



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Elocta[®] (efmoroctocog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na hemofilię A w ramach programu lekowego w warunkach polskich

ANALIZA EKONOMICZNA



Wersja 1.0

Kraków, maj 2016



[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY.....	5
STRESZCZENIE.....	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	9
2. PROBLEM DECYZYJNY.....	10
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA.....	10
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA.....	13
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE.....	14
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ.....	14
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ.....	16
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	17
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	17
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA.....	17
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	18
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	19
3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH.....	21
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH.....	28
3.7. OCENA KOSZTÓW.....	38
3.8. DYSKONTOWANIE.....	41
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	41
3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO.....	43
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	46
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	46
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	48
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY.....	59
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA.....	59
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA.....	59
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	59
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA.....	67
7. Dyskusja.....	68
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	69
9. BIBLIOGRAFIA.....	71
10. SPIS TABEL.....	76
11. SPIS RYSUNKÓW.....	77

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
A-LONG	Badanie kliniczne dla wnioskowanej technologii u chorych w wieku ≥ 12 lat [50], [52], [69]
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
Kids A-LONG	Badanie kliniczne dla wnioskowanej technologii u chorych w wieku < 12 lat [49], [68]
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LY	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną finansowania ze środków publicznych produktu Elocta® (efmoroktokog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię A w wieku poniżej 18 roku życia. Wnioskowaną technologię porównano z opcjonalną technologią obecnie refundowaną we wnioskowanym wskazaniu (Advate®).
- ❖ Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji w horyzoncie jednego roku rozpatrując potencjalne dodatkowe efekty związane ze stosowaniem produktu Elocta® wynikające z przedłużonego okresu półtrwania. Potencjalne różnice między porównywanymi interwencjami określono na podstawie wyników badań Kids A-LONG i A-LONG wśród pacjentów, u których przed włączeniem do badań przeprowadzana była profilaktyka krwawień (różnica w zużyciu czynnika w profilaktyce oraz rocznego wskaźnika występowania krwawień w okresie przed włączeniem i w trakcie badania). Równolegle rozpatrywano: wpisanie wnioskowanej technologii do istniejącej i nowej grupy limitowej; koszt komparatora na poziomie oficjalnego limitu i ceny przetargowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu Elocta® (efmorotocog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię A w wieku poniżej 18 roku życia.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii na listę Leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66,) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmorotocog alfa – Elocta - rFVIIIIFc)” [37], [39].

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z ciężką hemofilią A, w wieku poniżej 18 roku życia spełniający pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego [39] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Elocta® (efmorotocog alfa, rekombinowany czynnik przeciwkrwotoczny VIII z wydłużonym okresem półtrwania) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z analizowanej populacji **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem standardowych, rekombinowanych czynników krzepnięcia dostępnych w ramach istniejącego programu lekowego dla pacjentów z analizowanej populacji – włączono do grona komparatorów Advate® gdyż jako jedyny jest on aktualnie stosowany we wnioskowanym wskazaniu [38], [48], [72] **(C)**,
- z uwagi na brak randomizowanych, prospektywnych badań klinicznych porównujących produkt Elocta® ze standardowymi czynnikami krzepnięcia, w opracowaniu zestawiono koszty i konsekwencje uwzględnionych interwencji z porównywaniem bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności. Uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: zużycie czynnika krzepnięcia w profilaktyce, roczne estymatory występowania krwawień (ABR), ilość czynnika krzepnięcia zużywana w trakcie leczenia epizodu krwawienia **(O)**,
- wyniki niniejszej analizy kosztów-efektywności zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu różniącego (tylko koszt czynników krzepnięcia), bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (CER; ang. *Cost-Effectiveness Ratio*) oraz cen zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 4 i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] **(O)**.

Koszt opcjonalnej technologii określono w ramach: wariantu C1 uwzględniającego maksymalny koszt jednostkowy Advate® jaki jego producent może zaproponować w ramach przetargów (oficjalny limit finansowania; 2,78 PLN za IU), określony na podstawie informacji przedstawionych w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37] oraz wariantu C2 uwzględniającego

realny koszt komparatora określony na poziomie 1,97 PLN za IU (tylko z VAT; cena proponowana w przetargach [48] i cena, która z drobnymi rozbieżnościami wynikającymi z zaokrągleń wykazywana jako kwota refundacji NFZ za ten produkt w komunikatach NFZ [42], [43]).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy). Zidentyfikowano koszty różniące należące do kosztów bezpośrednich medycznych istotnych tylko z perspektywy płatnika publicznego (wyniki z obydwu perspektyw tożsame).

Obliczenia przeprowadzono w jednorocznym horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp komandytowa [41].

Charakterystykę populacji pacjentów określono na podstawie wyników badań Kids A-LONG i A-LONG oraz opinii eksperta. Uwzględniono wyniki badań Kids A-LONG i A-LONG przy ocenie wartości parametrów w grupie Elocta® określających: tygodniowe zużycie czynnika w profilaktyce, roczną częstotliwość występowania krwawień ogółem w trakcie profilaktyki, liczbę podań czynnika w leczeniu krwawienia; dawkę czynnika na jedno podanie w leczeniu krwawienia.

Potencjalne różnice między porównywanymi interwencjami określono na podstawie wyników:

- badań Kids A-LONG i A-LONG wśród pacjentów, u których przed włączeniem do badań przeprowadzana była profilaktyka krwawień (różnica w zużyciu czynnika w profilaktyce oraz rocznego wskaźnika występowania krwawień w okresie przed włączeniem i w trakcie badania) w ramach analizy podstawowej;
- porównania pośredniego opublikowanych badań klinicznych [53] w ramach analizy wrażliwości.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wpływ wystąpienia krwawienia na jakość życia; w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo wzrost jakości życia w przypadku stosowania Elocta® wynikający ze zmniejszonej częstotliwości podawania wnioskowanej technologii.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

WYNIKI I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu Elocta[®] (efmoroktokog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię A w wieku poniżej 18 roku życia.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii na listę Leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66,) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmoroktokog alfa – Elocta - rFVIII Fc)” [37], [39].

Z uwagi na specyficzną naturę realizacji zapotrzebowania na czynniki VIII krzepnięcia stosowane we wnioskowanym wskazaniu w chwili obecnej (przetarg centralny organizowany dla wszystkich rekombinowanych czynników co najmniej II generacji jednocześnie [48]) równolegle przeprowadzono:

- ocenę zasadności proponowanego sposobu refundacji (osobna lub wspólna grupa limitowa) i ustalenia oficjalnej ceny Elocta[®] (maksymalnej ceny jaką podmiot odpowiedzialny lub jego przedstawiciel mógłby zaproponować w przetargach niezależnie od ich wyniku) – w ramach porównania wnioskowanej technologii z komparatorem przy uwzględnieniu jego oficjalnej ceny (oficjalnego limitu);
- wyznaczenia progowej ceny Elocta[®] (ceny przetargowej) jaką podmiot odpowiedzialny lub jego przedstawiciel może zaproponować w przetargach i która będzie równoważyła dodatkowe efekty wnioskowanej technologii w odniesieniu do komparatora (generowała taki sam współczynnik kosztów-efektywności lub zrównywała koszty stosowania porównywanych interwencji) – w ramach porównania wnioskowanej technologii z komparatorem przy uwzględnieniu jego ceny oferowanej w przetargach [48].

W ramach drugiego aspektu zaproponowano również modyfikację obecnych kryteriów przetargowych umożliwiających uwzględnienie dodatkowego efektu wnioskowanej technologii wynikającego z dłuższego okresu półtrwania w odniesieniu do standardowych, rekombinowanych czynników VIII krzepnięcia [41].

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z ciężką hemofilią A, w wieku poniżej 18 roku życia spełniający pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego [39] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Elocta® (efmoroctocog alfa, rekombinowany czynnik przeciwkrwotoczny VIII z wydłużonym okresem półtrwania) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z analizowanej populacji **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem standardowych, rekombinowanych czynników krzepnięcia dostępnych w ramach istniejącego programu lekowego dla pacjentów z analizowanej populacji – włączono do grona komparatorów Advate® gdyż jako jedyny jest on aktualnie stosowany we wnioskowanym wskazaniu [38], [48], [72] **(C)**,
- z uwagi na brak randomizowanych, prospektywnych badań klinicznych porównujących produkt Elocta® ze standardowymi czynnikami krzepnięcia, w opracowaniu zestawiono koszty i konsekwencje uwzględnionych interwencji z porównywaniem bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności. Uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: zużycie czynnika krzepnięcia w profilaktyce, roczne estymatory występowania krwawień (ABR), ilość czynnika krzepnięcia zużywana w trakcie leczenia epizodu krwawienia **(O)**,
- wyniki niniejszej analizy kosztów-efektywności zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu różniącego (tylko koszt czynników krzepnięcia), bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (CER; ang. *Cost-Effectiveness Ratio*) oraz cen zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 4 i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] **(O)**.

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu Elocta® w programie lekowego.

Proponowany sposobu refundacji obejmuje realizację programu lekowego Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66,) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmoroktokog alfa – Elocta - rFVIIIc) [39]. W praktyce

oznacza to, że wnioskowana technologia będzie włączona do istniejącego programu wielolekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” [37].

W chwili obecnej czynniki VIII krzepnięcia, które potencjalnie mogą być stosowane w ramach w/w programu lekowego u chorych z hemofilią A refundowane są w ramach dwóch osobnych grup limitowych: 1090.2, *Factor VIII coagulationis humanus* i 1090.1, *Factor VIII coagulationis humanus recombinate*. W pierwszej z w/w grup refundowane są osoczowe, ludzkie czynniki, w drugiej – rekombinowane o standardowym okresie półtrwania [37].

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie rekombinowanego czynnika o przedłużonym okresie półtrwania. Tym samym rozważano dwa sposoby refundacji wnioskowanej technologii: w ramach osobnej, nowej grupy limitowej oraz w ramach grupy

Analiza aspektów ustawy o refundacji leków [30] dotycząca kwalifikacji do osobnej lub istniejącej grupy limitowej została zestawiona w tabeli poniżej.

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Elocta®
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	Kryterium spełnione/niespełnione (brak możliwości jednoznacznego stwierdzenia): <ul style="list-style-type: none"> • inna nazwa międzynarodowa z podobnym mechanizmem działania; • podobny mechanizm działania, ale struktura chemiczna umożliwia dłuższy okres półtrwania, który prawdopodobnie przekłada się na mniejszą częstotliwość podawania i/lub niższe zużycie czynnika VIII o czym świadczą: wyniki najwniejszego porównania pośredniego badań klinicznych oraz wyniki porównania efektów przed i po włączeniu pacjentów do badania dla Elocta [41]; • brak możliwości jednoznacznego wykazania <i>superiority</i> wnioskowanej technologii ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych równoległe porównujących wnioskowaną technologię z innymi czynnikami.
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie	Kryterium spełnione: wnioskowane wskazanie całkowicie pokrywa się ze wskazaniami objętymi refundacją dla leków z grupy 1090.2, a analizując realizację zapotrzebowania w praktyce – z czynnikami co najmniej II generacji, w tym przede wszystkim Advate®, który jako jedyny jest aktualnie stosowany w programie
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	Kryterium spełnione/niespełnione (brak możliwości jednoznacznego stwierdzenia): <ul style="list-style-type: none"> • podobny mechanizm działania, ale struktura chemiczna umożliwia dłuższy okres półtrwania, który prawdopodobnie przekłada się na mniejszą częstotliwość podawania i/lub niższe zużycie czynnika VIII, które może przełożyć się na wyższą skuteczność (nawne porównanie pośrednie badań klinicznych oraz wyniki porównania efektów zdrowotnych przed i po włączeniu pacjentów do badania dla Elocta świadczą o redukcji częstotliwości

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Elocta®
	<p>występowania krwawień [41])'</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak możliwości jednoznacznego wykazania <i>superiority</i> wnioskowanej technologii ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych równolegle porównujących wnioskowaną technologię z innymi czynnikami
<p>Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa</p>	<p>nie dotyczy – brak odpowiedników dla wnioskowanej technologii w myśl Ustawy o refundacji [30]; droga podawania i postać farmaceutyczna wszystkich czynników taka sama</p>
<p>Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie</p>	<p>Kryterium spełnione z ograniczeniami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podobny mechanizm działania, ale wprowadzone zmiany strukturalne umożliwiają dłuższy okres półtrwania, który przekłada się na mniejszą częstotliwość podawania i/lub niższe zużycie czynnika VIII i mniejsze ryzyko krwawień o czym świadczą: wyniki naiwnego porównania pośredniego badań klinicznych oraz wyniki porównania efektów przed i po włączeniu pacjentów do badania dla Elocta [41]; • brak możliwości jednoznacznego wykazania <i>superiority</i> wnioskowanej technologii ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych równolegle porównujących wnioskowaną technologię z innymi czynnikami

Przedstawione aspekty świadczą, iż kwalifikacja wnioskowanej technologii do osobnej lub wspólnej grupy limitowej zależy wyłącznie od poziomu akceptacji dostępnych dowodów naukowych potwierdzających dłuższy okres półtrwania wnioskowanej technologii i związane z nim dodatkowe efekty (niższa częstotliwość podawania, mniejsze zużycie czynnika i/lub niższe ryzyko występowania krwawień). Wydaje się, że analogiczne rozbieżności dotyczą również porównania osoczowych, ludzkich czynników i rekombinowanych czynników. Niemniej jednak Minister Zdrowia zaakceptował wspomniane aspekty realizując finansowanie czynników ludzkich i rekombinowanych w ramach dwóch osobnych grup. Tym samym w praktyce klinicznej można oczekiwać wpisania wnioskowanej technologii do osobnej grupy limitowej, tym bardziej, że szereg firm jest w trakcie przygotowania czynników VIII krzepnięcia które wiążą się z przedłożonym działaniem, analogicznie jak wnioskowana technologia.

