nazwa świadczenia	Wzrost (punktacja)	Waga (punktacja)	Wartość (punktacja)	Wartość w zł (punktacja)
5.16.07.0003008	Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B	6,25	52,00	325,00	650,00

4.5.2. Koszt diagnostyki w programie lekowym

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 2/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalna [10], diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B rozliczana jest proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie. Świadczenie to wyliczone jest w zależności od miejsca jego realizacji tj. w lokalnych centrach leczenia hemofilii (wartość świadczenia 60 pkt, co przekłada się na koszt 3 120,00 zł / rok) lub w regionalnych centrach leczenia hemofilii (wartość świadczenia 100 pkt, co przekłada się na koszt 5 200,00 zł / rok).

Nie odnaleziono danych umożliwiających oszacowanie udziału realizacji diagnostyki odpowiednio w lokalnych oraz regionalnych centrach leczenia hemofilii, dlatego w ramach niniejszej analizy założono równy udział obu rodzajów placówek przy realizacji świadczeń (po 50% udziału).

Przyjmując powyższe założenia, roczny koszt diagnostyki w programie lekowym B.15 oszacowano na poziomie 4 160,00 zł.

Należy zauważyć, iż przyjęcie innych, niż te założone w modelu, wartości dotyczących tego parametru nie zmienia wyników analizy ze względu na to, iż koszt diagnostyki w programie lekowym nie jest kosztem różniącym dla porównywanych interwencji.

Tabela 21. Katalog ryczałtów za diagnostykę w ramach programu lekowego B.15 - koszt diagnostyki

Kod	Nazwa świadczenia	Wzrost (punktacja)	Waga (punktacja)	Wartość (punktacja)	Wartość w zł (punktacja)
5.06.08.0000024	Diagnostyka w programie zapobiegania	60	3 120,00	50%	4 160,00

rodzaj świadczenia	liczba świadczeń	liczba punktów	wartość świadczenia	procent udziału	wartość kosztów
krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Lokalne centra leczenia hemofilii #					
Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Regionalne centra leczenia hemofilii #	100		5 200,00	50%	

- Rozliczane proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie:

- rozliczane jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie lub
- rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1).

4.5.3. Koszt podania FVIII w ramach programu lekowego

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 2/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [10], podanie leku wykonane w ramach programu lekowego B.15 może być realizowane warunkach domowych (koszt świadczenia zawarty jest w wycenie koncentratu czynnika krzepnięcia), w trybie ambulatoryjnym (wartość świadczenia 2 pkt, co przekłada się na koszt 104,00 zł), bądź w ramach hospitalizacji (hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci lub hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu). Hospitalizacja ta jest wyceniona odpowiednio na 10 i 9 punktów za osobodzień, co przekłada się na koszt jednego dnia hospitalizacji wynoszący odpowiednio 520,00 zł i 468,00 zł.

Tabela 22. Katalog świadczeń i zakresów w ramach programu lekowego B.15 – koszt podania leków

rodzaj świadczenia	liczba świadczeń	liczba punktów	wartość świadczenia (zł / osoba)
hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci		10	520,00
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu		9	468,00
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu		2	104,00
leczenie w warunkach domowych		koszt świadczenia zawarty w wycenie koncentratu czynnika krzepnięcia	0,00

Na podstawie raportu Narodowego Centrum Krwi („Wyniki raportu za 2013 rok sporządzonego w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów ds. leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych – dzieci” [12]) ocenia się, że w 2013 roku średnio w leczeniu domowym stosowano 80,9% koncentratu czynnika krzepnięcia VIII, 10,6% - w leczeniu ambulatoryjnym

i 8,5% w leczeniu szpitalnym. Uwzględniając powyższe dane oraz jednostkowe koszty podania leków w poszczególnych miejscach podania leków, oszacowano, że koszt jednego podania rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień wynosi 53,01 zł. W odniesieniu do kosztów podania leków u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego, założono, iż wynoszą 0,00 zł ze względu na to, iż podanie VIII czynników krzepnięcia odbywa się w większości albo w ramach hospitalizacji związanej z zabiegiem albo w warunkach domowych po wykonaniu zabiegu.

Tabela 23. Średni koszt jednego podania rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia

Miejsce podania leku	Miejsce realizacji zabiegu	Procent przypadków (%)	Koszt jednostkowy (zł)	Koszt średni (średnia ważona) (zł)
Pierwotna profilaktyka krwawień	Podanie w warunkach domowych	80,9%	0,00	53,01
	Podanie w ramach hospitalizacji	8,5%	494,00	
	Podanie w trybie ambulatoryjnym	10,6%	104,00	
Zapobieganie PUIH do zabiegu	Hospitalizacja związana z zabiegiem w warunkach domowych	-	-	0,00

- przyjęto wartość średnią dla hospitalizacji związanej z wykonaniem programu u dzieci oraz hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu

Należy zauważyć, iż przyjęcie innych, niż te założone w modelu, wartości dotyczących tego parametru nie zmienia wyników analizy ze względu na to, iż koszt podania leków w programie lekowym nie jest kosztem różniącym dla porównywanych interwencji.

4.5.4. Koszt rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia

Zgodnie z aktualnie obowiązującym wykazem leków refundowanych oraz programem lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)” [5] wysokość limitu finansowania ze środków publicznych za 1 j.m. rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia wynosi 3,0391 zł. Cena hurtowa brutto / 1 j.m. FVIII Kogenate Bayer® 1000 j.m., która wyznacza limit finansowania w grupie limitowej 1090.1, jest najniższą z cen hurtowych brutto / 1 j.m. rekombinowanych FVIII. (Tabela 24) W ramach analizy założono, iż podstawą limitu finansowania w grupie limitowej 1090.1 nie ulegnie zmianie po wprowadzeniu do refundacji produktu leczniczego Nuwiq®.

Analiza danych NFZ dotyczących informacji o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

oraz jednostkowych wyrobów medycznych poszczególnych opakowań preparatów rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia, wskazuje, że w okresie od stycznia do listopada 2014 r. refundowany był wyłącznie produkt leczniczy Advate (250 j.m., 500 j.m. oraz 1 000 j.m.). [13] Dodatkowa analiza tych danych za poprzednie okresy wskazuje, że również w okresie od VII 2012 r. do XII 2013 r. refundowane były tylko te preparaty. [14, 15] Na podstawie powyższych danych szacuje się, że realny koszt rekombinowanych FVIII minimum drugiej generacji dla płatnika publicznego jest niższy niż ten wynikający z aktualnego Obwieszczenia MZ. Niższa cena koncentratów FVIII może wynikać z niższych cen proponowanych w ofertach przetargowych względem urzędowych cen zbytu koncentratów FVIII, a także może wynikać z finansowania realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi (wymóg zawarcia przedmiotowych umów, zgodnie z zapisami programu lekowego B.15, jest zapisywany w specyfikacji przetargowej). W analizie nie uwzględniono tych cen, ponieważ ze względu na specyfikę zamówień publicznych (argumenty wskazane powyżej nie da się jednoznacznie określić realnego kosztu jednej jednostki koncentratów VIII czynnika krzepnięcia obecnie oraz w kolejnych latach. Analiza danych NFZ dotyczących informacji o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych poszczególnych opakowań preparatów rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia, wskazuje, że cena ta nie jest stała w poszczególnych miesiącach.

Tabela 24. Koncentraty rekombinowanych FVIII finansowane ze środków publicznych (grupa limitowa 1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinata)

Grupa limitowa (NFZ)	Wzrost (cm)	Waga (kg)	Opis preparatu	Opis opakowania (j.m.)	Opis opakowania (ml)	Opis opakowania (j.m./ml)	Opis opakowania (j.m.)	Cena jednostkowa (zł/j.m.)
III			Advate, 250 j.m.	839,70	881,69	759,78	250	3,5268
III			Advate; 500 j.m.	1 679,40	1 763,37	1 519,56	500	3,5267
III			Advate, 1000 j.m.	3 603,96	3 784,16	3 039,12	1 000	3,0391
III			Advate, 1500 j.m.	5 038,20	5 290,11	4 558,68	1 500	3,5267
III			Advate; 2000 j.m.	6 717,60	7 053,48	6 078,24	2 000	3,5267
III			Advate, 3000 j.m.	10 076,40	10 580,22	9 117,36	3 000	3,5267
II			Kogenate Bayer, 250 j.m.	784,40	771,12	759,78	250	3,0845
II			Kogenate Bayer, 500 j.m.	1 468,80	1 542,24	1 519,56	500	3,0845
II			Kogenate Bayer, 1000 j.m.	2 894,40	3 039,12	3 039,12	1 000	3,0391
II			Kogenate Bayer, 2000 j.m.	5 788,80	6 078,24	6 078,24	2 000	3,0391
II			Kogenate Bayer, 3000 j.m.	8 683,20	9 117,36	9 117,36	3 000	3,0391
I			Recombinata 1000 IU	2 898,72	3 043,66	3 039,12	1 000	3,0437
I			Recombinata 1000 IU	2 898,72	3 043,66	3 039,12	1 000	3,0437
I			Recombinata 250 IU	724,68	760,91	759,78	250	3,0436
I			Recombinata 250 IU	724,68	760,91	759,78	250	3,0436
I			Recombinata 500 IU	1 449,36	1 521,83	1 519,56	500	3,0437
I			Recombinata 500 IU	1 449,36	1 521,83	1 519,56	500	3,0437

4.5.5. Podsumowanie

W tabeli poniżej zestawiono przyjęte w analizie wartości kosztów we wszystkich analizowanych kategoriach kosztowych.

Tabela 25. Zestawienie kosztów dla kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie

Kategoria		Koszt w zł (średnia)	Źródło
Koszty koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A/B		650,00	rozdział 4.5.1
Koszty koszt efektywności w programie Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A/B		4 160,00	rozdział 4.5.2
Koszt jednego podania FVIII w programie Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A/B	Pierwsza na profilaktykę krwawień	59,01	rozdział 4.5.3
	Zapewnienie FVIII do zabiegu	0,00	
Koszt rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia [217] (r.)		3,0391	rozdział 4.5.4

4.6. Populacja

4.6.1. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których oceniana technologia może być zastosowana i jest obecnie stosowana

Simktokog alfa, zgodnie ze wskazaniami do stosowania zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nuwiq®, może być stosowany w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII) we wszystkich grupach wiekowych: [7]

Poniżej w tabeli przedstawiono oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których oceniana technologia może być zastosowana i jest obecnie stosowana.

