



**Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego
decyzji o finansowaniu stosowania produktu Alprolix[®]
(eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych
na hemofilię B w ramach programu lekowego**

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



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 WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	10
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	10
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA	12
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	16
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY	16
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	17
2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	20
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE	26
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU	26
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	29
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	30
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	32
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO I WALIDACJA METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	32
3.2. WARIANT NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY	33
3.3. WARIANT MINIMALNY	35
3.4. WARIANT MAKSYMALNY	37
3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	39
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	47
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	48
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	48
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	49
8. OGRANICZENIA ANALIZY	50
9. DYSKUSJA	50
10. WNIOSKI KOŃCOWE	51
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ	52
12. BIBLIOGRAFIA	53
13. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	57

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
B-LONG	Badanie kliniczne dla wnioskowanej technologii u chorych w wieku ≥ 12 lat [69]
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
Kids B-LONG	Badanie kliniczne dla wnioskowanej technologii u chorych w wieku < 12 lat [68]
LPI	ang. <i>Lower Prediction Interval</i> ; Dolna granica przedziału predykcji
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
Płatnik publiczny	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i budżet Ministra Zdrowia w przypadku leków sprowadzanych w trybie importu docelowego)
UPI	ang. <i>Upper Prediction Interval</i> ; Górna granica przedziału predykcji

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- I. Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Alprolix® (eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię B w wieku poniżej 18 roku życia. Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wpisania wnioskowanej technologii do części B. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Z uwagi na charakter realizacji zapotrzebowania na czynniki IX krzepnięcia stosowane we wnioskowanym wskazaniu w chwili obecnej (przetarg centralny organizowany dla wszystkich rekombinowanych czynników co najmniej II generacji jednocześnie [48]), przeprowadzono analizę wpływu na budżet symulując przebieg przetargów w kolejnych latach horyzontu czasowego.

- II. Przeprowadzono ocenę wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Alprolix®. Ustalono, że wielkość tej populacji wyniesie: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- III. Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Alprolix® stosowanego w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię B w wieku poniżej 18 roku życia nie spowoduje wzrostu wydatków z budżetu płatnika publicznego, niezależnie od sposobu refundacji. Procedura realizacji zapotrzebowania na rekombinowane czynniki IX stosowane w analizowanym wskazaniu uwzględniająca przetarg centralny dla wszystkich rekombinowanych czynników co najmniej II generacji jest wystarczającym zabezpieczeniem przed wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego.

- IV. W ramach analizy wpływu na budżet wykazano, że uwzględnienie dodatkowego efektu wnioskowanej technologii poprzez modyfikację kryteriów przetargu (dodanie dla czynnika o przedłużonym okresie półtrwania wagi równej: [REDACTED] rzy uwzględnieniu dodatkowego efektu wnioskowanej technologii określonego na podstawie wyników badań Kids B-LONG i B-LONG lub [REDACTED] przy uwzględnieniu dodatkowego efektu wnioskowanej technologii określonego na podstawie wyników porównania pośredniego [53]) również nie spowoduje wzrostu wydatków z budżetu płatnika publicznego, a może istotnie ograniczyć ilość czynników krzepnięcia stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji i zmniejszyć częstotliwość występowania u nich krwawień.

- V. Wykazano, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Alprolix® przemawiają aspekty zdrowotne (udostępnienie chorym skutecznej opcji terapeutycznej, którą można podawać w większych odstępach czasu i/lub w niższej dawce), aspekty etyczne oraz aspekty społeczne.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Alprolix® (eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię B w wieku poniżej 18 roku życia.

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wpisania wnioskowanej technologii do części B. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Z uwagi na charakter realizacji zapotrzebowania na czynniki IX krzepnięcia stosowane we wnioskowanym wskazaniu w chwili obecnej (przetarg centralny organizowany dla wszystkich rekombinowanych czynników co najmniej II generacji jednocześnie [48]), przeprowadzono analizę wpływu na budżet symulując przebieg przetargów w kolejnych latach horyzontu czasowego.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [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® (eftrenonakog alfa, rekombinowany czynnik przeciwkrwotoczny IX z wydłużonym okresem półtrwania) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z analizowanej populacji **(I)**,
- w analizie wpływu na budżet założono, że potencjalny wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji i zwycięstwa w przetargu centralnym nastąpi kosztem aktualnie stosowanych interwencji (aktualnych zwycięzców przetargów centralnych). Tym samym wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem standardowych, rekombinowanych czynników krzepnięcia dostępnych w ramach istniejącego programu lekowego dla pacjentów z analizowanej populacji – włączono do grona komparatorów produkt BeneFIX® gdyż jako jedyny jest on aktualnie stosowany we wnioskowanym wskazaniu [42], [43], [48] **(C)**,
- w opracowaniu uwzględniono finansowe konsekwencje efektów klinicznych stosowania porównywanych interwencji w analizowanym wskazaniu (zużycie czynnika krzepnięcia w profilaktyce, roczne estymatory występowania krwawień, ilość czynnika krzepnięcia zużywana w trakcie leczenia epizodu krwawienia); na podstawie wyników analizy opisanej w [77] wygenerowano średnie roczne zużycie porównywanych czynników krzepnięcia uwzględniające wszystkie efekty kliniczne zastosowania wnioskowanej technologii; nie dokonano oceny efektów klinicznych w ujęciu populacyjnym **(O)**,
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkości populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji (dane dotyczące 2015 i 2016 roku; częściowo prognozowane) oraz prognozowanych wydatków na lata 2018 – 2019, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych,

części B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego”, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach proponowanego programu lekowego [37], [39] („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W opracowaniu uwzględniono wpływ zmiany statusu refundacyjnego produktu leczniczego Alprolix® na wielkość populacji pacjentów stosujących opcjonalne technologie lekowe, ale wyłącznie w przypadku zwycięstwa w przetargu centralnym. Przeprowadzono symulację przetargów centralnych organizowanych w celu zakupu czynników na potrzeby zapobiegania krwawień wśród pacjentów z analizowanej populacji. Uwzględniono wyłącznie aspekty (koszty i efekty) różniące porównywane interwencje.

Założono, że w analizowanym horyzoncie czasowym (dwa lata; por. rozdział 2.3.) zorganizowane będą dwa przetargi centralne, każdy z zamiarem zakupu czynników IX krzepnięcia zapewniających realizację programu lekowego u wszystkich pacjentów spełniających jego kryteria w danym roku.

W ramach scenariusza istniejącego uwzględniono aktualne kryteria przetargowe [48]. W ramach nowego scenariusza uwzględniono modyfikację obecnych kryteriów przetargowych, umożliwiających uchwycenie dodatkowego efektu wnioskowanej technologii wynikającego z dłuższego okresu półtrwania w odniesieniu do rekombinowanych czynników IX krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania, zaproponowaną na podstawie wyników analizy ekonomicznej [77].

Uwzględniono realny koszt BeneFIX® na poziomie 2,84 PLN z VAT za jednostkę masową, zgodnie z wynikami ostatniego przetargu na zakup rekombinowanych czynników IX krzepnięcia co najmniej II generacji w ramach istniejącego programu [48].

Uwzględniono sugerowaną przez wnioskodawcę cenę zbytu netto wynoszącą [REDACTED]

W ramach analizy rozpatrywano 4 warianty cenowe dla wnioskowanej technologii: maksymalny oficjalny koszt produktu Alprolix® wpisanego do grupy 1091.2; maksymalny oficjalny koszt produktu Alprolix® wpisanego do nowej, osobnej grupy limitowej; progowy koszt produktu Alprolix® określony w ramach analizy ekonomicznej ; taki sam koszt produktu Alprolix® jak BeneFIX®.

Mając na uwadze, iż przyjęcie oficjalnych maksymalnych kosztów wnioskowanej technologii wynikających z proponowanego sposobu refundacji spowoduje, że niezależnie od kryteriów przetargowych (aktualnych lub proponowanych, por. rozdział 2.4.) wnioskowana technologia nie wygra przetargu z BeneFIX® przy cenie 2,84 PLN/IU i nie będzie stosowana w analizowanym wskazaniu, w ramach analizy podstawowej uwzględniono scenariusz zakładający cenę Alprolix® proponowaną do przetargu na poziomie progowej ceny zbytu netto wynikającej z analizy ekonomicznej [77] [REDACTED] Przy takim założeniu, częściowo wynikającym z sugerowanego sposobu refundacji (cena proponowana do przetargów niższa od limitu refundacji), a częściowo spekulacyjnym (wnioskodawca może zaproponować dowolną cenę do przetargu niższą od limitu finansowania i dostosowaną do aktualnych na okres organizacji przetargów warunków) symulowano przynajmniej częściowe wykorzystanie wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu w ramach scenariusze nowego.