Na podstawie przedstawionych informacji uznano, że zarówno w ramach analizy podstawowej jak i w ramach analizy wrażliwości rozpatrywane będzie równolegle:

- wpisanie wnioskowanej technologii do grupy 1090.1 – **wariant A**;
- wpisanie wnioskowanej technologii do osobnej, nowoutworzonej grupy – **wariant B**.

Takie podejście analityczne jednoznacznie umożliwi odniesienie się do zapisów art. 15 ust. 3 ustawy o refundacji wymagającej przedstawienia wyników dla obydwu rozpatrywanych sposobów refundacji („(...) opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego (...)'”) [30].

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [78]. W ramach podsumowania uwzględniono również wnioski z niniejszej analizy.

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Elocta[®] (efmoroctocog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na hemofilię A w wieku poniżej 18 roku życia w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66,) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmoroktokog alfa – Elocta - rFVIII Fc)” [39].

Standardowe dawkowanie wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu obejmuje podawanie 25-65 jednostek międzynarodowych (ang. *international unit*, IU) na kg masy ciała co 3-5 dni [39], [58]. Dawką rekomendowaną jest 50 IU na kg m.c. co 3-5 dni [58].

Niemniej jednak w praktyce klinicznej zarówno wysokość dawki na podanie jak i częstotliwość podawania jest indywidualnie dostosowana do potrzeb chorego. Tym samym w ramach niniejszego opracowania dawkowanie i sumaryczne zużycie wnioskowanej technologii określono na podstawie wyników badań klinicznych dla Elocta[®]: Kids A-LONG wśród dzieci poniżej 12 roku życia [49], [68] oraz A-LONG wśród chorych w wieku 12 lat i więcej [50], [52], [69].

Zestawienie wykorzystanych informacji na temat zużycia wnioskowanej technologii w ramach w/w badań przedstawiono poniżej.



W ramach analizy podstawowej uwzględniono średnie wartości wśród chorych włączonych do badania; w ramach deterministycznej analizy wrażliwości (scenariusze SA18, SA19) uwzględniono minimalną i maksymalną wartość z tabeli. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości założono rozkład normalny parametrów sparametryzowany na podstawie średniej, SD i liczby pacjentów.

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

W chwili obecnej pacjenci w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu Elocta® stosują czynniki VIII krzepnięcia w ramach programu wielolekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” [37]. Z uwagi na specyficzną naturę realizacji zapotrzebowania na czynniki VIII krzepnięcia stosowane w w/w programie, obejmujące przetarg centralny organizowany dla ludzkich czynników krzepnięcia i rekombinowanych I generacji i osobno dla wszystkich rekombinowanych czynników co najmniej II generacji jednocześnie [48], wnioskowana technologia w przypadku jej refundacji będzie mogła uczestniczyć wyłącznie w drugim przetargu. Oznacza to, że zastępować może wyłącznie rekombinowane czynniki co najmniej II generacji, czyli potencjalnie: Advate®, Kogenate Bayer® i Nuwiq® [37], [38], [72]. Od kilku lat jedynym rekombinowanym czynnikiem co najmniej II generacji który jest stosowany we wnioskowanym wskazaniu jest produkt Advate®. Świadczą o tym opublikowane wyniki przetargów [48] jak, informacje na temat zużycia leków refundowanych przedstawiane w komunikatach DGL NFZ [42], [43], [70], [71] i informacje z uchwał Rady NFZ [64]-[66].

Tym samym w ramach niniejszego opracowania jako komparator dla wnioskowanej technologii uwzględniono produkt Advate®.

Dawkowanie opcjonalnej technologii refundowanej określono na podstawie dostępnych informacji z badań klinicznych dla wnioskowanej technologii (wyniki porównania zużycia czynników przed i po włączeniu do stosowania Elocta® w ramach badań Kids A-LONG i A-LONG) oraz wyników naiwnego zestawienia badań klinicznych przedstawione w [53]. Obydwa źródła informacji informują o dawkowaniu komparatora zgodnego z informacjami w załączniku B.15. do aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [37].

Szczegóły na temat parametrów dotyczących oceny zużycia komparatora przedstawiono w rozdziale 3.5.2.1. oraz 3.6.1.

2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który zawiera się w zarejestrowanych wskazaniach do stosowania produktu leczniczego Elocta® [58].

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego leku obejmuje leczenie i profilaktykę krwawień wśród pacjentów z hemofilią A [58].

W opracowaniu uwzględniono proponowane zawężenie w/w wskazania przede wszystkim do profilaktyki krwawień wśród chorych na ciężką postać hemofilii A w wieku poniżej 18 roku życia [39].

Charakterystyka analizowanej populacji zbliżona jest do charakterystyki pacjentów włączanych do badań klinicznych, których wyniki wykorzystano w ramach niniejszego opracowania. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na rozbieżności w charakterystyce pacjentów włączonych do badania A-LONG, uwzględniającego również dorosłych pacjentów. Niemniej jednak z braku wiarygodnych informacji, masa ciała pacjenta została w ramach analizy podstawowej określona na podstawie wyników badań klinicznych dla wnioskowanej technologii (tabela poniżej).

[Redacted Table Title]

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

W ramach analizy podstawowej z wysokim prawdopodobieństwem uwzględniono wyższą masę ciała pacjentów w wieku 12 lat i więcej gdyż przedstawiona powyżej średnia wartość uwzględnia również pacjentów dorosłych. Niemniej jednak należy poczynione założenie traktować jako konserwatywne gdyż zwiększa różnicę w zużyciu czynników w ramach profilaktyki krwawień (dla tej grupy wiekowej uwzględniono wyższe zużycie Elocta[®]; por. rozdział 3.5.2.1.).

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości (scenariusze SA12, SA13) uwzględniono minimalną i maksymalną wartość z tabeli. W scenariuszu SA14 uwzględniono średnią masę ciała pacjentów stosujących rekombinowane czynniki w ramach istniejącego programu lekowego w 2015 roku [Redacted]

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości założono rozkład normalny parametrów sparametryzowany na podstawie średniej, SD i liczby pacjentów.

Zestawienie kryteriów włączenia do badań klinicznych, a także charakterystyk pacjentów włączonych do wszystkich badań klinicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu przedstawiono w Analizie klinicznej [41].

Odsetek poszczególnych grup wiekowych w warunkach polskich określono na podstawie przesłanej drogą elektroniczną w lutym informacji od [Redacted]

W/w informacje zostały uwzględnione w opracowaniu; w ramach scenariuszy SA7-SA9 przedstawiono wyniki w poszczególnych grupach wieku, a w probabilistycznej analizie wrażliwości uwzględniono rozkład Dirichleta uwzględniający wskazane przez eksperta liczby pacjentów.

Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [78].

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

Na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z dłuższym okresem półtrwania niż stosowanie standardowych czynników krzepnięcia w tym Advate® (wnioski na podstawie analizy danych farmakokinetycznych pacjentów włączonych do badań Kids A-LONG i A-LONG). Dostępne dowody naukowe wskazują, że dłuższy okres półtrwania wnioskowanej technologii może przełożyć się na:

- niższe zużycie czynnika w profilaktyce, niższą częstotliwość podawania czynnika i/lub niższe ryzyko występowania krwawień (określono na podstawie analizy części pacjentów włączonych do badań Kids A-LONG i A-LONG oraz w ramach naiwnego porównania pośredniego opublikowanych badań klinicznych [53]);
- niższym zużycie czynnika na jedno podanie i/lub niższą liczbą podań czynnika w leczeniu krwawień (określono w ramach naiwnego porównania pośredniego opublikowanych badań klinicznych [53]).

W ramach obserwacji pacjentów kontynuujących stosowanie wnioskowanej technologii po zakończeniu badań Kids A-LONG i A-LONG, w badaniu ASPIRE [51], zaobserwowano dalszą redukcję częstotliwości podawania wnioskowanej technologii w odniesieniu do okresu badań podstawowych.

Uwzględniono efekty porównywanych interwencji pod postacią: wysokości zużycia czynnika w profilaktyce, rocznych estymatorów częstotliwości występowania krwawień oraz ilości czynnika zużywanego w trakcie leczenia krwawienia; uwzględniono doniesienia dotyczące wyłącznie okresu obserwacji badań klinicznych Kids A-LONG i A-LONG (podobny okres dla komparatora i wnioskowanej technologii) pomijając potencjalny dodatkowy efekt określony w ramach badania [51]. Pominięto różnicę w zużyciu czynników w trakcie leczenia krwawień, gdyż dostępne dane [53] nie dotyczą wyłącznie pacjentów w trakcie profilaktyki krwawień.

W ramach opracowania pominięto działania niepożądane porównywanych interwencji ze względu na brak odpowiednich danych [41].

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp komandytowa [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35], [55].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz

- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

Niemniej jednak nie zidentyfikowano kosztów różniących z perspektywy świadczeniobiorcy. Uwzględniając dodatkowo, że nie występuje dopłata świadczeniobiorcy do porównywanych technologii wyniki niniejszej analizy należy traktować jako tożsame dla perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż zależne od stanu klinicznego kategorie kosztów pośrednich leczenia hemofilii A w warunkach polskich są niemożliwe do określenia (brak odpowiednich badań). Teoretycznie niższa częstotliwość dawkowania i niższe ryzyko krwawień może przełożyć się na wzrost produktywności w przypadku płatnej i nieodpłatnej pracy opiekunów pacjentów z analizowanej populacji a być może również niektórych, starszych pacjentów; niewątpliwie może również wiązać się z niższym kosztem opieki nieformalnej lub wyższą jakością życia opiekunów. Jednakże nie jest możliwa kalkulacja tych efektów w warunkach polskich. Podjęta próba odnalezienia jakości życia opiekunów i oceny wpływu opieki nieformalnej na ten punkt końcowy nie przyniosła skutków (por. rozdział 3.6.2.).

3.3. HORYZONT CZASOWY

Zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego oceniana interwencja będzie stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do wystąpienia braku odpowiedzi, zgonu, lub do momentu osiągnięcia pełnoletności przez pacjenta. Maksymalny horyzont czasowy analizy wynosi więc 18 lat.

Niemniej jednak obserwowane różnice zarówno w efektach jak i kosztach stosowania porównywanych interwencji będą miały charakter cykliczny. Przy pominięciu potencjalnych efektów określonych w ramach badania ASPIRE [51], wyniki analizy dla kilkuletniego horyzontu czasowego będą w praktyce wielokrotnością wyników dla horyzontu jednorocznego.

Na tej podstawie i zgodnie z założeniami analiz dla innych czynników krzepnięcia [38], [72] horyzont czasowy analizy podstawowej został określony na poziomie 1 roku (365,25 dni).

W ramach analizy wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego analizy na poziomie od 6 miesięcy do 18 lat (scenariusze: SA0, SA1).

Horyzont analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Uwzględnione w opracowaniu efekty (por. rozdział 2.5.) wpływają przede wszystkim na koszt stosowania czynników krzepnięcia niemniej jednak mogą wiązać się ze zmianą jakości życia pacjentów z analizowanej populacji lub ich opiekunów.