Na podstawie raportu Narodowego Centrum Krwi („Wyniki raportu za 2013 rok sporządzonego w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów ds. leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych” [12]) szacuje się, iż w 2013 roku leczono 2 876 dzieci z hemofilią i innymi skazami krwotocznymi i największą grupę pacjentów stanowią dzieci z hemofilią A (50,07%, czyli 1 440 dzieci). Ciężką postać hemofilii A leczono kwartalnie u średnio 244 z 353 pacjentów z hemofilią A (69,12%). W raporcie Narodowego Centrum Krwi wskazano, iż w nowym formularzu, obowiązującym w 2014 r.,

który został przesłany do koordynatorów ds. leczenia hemofilii u dzieci i dorosłych, zostały wprowadzone takie zapisy w instrukcji wypełniania tego formularza, które pomogą odróżnić liczbę wizyt, w tym hospitalizacji od liczby chorych, dlatego w niniejszej analizie założono, że szacowana roczna populacja dzieci z hemofilią A, u których oceniana technologia może być zastosowana, wynosi średnio 353 dzieci. W analizie uwzględniono dane z raportu Narodowego Centrum Krwi, ponieważ zawiera on najbardziej aktualne oraz pełne dane dotyczące populacji pacjentów z hemofilią A w Polsce z uwzględnieniem ciężkości choroby oraz podgrup wiekowych. Szacowana liczba dzieci objęta programem jest zgodna z opinią eksperta, który oszacował, iż w 2012 roku około 350 dzieci było objętych programem terapeutycznym [17].

W przypadku dorosłych na podstawie raportu Narodowego Centrum Krwi z 2013 r. ocenia się, iż łącznie leczenie wymagało każdego kwartału średnio 773 osób (2,19 razy więcej niż w przypadku dzieci, których leczono kwartalnie średnio 353 dzieci). Uwzględniając powyższe, tą wartość przyjęto jako szacowaną roczną populację dorosłych z hemofilią A, u których oceniana technologia może być zastosowana.

Ze względu na to, iż oceniana technologia (simoktokog alfa) nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych i została zarejestrowana stosunkowo niedawno, szacuje się, iż roczna liczebność populacji obejmująca wszystkich pacjentów, u których oceniana technologia jest obecnie stosowana wynosi 0.

Tabela 26. Roczna liczebność populacji, w której simoktokog alfa może być zastosowany i jest stosowany

Rodzaj choroby	Roczna liczebność populacji	Wzrost
Zapobieganie i leczenie krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A - dzieci	353	„Wyniki raportu za 2013 rok sporządzonego w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów ds. leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych” [12]
Zapobieganie i leczenie krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A - dorośli	773	
Roczna liczebność populacji, w której simoktokog alfa może być zastosowany		1 126 osób
Roczna liczebność populacji, w której simoktokog alfa jest obecnie stosowany		0 osób

4.6.2. Populacja docelowa wskazana we wniosku

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Nuwiq®, populację docelową stanowią dzieci z hemofilią A, które wymagają terapii substytucyjnej rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia podawanymi w ramach programu lekowego B.15. Simoktokog alfa, rekombinowany FVIII czwartej generacji, zgodnie z zapisami tego programu lekowego może być stosowany u nowozdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi w pierwotnej profilaktyce krwawień oraz w ramach zapewnienia

koncentratów VIII czynników krzepnięcia dla dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.15 kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień oraz leczenia hemofilii powikłanej nowo powstałym krążącym antykoagulantem dokonuje Zespół Koordynujący ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Na stronie NFZ dostępnych jest 5 protokołów ze spotkania Członków tego Zespołu. [16]

Wyłącznie w protokole nr 4 z dnia 14 kwietnia 2014 r. i protokole nr 5 z dnia 15 września 2014 r. przedstawiono dane o liczbie zakwalifikowanych nowych pacjentów do programu (odpowiednio 4 pacjentów i 15 pacjentów włączono / potwierdzono zakwalifikowanie do programu). Na podstawie tych danych oszacowano, że średnio 25 pacjentów rocznie jest kwalifikowanych do programu B.15. Uwzględniając udział hemofilii A i B w populacji pacjentów z hemofilią ogółem [12], oszacowano, iż rocznie do programu jest kwalifikowanych 21 pacjentów z hemofilią A. Zgodnie z opinią eksperta większość noworozpoznanych chorych leczona jest koncentratami rekombinowanymi cz.VIII zII generacji, jednak kilkoro dzieci rocznie może rozpocząć terapię innymi VIII czynnikami krzepnięcia, w przypadku gdy otrzymały krew lub osocze w związku z brakiem rozpoznania i pośpiechem w konieczności zahamowania u nich krwawienia [17]. W analizie przyjęto zatem, że rocznie terapię rekombinowanymi FVIII minimum drugiej generacji rozpoczyna 16 nowo zdiagnozowanych pacjentów (pięcioro dzieci rocznie rozpocznie terapię czynnikami osoczo pochodnymi lub rekombinowanym FVIII pierwszej generacji). Dodatkowo opierając się na opinii eksperta, założono, iż w 2012 roku w programie lekowym B.15 uczestniczyło 23 dzieci leczonych rekombinowanymi koncentratami czynnika VIII drugiej i trzeciej generacji.

Na podstawie raportu Narodowego Centrum Krewi z 2013 r. szacuje się, iż rocznie wykonuje się 18 zabiegów ortopedycznych u 14 dzieci (przyjęto, że 50,07% stanowią dzieci z hemofilią A) oraz 81 zabiegów chirurgicznych u 81 dzieci (z tego zabiegów chirurgicznych wykonano w 2013 roku u 33 dzieci z hemofilią A). Uwzględniając udział rekombinowanych FVIII minimum drugiej generacji w terapii wszystkich dzieci z hemofilią A w ramach programu lekowego (u 71 z 353 pacjentów tj. 20%), oszacowano, iż rocznie u 8 dzieci z hemofilią A leczonych rekombinowanymi FVIII minimum drugiej generacji konieczne jest zapewnienie VIII czynników krzepnięcia do zabiegu. Populacja ta mieści się jednak w ogólnej liczbie dzieci z hemofilią A leczonych rekombinowanymi FVIII minimum drugiej generacji w ramach programu lekowego, dlatego całkowita roczna liczebność populacji docelowej w 2015 roku, oszacowana na podstawie powyższych założeń, wynosi najprawdopodobniej 71 osób: (Tabela 27)

Tabela 27. Roczna liczebność populacji docelowej

Populacja		nie oszacowana (rok)	Zakres
Nowozdiagnozowane dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wczesniej nie leczone rekombinowanymi czynnikami hemofilii, u których oceniana technologia sensoralna może być wdrożona	oszacowana (raport dla roku 2016)	■	■
	zapewnienia koncentratów VIII czynnika (Leczenie dla dzieci, o których nie ma jest założenie centralnego dostępu sygnego	■	■
RAZEM		■	

4.6.3. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że MZ wyda decyzję o objęciu refundacją

■ wskazanych jako populacja docelowa (rozdział 4.6.2) to dzieci z hemofilią A, które są leczone obecnie rekombinowanymi FVIII minimum drugiej generacji w ramach programu lekowego B.15 w Polsce. Tak jak oszacowano w rozdziałach powyżej, rocznie terapię rekombinowanymi FVIII minimum drugiej generacji rozpoczyna 16 nowozdiagnozowanych pacjentów. Po podjęciu pozytywnej decyzji odnośnie finansowania ze środków publicznych leku simoktokog alfa (Nuwiq®) od 1 stycznia 2016 roku w ramach programu lekowego B.15, roczna liczebność populacji, w której simoktokog alfa będzie stosowany zależęć będzie od jego udziału w rynku, jednak nie będzie wyższa niż ■.

Tabela 28. Roczna liczebność populacji, w której simoktokog alfa będzie stosowany przy założeniu, że MZ wyda decyzję o objęciu refundacją ocenianego produktu leczniczego w ramach programu lekowego B.15

Populacja	nie oszacowana (rok)	Zakres
Dzieci obecnie leczone rekombinowanymi FVIII minimum II generacji	■	■
Nowozdiagnozowane przypadki rocznie	■	
RAZEM	■	

4.6.4. Wielkość populacji i warianty populacyjne przyjęte w analizie

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją ocenianego produktu leczniczego w leczeniu dzieci z hemofilią A, populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL dla tego produktu i obejmuje nowozdiagnozowane dzieci z ciężką postacią hemofilii A nieleczone wcześniej czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi).

Liczbę pacjentów pediatrycznym z hemofilią A, którzy mogą być leczeni rekombinowanymi FVIII minimum drugiej generacji oszacowano na podstawie aktualnych danych pochodzących z raportu Narodowego Centrum Kłwi „Wyniki raportu za 2013 rok sporządzone w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów ds. leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych” [12] oraz protokółów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie

Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B [16], a także opierając się na opiniach ekspertów klinicznych przedstawionych w analizie weryfikacyjnej dotyczącej wniosku o objęcie refundacją leku Recombinate (octocog alfa) w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B" AOTM-OT-4351-6/2012 [17].

Zgodnie z tymi danymi szacuje się, iż w 2016 roku rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia minimum drugiej generacji (bez względu na zastosowany koncentrat czynników krzepnięcia) leczonych będzie w Polsce [redacted], natomiast w 2017 roku populacja ta będzie wynosić odpowiednio [redacted]. Każdego roku do programu lekowego kwalifikowanych będzie [redacted], z tego połowa w wieku do ukończenia 2 roku życia (skaza krwotoczna ujawnia się zazwyczaj na przełomie 1. i 2. r.ż. [7]).

Założenia odnośnie liczebności pacjentów, którzy będą leczeni rekombinowanymi FVIII minimum drugiej generacji w poszczególnych latach wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet, dlatego parametr ten uwzględniono w analizie wrażliwości, przyjmując, iż wielkość populacji leczonych dzieci w ramach programu lekowego będzie wynosić minimalnie [redacted] w latach 2016-2017 (scenariusz minimalny) oraz [redacted] w roku 2016 i 2017 (scenariusz maksymalny) ($\pm 20\%$ scenariusza średniego). Przyjęto tak szeroki zakres zmienności ocenianego parametru, by móc ocenić potencjalny wpływ niepewności jego oszacowania na uzyskiwane w analizie wyniki. (Tabela 29)

Tabela 29. Szacowana liczebność populacji docelowej w latach 2016-2017 przyjęto w analizie

Kategoria	2016		2017		Źródło
	2016	2017	2016	2017	
Pierwsza grupa (skaza krwotoczna)					
Scenariusz średni	■	■	■	■	Na podstawie oszacowań przedstawionych w rozdz. 4.6.1-4.6.3 [12, 16, 17]
Scenariusz minimalny	■	■	■	■	
Scenariusz maksymalny	■	■	■	■	
Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (skaza krwotoczna)					
Scenariusz średni	■	■	■	■	Na podstawie oszacowań przedstawionych w rozdz. 4.6.1-4.6.3 [12, 16, 17]
Scenariusz minimalny	■	■	■	■	
Scenariusz maksymalny	■	■	■	■	

4.7. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie dzieci z hemofilią A, w tym na refundację ocenianej technologii

Oceniany produkt leczniczy Nuwiq® nie znajduje się w aktualnie obowiązującym wykazie leków refundowanych, dlatego obecne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją ocenianej technologii, w tym wydatki ponoszone na leczenie dzieci z hemofilią A, wynoszą 0,00 zł.