Wszystkie warianty cenowe zostały dokładnie przeanalizowane w ramach analizy wrażliwości, gdzie testowano wszystkie możliwe permutacje wariantów: ceny Alprolix®, dodatkowego efektu Alprolix® i kryteriów przetargowych w nowym scenariuszu.

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny wielkości populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny. Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego (uwzględniono 95% obustronny przedział predykcji, PI dla parametrów określających liczebność i masę ciała populacji pacjentów stosujących rekombinowane czynniki IX krzepnięcia w analizowanym wskazaniu).

Ustalono, że wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3], wynosi: [REDACTED]

W analizie symulowano przebieg przetargów centralnych na zakup rekombinowanych czynników IX do stosowania w analizowanym wskazaniu (szczegóły w rozdziałach: 2.4. i 2.7.). Uwzględniono tym samym scenariusze zakładające:

- brak wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku przegranej w przetargu (wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 pkt. 2 rozporządzenia [3] równa 0 pacjentów),
- wykorzystanie wnioskowanej technologii u wszystkich pacjentów z analizowanej populacji w przypadku jednoznacznego zwycięstwa w przetargu (wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 pkt. 2 rozporządzenia [3] równa wielkości populacji, o której mowa w §6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3]),
- wykorzystanie wnioskowanej technologii u części (połowy) pacjentów z analizowanej populacji w przypadku takiej samej liczby punktów dla ofert BeneFIX® i Alprolix® w przetargu (wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 pkt. 2 rozporządzenia [3] równa połowie wielkości populacji, o której mowa w §6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3]).

W ramach analizy podstawowej, w związku z rozpatrywanym wariantem cenowym wnioskowanej technologii (szczegóły w rozdziale 2.7.), realizowano podejście trzecie. Wszystkie możliwe warianty uwzględniono w ramach analizy wrażliwości testując poszczególne założenia dotyczące: ceny wnioskowanej technologii w ofercie do przetargu, jej dodatkowego efektu, proponowanych kryteriów przetargowych.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. Przy ocenie rocznych wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano model decyzyjny i jego wyniki szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [77].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

WYNIKI I WNIOSKI

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet ustalono, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Alprolix® nie wpłynie na wysokość wydatków z budżetu płatnika publicznego na pokrycie kosztu leczenia pacjentów z analizowanej populacji.

Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonymi na refundację leku Alprolix® wynoszącymi, przy założeniu przedstawienia oferty Alprolix® równie korzystnej jak oferty dla BeneFIX®:

■ [REDAKTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

Niezależnie od sposobu refundacji (osobna lub wspólna grupa limitowa) refundacja wnioskowanej technologii nie spowoduje wzrostu wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na finansowanie opieki wśród pacjentów z analizowanej populacji. Wnioskodawca musi złożyć ofertę przetargową co najmniej tak samo korzystną jak aktualnie oferta BeneFIX® w celu zachowania szansy na zwycięstwo w przetargu. Oferta zapewniająca konkurencyjność cenową Alprolix® względem BeneFIX® może uwzględniać dodatkowy efekt wnioskowanej technologii wynikający z przedłużonego okresu półtrwania niemniej jednak akceptacja tego efektu wymaga modyfikacji aktualnie obowiązujących kryteriów przetargowych.

Zaobserwowano, że w ramach większość scenariuszy testowanych w analizie wrażliwości finansowanie wnioskowanej technologii nie powodowało wzrostu wydatków z budżetu płatnika publicznego. [REDAKTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że procedura realizacji zapotrzebowania na rekombinowane czynniki IX stosowane w analizowanym wskazaniu uwzględniająca przetarg centralny dla wszystkich rekombinowanych czynników co najmniej II generacji jest wystarczającym zabezpieczeniem przed wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego.

Testując różne scenariusze refundacyjne wykazano, że uwzględnienie dodatkowego efektu wnioskowanej technologii poprzez modyfikację kryteriów przetargu (dodanie dla czynnika o przedłużonym okresie półtrwania wagi równej: [REDACTED] przy uwzględnieniu dodatkowego efektu wnioskowanej technologii określonego na podstawie wyników badań Kids B-LONG i B-LONG lub [REDACTED] [REDACTED] uwzględnieniu dodatkowego efektu wnioskowanej technologii określonego na podstawie wyników porównania pośredniego [53]) nie spowoduje wzrostu wydatków z budżet płatnika publicznego, a może istotnie ograniczyć ilość czynników krzepnięcia stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Wykazano, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Alprolix® przemawiają aspekty zdrowotne (udostępnienie chorym skutecznej opcji terapeutycznej, którą można podawać w większych odstępach czasu i/lub w niższej dawce), aspekty etyczne oraz aspekty społeczne.

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Alprolix® (eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię B w wieku poniżej 18 roku życia.

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wpisania wnioskowanej technologii do części B. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych umożliwiając realizację proponowanego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B (ICD-10 D67) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (eftrenonakog alfa – Alprolix - rFIXFc)” [37], [39].

Z uwagi na charakter realizacji zapotrzebowania na czynniki IX krzepnięcia stosowane we wnioskowanym wskazaniu w chwili obecnej (przetarg centralny organizowany dla wszystkich rekombinowanych czynników co najmniej II generacji jednocześnie [48]), przeprowadzono analizę wpływu na budżet symulując przebieg przetargów w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Mając dodatkowo na uwadze, iż w ramach przetargów oferta wnioskodawcy powinna obejmować cenę jednostkową niższą od limitu finansowania w celu konkurencyjności oferty (por. rozdział 2.1.), cel niniejszej analizy ulega redukcji wyłącznie do wykazania braku możliwości wzrostu wydatków z budżetu płatnika publicznego w wyniku wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Przeprowadzona analiza pozwoli ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Alprolix® stosowanego w obrębie zarejestrowanych wskazań [58].

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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet) [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® (eftrenonakog alfa, rekombinowany czynnik przeciwkrwotoczny IX z wydłużonym okresem półtrwania) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z analizowanej populacji **(I)**,
- w analizie wpływu na budżet założono, że potencjalny wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji i zwycięstwa w przetargu centralnym nastąpi kosztem aktualnie stosowanych interwencji (aktualnych zwycięzców przetargów centralnych). Tym samym wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem standardowych, rekombinowanych czynników krzepnięcia dostępnych w ramach istniejącego programu lekowego dla pacjentów z analizowanej populacji – włączono do grona komparatorów produkt BeneFIX® gdyż jako jedyny jest on aktualnie stosowany we wnioskowanym wskazaniu [42], [43], [48] **(C)**,
- w opracowaniu uwzględniono finansowe konsekwencje efektów klinicznych stosowania porównywanych interwencji w analizowanym wskazaniu (zużycie czynnika krzepnięcia w profilaktyce, roczne estymatory występowania krwawień, ilość czynnika krzepnięcia zużywana w trakcie leczenia epizodu krwawienia); na podstawie wyników analizy opisanej w [77] wygenerowano średnie roczne zużycie porównywanych czynników krzepnięcia uwzględniające wszystkie efekty kliniczne zastosowania wnioskowanej technologii; nie dokonano oceny efektów klinicznych w ujęciu populacyjnym **(O)**,
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkości populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji (dane dotyczące 2015 i 2016 roku; częściowo prognozowane) oraz prognozowanych wydatków na lata 2018 – 2019, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) i świadczeniobiorców ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych i brak stosowania ocenianego produktu) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji realizacji proponowanego programu lekowego („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W ramach scenariusza nowego rozważano również zmianę kryteriów organizowanych przetargów centralnych na zakup rekombinowanych czynników IX krzepnięcia stosowanych w analizowanym wskazaniu – zaproponowano dodatkowe kryterium umożliwiające uwzględnienie dodatkowego efektu wnioskowanej technologii cechującej się przedłużonym okresem półtrwania [77].