Aspekty te zostały przeanalizowane w ramach niniejszego opracowania, z tym, że ze względu na niższą wiarygodność dowodów naukowych potwierdzających te aspekty (brak randomizowanego badania klinicznego równoległe porównującego wnioskowaną technologię z komparatorem) uwzględniono technikę analityczną, której wynik nie będzie istotnie zależał od założeń dotyczących konwersji wyników badań klinicznych na lata życia skorygowane o jakość (drobne różnice w jakości życia mogą istotnie wpływać na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności).

W opracowaniu zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji z kalkulacją i porównaniem bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności oraz oceną różnicy w kosztach stosowania porównywanych interwencji (aspekt bezpośrednio wykazany w ramach badań klinicznych). Uznano, że zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30], co dodatkowo wzmocniło przedstawienie oszacowań, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono bezwzględne współczynniki kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Ratio*; CER) określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę inkrementalną.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w koszcie pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności dla wszystkich porównywanych interwencji (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 1 i 2 rozporządzenia [3]),
- ceny zbytu netto, przy której bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności dla wnioskowanej technologii nie jest wyższy od współczynnika kosztów-efektywności określonego dla opcjonalnych technologii refundowanych (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [3]),
- ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie w/w punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie w/w punkty końcowe dostępne są w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, arkuszach „DSA” i „PSA”).

Dodatkowo wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i IQR),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że dana technologia cechuje się wyższym współczynnikiem kosztów-efektywności (CER) w odniesieniu do danego komparatora,
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że dana technologia cechuje się wyższym kosztem w odniesieniu do danego komparatora,
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest bardziej skuteczna (związana z większą liczbą QALY) w odniesieniu do komparatora,
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia wiąże się z niższym zużyciem czynników w odniesieniu do komparatora.

Mając na uwadze, iż aktualnie koszt jednostkowy (limit za 1 IU) wszystkich prezentacji produktów zawierających rekombinowane czynniki VIII jest taki sam [37], a oferowane w przetargach ceny przedstawiane są wyłącznie jako koszt za 1 IU [48] zarówno dane wejściowe jak i wyniki analizy (ceny progowe) przedstawiono jako jednostkowe, tj. za 1 IU.

Na podstawie tak zaprezentowanych wyników możliwa jest kalkulacja progowych cen poszczególnych prezentacji produktu Elocta® poprzez iloczyn jednostkowej ceny progowej oraz zawartości jednostek w opakowaniu.

Na uwagę zasługuje, że wyniki niniejszej analizy ekonomicznej mogą mieć jedynie charakter poglądowy. Ze względu na organizowanie przetargów na zakup czynników wykorzystywanych w analizowanym wskazaniu, ewentualny wyższy koszt Elocta® nie będzie obserwowany w praktyce – wnioskowana technologia przy wyższym koszcie od komparatora nie zwycięży w przetargu i nie będzie stosowana. Jest to szczególnie istotne w ramach wariantu C2 (por. rozdział 3.7.3.), gdzie przy porównaniu z Advate® w cenie przetargowej uwzględniono oficjalną cenę Elocta®.

3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH

W ramach analizy nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny zużycia czynników VIII w badanym horyzoncie, dopasowania kosztów jednostkowych czynników i oceny sumarycznych kosztów stosowania porównywanych interwencji oraz kalkulacji liczby lat życia skorygowanego o jakość z uwzględnieniem wpływu krwawień na jakość życia (analiza podstawa) oraz wzrostu jakości życia wynikającego z mniejszej częstotliwości podawania Elocta[®] (efekt uwzględniony wyłącznie w ramach analizy wrażliwości).

Powody przeprowadzenia modelowania w w/w zakresie [1]:

- konieczność określenia lat życia skorygowanych o jakość [3] na podstawie wyników badań klinicznych – potrzeba konwersji wyników badań klinicznych (częstotliwość krwawień, częstotliwość podawania czynników krzepnięcia) na wyniki użyteczności (por. rozdziały: 2.5. i 3.4.),
- precyzyjna ocena zużycia czynników krzepnięcia wśród pacjentów z analizowanej populacji na podstawie wyników badań klinicznych raportujących osobno zużycie leków w profilaktyce oraz terapii krwawień,
- Oceny globalnych różnic w koszcie różniącym i wynikach użyteczności (konieczna ocena wartości QALY dla porównywanych interwencji w celu porównania CER – spełnienia minimalnych wymagań określonych w ramach rozporządzenia [3]),
- odzwierciedlenie przebiegu leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce przy braku dostępnych danych klinicznych dotyczących warunków polskich (charakterystyczne dla warunków polskich odsetki grup wiekowych, czy masa ciała w ramach analizy wrażliwości).

W opracowaniu uwzględniono źródła danych dotyczące warunków polskich, a w przypadku ich braku – dane pochodzące z badań klinicznych (z pierwszeństwem wykorzystania danych z badań dla wnioskowanej technologii) lub dane dotyczące innych warunków ze względu na ich dostępność i raportowanie umożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego modelowania. W przypadku braku danych spełniających w/w kryteria uwzględniono informacje uzyskane od eksperta klinicznego (por. rozdział 2.4.).

W rozdziale 3.5.1. opisano ogólne zasady przeprowadzonych obliczeń; informacje na temat wykorzystanych źródeł informacji oraz wartości parametrów przedstawiono w rozdziale 3.5.2. oraz rozdziałach: 3.6. (efekt klinicznych porównywanych interwencji, wagi użyteczności) i 3.7. (koszty).

3.5.1. STRUKTURA MODELU I OGÓLNY OPIS MODELOWANEGO PRZEBIEGU CHOROBY

Przeprowadzono obliczenia bez rozpatrywania poszczególnych stanów i prawdopodobieństw przejść między nimi – nie uwzględniono modelu Markowa a wyłącznie równania opisujące poszczególne składowe koszty lub QALY. Estymacja wpływu krwawień została dokonana na podstawie metod dotyczących zapadalności, tj. liczby zdarzeń w przyjętej jednostce czasu bez konwersji na prawdopodobieństwa występowania zdarzenia. Tym samym zarówno struktura modelu jak i informacje na temat długości cyklu nie są adekwatne do niniejszego opracowania.

3.5.2. ŹRÓDŁA DANYCH WYKORZYSTANE W ANALIZIE

Dane wejściowe modelu obejmują następujące kategorie:

- 1) podstawowe założenia analizy ekonomicznej (stopy dyskontowe, horyzont czasowy) przedstawione w części 1. arkusza „*Settings*” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziałach: 3.3., 3.4. i 3.8.);
- 2) charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji (masa ciała pacjenta oraz odsetek poszczególnych grup wiekowych) przedstawionej w części 2. arkusza „*Settings*” modelu decyzyjnego (opisanej w rozdziale 2.4.);
- 3) danych dotyczących zużycia czynników krzepnięcia w profilaktyce i leczeniu krwawień a także roczne współczynniki występowania krwawień przedstawionych w części 3. arkusza „*Settings*” modelu decyzyjnego (opisanych w rozdziałach: 2.2., 2.3., 3.5.2.1., 3.5.2.2. i 3.6.1.);
- 4) danych dotyczących wag użyteczności przedstawionych w części 4. arkusza „*Settings*” modelu decyzyjnego (opisanych w rozdziałach: 3.5.2.3. i 3.6.2.);
- 5) koszty jednostkowe porównywanych interwencji przedstawione w części 5. arkusza „*Settings*” modelu decyzyjnego (opisane rozdziale 3.7.).

W arkuszu „*Settings*” modelu decyzyjnego przedstawiono bezpośrednie dane wejściowe modelowania; w arkuszu „*DataSources*” przedstawiono kolejne etapy kalkulacji bezpośrednich danych wejściowych modelowania na podstawie dostępnych danych.

3.5.2.1. ZUŻYCIE CZYNNIKÓW KRZEPNIĘCIA W PROFILAKTYCE KRWAWIEN

Tygodniowe zużycie wnioskowanej technologii określono na podstawie wyników badań Kids A-LONG i A-LONG (por. rozdział 2.2).

Roczne sumaryczne zużycie wnioskowanej technologii w profilaktyce krwawień określono ze wzoru



Zużycie porównywanych czynników w horyzoncie analizy określono poprzez iloczyn w/w wartości oraz liczby lat horyzontu czasowego, odpowiednio skorygowanych o współczynnik dyskontowania (por. rozdział 3.8.).

3.5.2.2. ZUŻYCIE CZYNNIKÓW KRZEPNIĘCIA W LECZENIU KRWAWIEŃ

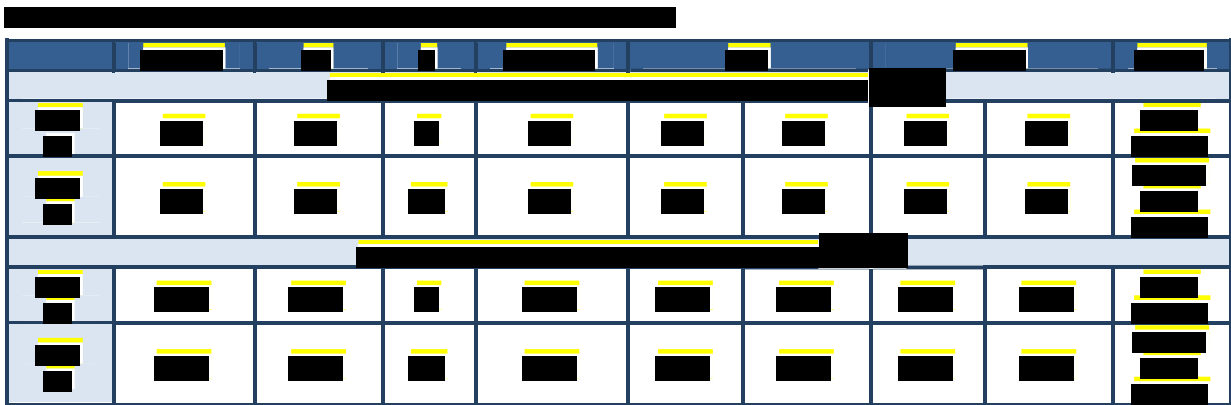
Mając na uwadze, iż dostępne informacje świadczą o niższej częstotliwości występowania krwawień w przypadku profilaktyki z wykorzystaniem wnioskowanej technologii w odniesieniu do rekombinowanych czynników o standardowym okresie półtrwania (por. rozdziały: 2.5. i 3.6.1.) w ramach niniejszego opracowania uwzględniono zużycie czynników krzepnięcia w leczeniu krwawień. Zgodnie z warunkami badań klinicznych Kids A-LONG i A-LONG założono stosowanie tego samego czynnika krzepnięcia w profilaktyce oraz leczeniu krwawień. Założono również taki sam koszt jednostkowy czynników stosowanych w obydwu wskazaniach – w praktyce finansowanie czynników stosowanych w leczeniu krwawień może odbywać się pośrednio przez NFZ (np. w ramach hospitalizacji) lub w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Inne Skazy

Krwotoczne [59]. Niemniej jednak mając na uwadze, iż zużycie czynników w ramach leczenia krwawień jest składową definiującą koszt różniący porównywane interwencje uwzględniono ten aspekt w ramach analizy podstawowej. W scenariuszu SA29 pominięto zużycie czynników w leczeniu krwawień przy ocenie kosztu różniącego.

Oceny rocznego zużycia wnioskowanej technologii w ramach leczenia krwawień dokonano na podstawie wzoru:



Pomimo wyników naiwnego porównania pośredniego wskazującego na niższe zużycie wnioskowanej technologii w leczeniu krwawień w odniesieniu do innych czynników (w tym Advate®) [53], w ramach niniejszego opracowania nie uwzględniono tego efektu. Uwzględniono takie same zużycie czynników (liczbę podań i średnią dawkę na podanie) w obydwu porównywanych grupach (tabela poniżej).



The table contains redacted data, with black bars covering the content of the cells. The table structure is not discernible due to the redaction.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono średnie wartości w/w parametrów; w ramach scenariuszy SA26, SA27, SA30, SA31 uwzględniono minimalną i maksymalną wartość z tabeli powyżej.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono rozkład dyskretny dla liczby podań czynnika oraz rozkład normalny dla średniej dawki na podanie (arkusz „DataSources” modelu).

3.5.2.3. WAGI UŻYTECZNOŚCI CHORYCH

Kalkulację QALY przeprowadzono na podstawie iloczynu „średniej rocznej wagi użyteczności” oraz liczby lat w horyzoncie czasowym z uwzględnieniem czynnika dyskontującego opisanego w rozdziale 3.8.

„Średnią roczną wagę użyteczności” określono w grupie wnioskowanej technologii ze wzoru:



The equation is redacted with black bars, making the formula and variables illegible.