Na podstawie danych dotyczących realizacji programów lekowych przedstawionych w Uchwale Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 [11] (Tabela 30), uwzględniając udział pacjentów z hemofilią A (353 pacjentów / rok) w populacji dzieci z hemofilią A i B leczonych w programie lekowym, a także koszty jednostkowe analizowanych kategorii kosztowych (rozdział 4.5) oraz dane dotyczące wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii – program lekowy B.15 (Tabela 31), oszacowano aktualne roczne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie dzieci z hemofilią A, które wynoszą około 45,3 mln zł (koszty realizacji programu lekowego). (Tabela 32)

Tabela 30. Realizacja programu lekowego B.15 w 2013 r. – kwalifikacja do leczenia, diagnostyka oraz podanie leków [11]

Kod	Opis	Wydział	Opis świadczenia	Wzrost (cm)
05.0030.204.02	KWALIFIKACJA I WERYFIKACJA LECZENIA I PODGRANIE ZAPOBIEGAJĄCE PRZEWIĄZIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B	GODZINĄ PEDIATRYCZNY	757,00	370
05.0030.213.02	PROGRAM LECZNY - ZAPOBIEGANIE KRWIOTOKIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A - B	PORADNIA HEMATOLOGICZNA DLA DZIECI	181,00	88
05.0030.215.02	PROGRAM LECZNY - ZAPOBIEGANIE KRWIOTOKIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A - B	PORADNIA ONKOLOGICZNA I HEMATOLOGICZNA DZIECIĘCY	2 368,76	56
05.0030.215.02	PROGRAM LECZNY - ZAPOBIEGANIE KRWIOTOKIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A - B	GODZINĄ HEMATOLOGICZNY DLA DZIECI	674,08	128
05.0030.215.02	PROGRAM LECZNY - ZAPOBIEGANIE KRWIOTOKIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A - B	GODZINĄ ONKOLOGICZNY DLA DZIECI	43,83	20
05.0030.215.02	PROGRAM LECZNY - ZAPOBIEGANIE KRWIOTOKIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A - B	GODZINĄ HEMATOLOGICZNY DLA DZIECIĘCY	2 563,23	56
05.0030.215.02	PROGRAM LECZNY - ZAPOBIEGANIE KRWIOTOKIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A - B	GODZINĄ PEDIATRYCZNY	778,92	91
05.0030.215.02	PROGRAM LECZNY - ZAPOBIEGANIE KRWIOTOKIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A - B	GODZINĄ NIEMOWLĘCY	13,50	6

Tabela 31. Realizacja programu lekowego B.15 w latach 2012-2014 – koszty koncentratów FVIII [13, 14, 15]

Nazwa leku	Opis leku	2012	2013	2014	Wzrost	
Adwate	Adwate, 250 j.m.	5909990374303		393 840,15	541 475,10	743 850,00
	Adwate, 500 j.m.	5909991114433		268 104,80	4 237 670,80	4 729 514,40
	Adwate, 1000 j.m.	5909993774340		35 100,00	652 050,00	635 385,60
	Adwate, 1500 j.m.	5909990274327		x	x	x
	Adwate, 2000 j.m.	5909991517441		x	x	x
	Adwate, 3000 j.m.	590999487442		x	x	x
	Kogedate Bayer, 250 j.m.	5909995026777		x	x	x
	Kogedate Bayer, 500 j.m.	5909990240787		x	x	x
	Recombinate 1000 IU, 100 j.m./ml	5909990325292		x	x	x
	Recombinate 1000 IU, 100 j.m./ml	590999036997		x	x	x
	Recombinate 250 IU, 25 j.m./ml	5909990323303		x	x	x
	Recombinate 250 IU, 25 j.m./ml	5909990736975		x	x	x
Recombinate 500 IU, 50 j.m./ml	5909990383356		x	x	x	
Recombinate 500 IU, 50 j.m./ml	5909993792330		x	x	x	
Adwate, 500 j.m.	5909990659110		172 800	x	x	
Faktor VIII kongdatank firmarus	Genate 1000, 1000 j.m.	5909990926027		x	x	x
	Genate 250, 250 j.m.	5909990930029		x	x	x
	Genate 500, 500 j.m.	5909993210407		x	x	x
	Huminatec 1000 IU FVIII/500 IU VWF	5909990573615	10 946 699,00	26 812 279,60	10 098 573,16	
	Huminatec 250 IU FVIII/125 IU VWF	5909990975554	713 137,28	1 887 199,58	754 297,48	
	Huminatec 500 IU FVIII/250 IU VWF	5909990878861	3 084 774,62	7 427 110,30	3 940 583,25	
	Octanate 1 000 IU, 1000 j.m.	5909990825340	2 689 816,8	x	9 274 394,80	
Octanate 250 IU, 250 j.m.	5909990925590	165 206,2	x	622 536,40		
Octanate 500 IU, 500 j.m.	5909990835037	806 455,05	x	2 330 090,20		
	FVIII zalecane w w/w		697 044,95	5 481 195,90	6 108 750,00	
	FVIII w/w w/w w/w w/w		18 406 068,95	36 126 589,48	27 020 475,29	
	RAZEM FVIII		19 275 933,90	41 557 785,38	33 129 225,29	

Tabela 32. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie dzieci z hemofilią A (realizacja programu lekowego B.15)

Opis wydatku	Wydatki
Wzrostki i wydatki leczenia	234 721,15
Chirurgia	1 468 480,00
Podane leki	2 035 084,06
Koncentraty FVIII (rekombinowane) i preparaty pomocnicze	41 557 785,38
RAZEM	45 296 070,59

- przyjęto wydatki na poziomie tych w 2013 r. ze względu na nierówne wydatki na refundację koncentratów VIII czynników krzepnięcia w poszczególnych miesiącach. Dla roku 2014 dostępne są obecnie dane za okres I-XI.

4.8. Rozpowszechnienie analizowanych technologii medycznych (udział w rynku)

W niniejszej analizie przyjęto, że po podjęciu pozytywnej decyzji odnośnie do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nuwiiq®, lek ten przejmie [REDAKTOWANE] rekombinowanych FVIII minimum drugiej generacji, które są stosowane obecnie w ramach programu lekowego B.15. Na podstawie danych NFZ (Tabela 31) ocenia się, że w przeszłości był i jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu (dzieci nowozdiagnozowane) wyłącznie produkt leczniczy Advate®.

Przeprowadzono również analizę wrażliwości dla tego parametru, przyjmując skrajne wartości udziału poszczególnych preparatów rekombinowanych FVIII minimum drugiej generacji (a zatem zakładając najszerszy z możliwych zakres zmienności parametru) i zakładając, iż z [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]. (Tabela 33)

Tabela 33. Udział preparatów Nuwiiq® w rynku rekombinowanych FVIII minimum drugiej generacji

Wskazanie	Wiek pacjenta	Nuwiiq® (rekombinowany)	Advate®	W8
Pierwotna profilaktyka krwawień	≤2 r.ż.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	>2 r.ż.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Profilaktyka okołozabiegowa (zapewnienie VIII czynnika do zabiegu)	0-18 r.ż.	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

5. Wyniki analizy ekonomicznej

5.1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

W horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie, przy przyjęciu ustalonego limitu finansowania dla leków zakwalifikowanych do grupy limitowej rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia całkowity roczny koszt ponoszony na pierwotną profilaktykę krwawień u jednego pacjenta w wieku do ukończenia 2 roku życia z zastosowaniem produktu Nuwiq® w programie lekowym [REDAKTOWANE] całkowity koszt ponoszony na jednego pacjenta w tym wskazaniu z zastosowaniem obecnie refundowanego ze środków publicznych rekombinowanego FVIII minimum drugiej generacji i został oszacowany na poziomie 110 671,96 zł / pacjenta z perspektywy płatnika publicznego (różnica inkrementalna kosztów [REDAKTOWANE]).

Całkowity roczny koszt ponoszony na pierwotną profilaktykę krwawień u jednego pacjenta w wieku powyżej 2 lat wynosi odpowiednio dla obu analizowanych interwencji 524 870,06 zł, natomiast koszt zapewnienia czynnika krzepnięcia u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego do zabiegu, wynosi odpowiednio dla obu analizowanych interwencji 61 465,92 zł.

Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 34. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania Nuwiq® vs refundowany obecnie FVIII 22 generacji

Opis świadczenia	Nuwiq®	FVIII	Różnica inkrementalna
Pierwotna profilaktyka krwawień - dzieci do ukończenia 2 roku życia			
Srednia roczna dawka / pacjent [mg]	[REDAKTOWANE]	32 584,19	I
koszt kwalifikacji i weryfikacji [zł]	[REDAKTOWANE]	650,00	[REDAKTOWANE]
koszt podania [zł]	[REDAKTOWANE]	5 619,06	[REDAKTOWANE]
Diagnostyka w szpitalu [zł]	[REDAKTOWANE]	4 160,00	[REDAKTOWANE]
koszt leku [zł]	[REDAKTOWANE]	100 242,90	[REDAKTOWANE]
koszty całkowite [zł]	[REDAKTOWANE]	110 671,96	[REDAKTOWANE]
Pierwotna profilaktyka krwawień - dzieci powyżej 2 roku życia			
Srednia roczna dawka / pacjent [mg]	[REDAKTOWANE]	168 810,78	I
koszt kwalifikacji i weryfikacji [zł]	[REDAKTOWANE]	650,00	[REDAKTOWANE]

Kosztowa kategoria	Nuwiq	FVIII	Refundacja Składowa
Koszt podania [zł]	■	7 023,83	■
Diagnostyka w programie [zł]	■	4 160,00	■
Koszt leku [zł]	■	513 036,23	■
Koszty całkowite [zł]	■	524 219,06	■
Dane o których mowa jest w załączniku kontrolnego budżetu 2016			
średnia roczna dawka / pacjent [IU]	■	20 224,91	I
Koszt podania [zł]	■	0,00	■
Koszt leku [zł]	■	61 465,92	■
Koszty całkowite [zł]	■	61 465,92	■

5.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W tabeli poniżej zestawiono koszty oraz konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych interwencji – Nuwiq® vs refundowany obecnie rekombinowany FVIII minimum drugiej generacji z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego. W analizie uwzględniono punkty końcowe dotyczące parametrów farmakokinetycznych, na podstawie których wykazano biorównoważność porównywanych interwencji.