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu finansowania ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i wielkości populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego (uwzględniono 95% obustronny przedział predykcji [ang. *prediction interval*, PI] dla parametrów określających liczebność i masę ciała populacji pacjentów stosujących rekombinowane czynniki IX krzepnięcia w analizowanym wskazaniu).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA [41].

Przy ocenie rocznych wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano model decyzyjny i jego wyniki szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [77].

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

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ 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 D67) 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*

recombinate. W pierwszej z w/w grup refundowane są osoczowe, ludzkie czynniki, w drugiej – rekombinowane o standardowym okresie półtrwania [37].

Z uwagi na naturę realizacji zapotrzebowania na czynniki IX krzepnięcia stosowane w w/w programie, obejmujące przetarg centralny organizowany dla ludzkich czynników krzepnięcia łącznie z rekombinowanymi czynnikami I generacji i osobno dla wszystkich rekombinowanych czynników co najmniej II generacji jednocześnie [48] (analogicznie jak w przypadku czynników VIII krzepnięcia [38]), wnioskowana technologia w przypadku jej refundacji będzie mogła uczestniczyć wyłącznie w drugim przetargu, do którego dostęp ma tylko BeneFIX® [37].

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].

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 Alprolix® 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 prawdopodobnie przekłada się na mniejszą częstotliwość podawania i/lub niższe zużycie czynnika IX o czym świadczą: wyniki naiwnego porównania pośredniego badań klinicznych oraz wyniki porównania efektów przed i po włączeniu pacjentów do badania dla Alprolix [41]; • niższe zużycie Alprolix® w profilaktyce i leczeniu krwawień w odniesieniu do rekombinowanych czynników krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania [77]; • 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 grupy 1091.1, 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/lub niższe zużycie czynnika IX, które może przełożyć się na wyższą skuteczność (naiwne 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]);

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Alprolix®
	<ul style="list-style-type: none"> wynikające z w/w aspektów niższe zużycie Alprolix® w profilaktyce i leczeniu krwawień w odniesieniu do rekombinowanych czynników krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania [77]; taki sam efekt terapeutyczny i współczynnik kosztów-efektywności Alprolix® i BeneFIX® osiągnięte są przy wyższej cenie zbytu netto Alprolix® wynoszącej około 4,2 PLN za jednostkę (wyższa od aktualnego limitu w grupie 1091.1 o co najmniej 68%) [77]; 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];</p> <p>Droga podawania i postać farmaceutyczna wszystkich czynników taka sama</p>
<p>Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie</p>	<p>Kryterium spełnione z ograniczeniami:</p> <ul style="list-style-type: none"> podobny mechanizm działania, ale wprowadzone zmiany strukturalne umożliwiają dłuższy okres półtrwania, który przekłada się na mniejszą częstotliwość podawania i/lub niższe zużycie czynnika 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]; wynikające z w/w aspektów niższe zużycie Alprolix® w profilaktyce i leczeniu krwawień w odniesieniu do rekombinowanych czynników krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania [77]; brak możliwości jednoznacznego wykazania <i>superiority</i> wnioskowanej technologii ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych równoległe porównujących wnioskowaną technologię z innymi czynnikami

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.

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 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 IX krzepnięcia które wiążą się z przedłożonym działaniem, analogicznie jak wnioskowana technologia.

W ramach analizy ekonomicznej [77] zaobserwowano, że niezależnie od sposobu refundacji (osobna vs. wspólna grupa) wnioskodawca musi zaproponować niższą cenę niż limit finansowania do przetargu centralnego organizowanego na aktualnych zasadach zapewniając konkurencyjność względem oferty BeneFIX®.

W opracowaniu uwzględniono fakt, iż do przetargu centralnego wnioskodawca może zaproponować cenę Alprolix® nie wyższą (czyli równą lub niższą od) limitu finansowania, zgodnie z art. 9 ust. 1 ustawy o refundacji [30].

Podstawowy scenariusz cenowy uwzględniony w opracowaniu (cena progowa wnioskowanej technologii określona w ramach analizy ekonomicznej [77]; por. rozdział 2.7.) spełnia więc kryteria każdego sposobu refundacji (cena niższa od limitu finansowania zarówno we wspólnej jak i osobnej grupie limitowej), co oznacza, że wyniki analizy podstawowej może traktować jako wyniki uwzględniające obydwa sposoby refundacji lub każdy z osobna.

Zgodnie z art. 6 ust. 8 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie. Nie uwzględniono odpłatności świadczeniobiorcy za porównywane czynniki IX krzepnięcia.

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Alprolix® 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 D67) 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.

Mając powyższe na uwadze, 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].

Szczegóły dotyczące przyjętych założeń przedstawiono w analizie ekonomicznej [77]; wyniki przeprowadzonych oszacowań przedstawiono w rozdziale 2.7.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Alprolix® w ramach części B. „*Leki dostępne w ramach programu lekowego*” Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [40] (por. rozdział 2.1.).

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy za lek [30]. Wyniki analizy ekonomicznej [77] świadczą o braku kosztów różniących z perspektywy świadczeniobiorcy dla porównania wnioskowanej technologii z BeneFIX®.

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, Narodowego Funduszu Zdrowia).

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego Alprolix® w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej refundacji i ustalenia urzędowej ceny dla produktu Alprolix® stosowanego w analizowanym wskazaniu i przygotowaniu nowego przetargu centralnego na zakup czynników stosowanych w analizowanym wskazaniu). Założono objęcie refundacją wnioskowanej technologii pod koniec 2017 roku (wejście w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia umieszczającego wnioskowaną technologię w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz modyfikacja odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ wprowadzająca proponowany program lekowy) i udział wnioskodawcy w

przetargu na zakup czynników IX krzepnięcia z zamiarem ich wykorzystania w 2018 roku. Założono, że pierwszy rok analizy będzie obejmował cały 2018 rok.

Ustalono, że moment stabilizacji analizowanego rynku zależy wyłącznie od charakteru realizacji zapotrzebowania na czynniki IX krzepnięcia stosowane we wnioskowanym wskazaniu (przetarg centralny organizowany dla wszystkich rekombinowanych czynników co najmniej II generacji jednocześnie zazwyczaj raz do roku [48]). Moment stabilizacji osiągnąć jest co roku po uruchomieniu dostaw związanych z realizacją przedmiotu przetargu na dany rok.

Na podstawie przedstawionych powyżej informacji horyzont czasowy niniejszej analizy wpływu na budżet został określony na poziomie 2 lat. Zasadność przyjęcia okresu nie krótszego niż dwuletni potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące iż pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu Alprolix® stosowanego w analizowanym wskazaniu będzie obowiązywać przez 2 lata.

W ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania produktu leczniczego Alprolix® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego oraz ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie od 1 stycznia 2018 roku do końca 2019 roku, przy corocznej ocenie stabilizacji ocenianego rynku.

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części B. „*Leki dostępne w ramach programu lekowego*”, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach proponowanego programu lekowego „*Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią B (ICD-10 D67) z zastosowaniem rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (eftrenonakog alfa – Alprolix - rFIXFc)*” [37], [39]. („nowy scenariusz”).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (por. rozdział 2.5.1.).

W opracowaniu uwzględniono opcjonalne technologie możliwe do stosowania wśród pacjentów z analizowanej populacji i powszechnie wykorzystywane w analizowanym wskazaniu w Polsce, o czym świadczą dostępne informacje (por. rozdział 2.1.).

Jako opcjonalną technologię lekową uwzględniono produkt BeneFIX®, który od kilku lat jest wyłącznie stosowany w analizowanym wskazaniu [48].

W opracowaniu uwzględniono wpływ zmiany statusu refundacyjnego produktu leczniczego Alprolix® na wielkość populacji pacjentów stosujących opcjonalne technologie lekowe, ale wyłącznie w przypadku wygranej w przetargu centralnym.

Przeprowadzono symulację przetargów centralnych organizowanych w celu zakupu czynników na potrzeby zapobiegania krwawień wśród pacjentów z analizowanej populacji. Uwzględniono wyłącznie aspekty (koszty i efekty) różniące porównywane interwencje.

