



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Alprolix® (eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na hemofilię B w ramach programu lekowego w warunkach polskich

ANALIZA EKONOMICZNA



Wersja 1.0

Kraków, listopad 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.....	9
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA.....	10
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA.....	13
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE.....	14
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ.....	15
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ.....	17
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	18
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	18
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA.....	19
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	19
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	20
3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH.....	22
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH.....	29
3.7. OCENA KOSZTÓW.....	38
3.8. DYSKONTOWANIE.....	40
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.....	56
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA.....	56
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA.....	56
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	56
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA.....	64
7. Dyskusja.....	65
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	66
9. BIBLIOGRAFIA.....	68
10. SPIS TABEL.....	73
11. SPIS RYSUNKÓW.....	74

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
B-LONG	Badanie kliniczne dla wnioskowanej technologii u chorych w wieku ≥ 12 lat [52], [69]
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 B-LONG	Badanie kliniczne dla wnioskowanej technologii u chorych w wieku < 12 lat [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 Alprolix® (eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię B w wieku poniżej 18 roku życia. Wnioskowaną technologię porównano z opcjonalną technologią obecnie refundowaną we wnioskowanym wskazaniu (BeneFIX®).
- ❖ Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji w horyzoncie jednego roku rozpatrując potencjalne dodatkowe efekty związane ze stosowaniem produktu Alprolix® wynikające z przedłużonego okresu półtrwania. Potencjalne różnice między porównywanymi interwencjami określono na podstawie wyników badań Kids B-LONG i B-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, osobnej grupy limitowej.
- ❖ W ramach analizy wykazano, że dłuższy okres półtrwania wnioskowanej technologii przełoży się na istotne zmniejszenie zużycia czynnika IX stosowanego w profilaktyce i leczeniu krwawień wśród pacjentów z analizowanej populacji. Średnia redukcja rocznego zużycia czynnika IX wyniosła ██████████ przeliczeniu na standardowego pacjenta z analizowanej populacji.
Zmniejszenie częstotliwości występowania krwawień przełożyło się na nieznaczny wzrost liczby lat życia skorygowanych o jakość (o około ██████████ wartości obserwowanej w grupie komparatora).
- ❖ W ramach analizy podstawowej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze od komparatora w przypadku uwzględnienia wpisania wnioskowanej technologii do wspólnej grupy limitowej (taki sam koszt wynikający z limitowania przez BeneFIX® przy zmniejszonym zużyciu czynnika IX).
Zgodnie z oczekiwaniami porównanie wnioskowanej technologii przy oficjalnej cenie w ramach osobnej grupy limitowej wykazało ██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
- ❖ Ustalono, że modyfikacja aktualnych kryteriów przetargów (95 pkt dla ceny, 5 pkt dla terminu ważności) poprzez uwzględnienie dodatkowego kryterium przetargowego obejmującego czynniki o przedłużonym okresie półtrwania z wagą wynoszącą ██████████ (na podstawie wyników badań Kids B-LONG i B-LONG) lub ██████████ (na podstawie wyników przeglądu [53]) zapewni zrównanie kosztów i bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności stosowania porównywanych interwencji.
- ❖ W ramach deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano stabilność w/w wniosków. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z niższym zużyciem czynnika IX z prawdopodobieństwem wynoszącym ██████████

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 Alprolix® (eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię B 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 B (ICD-10 D 67) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (eftrenonakog alfa – Alprolix – rFIXFc)” [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 B, w wieku poniżej 18 roku życia spełniający pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego [39] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Alprolix® (rekombinowany czynnik przeciwkrwotoczny IX 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 BeneFIX® gdyż jako jedyny jest on aktualnie stosowany we wnioskowanym wskazaniu [38], [48] **(C)**,
- z uwagi na brak randomizowanych, prospektywnych badań klinicznych porównujących produkt Alprolix® 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 (okres pomiędzy podaniem kolejnych dawek w profilaktyce, dawka na podanie), 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)**.

Uwzględniono proponowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie ██████████ za jednostkę masową. Równolegle rozpatrywano refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej 1091.1 (warianty A) oraz nowej osobnej grupy limitowej (warianty B).

Rozpatrywano koszt opcjonalnej technologii określony w ramach: wariantu C1 uwzględniającego maksymalny koszt jednostkowy BeneFIX® jaki jego producent może zaproponować w ramach przetargów (oficjalny limit finansowania; 2,84 PLN za IU), określony na podstawie informacji przedstawionych w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37] oraz wariantu C2 uwzględniającego realny koszt komparatora oferowany w przetargach. Mając na uwadze, iż 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] jest tożsama z limitem finansowania, w ramach analizy uwzględniono jeden wariant kosztu komparatora.

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 B-LONG i B-LONG oraz opinii eksperta. Uwzględniono wyniki badań Kids B-LONG i B-LONG przy ocenie wartości parametrów w grupie Alprolix® określających: zużycie czynnika w profilaktyce (okres pomiędzy podaniem kolejnych dawek w profilaktyce, dawka na podanie), 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 B-LONG i B-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 Alprolix® 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

Wykazano, że dłuższy okres półtrwania wnioskowanej technologii przełożył się na istotne zmniejszenie zużycia czynnika IX stosowanego w profilaktyce i leczeniu krwawień wśród pacjentów z analizowanej populacji. [REDACTED]

Zmniejszenie częstotliwości występowania krwawień przełożyło się na nieznaczny wzrost liczby lat życia skorygowanych o jakość. W horyzoncie jednego roku stosowanie wnioskowanej technologii wiązało się ze zwiększeniem QALY o około [REDACTED] wartości obserwowanej w grupie komparatora.

Porównanie kosztów i bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności wykazało, że stosowanie wnioskowanej technologii w ramach wariantu uwzględniającego wspólną grupę limitową może być tańsze i wiązać się z niższym CER w odniesieniu do produktu BeneFIX® przy uwzględnieniu oficjalnej ceny komparatora. W ramach tego porównania wykazano, że zmniejszone zużycie wnioskowanej technologii przekłada się na istotnie niższy koszt jej stosowania w odniesieniu do komparatora przy założeniu limitowania refundacji wnioskowanej technologii przez BeneFIX®. W horyzoncie roku koszt stosowania porównywanych czynników został obniżony w ramach tego wariantu o [REDACTED]

[Redacted text block]

Określone w ramach analizy ceny progowe potwierdziły w/w wnioski. [Redacted text block]

Na podstawie wyników analizy ekonomicznej określono również, że uwzględnienie dodatkowego kryterium przetargowego obejmującego czynniki o przedłużonym okresie półtrwania z wagą wynoszącą około [Redacted] zapewni zrównanie kosztów stosowania porównywanych interwencji. Modyfikując aktualne kryteria przetargowe dla rekombinowanych czynników IX co najmniej II generacji (95 pkt dla ceny, 5 pkt dla terminu ważności) otrzymano: [Redacted text block]

W ramach analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność w/w wniosków.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że stosowania wnioskowanej technologii wiąże się z: niższym zużyciem czynnika IX z prawdopodobieństwem wynoszącym [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 Alprolix® w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię B 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 B (ICD-10 D 67) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (eftrenonakog alfa – Alprolix – rFIXFc)” [37], [39].

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

- ocenę zasadności proponowanego sposobu refundacji (osobna lub wspólna grupa limitowa) i ustalenia oficjalnej ceny Alprolix® (maksymalnej ceny jaką podmiot odpowiedzialny lub jego przedstawiciel mógłby zaproponować w przetargach niezależnie od ich wyniku);
- wyznaczenia progowej ceny Alprolix® (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 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 IX 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 B, w wieku poniżej 18 roku życia spełniający pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego [39] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Alprolix® (rekombinowany czynnik przeciwkrwotoczny IX 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 BeneFIX® gdyż jako jedyny jest on aktualnie stosowany we wnioskowanym wskazaniu [38], [48] **(C)**,
- z uwagi na brak randomizowanych, prospektywnych badań klinicznych porównujących produkt Alprolix® 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 (okres pomiędzy podaniem kolejnych dawek w profilaktyce, dawka na podanie), 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 Alprolix® w programie lekowego.

Proponowany sposobu refundacji obejmuje realizację programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B (ICD-10 D 67) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (eftrenonakog alfa – Alprolix – rFIXFc)” [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 IX krzepnięcia, które potencjalnie mogą być stosowane w ramach w/w programu lekowego u chorych z hemofilią B refundowane są w ramach dwóch osobnych grup

limitowych: 1091.2, *Factor IX coagulationis humanus* i 1091.1, *Factor IX coagulationis humanus recombinante*. 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 1091.1, *Factor IX coagulationis humanus recombinante*.