Tabela 35. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania Nuwiq® vs refundowany obecnie FVIII 22 generacji

Konsekwencja zdrowotna	Nuwiq	FVIII
A _{1C} (area under the concentration curve) [h·IU·mL ⁻¹ ·kg]	0,39 (0,14)	0,38 (0,09)
T _{1/2} (half-life) [h]	14,73 (9,96)	16,14 (5,88)
C _{max} (maximum plasma concentration) [IU·mL]	1,46 (0,22)	1,39 (0,2)
T _{max} (Time to Reach Maximum Plasma Concentration) [h]	0,35 (0,23)	0,34 (0,2)
A ₀₋₁₂ (Area Residence Time) [h]	19,45 (12,02)	20 (5,61)
V _{ss} (Volume of Distribution at Steady State) [mL·kg]	49,58 (17,27)	53,32 (13,57)

Kategoria wydatku		Koszt	CFM
CF Pobudźni (mitygi)		2,94 (1,18)	2,75 (0,64)
koszy paliwka (z)	Wzrostowa profilaktyka krwawień dzieci do ukończenia 6 roku życia	████████	110 671,96
	Profilaktyka krwawień dzieci powyżej 7 roku życia	████████	524 870,06
	Opiekuńcze koszty konieczne w celu zaoferowania centralnego dostępu do żył	████████	61 465,92

5.3. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany założeń dotyczących

- masy ciała pacjentów z hemofilią A,
- liczby podań / tydzień rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia (tylko w przypadku pierwotnej profilaktyki krwawień),
- średniej jednorazowej dawki rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia.

Wykazano, że niezależnie od przyjętych założeń dotyczących uwzględnionych w analizie wrażliwości parametrów, całkowity koszt ponoszony na leczenie jednego pacjenta (niezależnie od ocenianego wskazania i wieku chorego) z zastosowaniem produktu Nuwiq® w programie lekowym ██████████ całkowity koszt ponoszony na jednego pacjenta z zastosowaniem obecnie refundowanego ze środków publicznych rekombinowanego FVIII minimum drugiej generacji. Wszystkie analizowane koszty ██████████ ██████████

Największy wpływ na wysokość szacowanych całkowitych kosztów postępowania w terapii hemofilii A u dzieci mają przyjęte założenia odnośnie dawkowania rekombinowanych FVIII minimum drugiej generacji (w ramach analizy wrażliwości przyjęto skrajne wartości dla parametrów liczba podań / tydzień oraz jednorazowa dawka leku, określone na podstawie obowiązującego programu lekowego B.15).

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 36. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania Nuwiq[®] vs refundowany obecnie FVIII 22 generacji - Pierwotna profilaktyka krwawień - dzieci w wieku ≤2 lat

Parametr	Zakres parametrów	Wartość parametrów	Koszt leczenia [zł]			Zmiana kosztów [zł]		Zmiana kosztów [%]
			FVIII	-	+	FVIII	Nuwiq	
Wariant 1 (100%)			110 671,96			x	x	x
Leczenie bez profilaktyki (P0)	(MIN)	7,66	90 623,38					
	(MAX)	11,49	130 720,54					
Leczenie bez profilaktyki (P1)	(MIN)	1,00	57 740,98					
	(MAX)	3,00	163 602,94					
Leczenie z profilaktyką (P2)	(MIN)	25,00	87 538,98					
	(MAX)	40,00	133 804,94					

Tabela 37. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania Nuwiq[®] vs refundowany obecnie FVIII 22 generacji - Pierwotna profilaktyka krwawień - dzieci w wieku 2-18 lat

Parametr	Zakres parametrów	Wartość parametrów	Koszt leczenia [zł]			Zmiana kosztów [zł]		Zmiana kosztów [%]
			FVIII	-	+	FVIII	Nuwiq	
Wariant 1 (100%)			524 870,06			x	x	x
Leczenie bez profilaktyki (P0)	(MIN)	31,36	422 262,81					
	(MAX)	47,04	627 477,30					
Leczenie bez profilaktyki (P1)	(MIN)	2,00	420 856,04					
	(MAX)	3,00	628 882,07					
Leczenie z profilaktyką (P2)	(MIN)	25,00	406 477,08					
	(MAX)	40,00	648 263,03					

Tabela 38. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania Nuwiq® vs refundowany obecnie FVIII 22 generacji - Dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego

Parametry	Mierzona wielkość	Wartość parametrów	Wariant bazowy (22)			Wariant Nuwiq (22)		Zmiana kosztów (22)
			Wzrost	-	+	Wzrost	Nuwiq	
Wariant bazowy			61 465,92			x	x	x
Koszt z tytułu dostępu żylnego	MIN	28,64	49 172,73					
	MAX	42,96	73 759,10					
Cena jednostkowa (22)	MIN	420,00	45 691,48					
	MAX	710,00	77 240,36					

5.4. Progowa analiza dla ceny zbytu netto produktów leczniczych Nuwiq®

Zgodnie z wymogami §5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa 0 (progowa cena zbytu netto). Ze względu na to, iż [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], progowa cena zbytu netto [REDAKTOWANE]

Tabela 39. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Nuwiq® - Pierwotna profilaktyka krwawień - dzieci w wieku 52 lat

Parametry	Mierzona wielkość	Progowa cena zbytu netto (zł)				Wariant
		Wzrost 22 (zł/m)	Wzrost 200 (zł/m)	Nuwiq (22) (zł/m)	Nuwiq (200) (zł/m)	
Proponowana cena zbytu netto (zł)						1
WARIANT BAZOWY						
Masa ciała preferenta (kg)	MIN					
	MAX					
Ilość podawania FVIII	MIN					
	MAX					
Cena jednostkowa (zł/ml)	MIN					
	MAX					

Tabela 40. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Nuwriq® - Pierwotna profilaktyka krwawień - dzieci w wieku 0-18 lat

System		Progowa cena zbytu netto (zł)				Forma
		Nuwiq 250 mg	Nuwiq 500 mg	Nuwiq 1000 mg	Nuwiq 2000 mg	
Prognowana cena zbytu netto (zł)						1
WARIANT BAZOWY						
Masa ciała pacjenta (kg)	MIN					
	MAX					
Dzienna dawka (mg)	MIN					
	MAX					
Dawka jednorazowa (mg)	MIN					
	MAX					

Tabela 41. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Nuwriq® - dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego

System		Progowa cena zbytu netto (zł)				Forma
		Nuwiq 250 mg	Nuwiq 500 mg	Nuwiq 1000 mg	Nuwiq 2000 mg	
Prognowana cena zbytu netto (zł)						1
WARIANT BAZOWY						
Masa ciała pacjenta (kg)	MIN					
	MAX					
Dzienna dawka (mg)	MIN					
	MAX					

6. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.1. Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy

Na podstawie zdefiniowanej populacji dzieci kwalifikujących się do leczenia rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia minimum drugiej generacji w ocenianym wskazaniu, wyznaczono roczne wydatki całkowite płatnika w dwuletnim horyzoncie czasowym w scenariuszu aktualnym oraz scenariuszu nowym. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego poziomu wielkości populacji leczonej koncentratami FVIII, a także założeń dotyczących średniej masy ciała chorych z hemofilią A, wielkości jednorazowej dawki leków, liczby podań leku / tydzień, a także udziałów w rynku analizowanych preparatów. Poniżej zaprezentowano wyniki dla poszczególnych wariantów analizy (najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny) z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Ze względu na to, iż, obie oceniane interwencje będą się znajdować w tej samej grupie limitowej i płatnik ponosi wyłącznie koszt leków do ustalonej wysokości limitu finansowania (w analizie założono, iż wysokość limitu finansowania nie zmieni się po wprowadzeniu do refundacji produktu leczniczego Nuwiq®),

6.1.1. Wariant najbardziej prawdopodobny

Wariantem najbardziej prawdopodobnym jest w niniejszej analizie scenariusz 1, zakładający średnią lub podstawową wartość wszystkich parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości. Poniżej przedstawiono wyniki dla tego wariantu.

W wariantie najbardziej prawdopodobnym analizy, po podjęciu decyzji o finansowaniu, ze środków publicznych produktu leczniczego Nuwiq® w ramach programu lekowego B.15 szacowane całkowite wydatki płatnika publicznego

Tabela 42. Wyniki BIA dla wariantu najbardziej prawdopodobnego

Wariant	Wariant najbardziej prawdopodobny	110%	120%
	Populacja ogólna	■	■
	w tym: leczeniwi Nuwiq	■	■
■	Wydatki całkowite [zł]	■	■
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	■	■
	KOSZT DIAGNOSTYKI	■	■
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	■	■
■	Wydatki całkowite [zł]	■	■
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	■	■
	KOSZT DIAGNOSTYKI	■	■
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	■	■
■	Wydatki całkowite [zł]	■	■
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	■	■
	KOSZT DIAGNOSTYKI	■	■
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	■	■

6.1.2. Wariant minimalny

Wariantem minimalnym, czyli wariantem analizy zakładającym najniższą zmianę w wydatkach płatnika publicznego na refundację produktu Nuwiq® (pomiędzy scenariuszem aktualnym a scenariuszem nowym jest w niniejszej analizie scenariusz 10, zakładający najmniejszy udział produktów Nuwiq® w kwocie refundacji rekombinowanych FVIII minimum drugiej generacji (w scenariuszu tym, uwzględniając specyfikę zamówień publicznych dotyczących zaopatrzenia w czynniki krzepnięcia, założono, iż produkt Nuwiq® w ciągu 2 najbliższych lat ■). Poniżej przedstawiono wyniki dla tego wariantu.