W grupie komparatora w/w parametr określono ze wzoru:



Uwzględniając liczbę podań Elocta® w leczeniu krwawień (Tabela 4.) oraz średnią liczbę godzin pomiędzy kolejnymi podaniami w/w czynnika wynoszącą:

[redacted]

[redacted] w grupie chorych w wieku 12 lat i starszych [69], określono okres trwania obniżonej jakości życia wynikającej z wystąpienia krwawienia.

Założono, że okres ustąpienia objawów krwawienia (u pacjentów niewymagających podawania kolejnych dawek czynnika) jest taki sam jak okres pomiędzy podaniem kolejnych dawek czynnika.

Oszacowany w ramach analizy podstawowej okres trwania obniżonej jakości życia wyniósł [redacted]

[redacted]

[redacted]

scenariuszu analizy wrażliwości SA28 uwzględniono okres redukcji jakości życia w trakcie krwawienia na podstawie [54] [redacted]

Uwzględniony w analizie wrażliwości wzrost wagi użyteczności wynikający z mniejszej częstotliwości dawkowania wnioskowanej technologii określono na podstawie wyników przeglądu systematycznego [67] (por. rozdział 3.6.2.).

Wykorzystane informacje z w/w przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

Przeprowadzono obliczenia cechujące się:

- brakiem stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, jednak w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono modelowanie probabilistyczne z uwzględnieniem zmienności wszystkich parametrów niepewnych,
- brakiem statyczności (uwzględniono zmienne w czasie charakterystyki pacjentów i prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanych zdarzeń; technicznie wyłącznie obliczenia dotyczące przejść między stanami związanymi z odpowiedzią na leczenie i zabiegiem chirurgicznym modelowano jako zdarzenia statyczne),
- agregacją (rozpatrywanie losów kohorty pacjentów w miejsce obserwacji każdego pacjenta z osobna),
- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- brak liniowości oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i efektów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz o informacje uzyskane od eksperta (tylko przy braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje uzyskane od eksperta).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji MS Excel® 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA). Funkcjonowanie modelu może nie być poprawne we wcześniejszych wersjach programu.

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. [41].

Szczegółowe informacje dotyczące skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii przedstawiono w przeglądzie [41].

W rozdziale 3.6.1. opisano założenie związane z modelowanym wpływem porównywanych interwencji na wyniki zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji.

W rozdziale 3.6.2. przedstawiono dane wejściowe modelu decyzyjnego dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Przedstawiono również wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych w zakresie identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji.

3.6.1. DODATKOWE EFEKTY WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

W opracowaniu uwzględniono dwa podstawowe aspekty związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii cechującej się wydłużonym okresem półtrwania: zmniejszenie zużycia czynników krzepnięcia stosowanych w profilaktyce i/lub zmniejszenie wskaźnika występowania krwawień w trakcie profilaktyki.

Uwzględniono dwa źródła informacji: wyniki porównania w/w efektów wśród pacjentów włączonych do badań Kids A-LONG i A-LONG (porównanie wyników w okresie przed rozpoczęciem stosowania produktu Elocta[®], w trakcie stosowania innych czynników oraz w trakcie stosowania Elocta[®] w okresie badania klinicznego) oraz wyniki naiwnego porównania pośredniego badań klinicznych dla Elocta[®] i Advate[®] [53].

W ramach analizy podstawowej uwzględniono pierwsze źródło, podczas gdy w ramach scenariuszy SA15-SA17 uwzględniono wyniki porównania pośredniego [53].

Informacje na temat wskaźników występowania krwawień w trakcie profilaktyki z wykorzystaniem wnioskowanej technologii zestawiono w tabeli poniżej.

[Redacted table content]

W analizie podstawowej uwzględniono różnicę w rocznych wskaźnikach występowania krwawień określoną wśród pacjentów włączonych do badań klinicznych Kids A-LONG i A-LONG, którzy wcześniej

stosowali inne czynniki w analizowanym wskazaniu. Wyniki porównania efektów profilaktyki z wykorzystaniem wnioskowanej technologii i innych rekombinowanych czynników krzepnięcia przedstawiono poniżej.



The table contains redacted information, represented by black boxes covering the data cells.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono średnie wartości z tabel powyżej. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono wartości minimalną i maksymalną dla każdego parametru (scenariusze SA22-SA25). W probabilistycznej analizie wrażliwości każdemu parametrowi przypisano rozkład normalny.

W ramach wariantu alternatywnego wykorzystującego wyniki porównania przedstawionego w [53] uwzględniono następującą zmianę średnich rocznych wskaźników krwawień ogółem pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorem: [redacted] zależności od źródła danych dotyczących efektów w trakcie stosowania Advate®. W ramach tych wariantów przyjęto, że w/w różnica dotyczy wszystkich grup wiekowych (dane dotyczące wnioskowanej technologii pochodziły tylko z badania A-LONG).

Tylko dla chorych w wieku 12 lat i starszych (badanie A-LONG) odnaleziono szczegółowe informacje na temat porównania tygodniowego zużycia czynników krzepnięcia w profilaktyce w okresie przed rozpoczęciem stosowania produktu Elocta®, w trakcie stosowania innych czynników oraz w trakcie stosowania Elocta® w okresie badania klinicznego. W publikacji [52] odnaleziono informacje, że mediana różnicy w tygodniowym zużyciu czynników dla w/w porównania wynosi [redacted] na podstawie informacji sczytanych z rysunku 1B [52] ustalono, że średnia różnica jest zbliżona do w/w wartości i wynosi [redacted]. Mediana różnicy została uwzględniona w ramach niniejszego opracowania; zakres zmienności tej wartości ustalono na poziomie rozstępu ćwiartkowego (IQR), który na podstawie sczytanych informacji z wykresu 1B [52] wyniósł [redacted]. Uwzględniono rozkład trójkątny w/w parametru [16].

W przypadku chorych włączonych do badania Kids A-LONG dostępne były jedynie informacje na temat median i IQR zużycia czynników osobno przed włączeniem do badania i w trakcie badania [49], [68].

Zestawienie tych informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Przy braku innych informacji w analizie podstawowej różnicę w zużyciu czynników pomiędzy porównywanymi interwencjami określono jako różnicę w medianach [REDACTED]. W probabilistycznej analizie wrażliwości konserwatywnie przypisano niezależne rozkłady trójkątne (mediana, IQR) do w/w parametrów i uwzględniono różnicę w wartościach losowanych z tych rozkładów.

Wyniki symulacji analogicznej do tej przeprowadzonej w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (różnica w wartościach losowanych z rozkładów trójkątnych dla chorych w wieku poniżej 12 lat oraz losowane wartości z rozkładu dla różnicy w zużyciu czynnika wśród starszych chorych) wskazują, że niższe zużycie Elocta[®] w profilaktyce wiąże się z prawdopodobieństwem wynoszącym [REDACTED].

W ramach analizy wrażliwości (scenariusze SA15-SA17) uwzględniono alternatywne źródło informacji wskazujące, że różnica w medianach tygodniowego zużyciu czynników pomiędzy porównywanymi interwencjami wynosi [REDACTED] zależności od źródła danych dotyczących efektów w trakcie stosowania Advate[®] [53]. W ramach tych wariantów przyjęto, że w/w różnica dotyczy wszystkich grup wiekowych (dane dotyczące wnioskowanej technologii pochodziły tylko z badania A-LONG).

3.6.2. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska), oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (głównie bazę raportów HTA; www.dimdi.de), portale internetowe AOTMiT (www.aotm.gov.pl) i zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 6.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z hemofilią typu A poddawanych profilaktyce występowania krwawień a także wpływu uwzględnionych punktów końcowych badań klinicznych (krwawienia, częstotliwość podawania czynników krzepnięcia) na wysokość wag wśród chorych lub ich opiekunów.

Mając na uwadze różnorodność dostępnych źródeł informacji dotyczących oceny jakości życia pacjentów z hemofilią przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat wag użyteczności raportowanych w odniesieniu do pacjentów z populacji o najbardziej zbliżonej charakterystyce do populacji wnioskowanej (ciężka postać hemofilii A wśród chorych w wieku poniżej 18 lat, w trakcie profilaktyki pierwotnej lub wtórnej).

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji lub ich opiekunów,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat wag użyteczności zdefiniowanej powyżej, wyniki alternatywnych metod konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone z zastosowaniem kwestionariusza SF-36, innych kwestionariuszy generycznych lub kwestionariuszy specyficznych dla analizowanej jednostki chorobowej nie podające wyników konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenia do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- pierwotne lub wtórne źródła mające na celu wykazanie redukcji jakości życia / niższych wag użyteczności wśród pacjentów z hemofilią w odniesieniu do osób z populacji generalnej lub pacjentów z innymi schorzeniami (badania mające na celu wykazanie wyłącznie wpływu hemofilii na jakość życia),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia lub standardowe metody bez konwersji do wag użyteczności,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja,
- brak pełnego tekstu (np. streszczenie konferencyjne – brak możliwości pełnej oceny metod i wyników zidentyfikowanego źródła; streszczenia konferencyjne odrzucano na etapie oceny streszczeń; zaplanowano włączenie abstraktu konferencyjnego jedynie w przypadku, kiedy stanowił uzupełnienie do badania pełnotekstowego uwzględnionego w przeglądzie przy braku alternatywnego źródła pełnotekstowego, tj. dane dotyczące wag użyteczności przedstawione wyłącznie w streszczeniu konferencyjnym).

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażeń składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia, punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

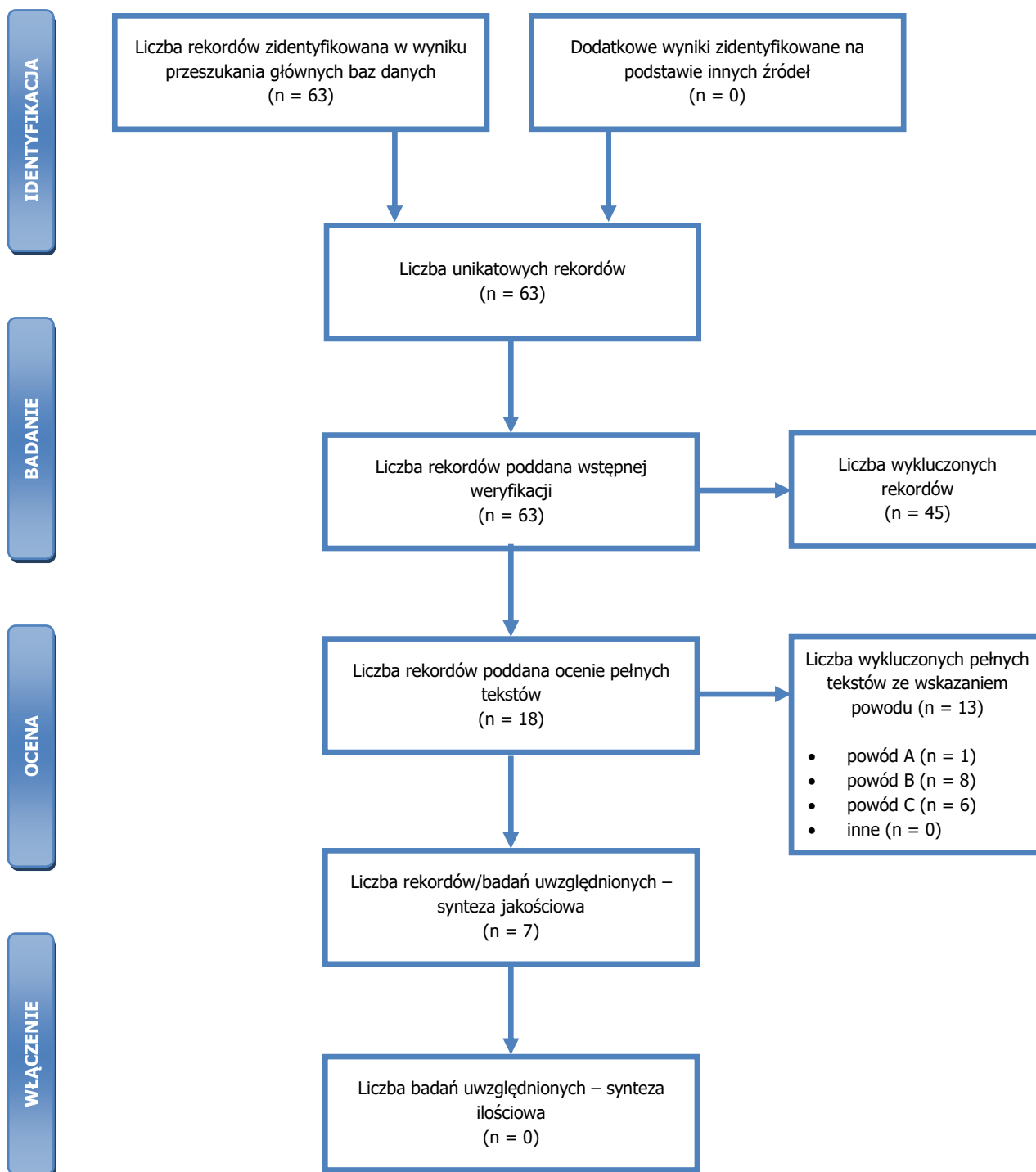
Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 9. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 12.05.2016).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Grupa chorych PubMed: "hemophilia a"[mesh] OR "hemophilia a"[tiab] EMBASE: 'hemophilia a'/exp/mj OR 'hemophilia a':ab,ti	19 111	19 493
#2	Punkty końcowe qaly OR qaly OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))	342 523	520 412
#3	Metoda pomiaru hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))	86 605	6 717
#3	Wynik przeszukania z limitem dla embase.com PubMed: #1 AND #2 AND #3 EMBASE (tylko unikatowe rekordy embase.com): #1 AND #2 AND #3 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)	62	3
Suma rekordów		62 + 3 = 65	
Liczba unikatowych rekordów:		65	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o tytuły i streszczenia:		65	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		19	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44] oraz Cochrane Library (tylko: Technology Assessments i Economic Evaluations) dla składowych wyrażen z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA, portalu AOTMiT i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu lub przeglądu bibliografii badań włączonych do oceny pełnych tekstów*:		1 [75]	
Dodatkowe wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska) dla haseł: „HEMOFILIA A - - WSZYSTKIE MODYFIKATORY” i „JAKOŚĆ ŻYCIA - - WSZYSTKIE MODYFIKATORY”:		0	
Łączna liczba rekordów poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty:		20	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	13	
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu, (powód A):	1 (PMID: 14750933)	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	8 (PMID: 24277475, 23731246, 23149144, 22103664, 20331947, 16476090, 15660989, 11454527)	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (np. głównie dorośli; powód C):	6 (PMID: 24589084, 22913831, 18282155, 16476090, 15567632, 11454527)	
	inne:	0	
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		7 [54], [73]-[76], [80], [81]	