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 Alprolix®
<p>Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie</p>	<p>Kryterium spełnione/niespełnione (brak możliwości jednoznacznego stwierdzenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • inna nazwa międzynarodowa z podobnym mechanizmem działania; • podobny mechanizm działania, ale struktura chemiczna umożliwia dłuższy okres półtrwania, który przekłada się na mniejszą częstotliwość podawania i niższe zużycie czynnika IX o czym świadczą: wyniki nawiętnych porównania pośredniego badań klinicznych oraz wyniki porównania efektów przed i po włączeniu pacjentów do badania dla Alprolix [41]; • brak możliwości jednoznacznego wykazania <i>superiority</i> wnioskowanej technologii ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych równoległe porównujących wnioskowaną technologię z innymi czynnikami.
<p>Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie</p>	<p>Kryterium spełnione: wnioskowane wskazanie całkowicie pokrywa się ze wskazaniami objętymi refundacją dla leków z grup 1091.1 i 1091.2, a analizując realizację zapotrzebowania w praktyce – z czynnikami co najmniej II generacji, w tym przede wszystkim BeneFIX®, który jako jedyny jest aktualnie stosowany w programie</p>
<p>Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie</p>	<p>Kryterium spełnione/niespełnione (brak możliwości jednoznacznego stwierdzenia):</p> <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 niższe zużycie czynnika IX, 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 Alprolix świadczą o redukcji częstotliwości występowania krwawień [41])' • brak możliwości jednoznacznego wykazania <i>superiority</i> wnioskowanej technologii ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych równoległe 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</p>

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Alprolix®
<p>Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie</p>	<p>czynników taka sama</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 niższe zużycie czynnika IX 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 Alprolix [41]; • brak możliwości jednoznacznego wykazania <i>superiority</i> wnioskowanej technologii ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych równoległe 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 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 równoległe:

- wpisanie wnioskowanej technologii do grupy 1091.1 – **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 [77]. W ramach podsumowania uwzględniono również wnioski z niniejszej analizy.

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Alprolix® (eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na hemofilię B 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 IX o przedłużonym działaniu (eftrenonakog alfa – Alprolix - rFIXFc)” [39].

Zalecane początkowe dawkowanie wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu obejmuje podawanie 50 jednostek międzynarodowych (ang. *international unit*, IU) na kg masy ciała co 7 dni lub 100 IU na kg m.c. co 10 dni [39], [58]. Standardowym podejściem jest dostosowanie dawki lub odstępu pomiędzy dawkami na podstawie indywidualnej odpowiedzi [39], [58].

Tym samym 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 Alprolix®: Kids B-LONG wśród dzieci poniżej 12 roku życia [68] oraz B-LONG wśród chorych w wieku 12 lat i więcej [69].

Zestawienie wykorzystanych informacji na temat zużycia wnioskowanej technologii w ramach w/w badań przedstawiono 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Iloczyn średniej dawki tygodniowej (miesięcznej) i odstępu pomiędzy dawkami wyrażonym w tygodniach (miesiącach) pozwolił określić średnią dawkę na podanie wnioskowanej technologii.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono średnie wartości wśród chorych włączonych do badania; w ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono minimalną i maksymalną wartość z

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

Projekt programu lekowego uwzględnia obydwa schematy dawkowania zarejestrowane dla wnioskowanej technologii. Nie ma jednak możliwości oceny jaki udział chorych w programie będzie stosować schemat tygodniowy a jaki schemat ze zmiennym interwałem. Tym samym w ramach analizy podstawowej uwzględniono odsetek wykorzystania schematu dawkowania ze zmiennym interwałem na podstawie charakteru dawkowania w badaniu B-LONG, tj. [REDACTED] [REDACTED] wśród wszystkich pacjentów włączonych do grup badania uwzględniających profilaktykę krwawień.

W/w parametr szeroko testowane w ramach analizy wrażliwości (scenariusze: SA05, SA06, SA11, SA12).

Na uwagę zasługuje, że przedstawione w niniejszym rozdziale estymatory zużycia wnioskowanej technologii w profilaktyce uwzględniają również zużycie czynnika IX w trakcie opieki po zabiegu (np. rehabilitacja). Tylko zużycie w okresie przed i zaraz po przeprowadzeniu zabiegu zostało wykluczone z kalkulacji [68], [69]. Mając na uwadze, iż w badaniach Kids B-LONG i B-LONG nie podano dokładnego zużycia czynników tylko w w/w okresach [68], [69], zużycie Alprolix® zostało określone na podstawie średniej dawki zaproponowanej w ramach projektu programu lekowego i wyniosło [REDACTED] [REDACTED]

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

W chwili obecnej pacjenci w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu Alprolix® stosują czynniki IX 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 IX krzepnięcia stosowane w w/w programie, obejmujące przetarg centralny organizowany dla ludzkich czynników krzepnięcia łącznie z rekombinowanymi 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 wyłącznie BeneFIX® [37], [38]. Jedynym rekombinowanym czynnikiem co najmniej II generacji który jest stosowany we wnioskowanym wskazaniu jest produkt BeneFIX®. Świadczą o tym opublikowane wyniki przetargów [48] jak, informacje na temat zużycia leków refundowanych przedstawiane w komunikatach DGL NFZ [42], [43].

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

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 Alprolix® w ramach badań Kids B-LONG i B-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].

Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami BeneFIX® został określony na podstawie schematu dawkowania wśród pacjentów z badań Kids B-LONG i B-LONG, którzy przed włączeniem byli poddawani profilaktyce (dostępne dane dla 51 pacjentów w wieku ≥ 12 lat i 30 pacjentów w wieku poniżej 12 lat – tabela 43. [68] i tabela 52. [69]).

Na podstawie w/w informacji ustalono, że wśród uczestników badań klinicznych dla Alprolix®, standardowy rekombinowany czynnik IX stosowany był uprzednio w odstępach wynoszących [redacted] u chorych w wieku ≥ 12 lat (zakres: od codziennego podawania do co miesięcznego; [redacted] 2 razy na tydzień) i [redacted] u chorych w wieku < 12 lat (zakres: od codziennego podawania do 3 razy w tygodniu; [redacted] 2 razy na tydzień).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono losowanie z rozkładu dyskretnego w/w wartości.

Z braku dostępnych informacji [68], [69] założono, że dawka BeneFIX® na podanie będzie taka sama jak w przypadku dawki jednorazowej Alprolix® w schematach tygodniowych, tj. [redacted]

Powyższe nie stanowi istotnego ograniczenia, gdyż na podstawie informacji z tabeli 1. załącznika 16.2.5. [68] ustalono, że bardzo zbliżona do powyższej dawka jednorazowa [redacted] stosowana była w ramach porównania profili farmakokinetycznych porównywanych leków.

Szczegóły na temat wykorzystania parametrów dotyczących oceny zużycia wnioskowanej technologii i komparatora w profilaktyce krwawień przedstawiono w rozdziale 3.5.2.1.

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 Alprolix® [58].

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

W opracowaniu uwzględniono proponowane zawężenie w/w wskazania przede wszystkim do profilaktyki krwawień wśród chorych na ciężką postać hemofilii B 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 różnice w charakterystyce pacjentów włączonych do badania B-LONG, uwzględniającego również dorosłych pacjentów. Z braku innych informacji, masa ciała pacjenta została w ramach analizy podstawowej określona na podstawie wyników badań klinicznych dla wnioskowanej technologii (tabela poniżej).



W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono minimalną i maksymalną wartość z tabeli.

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]

[redacted] która wskazała, że w chwili obecnej w programie profilaktyki krwawień chorych na hemofilię A (ludzkie i rekombinowane czynniki łącznie) znajduje się: [redacted]

W/w informacje zostały uwzględnione w opracowaniu opierając się na informacjach uzyskanych od Zamawiającego po konsultacjach z ekspertami. Ustalono, że pomiędzy chorymi z hemofilią A i B nie są obserwowane różnice w strukturze wieku. Niemniej jednak parametr został szeroko przebadany w ramach analizy wrażliwości.

W opracowaniu uwzględniono także profilaktykę około zabiegową wymagającą założenia centralnego dostępu żylnego. Z braku informacji na temat częstotliwości występowania takich zabiegów w polskiej populacji chorych uwzględniono wyniki badań dla Alprolix®. W badaniu Kids B-LONG nie zaobserwowano konieczności przeprowadzenia tego typu zabiegów (roczny wskaźnik występowania = 0) podczas gdy w badaniu B-LONG przeprowadzono 14 takich zabiegów w okresie 119,56 osobolat (rozdział 12.1.1.1. oraz tabela 113 [69]).

Na podstawie w/w informacji ustalono roczny wskaźnik występowania zabiegów na poziomie 

Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [74].