W wariantcie minimalnym analizy po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Nuwiq® w ramach programu lekowego B.15 wydatki płatnika publicznego ■

■

■

■

■

Tabela 43. Wyniki dla wariantu minimalnego

Scenariusz	Kategoria wydatków	2016	2017
	Populacja ogólna		
	- w tym lekami Nuwiq		
[Redacted]	Wydatki całkowite [zł]		
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI		
	KOSZT DIAGNOSTYKI		
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia		
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia		
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq		
[Redacted]	Wydatki całkowite [zł]		
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI		
	KOSZT DIAGNOSTYKI		
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia		
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia		
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq		
[Redacted]	Wydatki całkowite [zł]		
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI		
	KOSZT DIAGNOSTYKI		
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia		
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia		
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq		

6.1.3. Wariant maksymalny

Wariantem maksymalnym, czyli wariantem analizy zakładającym największą zmianę w wydatkach płatnika publicznego na refundację produktu Nuwiq® pomiędzy scenariuszem aktualnym a nowym jest w niniejszej analizie scenariusz 11, zakładający największy udział produktów Nuwiq® w kwocie refundacji rekombinowanych FVIII minimum drugiej generacji. Poniżej przedstawiono wyniki dla tego wariantu.

W wariacie maksymalnym analizy po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Nuwiq® w ramach programu lekowego B.15 wydatki płatnika publicznego

[Redacted]

Tabela 44. Wyniki dla wariantu maksymalnego

Wariant	Populacja ogólna	PLN/rok	EUR/rok
	Populacja ogólna	■	■
	w tym: leczeniach przewlekłych	■	■
■	Wydatki całkowite [zł]	■	■
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	■	■
	KOSZT DIAGNOSTYKI	■	■
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwivą	■	■
■	Wydatki całkowite [zł]	■	■
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	■	■
	KOSZT DIAGNOSTYKI	■	■
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwivą	■	■
■	Wydatki całkowite [zł]	■	■
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	■	■
	KOSZT DIAGNOSTYKI	■	■
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwivą	■	■

6.2. Wyniki dla poszczególnych scenariuszy z analizą wrażliwości

Tabela 45. Wyniki dla scenariusza 1

Wariant	Populacja ogólna	PLN/rok	EUR/rok
	Populacja ogólna	■	■
	w tym: leczeniach przewlekłych	■	■
■	Wydatki całkowite [zł]	■	■
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	■	■
	KOSZT DIAGNOSTYKI	■	■
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwivą	■	■
■	Wydatki całkowite [zł]	■	■
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	■	■
	KOSZT DIAGNOSTYKI	■	■
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■

Scenariusz	Kategoria kosztów	2016	2017
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia		
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwla		
	Wydatki całkowite [zł]		
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI		
	KOSZT DIAGNOSTYKI		
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia		
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia		
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwla		

Tabela 46. Wyniki dla scenariusza 2

Scenariusz	Kategoria kosztów	2016	2017
	Populacja ogółem		
	- w tym technologicznie		
	Wydatki całkowite [zł]		
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI		
	KOSZT DIAGNOSTYKI		
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia		
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia		
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwla		
	Wydatki całkowite [zł]		
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI		
	KOSZT DIAGNOSTYKI		
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia		
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia		
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwla		
	Wydatki całkowite [zł]		
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI		
	KOSZT DIAGNOSTYKI		
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia		
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia		
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwla		

Tabela 47. Wyniki dla scenariusza 3.

Scenariusz	Kategoria kosztów	2016	2017
	Populacja ogółem		
	- w tym technologicznie		
	Wydatki całkowite [zł]		
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI		
	KOSZT DIAGNOSTYKI		

Scenariusz	Koszty wariantowe	2016	2017
[Redacted]	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwia	[Redacted]	[Redacted]
	Wydatki całkowite [zł]	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT DIAGNOSTYKI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwia	[Redacted]	[Redacted]
	Wydatki całkowite [zł]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT DIAGNOSTYKI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwia	[Redacted]	[Redacted]
	Wydatki całkowite [zł]	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT DIAGNOSTYKI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
- w tym wydatki na refundację produktu Nuwia	[Redacted]	[Redacted]	

Tabela 48, Wyniki dla scenariusza 4

Scenariusz	Koszty wariantowe	2016	2017
[Redacted]	Regulacja ogólna	[Redacted]	[Redacted]
	- w tym wydatki na Nuwia	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	Wydatki całkowite [zł]	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT DIAGNOSTYKI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwia	[Redacted]	[Redacted]
	Wydatki całkowite [zł]	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT DIAGNOSTYKI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]	
- w tym wydatki na refundację produktu Nuwia	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	Wydatki całkowite [zł]	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT DIAGNOSTYKI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwia	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 49. Wyniki dla scenariusza 5

Scenariusz	Kategorie kosztów	2017	2018
	Populacja ogólna	■	■
	- w tym bezczynni talowia	■	■
[Redacted]	Wydatki całkowite [zł]	■	■
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	■	■
	KOSZT DIAGNOSTYKI	■	■
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwio	■	■
[Redacted]	Wydatki całkowite [zł]	■	■
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	■	■
	KOSZT DIAGNOSTYKI	■	■
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwio	■	■
[Redacted]	Wydatki całkowite [zł]	■	■
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	■	■
	KOSZT DIAGNOSTYKI	■	■
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwio	■	■

Tabela 50. Wyniki dla scenariusza 6

Scenariusz	Kategorie kosztów	2017	2018
	Populacja ogólna	■	■
	- w tym bezczynni talowia	■	■
[Redacted]	Wydatki całkowite [zł]	■	■
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	■	■
	KOSZT DIAGNOSTYKI	■	■
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwio	■	■
[Redacted]	Wydatki całkowite [zł]	■	■
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	■	■
	KOSZT DIAGNOSTYKI	■	■
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwio	■	■
[Redacted]	Wydatki całkowite [zł]	■	■

Scenariusz	Koszty kwalifikacyjne	2016	2017
[Redacted]	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT DIAGNOSTYKI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwig	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 51. Wyniki dla scenariusza 7

Scenariusz	Koszty kwalifikacyjne	2016	2017
[Redacted]	Populacja ogólna	[Redacted]	[Redacted]
	- w tym (Produkt Nuwig)	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	Wydatki całkowite [zł]	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT DIAGNOSTYKI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwig	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	Wydatki całkowite [zł]	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT DIAGNOSTYKI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwig	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	Wydatki całkowite [zł]	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT DIAGNOSTYKI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwig	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 52. Wyniki dla scenariusza 8

Scenariusz	Koszty kwalifikacyjne	2016	2017
[Redacted]	Populacja ogólna	[Redacted]	[Redacted]
	- w tym (Produkt Nuwig)	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	Wydatki całkowite [zł]	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT DIAGNOSTYKI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwig	[Redacted]	[Redacted]

Region	Kategoria kosztów	2016	2017
[Redacted]	Wydatki całkowite [zł]	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT DIAGNOSTYKI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwia	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	Wydatki całkowite [zł]	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT DIAGNOSTYKI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwia	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 53. Wyniki dla scenariusza 9

Region	Kategoria kosztów	2016	2017
[Redacted]	Populacja ogółem	[Redacted]	[Redacted]
	w tym leczonych pacjentów	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	Wydatki całkowite [zł]	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT DIAGNOSTYKI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwia	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	Wydatki całkowite [zł]	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT DIAGNOSTYKI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwia	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	Wydatki całkowite [zł]	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT DIAGNOSTYKI	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[Redacted]	[Redacted]
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwia	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 54. Wyniki dla scenariusza 10

Scenariusz	Komponenty kosztów	2016 r.	2017 r.
	Populacja ogólna	■	■
	w tym: lekarzy i lekarzy	■	■
■	Wydatki całkowite [zł]	■	■
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	■	■
	KOSZT DIAGNOSTYKI	■	■
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	■	■
■	Wydatki całkowite [zł]	■	■
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	■	■
	KOSZT DIAGNOSTYKI	■	■
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	■	■
■	Wydatki całkowite [zł]	■	■
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	■	■
	KOSZT DIAGNOSTYKI	■	■
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	■	■

Tabela 55. Wyniki dla scenariusza 11

Scenariusz	Komponenty kosztów	2016 r.	2017 r.
	Populacja ogólna	■	■
	w tym: lekarzy i lekarzy	■	■
■	Wydatki całkowite [zł]	■	■
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	■	■
	KOSZT DIAGNOSTYKI	■	■
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	■	■
■	Wydatki całkowite [zł]	■	■
	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	■	■
	KOSZT DIAGNOSTYKI	■	■
	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	■	■
	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwiq	■	■

Kod CPD	Kategoria kosztów	2017	2018
[REDAKTOWANE]	Wydatki całkowite [zł]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	KOSZT KWALIFIKACJI I WERYFIKACJI	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	KOSZT DIAGNOSTYKI	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	KOSZT PODANIA rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	KOSZT rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	- w tym wydatki na refundację produktu Nuwia	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

7. Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej i wpływu na budżet oraz wnioski końcowe

Wyniki analizy ekonomicznej

Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej wykazano biorównoważność simuktokog alfa I octocog alfa minimum drugiej generacji. Obie interwencje zostały dopuszczone do stosowania w tym samym wskazaniu – u pacjentów z hemofilią A niezależnie od wieku.

W horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie, przy przyjęciu ustalonego limitu finansowania ze środków publicznych dla leków zakwalifikowanych do grupy limitowej rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia całkowity roczny koszt ponoszony na pierwotną profilaktykę krwawień u jednego pacjenta w wieku do ukończenia 2 roku życia oraz pacjenta w wieku powyżej 2 lat, a także koszt zapewnienia czynnika krzepnięcia u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego do zabiegu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

[REDACTED] dla płatnika publicznego przy założeniu takiej samej skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji, a także przy założeniu, iż płatnik publiczny ponosi wyłącznie koszty leków do ustalonej wysokości limitu finansowania dla grupy limitowej 1090.1.

Po podjęciu pozytywnej decyzji MZ o objęciu refundacją produktu leczniczego Nuwiq® zwiększy się wyłącznie potencjalna liczba oferowanych pacjentowi opcji terapeutycznych, jednak na realną dostępność koncentratów FVIII mają wpływ rozstrzygnięcia zamówień publicznych prowadzonych

przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia dotyczących realizacji dostawy koncentratu czynnika krzepnięcia VIII.

Ze względu na to, iż koszty porównywanych technologii za 1 j.m. produktu są z perspektywy płatnika publicznego takie same i równie limitowi finansowania za 1 j.m. produktu określone dla rekombinowanych FVIII, [REDAKTOWANE] produktu leczniczego, który wyznacza podstawę limitu w grupie limitowej rekombinowanych FVIII.