Żałożono, że w analizowanym horyzoncie czasowym (dwa lata; por. rozdział 2.3.) zorganizowane będą dwa przetargi centralne, każdy z zamiarem zakupu czynników IX krzepnięcia zapewniających realizację programu lekowego u wszystkich pacjentów spełniających jego kryteria.

W ramach scenariusza istniejącego uwzględniono aktualne kryteria przetargowe [48]. W ramach nowego scenariusza uwzględniono modyfikację obecnych kryteriów przetargowych, umożliwiających uchwycenie dodatkowego efektu wnioskowanej technologii wynikającego z dłuższego okresu półtrwania w odniesieniu do rekombinowanych czynników IX krzepnięcia o standardowym okresie półtrwania, zaproponowaną na podstawie wyników analizy ekonomicznej [77].

Symulując przebieg przetargów, w przypadku remisu (taka sama punktacja dla kilku ofert) założono równy podział przedmiotu przetargu pomiędzy oferty z taką samą punktacją.

W opracowaniu uwzględniono zużycie czynników krzepnięcia w leczeniu krwawień występujących w trakcie przeprowadzanej profilaktyki.

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.

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący (<i>status quo</i>)	Nowy scenariusz
Udział wnioskowanej technologii w przetargu	Nie uwzględniono	Uwzględniono
Sposób finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych	Nie dotyczy	Program lekowy
Wielkość populacji uwzględnionej przy estymacji wyników BIA	Stan kliniczny wskazany we wniosku	Stan kliniczny wskazany we wniosku
Czynniki biorące udział w przetargu centralnym	BeneFIX®	Alprolix®, BeneFIX®
Koszt jednostkowy (z VAT) oferowany w przetargach	BeneFIX®: 2,84 PLN	BeneFIX®: 2,84 PLN Alprolix® (por. rozdział 2.7.): 1) cena progowa na podstawie [77] (4,77 PLN; analiza podstawowa), 2) maksymalna cena jednostkowa w przypadku wspólnej grupy limitowej (2,84 PLN; analiza wrażliwości), 3) maksymalna cena jednostkowa w przypadku osobnej grupy limitowej (9,51 PLN; analiza wrażliwości), 4) taka sama cena jak BeneFIX® (analiza wrażliwości)
Kryteria przetargowe	95 pkt dla ceny; 5 pkt dla terminu ważności	[REDACTED]
Uwzględnione zasoby składające się na koszt różniący porównywane interwencje	Czynnik IX krzepnięcia stosowany w zapobieganiu krwawień; czynnik IX krzepnięcia stosowany w leczeniu krwawień występujących pomimo profilaktyki	Czynnik IX krzepnięcia stosowany w zapobieganiu krwawień; czynnik IX krzepnięcia stosowany w leczeniu krwawień występujących pomimo profilaktyki
Inne różnice pomiędzy scenariuszami	Brak	Brak

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, status quo),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny

wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”),

- oszacowanie różnicy w w/w prognozach, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3],
- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3] przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (warianty opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono również oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust. 3 rozporządzenia [3], ale z ograniczeniami. Z uwagi na brak jakichkolwiek informacji na temat wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów z analizowanej populacji, przy ocenie całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie opieki pacjentów z analizowanej populacji uwzględniono dostępne, niepełne informacje na temat kosztu czynników krzepnięcia stosowanych w latach 2015 – 2016 we wnioskowanym wskazaniu.

2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

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].

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów leczonych z wykorzystaniem porównywanych interwencji w kolejnych latach horyzontu czasowego. Pominięto tym samym koszty wśród pacjentów nieleczonych w ramach proponowanego programu lekowego lub aktualnie realizowanego programu lekowego.

Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy. W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we Wniosku (liczbę pacjentów rozpoczynających lub

kontynuujących profilaktykę każdego roku) i następnie na podstawie sumarycznej średniej w roku liczby pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu wyników analizy ekonomicznej [77] określającej średnie zużycie porównywanych czynników krzepnięcia w przeliczeniu na pacjenta.

Z grona charakterystyk pacjentów z analizowanej populacji jako bezpośrednie dane wejściowe modelu analizy wpływu na budżet uwzględniono tylko masę ciała. Wyniki analizy ekonomicznej, które włączono do analizy wpływu na budżet, przedstawiono jako liczba jednostek masowych przypadająca na kg masy ciała pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 2.7.).

Uwzględniono prognozowaną na lata horyzontu czasowego średnią masę ciała wśród pacjentów stosujących rekombinowane czynniki IX krzepnięcia w analizowanym wskazaniu, na podstawie dostępnych informacji z lat 2013-2016 [42], [43], [70], [71]. Prognozowanie średniej masy ciała przeprowadzono analogicznie do prognozowania liczebności populacji w programie określonej na podstawie informacji prezentowanych w [49]; obydwaj aspektu zostały opisane równolegle w rozdziale 2.5.2.1.

2.5.2. WIELKOŚĆ POPULACJI

Przeprowadzono ocenę wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu opublikowanych informacji dotyczących realizacji programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” (liczba i masa ciała pacjentów z hemofilią B włączonych do programu lekowego, modułu profilaktyki pierwotnej z wykorzystaniem rekombinowanych czynników IX krzepnięcia) [49] oraz informacji uzyskanych od Zamawiającego w zakresie odsetka pacjentów z analizowanej populacji stosujących rekombinowane czynniki IX krzepnięcia w module profilaktyki wtórnej w odniesieniu do wszystkich pacjentów stosujących rekombinowane czynniki IX w programie (0%).

Na uwagę zasługuje, że niniejsza analiza uwzględnia estymowane zużycie porównywanych czynników na podstawie wyników badań Kids B-LONG i B-LONG (por. rozdział 2.7.). Nie są dostępne dane dotyczące zakresu realizacji profilaktyki około zabiegowej w Polsce wśród pacjentów z analizowanej populacji. W ramach niniejszego opracowania nie przeprowadzono osobnego modelowania zużycia efektów w okresie około zabiegowym. Uznano, że wyniki badań Kids B-LONG i B-LONG zapewniają wystarczającą precyzję oceny zużycia czynnika IX i będą odzwierciedlały wartości obserwowane w praktyce.

2.5.2.1. WIELKOŚĆ POPULACJI, O KTÓREJ MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 1 I 2 ROZPORZĄDZENIA [3]

Wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 pkt. 1 lit. a rozporządzenia [3], tj. populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia mogłaby być stosowana określono na poziomie 389 pacjentów z hemofilią B, w tym 184 z ciężką postacią (dane raportowane w 2013 roku) [59] lub 410 pacjentów z hemofilią B (dane raportowane w 2016 roku) [49].

Wykorzystano liczbę zarejestrowanych pacjentów z hemofilią B w Polsce wg rejestru Instytutu Hematologii i Transfuzjologii.

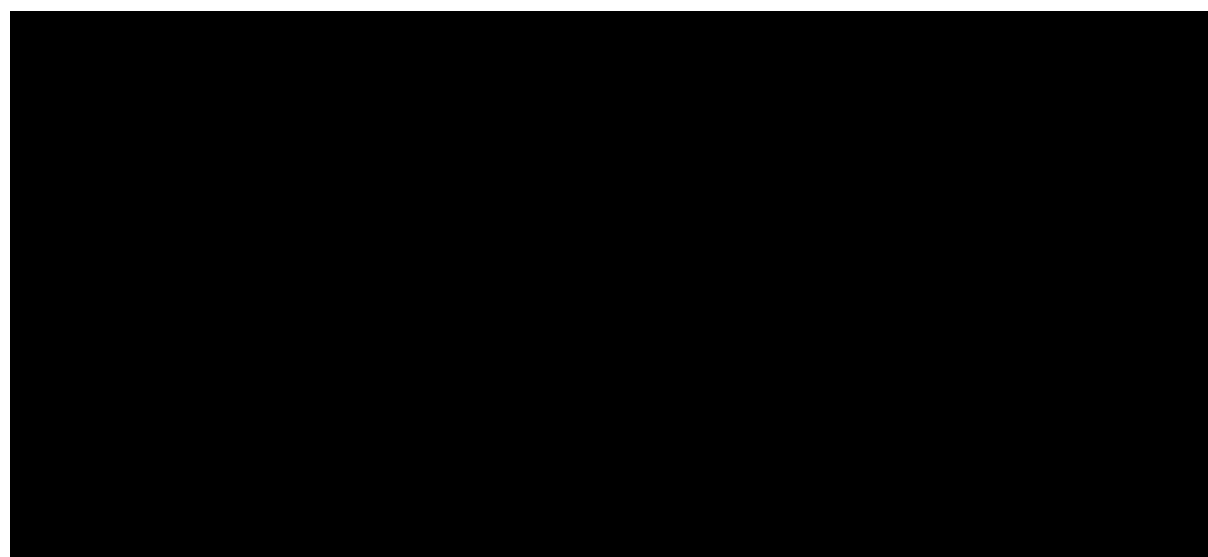
Na podstawie informacji przedstawionych w [49] ustalono liczbę pacjentów stosujących rekombinowane czynniki IX krzepnięcia w ramach zapobiegania krwawień w istniejącym programie lekowym.