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 BeneFIX® (wnioski na podstawie analizy danych farmakokinetycznych pacjentów włączonych do badań Kids B-LONG i B-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 B-LONG i B-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 pod koniec i po zakończeniu badań Kids B-LONG i B-LONG, zaobserwowano dalszą redukcję częstotliwości podawania i/lub wysokości dawki na podanie wnioskowanej technologii w odniesieniu do pełnego okresu badań [41], [68], [69].

Uwzględniono efekty porównywanych interwencji pod postacią: wysokości zużycia czynnika w profilaktyce (odstęp pomiędzy dawkami, wysokość dawki), rocznych estymatorów częstotliwości występowania krwawień oraz ilości czynnika zużywanego w trakcie leczenia krwawienia; uwzględniono doniesienia dotyczące pełnego okresu obserwacji badań klinicznych Kids B-LONG i B-LONG (podobny

okres dla komparatora i wnioskowanej technologii) pomijając potencjalny dodatkowy efekt określony pod koniec tych badań lub po ich zakończeniu (badanie BEYOND). 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 B 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 źródeł danych dotyczących 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 określony pod koniec badań Kids B-LONG i B-LONG lub po ich zakończeniu (badanie BEYOND), 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] 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 (10.000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i IQR),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia cechuje się niższym współczynnikiem kosztów-efektywności (CER) w odniesieniu do komparatora,
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia cechuje się niższym kosztem w odniesieniu do 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 IX 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 Alprolix[®] poprzez iloczyn jednostkowej ceny progowej oraz zawartości jednostek w opakowaniu.

Na uwagę zasługuje, że wyniki niniejszej analizy ekonomiczną mogą mieć jedynie charakter poglądowy. Ze względu na organizowanie przetargów na zakup czynników wykorzystywanych w analizowanym wskazaniu, ewentualny wyższy koszt Alprolix[®] nie będzie obserwowany w praktyce –

wnioskowana technologia przy wyższym koszcie od komparatora nie zwycięży w przetargu i nie będzie stosowana.

3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH

W ramach analizy nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny zużycia czynników IX 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 Alprolix® (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 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,
- konieczność 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 (np. charakterystyczne dla warunków polskich odsetki grup wieku).

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 wieku, częstotliwość profilaktyki około zabiegowej, odsetek wykorzystania poszczególnych schematów dawkowania) 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

Zużycie wnioskowanej technologii w profilaktyce określono na podstawie wyników badań Kids B-LONG i B-LONG (por. rozdział 2.2).

Roczne sumaryczne zużycie wnioskowanej technologii w profilaktyce krwawień określono ze wzoru:

[Redacted content]

W grupie komparatora roczne zużycie czynnika IX w profilaktyce krwawień określono z analogicznego wzoru wykorzystując informacje na temat jego zużycia z rozdziału 2.3.

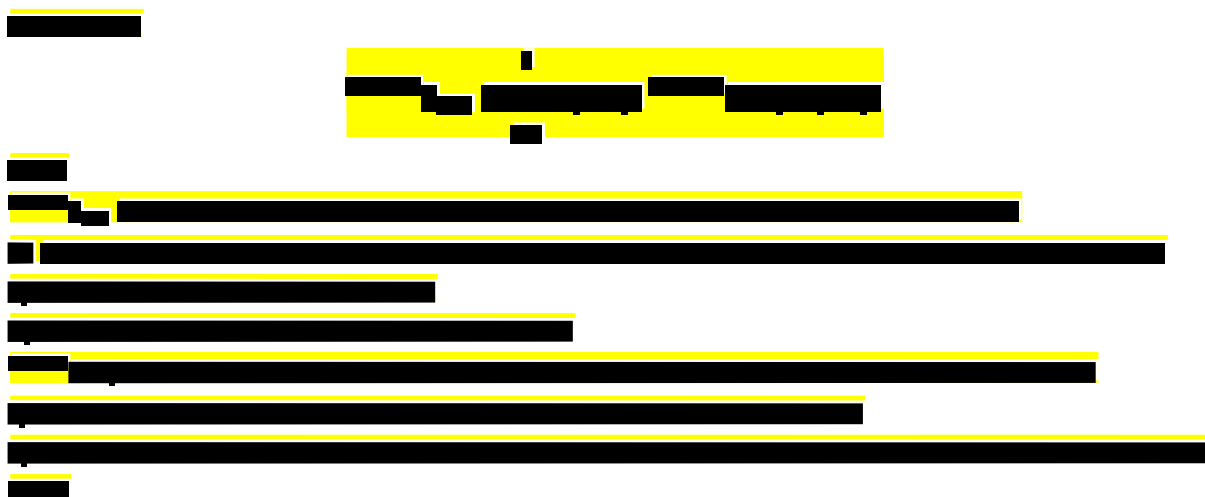
Zużycie porównywanych czynników w horyzoncie analizy określono poprzez iloczyn w/w wartości oraz liczby lat horyzontu czasowego, odpowiednio skorygowanych o współczynnik dyskontowania (por. rozdział 3.8.).

3.5.2.2. ZUŻYCIE CZYNNIKÓW KRZEPNIĘCIA W LECZENIU KRWAWIEŃ

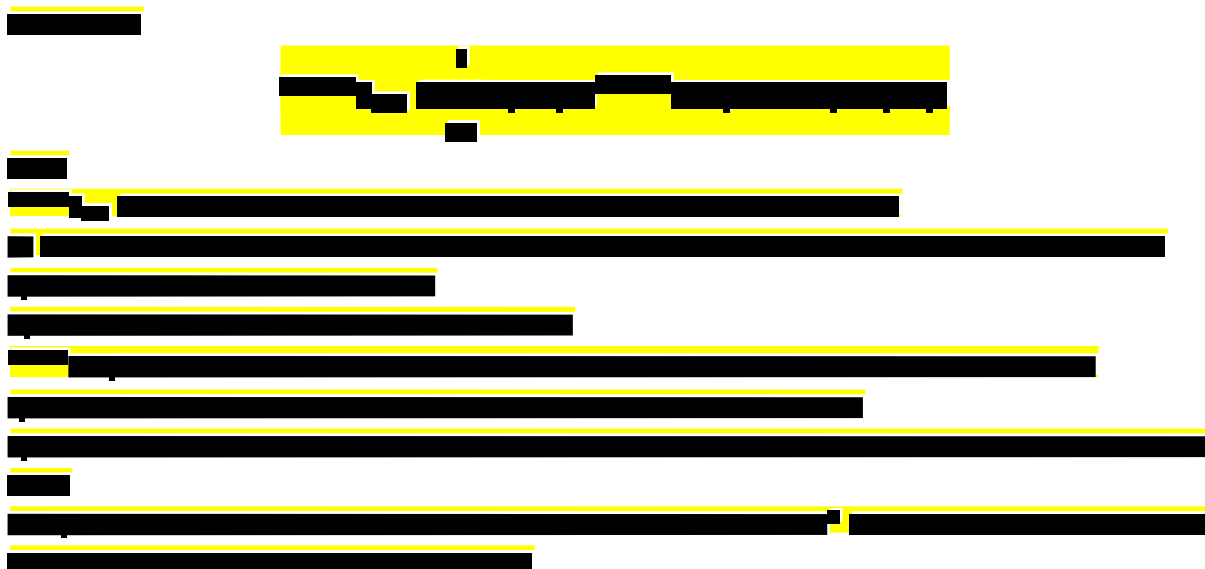
Mając na uwadze, iż dostępne informacje świadczą o niższej częstotliwości występowania krwawień w przypadku profilaktyki z wykorzystaniem wnioskowanej technologii w odniesieniu do rekombinowanych czynników o standardowym okresie półtrwania (por. rozdziały: 2.5. i 3.6.1.) w ramach niniejszego opracowania uwzględniono zużycie czynników krzepnięcia w leczeniu krwawień. Zgodnie z warunkami badań klinicznych Kids B-LONG i B-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 SA44 pominięto zużycie czynników w leczeniu krwawień przy ocenie kosztu różniącego.

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



[Redacted text]



Pomimo wyników naiwnego porównania pośredniego wskazującego na niższe zużycie wnioskowanej technologii w leczeniu krwawień w odniesieniu do innych czynników (w tym BeneFIX®) [53], w ramach analizy podstawowej 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, likely representing the number of injections and average dose per injection for two groups.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono średnie wartości w/w parametrów; w ramach analizy wrażliwości 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 table contains redacted content, likely representing the calculation of QALY weights for the technology group.