Prognozowana wielkość populacji leczonej rekombinowanymi FVIII minimum drugiej generacji w ramach programu lekowego B.15

Prognozowana wielkość populacji dzieci z hemofilią A, które w danym roku będą leczone rekombinowanymi FVIII minimum drugiej generacji w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Nuwiq® w ocenianym wskazaniu w ramach programu lekowego wynosić będzie w wariancie najbardziej prawdopodobnym [REDAKTOWANE] w 2016 i 2017 roku (z tego odpowiednio [REDAKTOWANE] będzie leczonych produktem leczniczym Nuwiq®). Dla scenariusza minimalnego populacji liczebność ta będzie wynosić odpowiednio [REDAKTOWANE] w 2016 i 2017 roku ([REDAKTOWANE] leczonych produktem leczniczym Nuwiq®), natomiast dla scenariusza maksymalnego populacji odpowiednio [REDAKTOWANE] w 2016 i 2017 roku ([REDAKTOWANE] dla produktu leczniczego Nuwiq®).

Wyniki analizy wpływu na budżet

Ze względu na to, iż, obie porównywane interwencje będą zakwalifikowane do tej samej grupy limitowej, a płatnik ponosi wyłącznie koszt leków do ustalonej wysokości limitu finansowania w grupie limitowej (w analizie założono, iż wysokość limitu finansowania nie zmieni się po wprowadzeniu do refundacji produktu leczniczego Nuwiq®), [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Wnioski końcowe

W analizie wykazano, że podjęcie przez MZ pozytywnej decyzji o finansowaniu, że środków publicznych w ramach programu lekowego B.15 produktu leczniczego Nuwiq® [REDAKTOWANE] kosztów leczenia nowozdiagnozowanego dziecka z hemofilią A, które nie było wcześniej leczone czynnikami osoczopochodnymi, niezależnie od wskazania (pierwotna profilaktyka krwawień oraz

zapewnienie czynnika VIII do zabiegu) zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy. Całkowite wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w ocenianym stanie klinicznym [REDACTED]. Po podjęciu pozytywnej decyzji MZ o objęciu refundacją produktu leczniczego Nuwiq®, który jest rekombinowanym VIII czynnikiem krzepnięcia IV generacji, zwiększy się wyłącznie potencjalna liczba oferowanych pacjentowi opcji terapeutycznych, umożliwiając chorym dostęp do nowoczesnej terapii (obecnie płatnik publiczny finansuje ze środków publicznych rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia I-III generacji).

8. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz inne sektory publiczne

Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Nuwiq® w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.15 nie będzie powodowało konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Koncentraty rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia są już obecnie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.15. Decyzja dotycząca wprowadzenia finansowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego kolejnego rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia - leku simoktokog alfa - nie wpłynie istotnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych ani na wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia minimum drugiej generacji.

Świadczenia z zastosowaniem ocenianej technologii w ramach programu lekowego będą udzielane przez specjalistyczne ośrodki mające już doświadczenie w stosowaniu terapii czynnikami krzepnięcia, dlatego podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych simoktokog alfa w ramach programu lekowego, nie będzie skutkowało koniecznością dodatkowego przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych ani zmiany zasad diagnostyki i związanych z tym kosztów.

Wprowadzenie kolejnego produktu leczniczego do refundacji w ramach programu lekowego B.15 nie będzie wiązało się również ze zmianą wymogów dotyczących wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) ani nie wymaga zapewnienia żadnych dodatkowych środków ostrożności niż te obecnie stosowane w przypadku terapii czynnikami krzepnięcia.

Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Nuwiq® ze środków publicznych jest korzystne z perspektywy pacjenta i rozszerza wachlarz opcji terapeutycznych, które mogą być zaproponowane choremu z hemofilią A. Oceniana technologia jest lekiem nowoczesnym i bezpiecznym. Do tej pory pacjent nie ma dostępu do żadnego rekombinowanego FVIII czwartej generacji.

9. Aspekty etyczne i społeczne

W tabeli poniżej zestawiono aspekty etyczne i społeczne związane z pozytywną decyzją o finansowaniu produktu leczniczego Nuwiq® w analizowanym wskazaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego rozważanej technologii medycznej w ocenianym wskazaniu. Tak jak wskazano powyżej, podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Nuwiq® ze środków publicznych jest korzystne z perspektywy pacjenta i rozszerza wachlarz opcji terapeutycznych, które mogą być zaproponowane choremu z hemofilią A. Decyzja ta nie wpływa natomiast na wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii chorych z hemofilią A.

Tabela 56. Podsumowanie aspektów etycznych i społecznych

Ocena etycznych i społecznych aspektów finansowania produktu leczniczego Nuwiq® ze środków publicznych w ramach programu lekowego	
czy i które grupy pacjentów mogą być kwalifikowane na skutek relacji przyjętych w analizie?	Nie. Wszyscy pacjenci kwalifikujący się obecnie do terapii rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia minimum drugiej generacji będą mogli stosować ocenianą technologię medyczną.
Czy w kraju stosowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?	Tak. Tak jak wskazano powyżej, wszyscy pacjenci kwalifikujący się obecnie do terapii rekombinowanymi VIII czynnikami krzepnięcia minimum drugiej generacji będą mogli stosować ocenianą technologię medyczną. To właśnie obecne zapisy programu lekowego B.15 umożliwiające tą terapię tylko pacjentom nowozdiagnozowanym, u których nie stosowano wcześniej czynników osoczo pochodnych, nie zapewniają równego dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach.
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy, czy korzyść mała, ale powszechna?	Ze względu na to, iż hemofilia A jest chorobą rzadką, spodziewana jest duża korzyść (szerszy wachlarz opcji terapeutycznych; dostęp do technologii nowoczesnych i bardziej bezpiecznych) dla wąskiej grupy pacjentów.
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	Nie. Pacjenci z hemofilią A mają zapewnione obecnie odpowiednie leczenie. Chorzy z tym schorzeniem nie należą do grup społecznie upośledzonych.
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	Nie. Jest obecnie dostępna terapia dla pacjentów z hemofilią A. Oceniana technologia jest jednak lekiem najbardziej nowoczesnym, najnowszej generacji.
Czy wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Tak, poprzez rozszerzenie wachlarza oferowanych opcji terapeutycznych o technologię najbardziej nowoczesną.

groźba niezakceptowalnego postępowania przez pozostałych chorujących	Nie. Oceniana technologia jest bezpieczna i skuteczna. Podczas procesu wytwarzania jak i do finalnego produktu leczniczego nie są dodawane materiały pochodzenia zwierzęcego bądź ludzkiego, jak w przypadku większości innych FVIII, dlatego to właśnie oceniana technologia może być chętniej wybierana przez pacjenta / proponowana przez lekarza.
powoduje niezmienioną stigmatyzację	Nie
wkłada się lek	Nie. Podczas procesu wytwarzania jak i do finalnego produktu leczniczego nie są dodawane materiały pochodzenia zwierzęcego bądź ludzkiego, jak w przypadku większości innych FVIII, dlatego to właśnie oceniana technologia może wywoływać najmniej lęk w porównaniu z technologiami opcjonalnymi.
powoduje dylematy moralne	Nie
stworza problemy dotyczące piel i / lub rodziny	Nie
stworza szkodliwą i / lub niebezpieczną sytuację regulacyjną / zdrowotną	Nie
stworza konieczność dokonania zmian w prawie / przepisach	Nie, z wyjątkiem konieczności aktualizacji Wykazu Leków Refundowanych
oddziałuje na prawa pacjenta i / lub prawa zawodowe	Nie
nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi pomocy / wsparcia	Nie
potrzeba uwzględnienia indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody dostarczenia	Nie

10. Dyskusja i ograniczenia

Hemofilia A jest rzadką chorobą uwarunkowaną genetycznie, sprzężoną z płcią i dotyczy głównie mężczyzn. Częstość występowania choroby w Polsce to około 7/100 000. Na podstawie najbardziej aktualnych danych z raportu Narodowego Centrum Krwi („Wyniki raportu za 2013 rok sporządzonego w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów ds. leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych”) oszacowano, iż łącznie w 11 ośrodkach leczenia wymagało każdego kwartału średnio 1207 dorosłych pacjentów ze skazą krwotoczną, z czego zdecydowaną większość stanowili chorzy na hemofilię A (773, czyli ponad 64%). W 2013 roku w 13 ośrodkach leczono 2 876 dzieci z hemofilią i innymi skazami krwotocznymi, co daje średnio kwartalnie 722, a średnio miesięcznie 228 pacjentów. Największą grupę pacjentów leczonych w ośrodkach pediatrycznych stanowią dzieci z hemofilią A (50,07% wszystkich leczonych kwartalnie pacjentów). Średnio kwartalnie leczonych było 353 pacjentów z hemofilią A, z tego 244 z ciężką postacią hemofilii i 19 z krążącym inhibitorem (18 z postacią ciężką i 1 z postacią umiarkowaną).

Zalecaną opcją terapeutyczną w hemofilii A są rekombinowane VIII czynniki krzepnięcia minimum drugiej generacji. W Polsce terapia ta jest oferowana w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D. 66, D. 67)” wyłącznie nowozdiagnozowanym dzieciom z ciężką postacią hemofilii A; wcześniej nieleczonym czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi). Spośród dostępnych w Polsce rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia trzy produkty lecznicze zawierające substancję czynną oktokog alfa (Recombinate®, Advate®, Kogenate Bayer®) są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.15, jednak tylko dwa z nich należą do minimum drugiej generacji rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia (Advate®, Kogenate Bayer®). Realna dostępność rekombinowanych FVIII minimum drugiej generacji jest jeszcze mniejsza z uwagi na specyfikę rynku tych produktów leczniczych oraz zasady zabezpieczenia populacji w odniesieniu do dostępności do czynników krzepnięcia w Polsce. Na podstawie danych NFZ dotyczących informacji o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych ocenia się, iż jedynym obecnie dostępnym dla pacjentów produktem leczniczym zawierającym rekombinowany FVIII minimum drugiej generacji jest produkt Advate® - rekombinowany FVIII trzeciej generacji. Oceniana technologia medyczna simoktokog alfa to rekombinowany FVIII czwartej generacji. Jak wykazano w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet, pozytywna decyzja MZ o objęciu refundacją produktu leczniczego Nuwilo® [redacted] płatnika publicznego ani świadczeniobiorcy na świadczenia zdrowotne związane z leczeniem hemofilii A, zwiększyłaby natomiast wachlarz opcji

terapeutycznych, które mogą być oferowane pacjentowi z hemofilią A. Zakłada się, iż wnioskowana technologia zostałaby zakwalifikowana do istniejącej grupy limitowej rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia i byłaby finansowana przez płatnika do wysokości limitu finansowania określonego dla tej grupy limitowej (w analizie założono również brak zmiany wysokości limitu finansowania w grupie).