Tabela 3. Wielkość populacji i charakterystyka pacjentów stosująca rekombinowane czynniki IX w zapobieganiu krwawień wśród chorych na hemofilię B w wieku poniżej 18 lat [49].

Parametr	2011	2012	2013	2014	2015	2016*
Liczba pacjentów w programie (co najmniej 1 dzień w programie)	6	9	11	13	15	16

* dane z I kwartału.

Przedstawione informacje ekstrapolowano na horyzont czasowy analizy z wykorzystaniem regresji klasycznej (wykres poniżej).

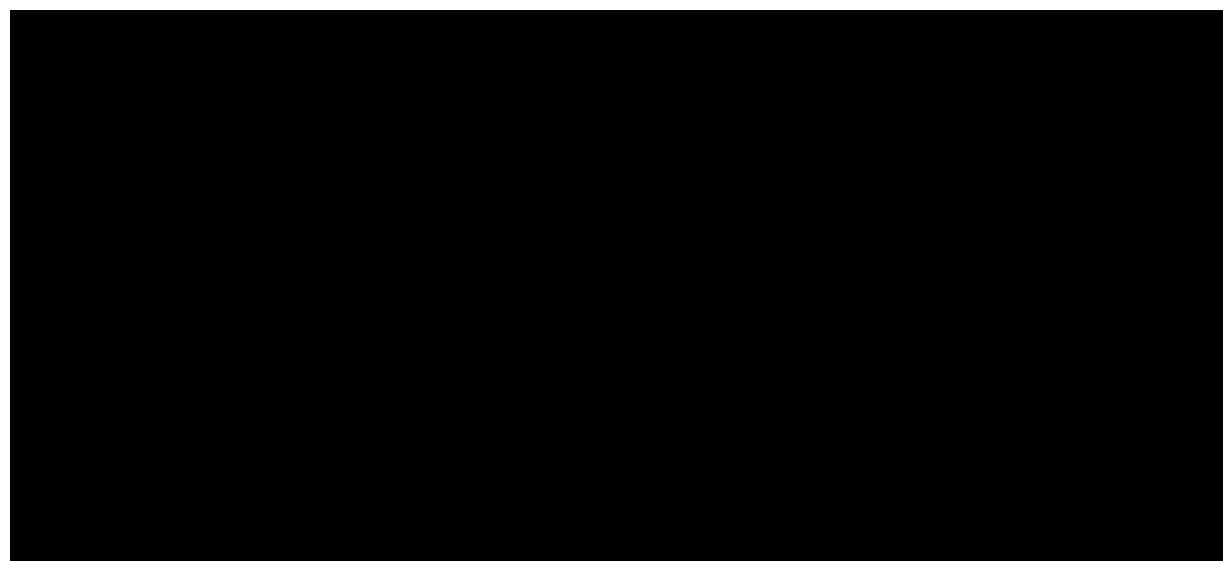


Wyniki przeprowadzonej ekstrapolacji (średnie wartości i 95% przedziały predykcji) przedstawiono w tabeli poniżej.



Na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy, a także przy uwzględnieniu dostępnych informacji [49] ustalono, że wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 pkt. 1 lit. c rozporządzenia [3] wynosi 0 pacjentów.

Na podstawie informacji przedstawionych w komunikatach NFZ [42], [43], [70], [71] ustalono roczne zużycie jednostek masowych BeneFIX® w aktualnie realizowanym programie lekowym w latach 2013 – 2016. Uzyskane dane poddano ekstrapolacji na okres do końca 2019 roku (wykres poniżej).



Wyniki ekstrapolacji zostały wykorzystane do sprawdzenia poprawności przeprowadzonej analizy wpływu na budżet, w której obliczenia opierają się na liczbie pacjentów.

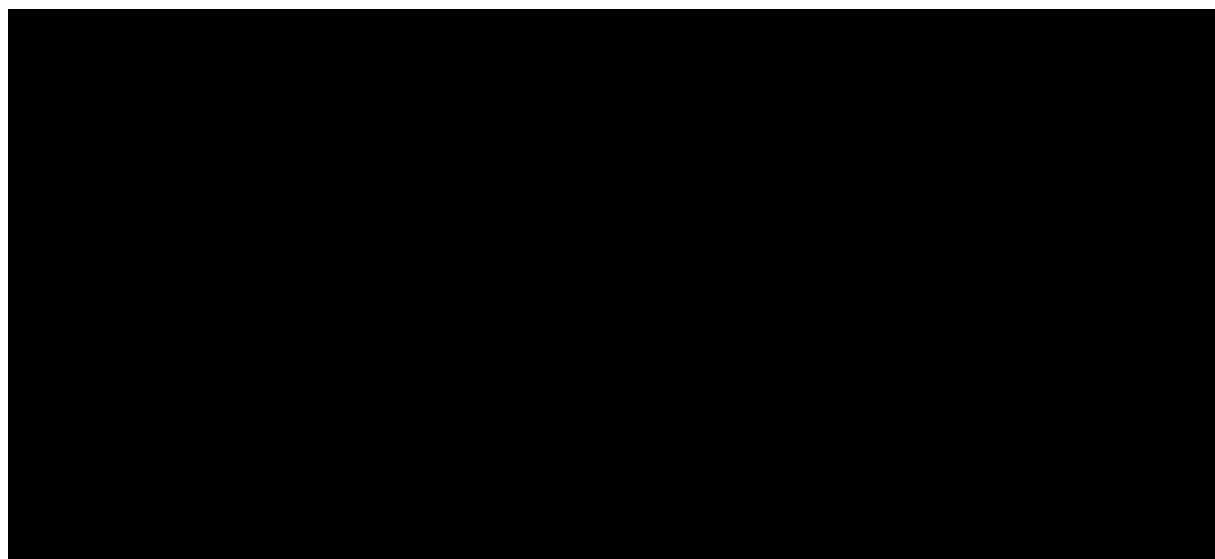
Do walidacji wyników niniejszej analizy wykorzystano również prognozę Ministerstwa Finansów (400 tys. IU w 2018 roku) przeprowadzoną w 2013 roku [59]. Niemniej jednak dane NFZ wskazują, że już

w 2014 roku zużycie BeneFIX® w analizowanym wskazaniu przekroczyło maksymalne wartości prognozy Ministerstwa Finansów na lata 2012 – 2018.

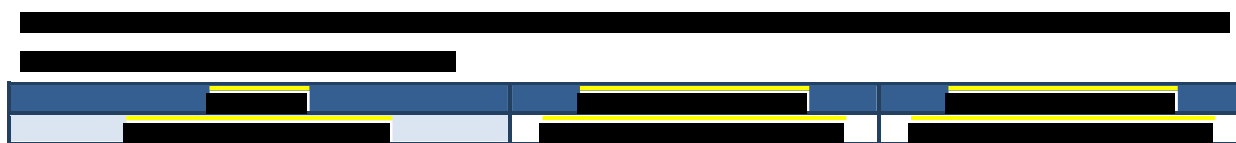
Zużycie jednostek masowych BeneFIX® w aktualnie realizowanym programie lekowym w latach 2013 – 2016 zostało również wykorzystane do oceny średniej masy ciała pacjenta z analizowanej populacji. Iloraz w/w parametru (Rysunek 2.), liczby pacjentów stosujących BeneFIX® w danym roku (Rysunek 1.) oraz średniego rocznego zużycia BeneFIX® w analizowanym wskazaniu, określonego na podstawie wyników Analizy ekonomicznej [77] (por. rozdział 2.7.) pozwoliło ocenić średnią masę ciała pacjentów włączonych do programu.