Uwzględniając liczbę podań Alprolix® w leczeniu krwawień (Tabela 4.) oraz średnią liczbę godzin pomiędzy kolejnymi podaniami w/w czynnika wynoszącą: [redacted] w grupie chorych poniżej 12 roku życia [68] oraz [redacted] w grupie chorych w wieku 12 lat i starszych [69], określono okres trwania obniżonej jakości życia wynikającej z wystąpienia krwawienia w trakcie stosowania czynników krzepnięcia. Do tak obliczonej wartości dodano czas jaki upłynął od wystąpienia objawów do pierwszej iniekcji wynoszący [redacted] grupie chorych w wieku 12 lat i starszych [69]. Taki parametr nie był zaprezentowany w badaniu Kids B-LONG [68]. Założono, że średni czas do pierwszej iniekcji wśród chorych w wieku poniżej 12 lat wynosi 8 [redacted]

Oszacowany w ramach analizy podstawowej okres trwania obniżonej jakości życia wyniósł [redacted] w grupie chorych poniżej 12 roku życia oraz [redacted] w grupie chorych w wieku 12 lat i starszych, czyli przyjęto okres zbliżony do tego przedstawionego w [54] (por. rozdział 3.6.2.). W scenariuszu analizy wrażliwości SA37 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.

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

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziałach: 2.2.-2.4. ustalono, że średnia zmiana interwału pomiędzy kolejnymi dawkami Alprolix® w odniesieniu do BeneFIX® wynosi [redacted]

Iloczyn w/w wartości oraz średniego wzrostu wagi użyteczności przypadającej na 1 dzień przedłużenia okresu pomiędzy kolejnymi podaniami leku pozwolił określić absolutny wzrost wagi użyteczności po zastosowaniu wnioskowanej technologii w miejsce czynników IX o standardowym okresie półtrwania na poziomie ████████

Mając na uwadze, iż uwzględnione informacje z przeglądu [67] nie dotyczą pacjentów z hemofilią przedstawiony powyżej dodatkowy efekt został uwzględniony tylko w ramach analizy wrażliwości.

3.5.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT PRZEPROWADZONYCH OBLICZEŃ

Przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem standardowych technik analitycznych. Ze względu na charakter dostępnych informacji klinicznych niezbędne było przyjęcie pewnych założeń i uproszczeń. Wszystkie takie aspekty zostały omówione w poprzednim rozdziale oraz powtórzone w rozdziale 3.10., po przedstawieniu założeń dotyczących kosztów, efektów zastosowania analizowanych interwencji i jakości życia.

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 32-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. OTM Sp. k. [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 B-LONG i B-LONG (porównanie wyników w okresie przed rozpoczęciem stosowania produktu Alprolix®, w trakcie stosowania innych czynników oraz w trakcie stosowania Alprolix® w okresie badania klinicznego) oraz wyniki naiwnego porównania pośredniego badań klinicznych dla Alprolix® i BeneFIX® [53].


W ramach analizy podstawowej uwzględniono pierwsze źródło, podczas gdy w ramach scenariusza SA16 uwzględniono wyniki porównania pośredniego [53].

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



The table is mostly redacted with black bars. It appears to have 7 columns and 4 rows. The top row has several yellow highlights. The second row has a blue header. The third and fourth rows have alternating light blue and white cells.

W analizie podstawowej uwzględniono różnicę w rocznych wskaźnikach występowania krwawień określoną wśród pacjentów włączonych do badań klinicznych Kids B-LONG i B-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 is mostly redacted with black bars. It appears to have 7 columns and 4 rows. The top row has several yellow highlights. The second row has a blue header. The third and fourth rows have alternating light blue and white cells.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono średnie wartości z tabel powyżej. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono wartości minimalną i maksymalną dla każdego parametru. W probabilistycznej analizie wrażliwości parametrom w grupach wnioskowanej technologii przypisano rozkład gamma, a różnicom między interwencjami przypisano rozkład normalny.

W ramach wariantu alternatywnego wykorzystującego wyniki porównania przedstawionego w [53] uwzględniono:



The table is mostly redacted with black bars. It appears to have 2 columns and 2 rows. The top row has yellow highlights. The second row has a blue header. The third and fourth rows have alternating light blue and white cells.

W ramach w/w wariantu przyjęto, że w/w różnica dotyczy wszystkich grup wiekowych (dane dotyczące wnioskowanej technologii pochodziły tylko z badania B-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 B 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 B wśród chorych w wieku poniżej 18 lat, w trakcie profilaktyki pierwotnej lub wtórnej) – kwerendy nie ograniczono do populacji docelowej; przeprowadzono szersze przeszukanie mając na uwadze niskie rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we Wniosku.

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 wyrażań 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.

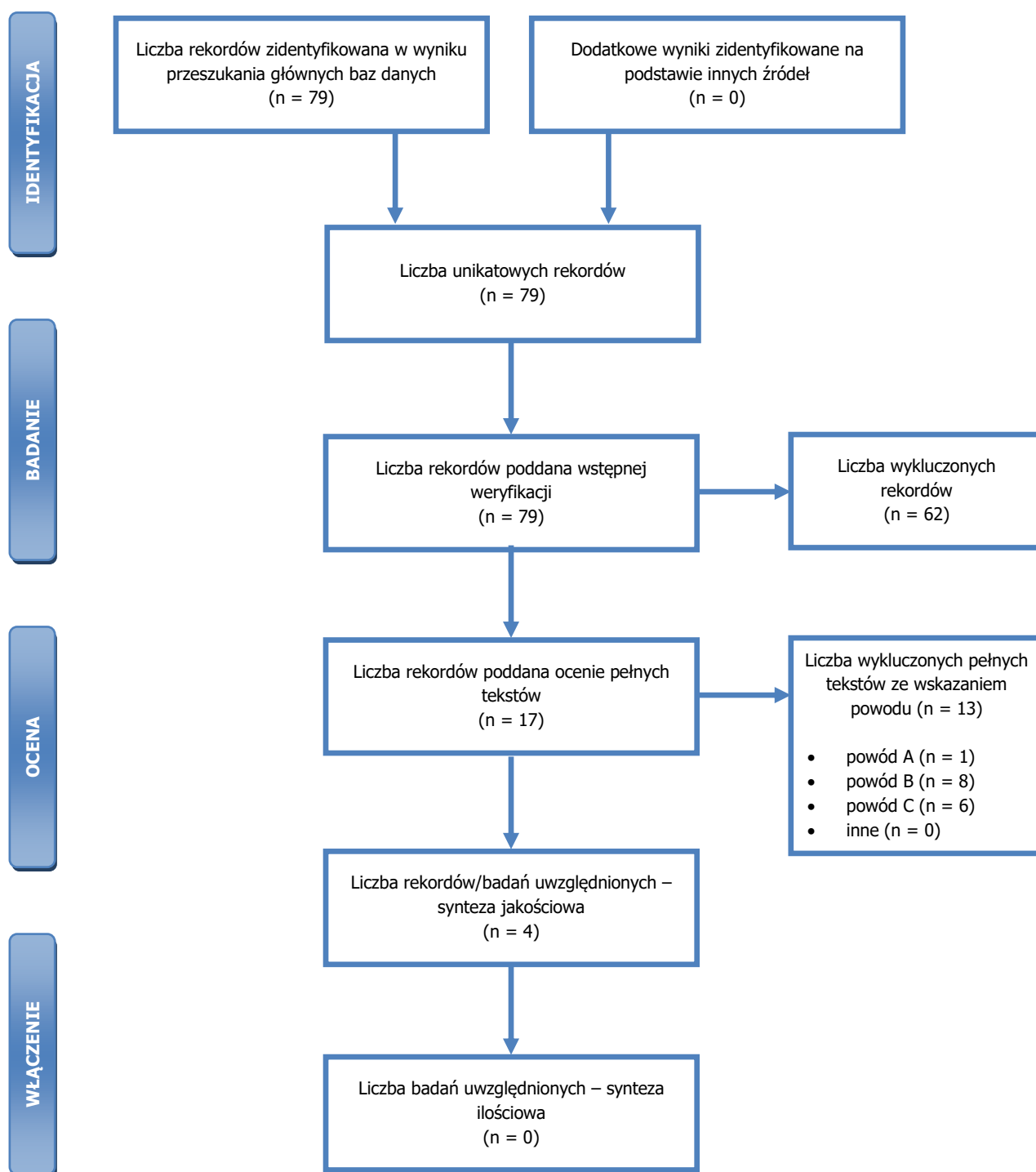
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 8. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 23.11.2016).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Grupa chorych PubMed: "hemophilia b"[mesh] OR "hemophilia a"[mesh] OR hemophilia[tiab] EMBASE: 'hemophilia'/exp/mj OR 'hemophilia':ab,ti	22573	29347
#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))	362356	551730
#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))	90584	7107
#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)	75	4
Suma rekordów		75+4=79	
Liczba unikatowych rekordów:		79	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o tytuły i streszczenia:		79	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		17	
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 wyrażeń z zapytania		0	

Kwerendy		Wynik
#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*:		
Dodatkowe wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska) dla haseł: „HEMOFILIA B - - WSZYSTKIE MODYFIKATORY” lub „HEMOFILIA A - - WSZYSTKIE MODYFIKATORY” i „JAKOŚĆ ŻYCIA - - WSZYSTKIE MODYFIKATORY” (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		0
Łączna liczba rekordów poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty:		17
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, 11380632, 16476090, 15567632, 11454527)
	inne:	0
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		4 [54], [72], [73], [74]

* 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 4 badania dotyczące 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 9. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów z populacji zbliżonej do ocenianej.