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego oraz interwencji. Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących ocenianej interwencji simotokog alfa. Większość odnalezionych prac dotyczy natomiast porównania kosztów i efektów zdrowotnych zastosowania profilaktyki krwawień względem leczenia na żądanie u pacjentów z ciężką hemofilią A (z zastosowaniem różnych VIII czynników krzepnięcia). W większości prac wskazano, iż profilaktyka z zastosowaniem VIII czynników krzepnięcia jest opcją skuteczniejszą, jednak wiąże się najczęściej z wyższymi kosztami. W zależności od przyjętego progu opłacalności, a także od założonej ceny koncentratów VIII czynników krzepnięcia, wykazano, że profilaktyka może być jednak opcją kosztowo efektywną, a nawet dominującą w porównaniu z leczeniem na żądanie. Większość analiz ekonomicznych odnalezionych w wyniku systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej to analizy kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności i że względu na inny cel oraz zakres w porównaniu z celem i zakresem niniejszej analizy, nie można porównać wyników uzyskanych w niniejszej pracy do wyników tych analiz ekonomicznych.

Jedynymi ograniczeniami zastosowanego modelu ekonomicznego i analizy wpływu na budżet związane są z przyjętymi w analizie założeniami dotyczącymi wartości danych wejściowych.

Parametrem, w przypadku którego można mówić o pewnym stopniu niepewności oszacowania jest przyjęta w analizie wpływu na budżet wielkość populacji docelowej. Liczebność populacji, która może być leczona rekombinowanymi FVIII minimum drugiej generacji w kolejnych latach oparto głównie na aktualnych danych pochodzących z raportu Narodowego Centrum Krwi „Wyniki raportu za 2018 rok sporządzone w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów ds. leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych” oraz (na danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B. Nie odnaleziono innych, dokładniejszych danych umożliwiających bardziej precyzyjne oszacowanie wielkości populacji docelowej, a w ramach analizy wrażliwości przyjęto zmienność tego parametru w szerokim zakresie $\pm 20\%$.

W odniesieniu do masy ciała pacjentów w scenariuszu podstawowym przyjęto wartość tego parametru na podstawie danych GUS, przyjmując założenie, że średnia masa ciała dziecka z hemofilią A w Polsce nie odbiega od średniej masy ciała dziecka w populacji ogólnej Polski. Parametr masy ciała

był testowany w analizie wrażliwości. Przyjęto zmienność tego parametru w zakresie $\pm 20\%$ (minimalna i maksymalna średnia masa ciała). Jak wykazano w analizie wrażliwości, przyjęcie skrajnych wartości parametru nie zmienia kierunku wnioskowania, choć ma wpływ na szacowane całkowite koszty realizacji programu lekowego.

Kolejnymi parametrami, w przypadku których można mówić o pewnym stopniu niepewności oszacowania, jest wielkość jednorazowej dawki czynników krzepnięcia oraz częstość podawania leczenia. Przyjęta w analizie średnia, a także minimalna i maksymalna jednorazowa dawka leków oraz liczba podań leku na tydzień została określona na podstawie schematu leczenia określonego w programie lekowym B.15. Również te parametry zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości i, tak jak w przypadku masy ciała, wykazano, że przyjęcie skrajnych wartości tych parametrów nie zmienia kierunku wnioskowania, ale ma wpływ na szacowane całkowite koszty realizacji programu lekowego.

W obliczeniach przyjęto koszt ocenianych preparatów z uwzględnieniem obecnego limitu finansowania ze względu na to, iż oszacowania kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy są takie jak wyniki z perspektywy płatnika publicznego, ponieważ brak współpłacenia pacjenta za świadczenia zdrowotne uwzględniono w niniejszej analizie.

Ze względu na to, iż koszt preparatów VIII czynników krzepnięcia stanowi najbardziej znaczącą kategorię kosztową spośród wszystkich kategorii kosztów uwzględnionych w analizie, zmiana założeń dotyczących pozostałych kategorii kosztowych (koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia, koszty diagnostyki oraz koszty podania leków) w niewielkim stopniu zmieniąby wyniki analizy (wyłącznie wpływ na wysokość kosztów całkowitych i brak wpływu na koszty inkrementalne) i nie miałyby wpływu na kierunek wnioskowania dotyczący opłacalności kosztowej ocenianej interwencji. Parametrów tych nie uwzględniono w analizie wrażliwości również dlatego, iż ocenia się, że oszacowanie kosztów jednostkowych w tych kategoriach kosztowych nie jest obciążone niepewnością.

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) - Wersja 2.1; Warszawa, kwiecień 2009;
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf
2. GUS - Zdrowie dzieci i młodzieży w Polsce w 2009 r. -
http://stat.gov.pl/download/cps/rde/xbr/gus/zo_zdrowie_dzieci_mlodziwy_w_polsce_2009.zip
3. GUS - Stan i struktura ludności - <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx>
4. Informator o umowach NFZ - <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx>
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych -
<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
6. Pracownia HTA. Analiza Kliniczna. Simoktokog alfa (Nuwiq®) w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A – przegląd systematyczny; wersja 1.0, Kraków, marzec 2015 r.
7. Pracownia HTA. Analiza problemu decyzyjnego. Simoktokog alfa (Nuwiq®) w zapobieganiu i leczeniu krwawień u pacjentów cierpiących na hemofilię A; wersja 1.0, Kraków, marzec 2015 r.
8. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388)
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. zm.)
10. Zarządzenie Nr 2/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne -
<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6469>
11. Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. - <http://www.nfz.gov.pl/new/Index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=6041>
12. Wyniki raportu za 2013 rok sporządzone w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów ds. leczenia hemofilii i pokrewnych skaż krwotocznych - <http://www.nck.gov.pl/wp-content/uploads/2014/06/Wyniki-raportu-Jednostki-Koordynuj%C4%85cej-za-2013-rok.pdf>
13. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - listopad 2014) -
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6533>
14. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - grudzień 2013) -
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043>
15. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (lipiec - grudzień 2012) -
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5371>
16. Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B.-
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=18&artnr=6029>

17. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Recombinate (octocog alfa) w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B" AOTM-OT-4351-6/2012, Warszawa 2012.

Analizy ekonomiczne i kosztowe uwzględnione w analizie

18. Carlsson M, Berntorp E, Björkman S, et al. Improved cost-effectiveness by pharmacokinetic dosing of factor VIII in prophylactic treatment of haemophilia a. *Haemophilia* 1997; 3(2): 96-101.
19. Colombo GL, Di Matteo S, Mancuso ME, Santagostino E. Cost-utility analysis of prophylaxis versus treatment on demand in severe hemophilia a. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2011; 3(1): 55-61.
20. Daliri AA, Haghparast H, Mamikhanl J. Cost-effectiveness of prophylaxis against on-demand treatment in boys with severe hemophilia a in Iran. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2009; 25(4): 584-587.
21. Farrugia A, Cassar J, Kimber MC, et al. Treatment for life for severe haemophilia a: a cost-utility model for prophylaxis vs. on-demand treatment. *Haemophilia* 2013; 19(4): e228-e238.
22. Liou WS, Tu TC, Cheng SN, et al. Secondary prophylaxis treatment versus on-demand treatment for patients with severe haemophilia a: comparisons of cost and outcomes in Taiwan. *Haemophilia* 2011; 17(1): 45-54.
23. Miners A. Revisiting the cost-effectiveness of primary prophylaxis with clotting factor for the treatment of severe haemophilia a. *Haemophilia* 2009; 15(4): 881-887.
24. Risebrough N, Oh P, Blanchette V, Curtin J, et al. Cost-utility analysis of Canadian tailored prophylaxis, primary prophylaxis and on-demand therapy in young children with severe haemophilia a. *Haemophilia* 2003; 14(4): 743-752.
25. Smith P S, Teutsch S M, Shaffer P A, et al. Episodic versus prophylactic infusions for hemophilia a: a cost-effectiveness analysis. *Journal of Pediatrics* 1996; 129(3): 424-431.
26. Soini E.J.O, Hallinen T.A., Sirkka A. Advate is cost-effective investment in hemophilia A treatment when pathogens emerge – A scenario-based economic and Positive Investment Interval ((PII)) evaluation: ISPOR 2007. http://www.ispor.org/research_pdfs/25/pdf/PHM5.pdf
27. Hay J W, Ernst R L, Kessler C M, Cost-effectiveness analysis of alternative factor VIII products in treatment of haemophilia a. *Haemophilia* 1999; 5(3): 191-202.

Analizy ekonomiczne i kosztowe wykluczone z analizy

28. Lippert B, Berger K, Berntorp E, et al. Cost effectiveness of haemophilia treatment: a cross-national assessment. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2005; 16(7): 477-485.
29. Miners A H, Sabin C A, Toffey K H, Lee C A. Cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals with severe haemophilia. *PharmacoEconomics* 2002; 20(11): 759-774.
30. Pattanapruteep O, Chuansumrit A, Kongsakon R. Cost-utility analysis of home-based care for treatment of Thai hemophilia a and B. *Value In Health Regional Issues* 2014; 3: 73-78.

12. Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia dostępnych w Polsce [7]	15
Tabela 2. Program lekowy B.15 - „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” [5]	18
Tabela 3. Warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających VIII czynnik krzepnięcia (26 produktów leczniczych – 9 osoczopochodnych i 17 rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia – finansowane ze środków publicznych w leczeniu hemofilii A) [5].....	21
Tabela 4. Cena i proponowane warunki objęcia refundacją ocenianego produktu leczniczego w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”	25
Tabela 5. Zestawienie wskazań do stosowania FVIII minimum II generacji - Nuwiviq® oraz refundowane obecnie Advate® i Kogenate Bayer® [7]	26
Tabela 6. Oszacowanie florazu kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjenta stosującego FVIII minimum II generacji - Nuwiviq® i Advate®.....	28
Tabela 7. Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik kosztów i wyników zdrowotnych nie jest wyższy od żadnego ze współczynników oszacowanych w Tabeli 6.....	28
Tabela 8. Charakterystyki odnalezionych analiz ekonomicznych i kosztowych.....	33
Tabela 9. Analizy ekonomiczne wykluczone z analizy wraz z przyczyną odrzucenia prac.....	35
Tabela 10. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w wariancie podstawowym analizy.....	36
Tabela 11. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w analizie wrażliwości.....	37
Tabela 12. Scenariusze analizy wpływu na budżet płatnika.....	39
Tabela 13. Dane wejściowe dla poszczególnych scenariuszy analizy wpływu na budżet – pierwotna profilaktyka krwawień.....	41
Tabela 14. Dane wejściowe dla poszczególnych scenariuszy analizy wpływu na budżet – profilaktyka okołozabiegowa.....	41
Tabela 15. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku simóktokog alfa.....	43
Tabela 16. Wartość średniej masy ciała przyjęta w analizie	45
Tabela 17. Schemat dawkowania FVIII dla pierwotnej profilaktyki krwawień przyjęty w analizie.....	47
Tabela 18. Schemat dawkowania FVIII u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego przyjęty w analizie.....	47
Tabela 19. Źródła danych kosztowych wykorzystane w analizie do wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej.....	48
Tabela 20. Katalog świadczeń i zakresów w ramach programu lekowego B.15 - koszt kwalifikacja i weryfikacja leczenia.....	50
Tabela 21. Katalog ryczałtów za diagnostykę w ramach programu lekowego B.15.- koszt diagnostyki.....	50
Tabela 22. Katalog świadczeń i zakresów w ramach programu lekowego B.15 – koszt podania leków.....	51
Tabela 23. Średni koszt jednego podania rekombinowanych VIII czynników krzepnięcia	52
Tabela 24. Koncentraty rekombinowanych FVIII finansowane ze środków publicznych (grupa limitowa 1090.1 Factor VIII coagulationis humanus recombinante)	53