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 1. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 7 badań dotyczących populacji pacjentów o zbliżonej charakterystyce do ocenianej. Nie odnaleziono informacji dotyczącej wyłącznie pacjentów z analizowanej populacji.

Szczegółowe informacje na temat odnalezionych źródeł informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów z populacji zbliżonej do ocenianej.

Badanie	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności																		
[54]	Ocena jakości życia kwestionariuszem EQ-5D pacjentów u których pojawił się inhibitor (dorośli pacjenci lub opiekunowie dzieci); dzienne pomiary u 37 pacjentów.	<p>Podstawowe wyniki badania dotyczące zagadnień z niniejszego opracowania:</p> <table border="1" data-bbox="987 459 2045 802"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Pomiar</th> <th>Wynik (średnia, SE)</th> <th>Populacja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Wiek ≤18 r.ż., niezależnie od charakteru interwencji</td> <td>Średnia na pacjenta</td> <td>Z krwawieniem: 0,76 SE 0,11 Bez krwawienia: 0,92 SE 0,09 Różnica: 0,16</td> <td rowspan="2">Pomiar u 19 (bez krwawień) /18 (z krwawieniami) chorych poniżej 18 roku życia, niezależnie od stosowanego leczenia</td> </tr> <tr> <td>Średnia na dzień</td> <td>Z krwawieniem: 0,75 SE 0,19 Bez krwawienia: 0,93 SE 0,10 Różnica: 0,18</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Profilaktyka, niezależnie od wieku</td> <td>Średnia na pacjenta</td> <td>Z krwawieniem: 0,71 SE 0,20 Bez krwawienia: 0,91 SE 0,09 Różnica: 0,20</td> <td rowspan="2">Pomiar u 12 pacjentów; 10 z 12 pacjentów poniżej 18 r.ż., wszyscy w trakcie profilaktyki</td> </tr> <tr> <td>Średnia na dzień</td> <td>Z krwawieniem: 0,67 SE 0,29 Bez krwawienia: 0,91 SE 0,11 Różnica: 0,24</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zaobserwowano 194 epizody krwawień u 37 pacjentów; sumaryczny okres krwawienia (i redukcji jakości życia) wynosił 472 dni → liczba dni redukcji jakości życia na epizod wyniosła 472/194, tj. 2,43 dni</p>	Stan	Pomiar	Wynik (średnia, SE)	Populacja	Wiek ≤18 r.ż., niezależnie od charakteru interwencji	Średnia na pacjenta	Z krwawieniem: 0,76 SE 0,11 Bez krwawienia: 0,92 SE 0,09 Różnica: 0,16	Pomiar u 19 (bez krwawień) /18 (z krwawieniami) chorych poniżej 18 roku życia, niezależnie od stosowanego leczenia	Średnia na dzień	Z krwawieniem: 0,75 SE 0,19 Bez krwawienia: 0,93 SE 0,10 Różnica: 0,18	Profilaktyka, niezależnie od wieku	Średnia na pacjenta	Z krwawieniem: 0,71 SE 0,20 Bez krwawienia: 0,91 SE 0,09 Różnica: 0,20	Pomiar u 12 pacjentów; 10 z 12 pacjentów poniżej 18 r.ż., wszyscy w trakcie profilaktyki	Średnia na dzień	Z krwawieniem: 0,67 SE 0,29 Bez krwawienia: 0,91 SE 0,11 Różnica: 0,24		
Stan	Pomiar	Wynik (średnia, SE)	Populacja																	
Wiek ≤18 r.ż., niezależnie od charakteru interwencji	Średnia na pacjenta	Z krwawieniem: 0,76 SE 0,11 Bez krwawienia: 0,92 SE 0,09 Różnica: 0,16	Pomiar u 19 (bez krwawień) /18 (z krwawieniami) chorych poniżej 18 roku życia, niezależnie od stosowanego leczenia																	
	Średnia na dzień	Z krwawieniem: 0,75 SE 0,19 Bez krwawienia: 0,93 SE 0,10 Różnica: 0,18																		
Profilaktyka, niezależnie od wieku	Średnia na pacjenta	Z krwawieniem: 0,71 SE 0,20 Bez krwawienia: 0,91 SE 0,09 Różnica: 0,20	Pomiar u 12 pacjentów; 10 z 12 pacjentów poniżej 18 r.ż., wszyscy w trakcie profilaktyki																	
	Średnia na dzień	Z krwawieniem: 0,67 SE 0,29 Bez krwawienia: 0,91 SE 0,11 Różnica: 0,24																		
[73]	Oceniana przez 29 rodziców jakość życia metodą SG dzieci z hemofilią	<table border="1" data-bbox="954 938 2036 1153"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Waga użyteczności (mediana)</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Profilaktyka z niską dawką czynników (50 j.m. raz na tydzień)</td> <td>0,985</td> <td>0,970–1</td> </tr> <tr> <td>Profilaktyka ze średnią dawką czynników (30 j.m. 2 razy na tydzień)</td> <td>0,985</td> <td>0,973–0,997</td> </tr> <tr> <td>Profilaktyka z wysoką dawką czynników (25 j.m. co 2 dzień)</td> <td>0,985</td> <td>0,973–0,997</td> </tr> <tr> <td>Profilaktyka z wysoką dawką czynników, wymagany port</td> <td>0,955</td> <td>0,914–0,996</td> </tr> <tr> <td>Profilaktyka z wysoką dawką czynników, wymagany port, komplikacje</td> <td>0,935</td> <td>0,885–0,985</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Waga użyteczności (mediana)	95% CI	Profilaktyka z niską dawką czynników (50 j.m. raz na tydzień)	0,985	0,970–1	Profilaktyka ze średnią dawką czynników (30 j.m. 2 razy na tydzień)	0,985	0,973–0,997	Profilaktyka z wysoką dawką czynników (25 j.m. co 2 dzień)	0,985	0,973–0,997	Profilaktyka z wysoką dawką czynników, wymagany port	0,955	0,914–0,996	Profilaktyka z wysoką dawką czynników, wymagany port, komplikacje	0,935	0,885–0,985
Stan	Waga użyteczności (mediana)	95% CI																		
Profilaktyka z niską dawką czynników (50 j.m. raz na tydzień)	0,985	0,970–1																		
Profilaktyka ze średnią dawką czynników (30 j.m. 2 razy na tydzień)	0,985	0,973–0,997																		
Profilaktyka z wysoką dawką czynników (25 j.m. co 2 dzień)	0,985	0,973–0,997																		
Profilaktyka z wysoką dawką czynników, wymagany port	0,955	0,914–0,996																		
Profilaktyka z wysoką dawką czynników, wymagany port, komplikacje	0,935	0,885–0,985																		
[74]	Analiza ekonomiczna uwzględniająca wyniki regresji przeprowadzonej na podstawie oceny jakości życia wśród dorosłych pacjentów z ciężką hemofilią w trakcie profilaktyki; EQ-5D brak danych dotyczących metod regresji	<p>Waga użyteczności = 1,05 (95% CI 0,94 to 1,16) + (–0,006 (95% CI –0,008 to –0,004) × wiek)</p> <p>Potencjalnie można wykorzystać do oceny wagi użyteczności dzieci</p>																		

Badanie	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności
[75]	Analiza ekonomiczna uwzględniająca wyniki regresji przeprowadzonej na podstawie oceny jakości życia wśród dorosłych pacjentów (18-35 lat) z ciężką hemofilią w trakcie profilaktyki; EQ-5D brak danych przeprowadzonej adjustacji względem wieku	Waga użyteczności = $0,9378 - (0,0026 \times \text{wiek})$ Potencjalnie można wykorzystać do oceny wagi użyteczności dzieci
[76]	Wyniki oceny jakości życia wśród 13 dzieci z hemofilią A we Włoszech, EQ-5D	Średnia waga użyteczności wśród dzieci (2-17 lat) = 0,78 (SD=0,43)
[80]	Ocena jakości życia wśród 80 pacjentów w wieku 13-17 lat (51%) i 18-25 lat (49%), 91% z hemofilią A, 91% miało postać ciężką, 86% było w trakcie profilaktyki, rasa biała (76%), SF-36	Waga użyteczności wśród osób o rasie innej niż biała = 0,710* Waga użyteczności wśród osób o rasie białej = 0,825*
[81]	Ocena jakości życia wśród 46 pacjentów w wieku 13-17 lat (28%) i 18-29 lat (72%), z czego odpowiednio 85% i 97% miało postać ciężką, w trakcie profilaktyki, SF-36	Waga użyteczności wśród osób w wieku 13-17 lat = 0,879* Waga użyteczności wśród osób w wieku 18-29 lat = 0,835*

* wartości przekonwertowane z wykorzystaniem algorytmu przedstawionego w [82].

W ramach analizy podstawowej uwzględniono informacje z badania [54] dotyczące chorych w trakcie profilaktyki krwawień w wariacie uwzględniającym wartości uśrednianie po wynikach dla poszczególnych pacjentów (wariant symuluje obecność hierarchicznych danych).

Mając na uwadze wyniki Analizy klinicznej świadczące o potencjalnej redukcji częstotliwości podawania Elocta[®] względem rekombinowanych czynników o standardowym okresie półtrwania [41] zbadano również wpływ tego aspektu na jakość życia.

Zidentyfikowano przegląd systematyczny oceniający dostępne informacje na temat wpływu częstotliwości dawkowania technologii lekowych na jakość życia (aspekt zawierający się w ramach tzw. *process utility*) [67].

Przegląd podano aktualizacji* i sprawdzono wystarczalność zidentyfikowanych danych. Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł informacji. Dane raportowane w [67] nie dotyczyły chorych na hemofilię i z tego powodu wykorzystano je jedynie w ramach analizy wrażliwości (scenariusz SA5). Szczegółowe informacje na temat sposobu wykorzystania w/w źródeł informacji oraz kalkulacji lat życia skorygowanych o jakość zamieszczono w rozdziale 3.5.2.3. niniejszego opracowania.

3.7. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy jest porównanie kosztów zapobiegania krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię A w wieku poniżej 18 roku życia w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Elocta® względem stosowania produktu Advate® (por. rozdział 2.3.).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązwanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i perspektywy wspólnej (perspektywy płatnika za świadczenia medyczne: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy; por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej technologii (w opracowaniu brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw płatnika publicznego.