Badanie	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności			
		Podstawowe wyniki badania dotyczące zagadnień z niniejszego opracowania:			
		Stan	Pomiar	Wynik (średnia, SE)	Populacja
[54]	Ocena jakości życia kwestionariuszem EQ-5D pacjentów u których pojawił się inhibitor (dorośli pacjenci lub opiekunowie dzieci z hemofilią A lub B); dzienne pomiary u 37 pacjentów.	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	
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					
[73]	Oceniana przez 29 rodziców jakość życia metodą SG dzieci z hemofilią A lub B	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	Waga użyteczności = 1,05 (95% CI 0,94 to 1,16) + (–0,006 (95% CI –0,008 to –0,004) × wiek)			

Badanie	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności
	przeprowadzonej na podstawie oceny jakości życia wśród dorosłych pacjentów z ciężką hemofilią w trakcie profilaktyki; EQ-5D brak danych dotyczących metod regresji	Potencjalnie można wykorzystać do oceny wagi użyteczności dzieci
[72]	Wyniki oceny jakości życia wśród 13 dzieci z hemofilią A lub B we Włoszech, EQ-5D	Średnia waga użyteczności wśród dzieci (2-17 lat) = 0,78 (SD=0,43)

W ramach analizy podstawowej uwzględniono informacje z badania [54] dotyczące chorych w trakcie profilaktyki krwawień w wariantcie uwzględniającym wartości uśrednianie po wynikach dla poszczególnych pacjentów (wariant symuluje obecność hierarchicznych danych). Uwzględniono tym samym redukcję wagi użyteczności o okresie krwawień na poziomie 0,20 (w badaniu dla poszczególnych grup pacjentów i wariantów oceny zaobserwowano redukcję od 0,16 do 0,24).

Mając na uwadze wyniki Analizy klinicznej świadczące o potencjalnej redukcji częstotliwości podawania Alprolix® 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.

* 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")) identyfikując 86 badań (23.11.2016).

3.7. OCENA KOSZTÓW

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

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Alprolix® względem stosowania produktu BeneFIX® (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.

Dane kosztowe zebrano w listopadzie 2016 roku (z datą odcięcia 25 listopada 2016 roku).

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 listopada 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 bezpośrednio 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 B 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:

- koszt stosowania porównywanych technologii w profilaktyce krwawień,
- koszt stosowania porównywanych technologii w leczeniu krwawień występujących w trakcie profilaktyki.

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 ALPROLIX®

W analizie uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Alprolix® w ramach istniejącej grupy limitowej (1091.1; wariant A) i osobnej, nowej grupy limitowej (wariant B; por. rozdział 2.1).

Proponowana oficjalna cena zbytu netto wnioskowanej technologii wynosi [redacted] od zawartości substancji czynnej.

Kalkulacja cen jednostkowych w ramach rozpatrywanych wariantów została przedstawiona poniżej.

W przypadku wpisania wnioskowanej technologii do grupy 1091.1 (wariant A) założono brak zmiany leku wyznaczającego limit w tej grupie.

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

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 BENEFIX®

Koszt opcjonalnej technologii określono w ramach:

- **wariantu C1** uwzględniającego maksymalny koszt jednostkowy BeneFIX® jaki jego producent może zaproponować w ramach przetargów (oficjalny limit finansowania; 2,8350 PLN za IU), określony na podstawie informacji przedstawionych w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37],
- **wariantu C2** uwzględniającego realny koszt komparatora ustalony na podstawie ceny proponowanej w przetargach na zakup czynnika IX rekombinowanego co najmniej II generacji [48] i ceny, która z drobnymi rozbieżnościami wynikającymi z zaokrągleń wykazywana jako kwota refundacji NFZ za ten produkt w komunikatach NFZ [42], [43]).

Ponieważ koszt jednostkowy komparatora w ramach obydwu w/w wariantów jest taki sam (BeneFIX® jako jedyny uczestnik oferowany jest w przetargach przy maksymalnej cenie), w ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono odrębnych obliczeń w ramach w/w wariantów – niezależnie od metody kalkulacji kosztu jednostkowego wynosi on 2,8350 PLN za IU.

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 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1].

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

Równanie 5.

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

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 scenariuszy ekstremalnych) 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 95% obustronnego przedziału ufności (95% CI).

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

Tabela 11. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Parametr / scenariusz	Wartość testowana
SA0	Horyzont czasowy analizy ekonomicznej	18 lat (maksymalny horyzont)
SA1		6 miesięcy
SA2	Stopy dyskontowe:	0% koszty, 0% efekty
SA3	Analiza grup pacjentów	tylko <12 lat
SA4		tylko 12 lat i więcej
SA5		tylko 12 lat i więcej + tylko tygodniowy schemat
SA6		tylko 12 lat i więcej + tylko schemat ze zmiennym interwałem
SA7	Masa ciała pacjentów	Minimalna
SA8		Maksymalna
SA9	Odsetek pacjentów w wieku 12 lat i starszych	95% LCI
SA10		95% UCI
SA11	Odsetek schematu dawkowania ze zmiennym interwałem	95% LCI
SA12		95% UCI
SA13	Wskaźnik występowania zabiegów	Pomiń profilaktykę około zabiegową
SA14		95% LCI
SA15		95% UCI
SA16	Źródło różnicy w zużyciu czynnika IX i ABR: naiwne porównanie pośrednie [53]	
SA17	Odstępy pomiędzy podawaniem kolejnych dawek - scenariusze ekstremalne na podstawie zakresów [68], [69]	Pesymistyczny
SA18		Optymistyczny
SA19	Zużycie Alprolix w profilaktyce: dawka na podanie - scenariusze ekstremalne na podstawie zakresów [68], [69]	Minimalna
SA20		Maksymalna
SA21	Dawka na podanie standardowego czynnika w profilaktyce niższa (+) lub wyższa(-) od Alprolix o:	-50%
SA22		-10%
SA23		10%
SA24		50%
SA25	ABR dla porównywanych czynników - scenariusze ekstremalne na podstawie zakresów [68], [69]	Pesymistyczny
SA26		Optymistyczny
SA27	Ilość czynnika zużywana w trakcie leczenia krwawienia	Minimalna
SA28		Maksymalna
SA29	Dawka na podanie standardowego czynnika w leczeniu krwawienia niższa (+) lub wyższa(-) od Alprolix o:	-50%
SA30		-10%
SA31		10%
SA32		50%
SA33	Ilość czynnika krzepnięcia zużywana w trakcie profilaktyki około zabiegowej - scenariusze ekstremalne	Pesymistyczny
SA34		Optymistyczny
SA35	Średnia waga użyteczności, bez krwawień	95% LCI
SA36		95% UCI
SA37	Okres redukcji jakości życia w trakcie krwawienia na podstawie [54] (2,43 dni)	
SA38	Redukcja wagi użyteczności z powodu krwawień (w dniu krwawienia)	95% LCI
SA39		95% UCI
SA40	Wpływ schematu podawania na jakość życia (ang. <i>process disutility</i>) - Uwzględnij	
SA41	Wpływ występowania krwawień na jakość życia - Pomiń	
SA42	Zmiana wagi użyteczności w związku ze wzrostem odstępu dawkowania (wariant z <i>process utility</i>)	Minimalna
SA43		Maksymalna
SA44	Pomiń zużycie czynników w leczeniu krwawień	

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 DECYZYJNEGO

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 (Alprolix®) i komparatora (BeneFIX®);
- równolegle rozpatrywano 2 warianty sposobu refundacji wnioskowanej technologii i sposobu dystrybucji czynników krzepnięcia: grupa 1091.1 (wariant A); nowa grupa (wariant B);
- rozpatrywano 2 warianty wyceny jednostkowej komparatora: oficjalny limit finansowania (wariant C1); realna cena komparatora z przetargów (wariant C2) – obydwa wskazują na taki sam koszt jednostkowy komparatora (w przypadku braku konkurencji BeneFIX® oferowany jest przy maksymalnej cenie);
- zauważono, że ze względu na organizowanie przetargów na zakup czynników wykorzystywanych w analizowanym wskazaniu, ewentualny wyższy koszt Alprolix® nie będzie obserwowany w praktyce – wnioskowana technologia przy wyższym koszcie od komparatora nie zwycięży w przetargu i nie będzie stosowana;
- charakterystykę populacji pacjentów określono na podstawie wyników badań Kids B-LONG i B-LONG oraz opinii eksperta;

- uwzględniono wyniki badań Kids B-LONG i B-LONG przy ocenie wartości parametrów w grupie Alprolix® określających: zużycie czynnika w profilaktyce (średnia dawka na podanie), odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami 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 B-LONG i B-LONG dotyczące pacjentów u których przed włączeniem do badań przeprowadzana była profilaktyka krwawień (różnica w zużyciu czynnika w profilaktyce, tj. długości odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami leku 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 Alprolix® wynikający ze zmniejszonej częstotliwości podawania czynnika;
- okres trwania obniżonej jakości życia w trakcie krwawienia określono na podstawie wyników badań Kids B-LONG i B-LONG (czas do pierwszej iniekcji w leczeniu krwawienia, 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, co zmniejsza 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.