W ramach przedstawionych powyżej obliczeń założono, że prawdopodobieństwo włączenia nowych pacjentów do programu jest stałe w danym roku. Tym samym uznano, że wśród dodatkowych pacjentów leczonych w programie w danym roku w odniesieniu do roku poprzedniego, średnie zużycie czynników krzepnięcia obejmować będzie okres pół roku.

Wyniki przeprowadzonych obliczeń wraz z ekstrapolacją średniej masy ciała na horyzont niniejszej analizy wpływu na budżet zostały zaprezentowane na wykresie poniżej.



Uwzględnione w opracowaniu średnie masy ciała przedstawiono poniżej.



Określona masa ciała wśród chorych na hemofilię B jest zbliżona do wartości raportowanych dla chorych na hemofilię A [38] (szczegóły w arkuszu „DataSources” modelu), co przy uwzględnieniu informacji od Zamawiającego wskazującej, że pomiędzy chorymi na hemofilię A i B nie ma istotnych różnic w strukturze wieku i masie ciała potwierdza poprawność przeprowadzonych obliczeń.

W analizie symulowano przebieg przetargów centralnych na zakup rekombinowanych czynników IX do stosowania w analizowanym wskazaniu (szczegóły w rozdziałach: 2.4. i 2.7.).

Uwzględniono tym samym scenariusze zakładające:

- brak wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku przegranej w przetargu (wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 pkt. 2 rozporządzenia [3] równa 0 pacjentów),
- wykorzystanie wnioskowanej technologii u wszystkich pacjentów z analizowanej populacji w przypadku jednoznacznego zwycięstwa w przetargu (wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 pkt. 2 rozporządzenia [3] równa wielkości populacji, o której mowa w §6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3]),
- wykorzystanie wnioskowanej technologii u części (połowy) pacjentów z analizowanej populacji w przypadku takiej samej liczby punktów dla ofert BeneFIX® i Alprolix® w przetargu (wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 pkt. 2 rozporządzenia [3] równa połowie wielkości populacji, o której mowa w §6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3]).

W ramach analizy podstawowej, w związku z rozpatrywanym wariantem cenowym wnioskowanej technologii (szczegóły w rozdziale 2.7.), realizowano podejście trzecie.

Przedstawione wyniki prognoz zostały uwzględnione w ramach analizy – w wariantcie najbardziej prawdopodobnym wielkości populacji uwzględniono średnie wartości, w skrajnych wariantach (minimalnym i maksymalnym) – dolną i górną granicę 95% obustronnego przedziału predykcji.

Przeprowadzenie osobnych analiz dla średniej masy ciała i liczby pacjentów zakłada, że wyniki ekstrapolacji będą skorelowane, tj. obserwowane zmiany średniej masy ciała wynikają ze wzrostu wieku pacjentów leczonych w programie (wzrost średniej masy ciała) ale również z uwzględnienia dodatkowych pacjentów rozpoczynających profilaktykę w danym roku (spadek średniej masy ciała).

Brak informacji na temat charakterystyk poszczególnych pacjentów z analizowanej populacji wymusił w/w założenie. Jednakże zaobserwowany istotnie niższy przyrost średniej masy ciała niż przyrost liczby pacjentów a także szersze przedziały predykcji dla pierwszej zmiennej mogą sugerować poprawność przeprowadzonych regresji.

2.5.2.2. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT WIELKOŚCI POPULACJI PACJENTÓW

Podsumowanie informacji na temat wielkości populacji docelowej uwzględnionej w ramach analizy podstawowej 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]

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

W opracowaniu nie przedstawiono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji w ujęciu populacyjnym – uwzględniono wyłącznie finansowe konsekwencje efektów klinicznych stosowania porównywanych interwencji.

2.7. KOSZTY 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 różniące porównywane interwencje.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [77].

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

Na podstawie wyników analizy ekonomicznej określono średnie roczne zużycie porównywanych interwencji w profilaktyce i leczeniu krwawień.

Bezpośrednie dane wejściowe modelu decyzyjnego Analizy ekonomicznej [77] wpływające na oszacowania średniego rocznego zużycia czynników przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted header text]

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

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

Wyniki modelu [77] określające średnie roczne zużycie czynników w przeliczeniu na 1 pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

W opracowaniu uwzględniono realny koszt komparatora na poziomie około 2,84 PLN z VAT za jednostkę masową, zgodnie z wynikami ostatniego przetargu na zakup rekombinowanych czynników IX krzepnięcia co najmniej II generacji w ramach istniejącego programu [48].

Mając na uwadze aspekty przedstawione rozdziale 2.1. w ramach analizy rozpatrywano 4 warianty cenowe dla wnioskowanej technologii: maksymalny oficjalny koszt produktu Alprolix® wpisano do grupy 1091.1; maksymalny oficjalny koszt produktu Alprolix® wpisano do nowej, osobnej grupy limitowej; progowy koszt produktu Alprolix® określony w ramach analizy ekonomicznej [77]; taki sam koszt produktu Alprolix® jak BeneFIX®.

Uwzględniono sugerowaną przez wnioskodawcę cenę zbytu netto wynoszącą [REDACTED] jednostkę masową Alprolix®, ale wyłącznie przy ustaleniu maksymalnego kosztu jednostkowego jaki Wnioskodawca może zaproponować w ramach przetargu.

Rozpatrywane warianty opisano w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

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

Mając na uwadze, iż przyjęcie oficjalnych maksymalnych kosztów wnioskowanej technologii wynikających z proponowanego sposobu refundacji spowoduje, że niezależnie od kryteriów przetargowych (aktualnych lub proponowanych, por. rozdział 2.4.) wnioskowana technologia nie wygra przetargu z BeneFIX[®] przy cenie [REDACTED] i nie będzie jako jedyna stosowana w analizowanym wskazaniu, w ramach analizy podstawowej uwzględniono scenariusz zakładający cenę Alprolix[®] proponowaną do przetargu na poziomie progowej ceny zbytu netto wynikającej z analizy ekonomicznej [77].

Przy takim założeniu, częściowo wynikającym z sugerowanego sposobu refundacji (cena proponowana do przetargów niższa od limitu refundacji), a częściowo spekulacyjnym (wnioskodawca może zaproponować dowolną cenę do przetargu niższą od limitu finansowania i dostosowaną do aktualnych na okres organizacji przetargów warunków) symulowano przynajmniej częściowe wykorzystanie wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu w ramach scenariusze nowego.

Wszystkie warianty cenowe zostały dokładnie przeanalizowane w ramach analizy wrażliwości, gdzie testowano wszystkie możliwe permutacje wariantów: ceny Alprolix[®], dodatkowego efektu Alprolix[®] i kryteriów przetargowych w nowym scenariuszu.

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania Ocen Technologii Medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację rocznej liczby pacjentów, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym.

W uproszczeniu, iloczyn liczby pacjentów w danym roku oraz rocznego zużycia danego zasobu medycznego i jego kosztu jednostkowego pozwala określić całkowite wydatki wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Na uwagę zasługuje, że w opracowaniu uwzględniono liczbę pacjentów stosujących czynniki co najmniej 1 dzień w programie i przypisano im (maksymalizując wydatki) koszt/zużycie czynników

odpowiadające pełnemu roku obserwacji (wpływ ograniczenia w znacznym stopniu został zredukowany w ramach metody estymacji średniej masy ciała pacjenta w programie; por. rozdział 2.5.2.1.).

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- najbardziej prawdopodobny, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,
- minimalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalne wydatki z budżetu,
- maksymalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalne wydatki z budżetu.

Parametry poszczególnych scenariuszy zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły dotyczące parametrów oceny wielkości populacji zostały przedstawiono w rozdziale 2.5.).