* Przeszukano PubMed dla wyrażenia: "process utility" OR ("treatment related attributes" AND (utilities OR "utility measurement")) OR ("dose frequency" AND (utilities OR "utility measurement")) OR ("drug administration" AND (utilities OR "utility measurement")) idyfikując 78 badań.

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy 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.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 maja 2016 roku [37].

W opracowaniu uwzględniono następujący algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania.

3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie zapobiegania krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię A w wieku poniżej 18 roku życia w warunkach polskich.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych:



Pominięto inne kategorie kosztu nie różniące się pomiędzy porównywanymi technologiami (koszt kwalifikacji do programu, koszt świadczeń diagnostycznych w programie, koszt wizyt).

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ leków przedstawiono w arkuszu „DataSources” modelu decyzyjnego.

3.7.2. KOSZT ELOCTA®

W analizie uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Elocta® w ramach istniejącej grupy limitowej (1090.1; wariant A) i osobnej, nowej grupy limitowej (wariant B; por. rozdział 2.1).

Dodatkowo kalkulację przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem marży hurtowej (**warianty A1 i B1**) jak i z pominięciem podmiotów prowadzących obrót hurtowy przy założeniu bezpośredniej sprzedaży (**warianty A2 i B2**).

Realizację w/w wariantów uwarunkowało uwzględnienie komparatora o koszcie określonym na poziomie ceny przetargowej (bez marży hurtowej, z uwzględnieniem tylko VAT [42], [48]).

Kalkulacja cen jednostkowych w ramach rozpatrywanych wariantów została przedstawiona poniżej. W przypadku wpisania wnioskowanej technologii do grupy 1090.1 (wariant A) założono brak zmiany leku wyznaczającego limit w tej grupie.

W opracowaniu uwzględniono wyłącznie oficjalne ceny wnioskowanej technologii; nie spekulowano na temat cen jakie wnioskodawca może zaproponować w ramach przetargów. W ramach analizy określono jedynie progowe ceny które spełniają określone kryteria efektywności kosztów wnioskowanej technologii wobec komparatora.

3.7.3. KOSZT ADVATE®

Koszt opcjonalnej technologii określono w ramach:

- **wariantu C1** uwzględniającego maksymalny koszt jednostkowy Advate® jaki jego producent może zaproponować w ramach przetargów (oficjalny limit finansowania; 2,7783 PLN za IU), określony na podstawie informacji przedstawionych w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37],

- **wariantu C2** uwzględniającego realny koszt komparatora określony na poziomie 1,9656 PLN za IU (tylko z VAT; cena proponowana w przetargach [48] i cena, która z drobnymi rozbieżnościami wynikającymi z zaokrągleń wykazywana jako kwota refundacji NFZ za ten produkt w komunikatach NFZ [42], [43]).

3.8. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy nieprzekraczający 1 roku (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy podstawowej nie uwzględniono dyskontowania. W przypadku horyzontu czasowego przekraczającego rok uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów [1].

Każdego roku horyzontu czasowego analizy punkty końcowe modelu ekonomicznego korygowano w oparciu o czynnik:

Równanie 7.

$$\frac{1}{(1+r)^{\max(0,t-1)}}$$

gdzie r to roczna stopa dyskontowa, a t to czas (w latach), jaki upłynął od punktu początkowego analizy.

Wskazana formuła zakłada brak dyskontowania w pierwszym roku okresu obserwacji.

3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno-, wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji, niepewność strukturalną modelu oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

3.9.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości mając na celu sprawdzenie zakresu zmian wyników modelu w odniesieniu do zmiany poszczególnych parametrów modelu i sprawdzenie, czy wyniki modelu są wrażliwe na różnice w wartości poszczególnych parametrów.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono systematycznie zmieniając jeden parametr (jedną grupę parametrów) modelu pozostawiając wszystkie pozostałe bez zmian.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie zakresu: minimum – maksimum lub IQR w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Parametr	Wartość
SA0	Horyzont czasowy analizy ekonomicznej	18 lat (maksymalny horyzont)
SA1		6 miesięcy
SA2	Stopy dyskontowe:	5% koszty, 5% efekty
SA3		0% koszty, 0% efekty
SA4		5% koszty, 0% efekty
SA5	Wpływ schematu podawania na jakość życia (ang. <i>process disutility</i>) - uwzględniono	
SA6	Wpływ występowania krwawień na jakość życia - pominięto	
SA7	Grupy wieku pacjenta	<6 lat
SA8		6 - 12 lat
SA9		12 lat i więcej
SA10	Średnia waga użyteczności, bez krwawień	95% LCI
SA11		95% UCI
SA12	Estymator średniej masy ciała, w kg	Minimum
SA13		Maksimum
SA14		Średnia masa ciała pacjentów poddawanych profilaktyce w Polsce w 2014 roku [38]
SA15		vs. Advate (Tarantino)
SA16	Źródło różnicy w: zużyciu czynników i ABR: Naiwne porównanie pośrednie [53]	vs. Advate (Valentino, arm 1)
SA17		vs. Advate (Valentino, arm 2)
SA18	Tygodniowe zużycie Elocta, w IU/kg	Minimum
SA19		Maksimum
SA20	Zmiana tygodniowego zużycia Elocta względem standardowych czynników, w IU/kg	Dolna granica
SA21		Górna granica
SA22	ABR w trakcie stosowania Elocta w profilaktyce	Minimum
SA23		Maksimum
SA24	Zmiana ABR w trakcie stosowania Elocta względem standardowych czynników	Minimum
SA25		Maksimum
SA26	Ilość wstrzyknięć leku przy terapii krwawienia	Minimum
SA27		Maksimum
SA28	Okres redukcji jakości życia w trakcie krwawienia na podstawie [54] ██████████	
SA29	Pomiń zużycie czynników w leczeniu krwawień	

SA30	Estymator średniej dawki na wstrzyknięcie, w IU/kg	Minimum
SA31		Maksimum

Opis poszczególnych scenariuszy znajduje się w tekście zasadniczym niniejszego opracowania. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „*DSA*”.

3.9.2. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) w celu zbadania wpływu zmienności wszystkich parametrów modelowania na wyniki analizy ekonomicznej.

PSA przeprowadzono przy uwzględnieniu założeń odnoszących się do zakresu zmienności analizowanych parametrów określonych na podstawie zdefiniowanego w rozdziałach 2.2. – 3.6.1. zakresu zmienności.

Wszystkie założenia probabilistycznej analizy wrażliwości dostępne są z poziomu modelu w arkuszu „*Settings*”. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „*PSA*”.

3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECZYJNEGO

W analizie przyjęto pewne założenia umożliwiające przeprowadzenie modelowania w sytuacji braku innych danych lub w przypadku, gdy ograniczenia dostępnych danych istotnie wpływały na zakres i elastyczność modelowanego przebiegu choroby.

Do najważniejszych założeń analizy zaliczono (szczegóły na temat każdego założenia zostały przedstawione w rozdziałach 2.1.-2.5. i 3.5.-3.7.):

- zestawiono koszty i konsekwencje porównywanych interwencji z oceną różnicy w kosztach i zestawieniem bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (CER) dla wnioskowanej technologii (Elocta[®]) i komparatora (Advate[®]);
- równolegle rozpatrywano 4 warianty sposobu refundacji wnioskowanej technologii i sposobu dystrybucji czynników krzepnięcia: grupa 1090.1 bez marży hurtowej (wariant A1); grupa 1090.1 z marżą hurtową (wariant A2); nowa grupa bez marży hurtowej (wariant B1); nowa grupa z marżą hurtową (wariant B2);
- równolegle rozpatrywano 2 warianty wyceny jednostkowej komparatora: oficjalny limit finansowania (wariant C1); realna cena komparatora z przetargów (wariant C2);
- zauważono, że ze względu na organizowanie przetargów na zakup czynników wykorzystywanych w analizowanym wskazaniu, ewentualny wyższy koszt Elocta[®] nie będzie obserwowany w

praktyce – wnioskowana technologia przy wyższym koszcie od komparatora nie zwycięży w przetargu i nie będzie stosowana. Jest to szczególnie istotne w ramach wariantu C2 (por. rozdział 3.7.3.), gdzie przy porównaniu z Advate® w cenie przetargowej uwzględniono oficjalną cenę Elocta®;

- charakterystykę populacji pacjentów określono na podstawie wyników badań Kids A-LONG i A-LONG oraz opinii eksperta;
- uwzględniono wyniki badań Kids A-LONG i A-LONG przy ocenie wartości parametrów w grupie Elocta® określających: tygodniowe zużycie czynnika w profilaktyce, roczną częstotliwość występowania krwawień ogółem w trakcie profilaktyki, liczbę podań czynnika w leczeniu krwawienia; dawkę czynnika na jedno podanie w leczeniu krwawienia;
- założono takie samo zużycie czynnika w leczeniu krwawień w obydwu grupach;
- potencjalne różnice w efektach między porównywanymi interwencjami określono na podstawie wyników badań Kids A-LONG i A-LONG dotyczące pacjentów u których przed włączeniem do badań przeprowadzana była profilaktyka krwawień (różnica w zużyciu czynnika w profilaktyce oraz rocznego wskaźnika występowania krwawień w okresie przed włączeniem i w trakcie badania);
- uwzględniono wpływ wystąpienia krwawienia na jakość życia i w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowy wzrost jakości życia w przypadku stosowania Elocta® wynikający ze zmniejszonej częstotliwości podawania czynnika;
- okres trwania obniżonej jakości życia w trakcie krwawienia określono na podstawie wyników badań Kids A-LONG i A-LONG (liczba podań czynnika w leczeniu krwawienia oraz okres pomiędzy poszczególnymi iniekcjami czynnika);
- w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie było możliwości założenia korelacji poszczególnych parametrów modelu – uwzględniono niezależne rozkłady prawdopodobieństwa większości parametrów zmniejszające precyzję oszacowań;
- w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła danych oraz opinie eksperta (por. rozdział 2.4.) w przypadku braku opublikowanych źródeł informacji w danym zakresie.

Zestawienie informacji na temat dodatkowego efektu wnioskowanej technologii przedstawiono w tabeli poniżej.

wprowadzać własne wartości do zdefiniowanych w modelu komórek niezależnie od tego czy znajduje się w nich formuła czy stała wartość.

Przycisk w górnym prawym rogu każdego arkusza umożliwi powrót do ustawień początkowych modelu (przycisk „Zresetuj model”).

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Wyniki analizy przedstawiono w tabelach poniżej. Wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, ponieważ świadczeniobiorca nie uczestniczy w kosztach analizowanych leków i nie zidentyfikowano kosztu różniącego z perspektywy świadczeniobiorcy (taki sam koszt leku z perspektywy wspólnej).

	Wariant 1				Wariant 2	
	1	2	3	4	5	6
Wariant 1						
Wariant 2						
Wariant 3						
Wariant 4						
Wariant 5						
Wariant 6						
Wariant 7						
Wariant 8						
Wariant 9						
Wariant 10						
Wariant 11						
Wariant 12						
Wariant 13						
Wariant 14						
Wariant 15						
Wariant 16						
Wariant 17						
Wariant 18						
Wariant 19						
Wariant 20						
Wariant 21						
Wariant 22						
Wariant 23						
Wariant 24						
Wariant 25						
Wariant 26						
Wariant 27						
Wariant 28						
Wariant 29						
Wariant 30						
Wariant 31						
Wariant 32						
Wariant 33						
Wariant 34						
Wariant 35						
Wariant 36						
Wariant 37						
Wariant 38						
Wariant 39						
Wariant 40						
Wariant 41						
Wariant 42						
Wariant 43						
Wariant 44						
Wariant 45						
Wariant 46						
Wariant 47						
Wariant 48						
Wariant 49						
Wariant 50						
Wariant 51						
Wariant 52						
Wariant 53						
Wariant 54						
Wariant 55						
Wariant 56						
Wariant 57						
Wariant 58						
Wariant 59						
Wariant 60						
Wariant 61						
Wariant 62						
Wariant 63						
Wariant 64						
Wariant 65						
Wariant 66						
Wariant 67						
Wariant 68						
Wariant 69						
Wariant 70						
Wariant 71						
Wariant 72						
Wariant 73						
Wariant 74						
Wariant 75						
Wariant 76						
Wariant 77						
Wariant 78						
Wariant 79						
Wariant 80						
Wariant 81						
Wariant 82						
Wariant 83						
Wariant 84						
Wariant 85						
Wariant 86						
Wariant 87						
Wariant 88						
Wariant 89						
Wariant 90						
Wariant 91						
Wariant 92						
Wariant 93						
Wariant 94						
Wariant 95						
Wariant 96						
Wariant 97						
Wariant 98						
Wariant 99						
Wariant 100						