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

ABR, roczny wskaźnik występowania krwawień (ang. *Annualized bleed rate*)

Model decyzyjny został dołączony do niniejszego opracowania. Model umożliwia modyfikację podstawowych założeń i danych wejściowych analizy ekonomicznej w arkuszu „Settings” lub na podstawie procedury uruchamianej przyciskiem „Zmień podstawowe założenia”. Użytkownik może 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 umożliwia 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).

^a progowa cena wyższa od ceny zbytu netto leku wyznaczającego limit w grupie.

Wyniki analizy ekonomicznej świadczą, że dłuższy okres półtrwania wnioskowanej technologii przełożył się na istotne zmniejszenie zużycia czynnika IX stosowanego w profilaktyce i leczeniu krwawień wśród pacjentów z analizowanej populacji. [REDACTED]

Zmniejszenie częstotliwości występowania krwawień przełożyło się na nieznaczny wzrost liczby lat życia skorygowanych o jakość. W horyzoncie jednego roku stosowanie wnioskowanej technologii wiązało się ze zwiększeniem liczby lat życia skorygowanych o jakość o [REDACTED]

Porównanie kosztów i bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności wykazało, że stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu jego oficjalnej ceny wyłącznie w ramach wariantów uwzględniających wspólną grupę limitową może być tańsze i wiązać się z niższym CER w odniesieniu do produktu BeneFIX®. W ramach porównania interwencji przy takim samym koszcie jednostkowym (wariant A) wykazano, że zmniejszone zużycie wnioskowanej technologii przekłada się na istotnie niższy koszt jej stosowania w odniesieniu do komparatora. [REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie wyników analizy ekonomicznej określono również, że uwzględnienie dodatkowego kryterium przetargowego obejmującego czynniki o przedłużonym okresie półtrwania z wagą wynoszącą około [REDACTED] zapewni zrównanie kosztów stosowania porównywanych interwencji.

Modyfikując aktualne kryteria przetargowe dla rekombinowanych czynników IX co najmniej II generacji (95 pkt cena, 5 pkt termin ważności) otrzymano: [REDACTED]

[REDACTED]

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

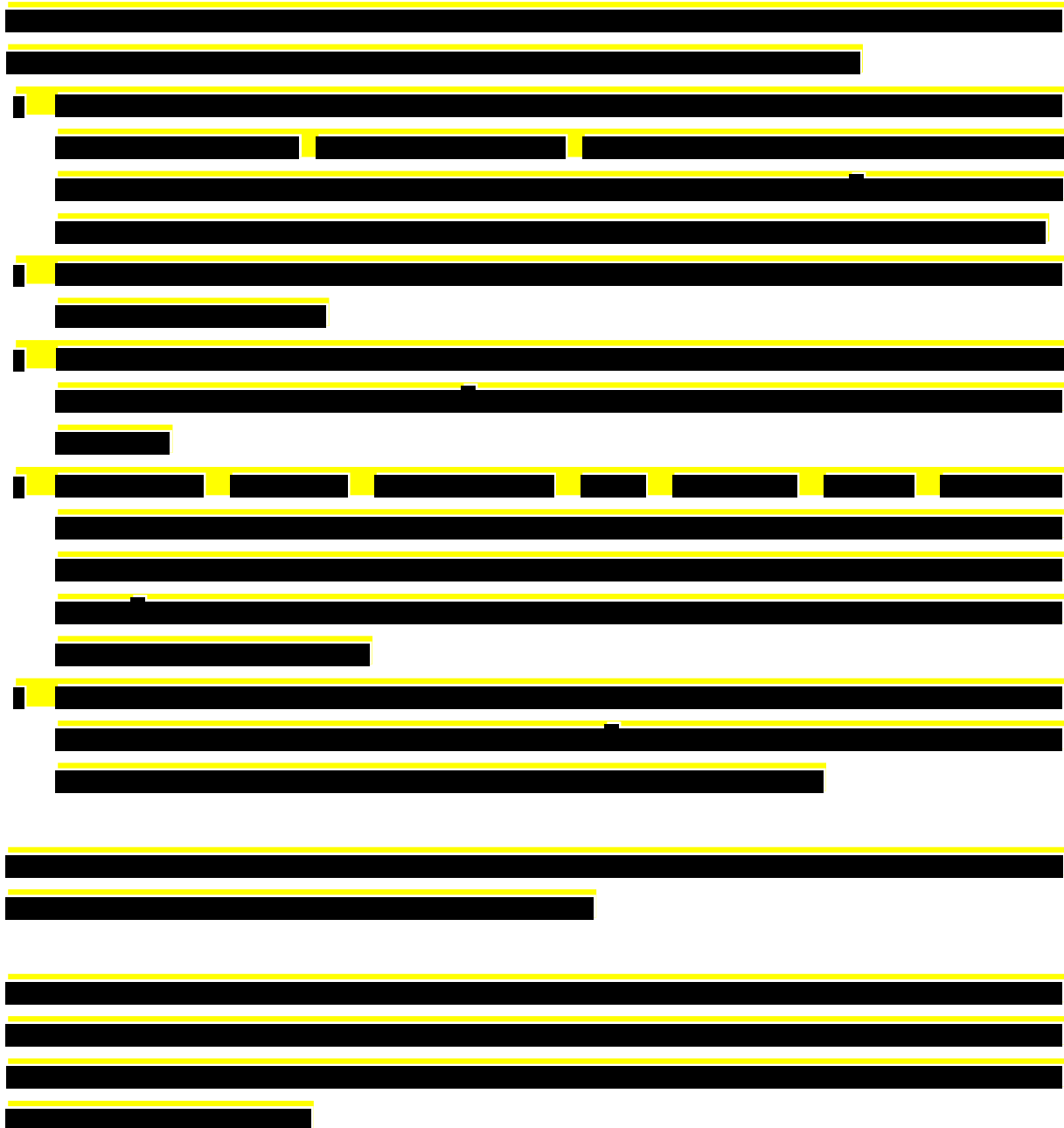
4.2.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

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



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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 deterministycznej analizy wrażliwości zaobserwowano wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

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 text]

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

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły wnioski z analizy podstawowej.

Wykazano, że stosowania wnioskowanej technologii wiąże się z: niższym zużyciem czynnika IX z prawdopodobieństwem wynoszącym [Redacted] i wyższą, aczkolwiek nieznacznie liczbą lat życia skorygowanych o jakość z prawdopodobieństwem wynoszącym [Redacted]

[Redacted text]

Prawdopodobieństwo zdarzenia, że wnioskowana technologia będzie wiązała się z wyższym współczynnikiem kosztów-efektywności od komparatora w zależności od wariantu analizy mieściło się w zakresie od 0% (A) do 99,3% (B).

Zakres zmienności wszystkich punktów końcowych analizy ekonomicznej 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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 probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

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 B-LONG i B-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 IX 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 KONWERCENCJI 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 B),
- 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).

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 21. 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.