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano dodatkowe scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Tabela 11. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Scenariusz	Opis
SA1	SA1. Analiza podstawowa
SA2	SA2. Źródło różnicy: Naiwne porównanie pośrednie [53]
SA3	SA3. Uwzględnij cenę oficjalną - refundacja Alprolix we wspólnej grupie limitowej
SA4	SA4. Uwzględnij cenę oficjalną - refundacja Alprolix w osobnej grupie limitowej
SA5	SA5. Uwzględnij taką samą cenę Alprolix jak BeneFIX
SA6	SA6. Uwzględnij cenę oficjalną - refundacja Alprolix we wspólnej grupie limitowej, Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: Takie same jak obecnie
SA7	SA7. Uwzględnij cenę oficjalną - refundacja Alprolix w osobnej grupie limitowej, Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: Takie same jak obecnie
SA8	SA8. Uwzględnij progową cenę Alprolix z analizy ekonomicznej, Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: Takie same jak obecnie
SA9	SA9. Uwzględnij taką samą cenę Alprolix jak BeneFIX, Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: Takie same jak obecnie
SA10	SA10. Względna zmiana rocznego zużycia Alprolix względem standardowych czynników, w IU na kg masy ciała = 0%; Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: Takie same jak obecnie; Uwzględnij cenę oficjalną - refundacja Alprolix we wspólnej grupie limitowej
SA11	SA11. Względna zmiana rocznego zużycia Alprolix względem standardowych czynników, w IU na kg masy ciała = 0%; Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: Takie same jak obecnie; Uwzględnij cenę oficjalną - refundacja Alprolix w osobnej grupie limitowej
SA12	SA12. Względna zmiana rocznego zużycia Alprolix względem standardowych czynników, w IU na kg masy ciała = 0%; Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: Takie same jak obecnie; Uwzględnij progową cenę Alprolix z analizy ekonomicznej

Scenariusz	Opis
SA13	SA13. Względna zmiana rocznego zużycia Alprolix względem standardowych czynników, w IU na kg masy ciała = 0%; Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: Takie same jak obecnie; Uwzględnij taką samą cenę Alprolix jak BeneFIX
SA14	SA14. Względna zmiana rocznego zużycia Alprolix względem standardowych czynników, w IU na kg masy ciała = 0%; Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: Proponowane - z uwzględnieniem aspektu dotyczącego przedłużonego uwalniania; Uwzględnij cenę oficjalną - refundacja Alprolix we wspólnej grupie limitowej
SA15	SA15. Względna zmiana rocznego zużycia Alprolix względem standardowych czynników, w IU na kg masy ciała = 0%; Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: Proponowane - z uwzględnieniem aspektu dotyczącego przedłużonego uwalniania; Uwzględnij cenę oficjalną - refundacja Alprolix w osobnej grupie limitowej
SA16	SA16. Względna zmiana rocznego zużycia Alprolix względem standardowych czynników, w IU na kg masy ciała = 0%; Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: Proponowane - z uwzględnieniem aspektu dotyczącego przedłużonego uwalniania; Uwzględnij progową cenę Alprolix z analizy ekonomicznej
SA17	SA17. Względna zmiana rocznego zużycia Alprolix względem standardowych czynników, w IU na kg masy ciała = 0%; Kryteria przetargów w nowym scenariuszu: Proponowane - z uwzględnieniem aspektu dotyczącego przedłużonego uwalniania; Uwzględnij taką samą cenę Alprolix jak BeneFIX
SA18	SA18. Pomiń zużycie czynników w leczeniu krwawień (tylko profilaktyka)

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO I WALIDACJA METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Obecnie produkt leczniczy Alprolix® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce i tym samym składowa kosztów opieki pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku uwzględniająca podawanie analizowanego produktu nie występuje.

Nie są dostępne informacje na temat aktualnych wydatków wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Dostępne informacje świadczą, że w 2015 roku oraz w okresie styczeń – sierpień 2016 roku kwota refundacji za produkty BeneFIX® stosowane w analizowanym wskazaniu odpowiednio wyniosła: 2 675 216,25 PLN i 2 117 981,25 PLN [42], [43]. Ekstrapolując wyniki z okresu styczeń – sierpień 2016 roku na pełny rok otrzymamy kwotę refundacji wynoszącą około [REDACTED]

Wykorzystując metody niniejszej analizy (por. rozdziały 2.5. i 2.7.) aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie BeneFIX® można określić jako iloczyn: liczby pacjentów stosujących BeneFIX®, ich średniej masy ciała [REDACTED] jednostkowego BeneFIX® (2,84 PLN [48]) i średniego rocznego zużyciu czynnika IX w profilaktyce ([REDACTED]). Wyniki takich obliczeń wskazują na kwotę [REDACTED]

3.1. Aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego i walidacja metody przeprowadzenia analizy wpływu na budżet



3.2. Wariant najbardziej prawdopodobny

██████████ produkt BeneFIX[®] stosowany w analizowanym wskazaniu w 2015 roku. Otrzymano wartość zbliżoną do danych NFZ.

3.2. WARIANT NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające najbardziej prawdopodobny wariant wielkości populacji w latach 2018-2019 przedstawiono poniżej.

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet ustalono, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Alprolix® nie wpłynie na wysokość wydatków z budżetu płatnika publicznego na pokrycie kosztu leczenia pacjentów z analizowanej populacji.

Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonymi na refundację leku Alprolix® wynoszącymi, przy najbardziej prawdopodobnej wielkości populacji i realnych wartościach parametrów niepewnych i przy założeniu przedstawienia oferty Alprolix® równie korzystnej jak oferty dla BeneFIX®:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Wyniki rozpatrujące najbardziej prawdopodobny wariant wielkości analizowanej populacji świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych nie będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego.

[REDACTED]

3.3. WARIANT MINIMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające wariant minimalny wielkości analizowanej populacji w latach 2018-2019 przedstawiono w tabelach poniżej.

		Kategoria 1		Kategoria 2				Kategoria 3	
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonymi na refundację leku Alprolix® wynoszącymi, przy minimalnej wielkości populacji i założeniu przedstawienia oferty Alprolix® równie korzystnej jak oferty dla BeneFIX®:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Wyniki rozpatrujące minimalny wariant wielkości analizowanej populacji świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych nie będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego.

3.4. WARIANT MAKSYMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające wariant maksymalny wielkości analizowanej populacji w latach 2018-2019 przedstawiono w tabelach poniżej.

[Redacted content]

Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonymi na refundację leku Alprolix[®] wynoszącymi, przy maksymalnej wielkości populacji i założeniu przedstawienia oferty Alprolix[®] równie korzystnej jak oferty dla BeneFIX[®]:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Wyniki rozpatrujące maksymalny wariant wielkości analizowanej populacji świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych nie będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego.

3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet 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]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

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

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

3.5. Analiza wrażliwości

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

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

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

Niezależnie od sposobu refundacji (osobna lub wspólna grupa limitowa) refundacja wnioskowanej technologii nie spowoduje wzrostu wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na finansowanie opieki wśród pacjentów z analizowanej populacji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Na podstawie przedstawionych wyników analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosków z analizy podstawowej.

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Szczegółowe informacje na temat zużycia zasobów w poszczególnych latach analizy przedstawiono w rozdziale 3. Poniżej przedstawiono wyłącznie informacje na temat estymowanego zużycia wnioskowanej technologii w horyzoncie analizy.

[REDACTED]

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

5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

W ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono oceny skutków zdrowotnych w ujęciu populacyjnym (por. rozdział 2.6.).

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że uwzględnienie sugerowanego sposobu finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie wiązać się z dodatkowymi nakładami finansowanymi z perspektywy płatnika publicznego.

Stosowanie produktu leczniczego Alprolix® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymagań na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne) czy stosowania dodatkowych środków ostrożności. Wszystkie ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne obejmujące opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Alprolix® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej pacjent z analizowanej populacji poddawany jest terapii z wykorzystaniem dostępnych rekombinowanych czynników IX krzepnięcia co najmniej II generacji (BeneFIX®).

Stosowanie preparatów Alprolix® może istotnie poprawić wyniki zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji w związku z przedłużonym okresem półtrwania (co najmniej: poprawa adherencji do leczenia, zmniejszenie zużycia czynnika, zmniejszenie częstotliwości krwawień).

Wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii nie będzie wymagało dodatkowych nakładów finansowanych z perspektywy płatnika publicznego.