Tabela 25. Zestawienie kosztów dla kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie.....	54
Tabela 26. Roczna liczebność populacji, w której simotokog alfa może być zastosowany i jest stosowany.....	55
Tabela 27. Roczna liczebność populacji docelowej.....	57
Tabela 28. Roczna liczebność populacji, w której simotokog alfa będzie stosowany przy założeniu, że MZ wyda decyzję o objęciu refundacją ocenianego produktu leczniczego w ramach programu lekowego B.15.....	57
Tabela 29. Szacowana liczebność populacji docelowej w latach 2016-2017 przyjęta w analizie.....	58
Tabela 30. Realizacja programu lekowego B.15 w 2013 r. – kwalifikacja do leczenia, diagnostyka oraz podanie leków [11].....	59
Tabela 31. Realizacja programu lekowego B.15 w latach 2012-2014 – koszty koncentratów FVIII [13, 14, 15].....	60
Tabela 32. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie dzieci z hemofilią A (realizacja programu lekowego B.15).....	60
Tabela 33. Udział preparatów Nuwiq® w rynku rekombinowanych FVIII minimum drugiej generacji.....	61
Tabela 34. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania Nuwiq® vs refundowany obecnie FVIII 22 generacji.....	62
Tabela 35. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania Nuwiq® vs refundowany obecnie FVIII 22 generacji.....	63
Tabela 36. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania Nuwiq® vs refundowany obecnie FVIII 22 generacji - Pierwotna profilaktyka krwawień - dzieci w wieku ≤2 lat.....	65
Tabela 37. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania Nuwiq® vs refundowany obecnie FVIII 22 generacji - Pierwotna profilaktyka krwawień – dzieci w wieku 2-18 lat.....	65
Tabela 38. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania Nuwiq® vs refundowany obecnie FVIII 22 generacji - Dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.....	66
Tabela 39. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Nuwiq® - Pierwotna profilaktyka krwawień - dzieci w wieku ≤2 lat.....	66
Tabela 40. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Nuwiq® - Pierwotna profilaktyka krwawień - dzieci w wieku 0-18 lat.....	67
Tabela 41. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Nuwiq® - dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego.....	67
Tabela 42. Wyniki BIA dla wariantu najbardziej prawdopodobnego.....	69
Tabela 43. Wyniki dla wariantu minimalnego.....	70
Tabela 44. Wyniki dla wariantu maksymalnego.....	71
Tabela 45. Wyniki dla scenariusza 1.....	71
Tabela 46. Wyniki dla scenariusza 2.....	72
Tabela 47. Wyniki dla scenariusza 3.....	72
Tabela 48. Wyniki dla scenariusza 4.....	73
Tabela 49. Wyniki dla scenariusza 5.....	74
Tabela 50. Wyniki dla scenariusza 6.....	74

Tabela 51. Wyniki dla scenariusza 7	75
Tabela 52. Wyniki dla scenariusza 8	75
Tabela 53. Wyniki dla scenariusza 9	76
Tabela 54. Wyniki dla scenariusza 10	77
Tabela 55. Wyniki dla scenariusza 11	77
Tabela 56. Podsumowanie aspektów etycznych i społecznych	83
Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed)	94
Tabela 58. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library	95
Tabela 59. Strategia wyszukiwania w bazie Embase.....	95
Tabela 60. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej	96

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych	97
--	----

14. Aneks

14.1. Proces selekcji doniesień naukowych i strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz kosztowych oraz danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych oraz kosztowych dotyczących badanego w niniejszej pracy problemu zdrowotnego oraz interwencji, a także badań użyteczności stanów zdrowia w bazie informacji medycznej Medline, Embase oraz The Cochrane Library przeprowadzono w dniu 14 listopada 2014 r., natomiast w pozostałych źródłach informacji medycznej (w tym m.in. bazie CRD oraz bazie CEA Registry) w dniach 17-18 listopada 2014 roku, uzyskując: 149 doniesień naukowych w bazie Medline, 0 pozycji bibliograficznych w The Cochrane Library i bazie CADTH, 24 prace w bazie Embase, 16 rekordów w bazie CEA Registry oraz 77 pozycji w bazie CRD (wraz z powtórzeniami).

Na podstawie analizy odnalezionych tytułów / abstraktów włączono wstępnie 13 analiz ekonomicznych / kosztowych (zawierających również dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia), które oceniono pod kątem spełniania kryteriów włączenia (10 prac zostało ostatecznie uwzględnionych w niniejszej analizie, natomiast 3 prace wykluczono z analizy) (rozdział 2:7). Ponowne przeszukanie baz informacji medycznej przeprowadzono w dniu 16 stycznia 2015 roku w celu aktualizacji wyników wyszukiwania, nie odnajdując żadnych nowych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do analizy.

Szczegółową strategię wyszukiwania publikacji w poszczególnych bazach oraz proces selekcji prac w postaci diagramu przedstawiono poniżej.

Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed).

Id	Kryterium	Wynik
#12	<u>#6 AND #11 (14 listopad 2014 r.)</u> <u>#6 AND #11 (16 styczeń 2015 r.)</u>	<u>149</u> <u>150</u>
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	3596
#10	simotocog	0
#9	simotocog	0
#8	nuwiq	0
#7	{human cell line OR human cell-line OR human-cl OR human cl OR human cell line-derived OR human-derived} AND (rhf 8 OR rhf8 OR rhf VIII OR rhfVIII OR recombinant human factor VIII OR recombinant human factor 8 OR recombinant factor VIII OR recombinant factor 8 OR recombinant f8 OR recombinant fVIII)	3596

#	opis	liczba
#6	#1 OR #2 OR #5	29040
#5	#3 AND #4	6852
#4	congenital OR heredit* OR inherit*	444850
#3	((deficiency OR deficiencies OR lack) AND (factor 8 OR factor VIII OR f8 OR FVIII OR factor8 OR factorVIII)) OR ((blood OR bleeding) AND (disorder OR disease OR disorders OR diseases) AND (coagulation OR clotting))	81354
#2	hemophilia OR haemophilia OR hemophilias OR haemophilias	23796
#1	"Hemophilia A"[Mesh]	17512

Tabela 58. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library

#	opis	liczba
#12	#6 AND #11 (14 listopad 2014 r.) #6 AND #11 (16 styczeń 2015 r.) w tym analizy ekonomiczne i raporty HTA	43 49 0
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	134
#10	simotokog	0
#9	simoctocog	0
#8	nuwiq	0
#7	(human cell line OR human cell-line OR human-cl OR human cl OR human cell line-derived OR human-derived) AND (rhf 8 OR rhf8 OR rhf VIII OR rhfVIII OR recombinant human factor VIII OR recombinant human factor8 OR recombinant factor VIII OR recombinant factor 8 OR recombinant f8 OR recombinant FVIII)	134
#6	#1 OR #2 OR #5	1384
#5	#3 AND #4	675
#4	congenital OR heredit* OR inherit*	5540
#3	((deficiency OR deficiencies OR lack) AND (factor 8 OR factor VIII OR f8 OR FVIII OR factor8 OR factorVIII)) OR ((blood OR bleeding) AND (disorder OR disease OR disorders OR diseases) AND (coagulation OR clotting))	5809
#2	hemophilia OR haemophilia OR hemophilias OR haemophilias	765
#1	MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees	264

Tabela 59. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

#	opis	liczba
#12	#6 AND #11 (14 listopad 2014 r.) #6 AND #11 (16 styczeń 2015 r.)	24 25
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	26
#10	simotokog	0
#9	simoctocog	0
#8	nuwiq	2

#	Search string	Results
#7	'human'/exp OR human AND ('cell'/exp OR cell) AND line OR 'human'/exp OR human AND ('cell line'/exp OR 'cell line') OR 'human cl' OR 'human'/exp OR human AND cl OR 'human'/exp OR human AND ('cell'/exp OR cell) AND 'line derived' OR 'human derived' AND (rhf AND 8 OR rhf8 OR rhf AND viii OR rhfviii OR recombinant AND ('human'/exp OR human) AND factor AND viii OR recombinant AND ('human'/exp OR human) AND factor AND 8 OR recombinant AND factor AND viii OR recombinant AND factor AND 8 OR recombinant AND f8 OR recombinant) AND fviii	24
#6	#1 OR #2 OR #5	46895
#5	#3 AND #4	15400
#4	congenital OR heredit* OR inherit*	890933
#3	deficiency OR deficiencies OR lack AND (factor AND 8 OR factor AND viii OR f8 OR fviii OR factor8 OR factorviii) OR ('blood'/exp OR blood OR 'bleeding'/exp OR bleeding AND ('disorder'/exp OR disorder OR 'disease'/exp OR disease OR disorders OR 'diseases'/exp OR diseases) AND (coagulation OR clotting))	169325
#2	'hemophilia'/exp OR hemophilla OR 'haemophilia'/exp OR haemophilla OR hemophillias OR haemophillias	35928
#1	'hemophilla a'/exp OR 'hemophilla a'	17740

Tabela 60. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej

Source (Country)	Search string	Results	
		PubMed	Other
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	simoctocog	0	0
	nuwig	0	0
	human-cl rhFVIII	0	0
	hemophilia OR haemophilia	77	79
CEA Registry	hemophilia	6	6
	haemophilia	7	7
	nuwig	0	0
	simoctocog	0	0
	FVIII	3	3
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	simoctocog	0	0
	nuwig	0	0
	FVIII	0	0

Rysunek 1. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych