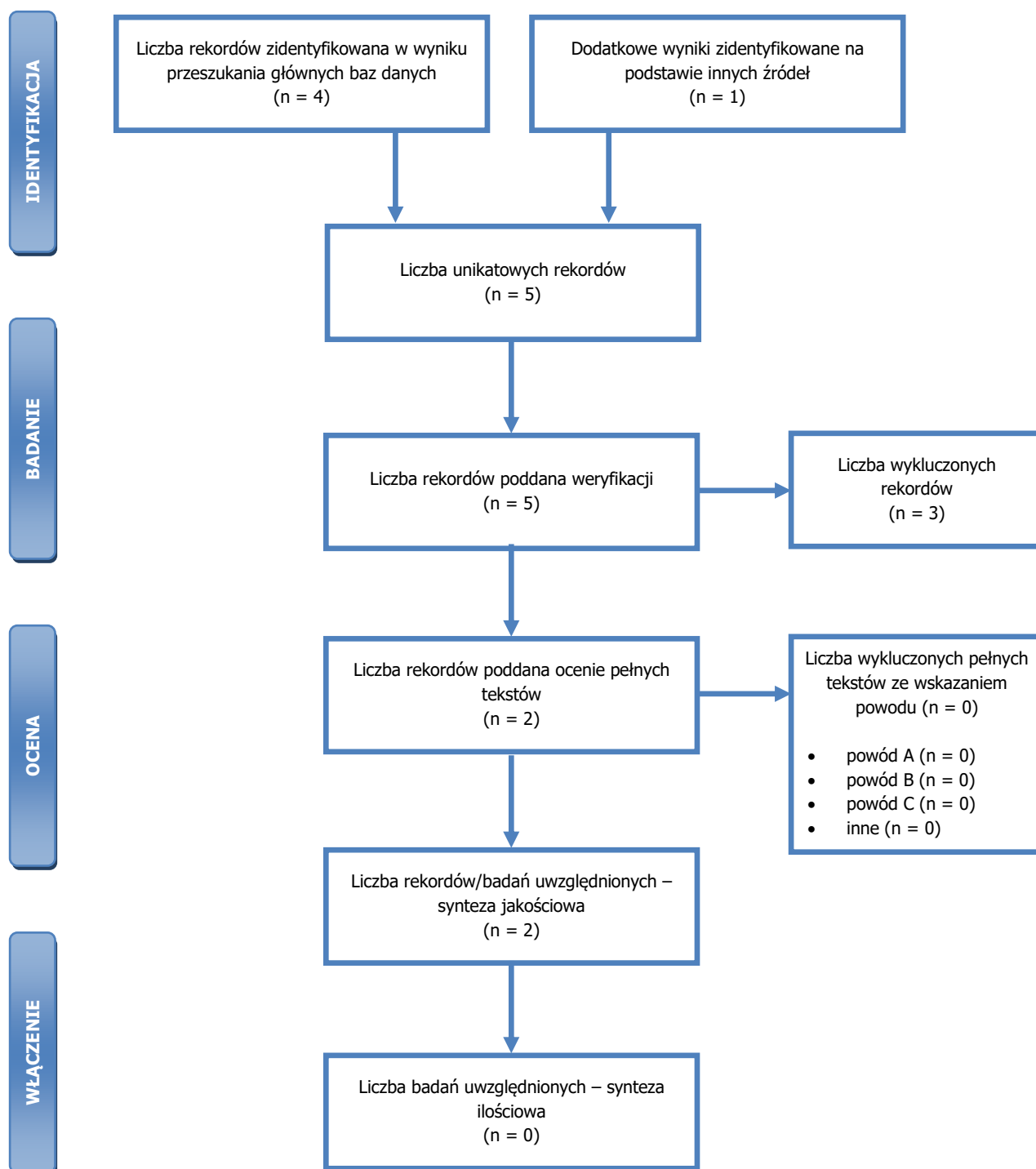
Tabela 22. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 23.11.2016).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów	
		MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja PubMed, EMBASE: <i>eftrenonacogum OR eftrenonacog OR eftrenonacog OR Alprolix OR rFIXFc</i>	22	106
#2	Wskazanie PubMed: <i>"hemophilia b"[mesh] OR "hemophilia b"[tiab]</i> EMBASE: <i>'hemophilia b'/exp/mj OR 'hemophilia b':ab,ti</i>	4322	4586
#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 "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</i>	648191	869306

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów	
		MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<p><i>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 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>	0	4
Suma rekordów			4
Liczba unikatowych rekordów:			4
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:			4
Dodatkowe źródła informacji*:			1 [76]
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):			2
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:		0
	• 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):		0

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów	
		MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<ul style="list-style-type: none"> z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C): 	0	
	<ul style="list-style-type: none"> inne: 	0	
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		2 [75], [76]	

* 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 5 unikatowych rekordów. Po weryfikacji na podstawie streszczeń/opisów do oceny „pełnych tekstów” zakwalifikowano 2 rekordy. W ramach oceny pełnych tekstów włączono obydwa badania, z których pierwsze [76] 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 [75], opisuje analizę kosztów-efektywności.

W ramach analizy kosztów [76] uwzględniającej pacjentów z hemofilią B w wieku powyżej 12 roku życia i stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia niezależnie od wskazania (profilaktyka, leczenie krwawień bez profilaktyki) wykazano, że wnioskowana technologia jest:

- droższa od stosowania BeneFIX® w przypadku założeń producenta (wymagana redukcja proponowanej ceny na poziomie 20%);
- droższa od stosowania komparatorów w przypadku korekty założeń dokonanych przez analityków Agencji (wymagana redukcja proponowanej ceny na poziomie 19% z zakresem określonym w ramach analizy wrażliwości: 17% do 39%).

Analiza [76] nie uwzględniała procedury przetargowej charakterystycznej dla warunków polskich.

W ramach analizy [75] ustalono, że stosowanie Alprolix® w miejsce standardowych rekombinowanych czynników krzepnięcia w profilaktyce krwawień u chorych z ciężką postacią hemofilii B, przy uwzględnieniu zużycia czynników krzepnięcia na takim samym poziomie jak w badaniach klinicznych, w horyzoncie trwania życia pacjenta spowoduje:

- zmniejszenie ilości krwawień,
- zmniejszenie zużycia czynnika IX,
- zmniejszenie częstotliwości krwawień wewnątrzczaszkowych i poważnych zabiegów chirurgicznych (efekt poprawy adherencji do leczenia),
- przedłużenie życia o 0,06 lat,
- przedłużenie życia skorygowanego o jakość o 0,57,
- zmniejszenie całkowitych kosztów opieki (dla ceny Alprolix® wyższej od ceny standardowych czynników IX o $\leq 117\%$).

Zaobserwowana dominacja wnioskowanej technologii nad standardową profilaktyką wynikała z uwzględnienia dodatkowych aspektów, które w ramach niniejszego opracowania nie zostały uwzględnione ze względu na brak dowodów (zmniejszenie częstotliwości krwawień wewnątrzczaszkowych, zmniejszenie częstotliwości poważnych zabiegów chirurgicznych, zmniejszenie ryzyka zgonu wynikającą z poprawy adherencji do schematu profilaktyki uwzględniającego Alprolix®).

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

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

7. DYSKUSJA

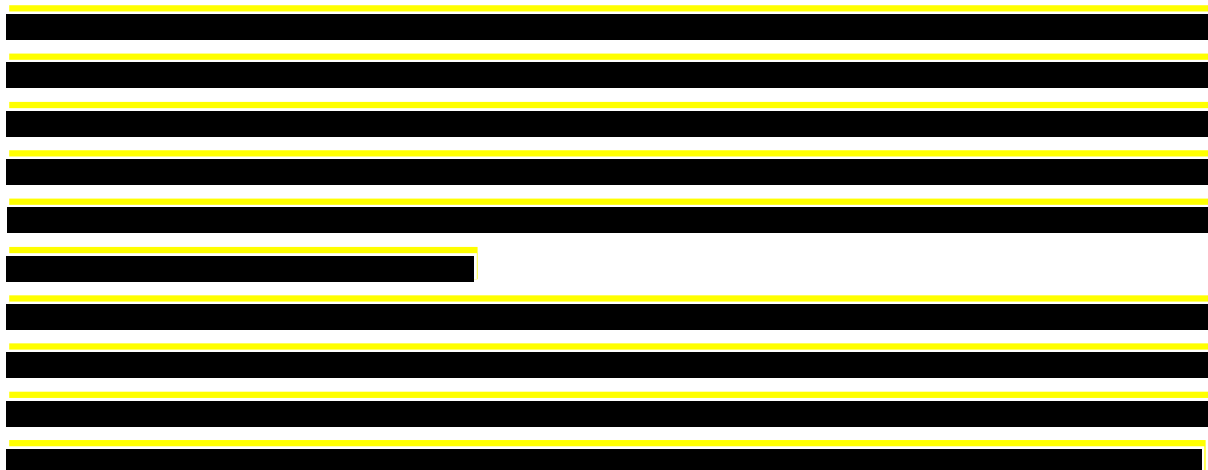
Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Alprolix® w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię B w wieku poniżej 18 roku życia.