	Wariant 1				Wariant 2	
	1	2	3	4	5	6
Wariant 1						
Wariant 2						
Wariant 3						
Wariant 4						
Wariant 5						
Wariant 6						
Wariant 7						
Wariant 8						
Wariant 9						
Wariant 10						
Wariant 11						
Wariant 12						
Wariant 13						
Wariant 14						
Wariant 15						
Wariant 16						
Wariant 17						
Wariant 18						
Wariant 19						
Wariant 20						
Wariant 21						
Wariant 22						
Wariant 23						
Wariant 24						
Wariant 25						
Wariant 26						
Wariant 27						
Wariant 28						
Wariant 29						
Wariant 30						
Wariant 31						
Wariant 32						
Wariant 33						
Wariant 34						
Wariant 35						
Wariant 36						
Wariant 37						
Wariant 38						
Wariant 39						
Wariant 40						
Wariant 41						
Wariant 42						
Wariant 43						
Wariant 44						
Wariant 45						
Wariant 46						
Wariant 47						
Wariant 48						
Wariant 49						
Wariant 50						
Wariant 51						
Wariant 52						
Wariant 53						
Wariant 54						
Wariant 55						
Wariant 56						
Wariant 57						
Wariant 58						
Wariant 59						
Wariant 60						
Wariant 61						
Wariant 62						
Wariant 63						
Wariant 64						
Wariant 65						
Wariant 66						
Wariant 67						
Wariant 68						
Wariant 69						
Wariant 70						
Wariant 71						
Wariant 72						
Wariant 73						
Wariant 74						
Wariant 75						
Wariant 76						
Wariant 77						
Wariant 78						
Wariant 79						
Wariant 80						
Wariant 81						
Wariant 82						
Wariant 83						
Wariant 84						
Wariant 85						
Wariant 86						
Wariant 87						
Wariant 88						
Wariant 89						
Wariant 90						
Wariant 91						
Wariant 92						
Wariant 93						
Wariant 94						
Wariant 95						
Wariant 96						
Wariant 97						
Wariant 98						
Wariant 99						
Wariant 100						

	Wariant 1				Wariant 2	
	1	2	3	4	5	6
Wariant 1						
Wariant 2						
Wariant 3						
Wariant 4						
Wariant 5						
Wariant 6						
Wariant 7						
Wariant 8						
Wariant 9						
Wariant 10						
Wariant 11						
Wariant 12						
Wariant 13						
Wariant 14						
Wariant 15						
Wariant 16						
Wariant 17						
Wariant 18						
Wariant 19						
Wariant 20						
Wariant 21						
Wariant 22						
Wariant 23						
Wariant 24						
Wariant 25						
Wariant 26						
Wariant 27						
Wariant 28						
Wariant 29						
Wariant 30						
Wariant 31						
Wariant 32						
Wariant 33						
Wariant 34						
Wariant 35						
Wariant 36						
Wariant 37						
Wariant 38						
Wariant 39						
Wariant 40						
Wariant 41						
Wariant 42						
Wariant 43						
Wariant 44						
Wariant 45						
Wariant 46						
Wariant 47						
Wariant 48						
Wariant 49						
Wariant 50						
Wariant 51						
Wariant 52						
Wariant 53						
Wariant 54						
Wariant 55						
Wariant 56						
Wariant 57						
Wariant 58						
Wariant 59						
Wariant 60						
Wariant 61						
Wariant 62						
Wariant 63						
Wariant 64						
Wariant 65						
Wariant 66						
Wariant 67						
Wariant 68						
Wariant 69						
Wariant 70						
Wariant 71						
Wariant 72						
Wariant 73						
Wariant 74						
Wariant 75						
Wariant 76						
Wariant 77						
Wariant 78						
Wariant 79						
Wariant 80						
Wariant 81						
Wariant 82						
Wariant 83						
Wariant 84						
Wariant 85						
Wariant 86						
Wariant 87						
Wariant 88						
Wariant 89						
Wariant 90						
Wariant 91						
Wariant 92						
Wariant 93						
Wariant 94						
Wariant 95						
Wariant 96						
Wariant 97						
Wariant 98						
Wariant 99						
Wariant 100						

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

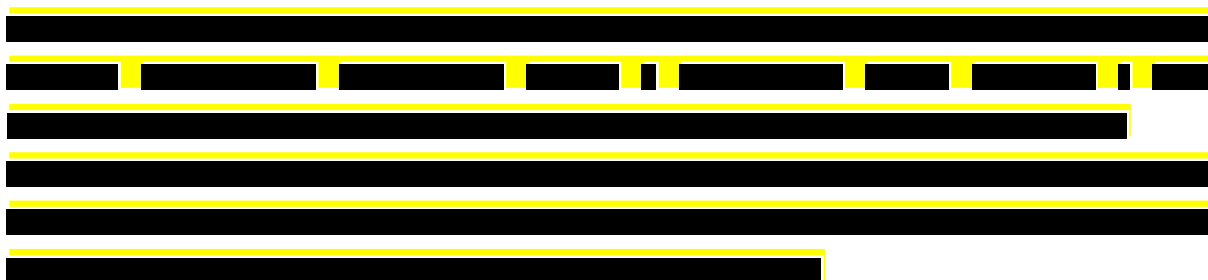
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

4.2.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „*DSA*” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w tabelach poniżej.

	K1		K2		K3		K4		K5		K6		K7		K8	

4.2. Wyniki analizy wrażliwości



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

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

4.2.2. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dotyczące zakresu zmienności wszystkich wyników analizy podstawowej przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu decyzyjnego.

Prawdopodobieństwa rozpatrywanych zdarzeń przedstawiono w tabeli poniżej.



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted Table Content]

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

[REDACTED]

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń niniejszej analizy należy poziom wiarygodności dowodów naukowych potwierdzających dodatkowe efekty wnioskowanej technologii. Zostały one wykazane zarówno w ramach oceny wyników wśród pacjentów włączonych do badań Kids A-LONG i A-LONG (porównanie efektów profilaktyki krwawień w okrasach przed włączeniem do badań i w ich trakcie) jak i w ramach porównania pośredniego wyników opublikowanych badań klinicznych [53]. Niemniej jednak nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych wykazujących *superiority* wnioskowanej technologii nad innymi czynnikami VIII krzepnięcia [41].

Wszystkie założenia przedstawione w rozdziale 3.10. można zakwalifikować do grona ograniczeń przeprowadzonego modelowania.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych (również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji przy progu wynoszącym 0,05 – wyniki testowane przy różnych wartościach początkowych generatora liczb pseudolosowych zdefiniowanych w ramach procedury przeprowadzającej PSA).

6.2. OCENA KONWERGENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), ISPOR Scientific Presentation Database (http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de) oraz portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia,
- *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji lub pacjentów z populacji zbliżonej do analizowanej (ogólnie z hemofilią A),
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne nieoceniające wnioskowanej technologii,
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analizy ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi [62]. W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie pełnego, pierwotnego filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [61] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujących uproszczony filtr uwzględniony w opracowaniu) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności technologii medycznych.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Tabela 24. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

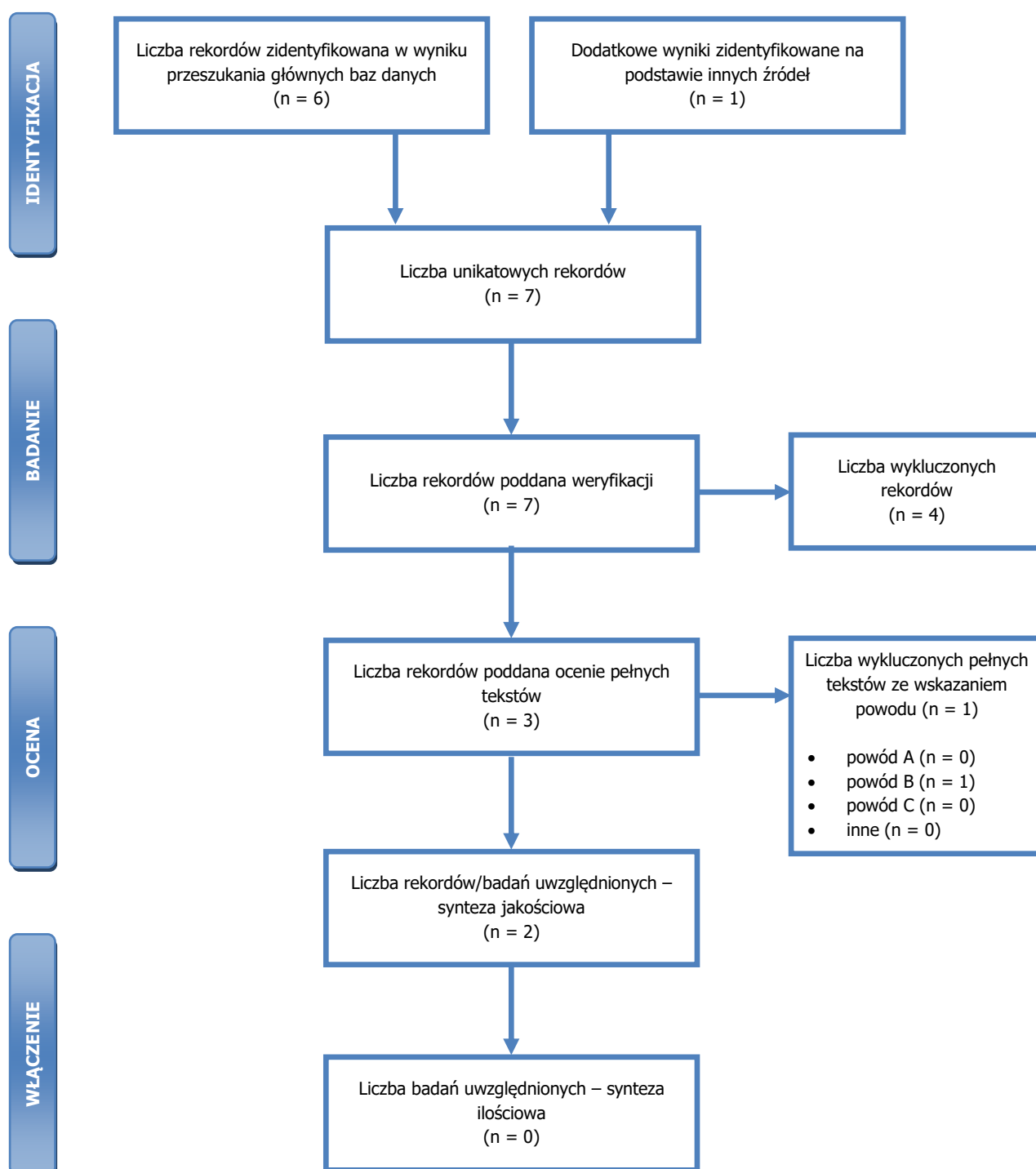
Tabela 25. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 12.05.2016).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 01.01.2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja CRD, PubMed, EMBASE: <i>Eloctate OR Elocta OR rFVIII Fc OR rFVIII Fc protein OR Recombinant Factor VIII Fusion Fc Protein OR Recombinant Factor 8 Fusion Fc Protein OR Efralocog</i>	1	159	468
#2	Wskazanie CRD: <i>hemophilia a OR MeSH DESCRIPTOR hemophilia a EXPLODE ALL TREES</i> PubMed: <i>"hemophilia a"[mesh] OR "hemophilia a"[tiab]</i> EMBASE: <i>'hemophilia a'/exp/mj OR 'hemophilia a':ab,ti</i>	88	19 111	15 555
#3	Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED PubMed: <i>((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR</i>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje uproszczony filtr NHS EED)	621 289	834 459

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 01.01.2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<p><i>"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i></p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>			
#3	<p>Podsumowanie CRD: (#1 AND #2) IN NHSEED, HTA</p> <p>PubMed: #1 AND #2 AND #3</p> <p>EMBASE (z pominięciem rekordów z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>	1	3	2
Suma rekordów		6		
Liczba unikatowych rekordów:		6		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		6		
Dodatkowe źródła informacji*:		1 [77]		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		3		
Liczba wyników	sumarycznie:	1		

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 01.01.2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	0		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego nie wnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	1		
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	0		
	• inne:	0		
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		2 [77], [78]		

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 2. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeglądu zidentyfikowano 7 unikatowych rekordów. Po weryfikacji na podstawie streszczeń/opisów do oceny „pełnych tekstów” zakwalifikowano 3 rekordy. W ramach oceny pełnych tekstów odrzucono 1 rekord (badanie przeglądowe), ze względu na względu na nieprawidłowy typ

badania. Włączono dwa badania, z których pierwsze [77] jest raportem z oceny analizy wpływu na budżet dokonanej przez kanadyjską Agencję HTA na podstawie dokumentacji producenta (analiza minimalizacji kosztów oraz analiza wpływu na budżet), a drugie, dostępne wyłącznie pod postacią streszczenia konferencyjnego [78], opisuje analizę wpływu na budżet.