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 B (ICD-10 D 67) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (eftrenonakog alfa – Alprolix – rFIXFc)” [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.

Przeprowadzona analiza pozwoliła wykazać, że stosowanie wnioskowanej technologii cechującej się przedłużonym okresem półtrwania może przełożyć się na istotne różnice w zużyciu czynników IX, częstotliwość podawania czynników i częstotliwość występowania krwawień.



Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła wysoką stabilność przedstawionych wniosków. Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.2.

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.

Tabela 23. Analiza SWOT.

Parametr	Wartość
Decyzja	Wpisanie wnioskowanej technologii do Wykazu leków stosowanych w programach lekowych
Mocne strony	<ul style="list-style-type: none"> wnioskowana technologia wpływa na poprawę zdrowia pacjentów z analizowanej populacji; wyniki przeprowadzonej analizy, a także dostępne dowody naukowe świadczą, że wnioskowana technologia może wiązać się ze: <ul style="list-style-type: none"> zmniejszonym zużyciem czynnika IX w profilaktyce i leczeniu krwawień, zmniejszoną częstotliwością występowania krwawień, zmniejszoną częstotliwością podawania czynników IX dodatkowe efekty wnioskowanej technologii mogą przełożyć się na istotnie niższy koszt od komparatora i nieznacznie dłuższe życie skorygowane o jakość; wnioskowaną technologię cechuje oparta na dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa [41]; spełnione kryteria świadczenia gwarantowanego; brak możliwości wzrostu kosztu zapobiegania krwawieniom w przypadku centralnej procedury przetargowej, niezależnie od sposobu refundacji wnioskowanej technologii (wspólna vs osobna grupa)
Słabe strony	<ul style="list-style-type: none"> brak randomizowanych badań klinicznych jednoznacznie wykazujących <i>superiority</i> wnioskowanej technologii nad innymi czynnikami IX
Szanse	<ul style="list-style-type: none"> brak sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi; brak konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach; finansowanie zgodne z prawem pacjenta do świadczeń gwarantowanych; zapewnienie równego dostępu do świadczeń gwarantowanych; zwiększenie poziomu satysfakcji świadczeniobiorców z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentowi skutecznego i wygodnego w stosowaniu produktu cechującym się dłuższym okresem półtrwania rozszerzenie grona dostępnych technologii dla pacjenta; utrzymanie dyscypliny finansowej wynikającej z wdrożenia programu lekowego;
Zagrożenia	nie zidentyfikowano

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy ekonomicznej potwierdziły, że dłuższy okres półtrwania wnioskowanej technologii przełożył się na istotne zmniejszenie zużycia czynnika IX stosowanego w profilaktyce i leczeniu krwawień wśród pacjentów z analizowanej populacji z prawdopodobieństwem wynoszącym około [REDACTED]

Zmniejszenie częstotliwości występowania krwawień przełożyło się na nieznaczny wzrost liczby lat życia skorygowanych o jakość [REDACTED] wartości obserwowanej w grupie komparatora).

Porównanie kosztów i bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności wykazało, że stosowanie wnioskowanej technologii wyłącznie w ramach wariantu uwzględniającego wspólną grupę limitową może być tańsze i wiązać się z niższym CER w odniesieniu do produktu BeneFIX® przy uwzględnieniu jego oficjalnej ceny. W ramach tego wariantu (porównania interwencji przy takim samym koszcie jednostkowym) wykazano, że zmniejszone zużycie wnioskowanej technologii przekłada się na istotnie

niższy koszt jej stosowania w odniesieniu do komparatora. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykazano, że progowa cena zbytu netto produktu Alprolix® zapewniająca zrównanie kosztów i współczynników kosztów-efektywności ze stosowaniem BeneFIX® [REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków otrzymanych w ramach analizy podstawowej. Nie zaobserwowano nieoczekiwanych zmian wniosków w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości. Częściową zmianę wniosków zaobserwowano wyłącznie w ramach ekstremalnych scenariuszy analizy wrażliwości. Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

Ze względu na organizowanie przetargów na zakup czynników wykorzystywanych w analizowanym wskazaniu, ewentualny wyższy koszt Alprolix® nie będzie obserwowany w praktyce – jeżeli Wnioskodawca w ramach przetargu nie zaproponuje adekwatnej ceny wnioskowanej technologii, niższej od limitu finansowania niezależnie od sposobu refundacji (osobna lub wspólna grupa) nie zwycięży przetargu i produkt Alprolix® nie będzie wykorzystywany w analizowanym wskazaniu.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 . www.aotmit.gov.pl (dostęp: listopad 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-b 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: marzec 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 30 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014. M.P.2016.1030.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (*Dz. Urz. Min. Zdr.* z 2016 r. poz. 110).

- [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. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, listopad 2016 roku
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, listopad 2016 roku.
- [42] Komunikat DGL z 23-11-2016. 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 sierpnia 2016 r.
- [43] Komunikat DGL z 21.06.2016 r. 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 początku roku do grudnia 2015 r.; www.nfz.gov.pl.
- [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: listopad 2016).
- [45] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2016 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (listopad 2016).
- [46] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2016 r. www.nfz.gov.pl
- [47] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2016 r. www.nfz.gov.pl
- [48] Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. <http://www.zzpprzyzmz.pl/>
- [49] Materiały z IX Konferencji "Postępy w hemostazie", Sopot, Poland, 12-13-May-16. Data on file.
- [50] Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. www.nfz.gov.pl.
- [51] Charakterystyka produktu leczniczego BeneFIX. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000139/WC500020390.pdf
- [52] Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, Josephson NC, Perry D, Manco-Johnson MJ, Apte S, Baker RI, Chan GC, Novitzky N, Wong RS, Krassova S, Allen G, Jiang H, Innes A, Li S, Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Nugent K, Vigliani G, Brennan A, Luk A, Pierce GF; B-LONG Investigators. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2013 Dec 12;369(24):2313-23.
- [53] Iorio A, Krishnan S, Myrén K, i wsp. Factor consumption for prophylaxis and treatment of bleeding: Recombinant factor IX FC fusion protein compared with conventional recombinant factor IX. *Value in Health*. 2015; 18(7): A660. – abstrakt konferencyjny.
- [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 Alprolix. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004142/WC500207015.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/progrmzhemof_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 B-Long. CLINICAL STUDY REPORT. 11 March 2015. Data on file.
- [69] B-Long. CLINICAL STUDY REPORT. 14 December 2012. Data on file.
- [70] 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. oraz komunikat DGL z 23.04.2015; www.nfz.gov.pl.
- [71] Komunikat DGL NFZ z 07.07.2014 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 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [72] 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.
- [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] Iannazzo S., Cortesi P.A., Myrén K., Eldar-Lissai A., Mantovani L.G. Extended half-life coagulation factor ix in haemophilia b prophylaxis: A cost-effectiveness analysis. *Value in Health* 2016 19:7 (A587); http://www.ispor.org/research_pdfs/54/pdf/files/PSY70.pdf

-
- [76] Coagulation Factor IX FC fusion protein (Alprolix): treatment cost comparison and budget impact analysis. Ottawa: CADTH; 2015 Nov. (CADTH technology review; no. 1).
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/OB0003_Alprolix_Economic_Report_REV.pdf
- [77] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, listopad 2016 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.	11
Tabela 2. Parametry określające 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.	16
Tabela 4. Zużycie czynników krzepnięcia w leczeniu krwawień.	26
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.	30
Tabela 7. Różnica w rocznych wskaźnikach występowania krwawień ogółem: Alprolix® w okresie badania vs. inne czynniki w okresie poprzedzającym włączenie do badania.	30
Tabela 8. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 23.11.2016).	33
Tabela 9. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów z populacji zbliżonej do ocenianej.	36
Tabela 10. Uwzględnione w opracowaniu ceny jednostkowe produktu leczniczego Alprolix®.	39
Tabela 11. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.	42
Tabela 12. Potencjalne dodatkowe efekty wnioskowanej technologii.	44
Tabela 13. Parametry analizy podstawowej.	45
Tabela 14. Wyniki analizy: zestawienie kosztów-konsekwencji.	46
Tabela 15. Wyniki analizy: różnica w koszcie całkowitym.	47
Tabela 16. Wyniki analizy: cena progowa Alprolix® (za 1 IU).	47
Tabela 17. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – część 1.	49
Tabela 18. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – część 2.	51
Tabela 19. Prawdopodobieństwa zdarzeń określone w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.	54
Tabela 20. Zakres zmienności wyników analizy – probabilistyczna analiza wrażliwości.	55
Tabela 21. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.	59
Tabela 22. 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 23.11.2016).	60
Tabela 23. Analiza SWOT.	66

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.....	63