W ramach analizy kosztów [77] uwzględniającej pacjentów z hemofilią A w wieku powyżej 12 roku życia i stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia niezależnie od wskazania (profilaktyka, leczenie) wykazano, że wnioskowana technologia jest:

- tańsza od stosowania Kogenate FS, Xyntha i Advate w przypadku założeń producenta
- droższa od stosowania komparatorów w przypadku korekty założeń dokonanych przez analityków Agencji.

W ramach obliczeń uwzględniono różnice w zużyciu czynników krzepnięcia pomiędzy porównywanymi interwencjami (niższe na Elocta[®]) niemniej jednak korekty Agencji zmniejszyły zakładaną przez producenta różnicę, co przy wyższym koszcie jednostkowym Elocta[®] wygenerowało wyższy koszt w odniesieniu do komparatorów [77].

Na uwagę zasługuje, że w ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie zakładano zmniejszenia zużycia wnioskowanej technologii w profilaktyce krwawień wśród chorych w wieku powyżej 12 roku życia. Uwzględniono jedynie zmniejszenie zużycia czynników krzepnięcia w przypadku leczenia krwawień, na podstawie wyników badania klinicznego A-LONG. Co więcej analiza [77] nie uwzględniała procedury przetargowej charakterystycznej dla warunków polskich.

W ramach [78] ustalono, że stosowanie Elocta[®] w miejsce standardowych rekombinowanych czynników krzepnięcia u chorych z hemofilią A, przy uwzględnieniu zużycia czynników krzepnięcia na takim samym poziomie jak w badaniach klinicznych, spowoduje zmniejszenie ilości krwawień i nieznaczny wzrost wydatków na czynniki krzepnięcia. Jako główny powód obserwowanego wzrostu wydatków autorzy podali przekwalifikowanie się chorych z epizodycznego stosowania czynników w przypadku krwawień na ich stosowanie w profilaktyce.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Elocta® (efmorotocog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię A w wieku poniżej 18 roku życia.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii na listę Leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66,) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym działaniu (efmorotocog alfa – Elocta - rFVIII-Fc)” [37], [39].

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje uzyskane od eksperta klinicznego.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie ekonomicznej aspekty

dotycząca finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych została przedstawiona w tabeli poniżej.

[Redacted Table]

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (dostęp: maj 2016).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: *Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny*. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures*. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: *Biostatistical methods in epidemiology*. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: *Prognozowanie ekonomiczne*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: *Statistical analysis of cost-effectiveness data*. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol*. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research*. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making* 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health* 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- β and glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in *Statistical Distributions*, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. *Bioscience* 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. *Medical Decision Making*, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? *Value Health*. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Statistics in Medicine*; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. *Continuous Univariate Distributions*, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):39-48

- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013, 31:663–675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2015 poz. 345.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154 (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: maj 2016).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013. M.P.2015.1070.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48).

- [38] AOTMIT. Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-16/2015. Maj 2015 roku. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/051/AWA/051_AWA_OT_4351_16_Novoeight_2015.05.22.pdf.
- [39] Opis proponowanego programu lekowego. Data on file.
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, maj 2016 roku
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, maj 2016 roku.
- [42] Komunikat DGL z 23-02-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do listopada 2015 r.
- [43] Komunikat DGL z 21.07.2015 r. Errata informacji o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r.; <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6715.html> oraz komunikat DGL z 23.04.2015.
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: maj 2016).
- [45] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2016 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (maj 2016).
- [46] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 85/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [47] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 85/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1l do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [48] Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. <http://www.zpprzysz.pl/>
- [49] Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, Barnes C, Neelakantan S, Gambino G, Cristiano LM, Pierce GF, Allen G. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2015 Jun;13(6):967-77. doi: 10.1111/jth.12911.
- [50] Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, Hanabusa H, Gupta N, Kulkarni R, Fogarty P, Perry D, Shapiro A, Pasi KJ, Apte S, Nestorov I, Jiang H, Li S, Neelakantan S, Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Dodd N, Nugent K, Vigliani G, Luk A, Brennan A, Pierce GF; A-LONG Investigators. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood.* 2014 Jan 16;123(3):317-25. doi: 10.1182/blood-2013-10-529974.
- [51] Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B, Rangarajan S, Brown S, Hanabusa H, Pasi KJ, Pabinger I, Jackson S, Cristiano LM, Li X, Pierce GF, Allen G. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia.* 2016 Jan;22(1):72-80. doi: 10.1111/hae.12766.
- [52] Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon DV, Pasi KJ, Hanabusa H, Pabinger I, Mahlangu J, Fogarty P, Lillicrap D, Kulke S, Potts J, Neelakantan S, Nestorov I, Li S, Dumont JA, Jiang H, Brennan A, Pierce GF. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *J Thromb Haemost.* 2014 Nov;12(11):1788-800. doi: 10.1111/jth.12723.
- [53] Iorio A, Krishnan S, Myrén K, Lethagen S, McCormick N, Karner P. Comparisons of factor consumption for routine prophylaxis and bleeding during episodic therapy with recombinant factor VIII FC fusion protein and conventional

- recombinant factor VIII. ISPOR 18th Annual European Congress. Milan, Italy November, 2015. <http://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/61153> and data on file.
- [54] Neufeld EJ1, Recht M, Sabio H, Saxena K, Solem CT, Pickard AS, Gut RZ, Cooper DL. Effect of acute bleeding on daily quality of life assessments in patients with congenital hemophilia with inhibitors and their families: observations from the dosing observational study in hemophilia. *Value Health*. 2012 Sep-Oct;15(6):916-25. doi: 10.1016/j.jval.2012.05.005.
- [55] Bland JM, Kerry SM. Statistics notes. Weighted comparison of means. *BMJ*. 1998 Jan 10;316(7125):129.
- [56] Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005 Apr 20;5:13.
- [57] Martin Bland. Estimating mean and standard deviation from the sample size, three quartiles, minimum, and maximum. Unpublished paper available on <https://groups.google.com/forum/#!topic/medstats/hN2NFtuDwUE>
- [58] Charakterystyka produktu leczniczego Elocta. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003964/WC500198642.pdf
- [59] Minister Zdrowia. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i pokrewne Skazy krwotoczne na lata 2012 – 2018. Warszawa 2013. http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/progrmmzhemof_20130630.pdf
- [60] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(7). http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0013/134203/FullReport-hta19070.pdf
- [61] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [62] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Oct;25(4):522-9.
- [63] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. *BMC Health Serv Res*. 2006 Jun 6;6:67.
- [64] Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. www.nfz.gov.pl.
- [65] 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. www.nfz.gov.pl.
- [66] Uchwała Nr 4/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2012 r. www.nfz.gov.pl.
- [67] Brennan VK, Dixon S. Incorporating process utility into quality adjusted life years: a systematic review of empirical studies. *Pharmacoeconomics*. 2013 Aug;31(8):677-91. doi: 10.1007/s40273-013-0066-1.
- [68] Kids A-Long. CLINICAL STUDY REPORT. 21 May 2014. Data on file.
- [69] A-Long. CLINICAL STUDY REPORT. 22 February 2013. Data on file.
- [70] Komunikat DGL z 07.07.2014 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r.; www.nfz.gov.pl.
- [71] Komunikat DGL NFZ z 18.07.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [72] AOTMiT. Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-26/2015. 31 lipca 2015 roku. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/082/AWA/082_AWA_OT-4351-26_NUWIQ_hemofilia_A_2015%2007%2031.pdf

-
- [73] Naraine VS, Risebrough NA, Oh P, Blanchette VS, Lee S, Stain AM, Hedden D, Teitel JM, Feldman BM. Health-related quality-of-life treatments for severe haemophilia: utility measurements using the Standard Gamble technique. *Haemophilia*. 2002 Mar;8(2):112-20.
- [74] Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals with severe haemophilia. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(11):759-74.
- [75] Farrugia A, Cassar J, Kimber MC, Bansal M, Fischer K, Auserswald G, O'Mahony B, Tolley K, Noone D, Balboni S. Treatment for life for severe haemophilia A- A cost-utility model for prophylaxis vs. on-demand treatment. *Haemophilia*. 2013 Jul;19(4):e228-38.
- [76] Kodra Y, Cavazza M, Schieppati A, De Santis M, Armeni P, Arcieri R, Calizzani G, Fattore G, Manzoli L, Mantovani L, Taruscio D. The social burden and quality of life of patients with haemophilia in Italy. *Blood Transfus*. 2014 Apr;12 Suppl 3:s567-75.
- [77] Antihemophilic factor (recombinant BDD) Fc fusion protein (Eloctate): treatment cost comparison and budget impact analysis. Ottawa: CADTH; 2015 Nov. (CADTH technology review; no. 2). https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/OB0004_Eloctate_Economic_Report.pdf
- [78] Buckley B.C., Livingston T.P., Eldar-Lissai A., Hall E.C. Managed care organization budget impact of adding recombinant factor VIII FC fusion protein (RFVIIIIFC) to the formulary for the treatment of hemophilia a. *Value in Health* 2015 18:3 (A294).
- [79] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, maj 2016 roku.
- [80] McLaughlin JM, Lambing A, Witkop ML, et al. Racial Differences in Chronic Pain and Quality of Life Among Adolescents and Young Adults with Moderate or Severe Hemophilia. *J. Racial and Ethnic Health Disparities*. 2016; 3:11-20.
- [81] St-Louis J, Urajnik DJ, Menard F, et al. Generic and disease-specific quality of life among youth and young men with Hemophilia in Canada. *BMC Hematology*. 2016; 16:13.
- [82] Ara R, Brazier J. Deriving an Algorithm to Convert the Eight Mean SF-36 Dimension Scores into a Mean EQ-5D Preference-Based Score from Published Studies (Where Patient Level Data Are Not Available). *Value in Health*, Vol 11, No 7, 2008.
-

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.	11
Tabela 2. Tygodniowe zużycie wnioskowanej technologii w IU na kg m.c. w ramach badań klinicznych.	13
Tabela 3. Masa ciała pacjenta w poszczególnych grupach wiekowych, w kg.	15
Tabela 4. Zużycie czynników krzepnięcia w leczeniu krwawień.....	25
Tabela 5. Zidentyfikowane w [67] informacje dotyczące wpływu częstotliwości iniekcji na wagę użyteczności.	27
Tabela 6. Roczne wskaźniki występowania krwawień ogółem w trakcie profilaktyki z wykorzystaniem wnioskowanej technologii.	29
Tabela 7. Różnica w rocznych wskaźnikach występowania krwawień ogółem: Elocta® w okresie badania vs. inne czynniki w okresie poprzedzającym włączenie do badania.	30
Tabela 8. Zestawienie tygodniowego zużycia czynników krzepnięcia w profilaktyce wśród chorych włączonych do badania Kids A-LONG (przed włączeniem vs. w trakcie badania).	31
Tabela 9. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 12.05.2016).	34
Tabela 10. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów z populacji zbliżonej do ocenianej.	36
Tabela 11. Uwzględnione w opracowaniu ceny jednostkowe produktu leczniczego Elocta®.	40
Tabela 12. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.	42
Tabela 13. Potencjalne dodatkowe efekty	44
Tabela 14. Parametry analizy podstawowej.	45
Tabela 15. Wyniki analizy: zestawienie kosztów-konsekwencji.	46
Tabela 16. Wyniki analizy: różnica w kosztach.	46
Tabela 17. Wyniki analizy: cena progowa Elocta® (za 1 IU) względem Advate® w cenie oficjalnej (C1).	46
Tabela 18. Wyniki analizy: cena progowa Elocta® (za 1 IU) dla zrównania kosztów.	47
Tabela 19. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – część 1.	49
Tabela 20. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – część 2.	50
Tabela 21. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – część 3.	52
Tabela 22. Prawdopodobieństwa zdarzeń określone w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.	56
Tabela 23. Zakres zmienności wyników analizy – probabilistyczna analiza wrażliwości.	57
Tabela 24. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.	62
Tabela 25. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 12.05.2016).	63
Tabela 26. Analiza SWOT.	69

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	35
Rysunek 2. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	66