Dodatkowe efekty kliniczne po udostępnieniu pacjentom wnioskowanej technologii mogą przełożyć się na istotny wzrost poziomu satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej.

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Finansowanie stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem,
 - niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.
- Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na rozszerzenie dostępu do skutecznej opcji terapeutycznej;
- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na wyższą efektywność leczenia;
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji;
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację;
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących ich terapię;
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Alprolix® w analizowanym wskazaniu nie przeprowadzono identyfikacji przeciwników czy zwolenników rozważanej decyzji.

8. OGRANICZENIA ANALIZY

Ze względu na brak opublikowanych informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w ramach niniejszej analizy dane wejściowe dotyczące kosztów określono na podstawie wyników modelu opisanego w Analizie ekonomicznej [77]. Tym samym część ograniczeń modelu ekonomicznego dotyczy również niniejszego opracowania, w tym przede wszystkim poziom dostępnych dowodów naukowych potwierdzających dodatkowe efekty wnioskowanej technologii.

Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet. Wykorzystano opublikowane informacje, ale przy braku możliwości oceny średniego okresu profilaktyki wśród pacjentów uwzględnionych w istniejącym programie lekowym (nie wszyscy pacjenci). Niemniej jednak na uwagę zasługuje, iż wyniki analizy w zadowalającym stopniu odzwierciedlały wyniki prognozy danych NFZ (por. rozdziały 3.1. i 3.2.).

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania jest ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Alprolix®.

W ramach analizy 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. Analizy ekonomicznej [77] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

W chwili obecnej produkt leczniczy Alprolix® w zapobieganiu krwawień wśród pacjentów z analizowanej populacji nie jest finansowany ze środków publicznych.

Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Alprolix® nie spowoduje zwiększenie wydatków płatnika publicznego.

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie aspekty dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu Alprolix® została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 17. 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 ekonomicznej, 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 [77]; dotatkowe efekty wnioskowanej technologii mogą przełożyć się na istotnie niższy koszt od komparatora i nieznacznie dłuższe życie skorygowane o jakość [77]; 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) [77]; wysokie prawdopodobieństwo braku wpływu na budżet płatnika publicznego pozytywnej decyzji refundacyjnej niezależnie od sposobu refundacji;
Słabe strony	<ul style="list-style-type: none"> brak randomizowanych badań klinicznych jednoznacznie wykazujących <i>superiority</i> wnioskowanej technologii nad innymi czynnikami IX [41]
Szanse	<ul style="list-style-type: none"> zapewnienie braku wywozu wnioskowanej technologii z Polski w przypadku wpisania jej do Wykazu przy oficjalnej cenie nie niższej od najniższej ceny w krajach europejskich; 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

10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Alprolix® stosowanego w zapobieganiu krwawień wśród chorych na ciężką hemofilię B w wieku poniżej 18 roku życia **nie spowoduje** wzrostu wydatków z budżetu płatnika publicznego, niezależnie od sposobu refundacji.

Procedura realizacji zapotrzebowania na rekombinowane czynniki IX stosowane w analizowanym wskazaniu uwzględniająca przetarg centralny dla wszystkich rekombinowanych czynników co najmniej

II generacji jest wystarczającym zabezpieczeniem przed wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego.

W ramach analizy wpływu na budżet wykazano, że uwzględnienie dodatkowego efektu wnioskowanej technologii poprzez modyfikację kryteriów przetargu (dodanie dla czynnika o przedłużonym okresie półtrwania wagi równej: [REDACTED] przy uwzględnieniu dodatkowego efektu wnioskowanej technologii określonego na podstawie wyników badań Kids B-LONG i B-LONG [REDACTED] przy uwzględnieniu dodatkowego efektu wnioskowanej technologii określonego na podstawie wyników porównania pośredniego [53]) również nie spowoduje wzrostu wydatków z budżet płatnika publicznego, a może ograniczyć ilość czynników krzepnięcia stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Wykazano, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Alprolix® przemawiają aspekty zdrowotne (udostępnienie chorym skutecznej opcji terapeutycznej, którą można podawać w większych odstępach czasu i/lub w niższej dawce), aspekty etyczne oraz aspekty społeczne.

11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji [30] uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych stosowania wnioskowanej technologii nie będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (por. rozdział 3.) w zakresie budżetu przeznaczanego na refundacje leków, a także przy uwzględnieniu łącznych wydatków z budżetu przeznaczanego na realizację świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Tym samym uznano, że nie istnieje konieczność przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej.

12. 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 z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- β and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48

- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013, 31:663–675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2015 poz. 345.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154, 879, 983, 1290, 1623, 1646, 1650, z 2014 r. poz. 24, 295, 496, 567, 619, 773, 1004, 1136, 1138, 1146, 1175, 1188, 1491, 1831 (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: listopad 2016).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013. M.P.2015.1070.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 25 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 Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, listopad 2016 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA 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. www.nfz.gov.pl
- [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 (lis 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/progrmmzhemof_20130630.pdf
- [60] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(7). http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0013/134203/FullReport-hta19070.pdf
- [61] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [62] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Oct;25(4):522-9.
- [63] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. *BMC Health Serv Res*. 2006 Jun 6;6:67.
- [64] Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. www.nfz.gov.pl.
- [65] Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. www.nfz.gov.pl.
- [66] Uchwała Nr 4/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2012 r. www.nfz.gov.pl.
- [67] Brennan VK, Dixon S. Incorporating process utility into quality adjusted life years: a systematic review of empirical studies. *Pharmacoeconomics*. 2013 Aug;31(8):677-91. doi: 10.1007/s40273-013-0066-1.
- [68] Kids 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;12(S3): 567-75
- [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/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 ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, listopad 2016 roku.
-

13. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji Alprolix® do nowej, osobnej grupy limitowej.	13
Tabela 2. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.	19
Tabela 3. Wielkość populacji i charakterystyka pacjentów stosująca rekombinowane czynniki IX w zapobieganiu krwawień wśród chorych na hemofilię B w wieku poniżej 18 lat [49].	22
Tabela 4. Wyniki ekstrapolacji liczebności pacjentów stosujących rekombinowane czynniki IX krzepnięcia w analizowanym wskazaniu.	23
Tabela 5. Wyniki ekstrapolacji średniej masy ciała, w kg pacjentów stosujących rekombinowane czynniki IX krzepnięcia w analizowanym wskazaniu.	25
Tabela 6. Podsumowanie wielkości populacji pacjentów uwzględnionej w ramach analizy podstawowej. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego (dane typu chorobowość; wartości zaokrąglone).	26
Tabela 7. Wartości parametrów dotyczących zużycia czynników krzepnięcia uwzględnionych w modelu Analizy ekonomicznej [77], którego wyniki uwzględniono w ramach niniejszego opracowania.	27
Tabela 8. Wyniki modelu ekonomicznego [77] uwzględnione w ramach niniejszej analizy. W rozdziałach 3.5.2.1. i 3.5.2.2. analizy ekonomicznej [77] przedstawiono równania umożliwiające estymację raportowanych wartości... ..	28
Tabela 9. Rozpatrywane warianty cenowego wnioskowanej technologii.	28
Tabela 10. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej uwzględnionej w ramach analizy podstawowej i wykaz wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet.	30
Tabela 11. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	31
Tabela 12. Wyniki wariantu najbardziej prawdopodobnego analizy wpływu na budżet.	34
Tabela 13. Wyniki wariantu minimalnego analizy wpływu na budżet.	36
Tabela 14. Wyniki wariantu maksymalnego analizy wpływu na budżet.	38
Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości.	40
Tabela 16. Oczekiwana liczba zrefundowanych jednostek masowych produktu Alprolix® w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej i wygranej w przetargu (remis z BeneFIX®).	48
Tabela 17. Analiza SWOT.	51

Spis rysunków

Rysunek 1. Regresja liczby pacjentów stosujących rekombinowane czynniki IX krzepnięcia w analizowanym wskazaniu. Przedział predykcji oznaczono przerywanymi liniami.	22
Rysunek 2. Regresja sumarycznego zużycia rekombinowanego czynnika IX krzepnięcia w analizowanym wskazaniu, w IU. Przedział predykcji oznaczono przerywanymi liniami.	23
Rysunek 3. Regresja średniej masy ciała, w kg pacjentów stosujących BeneFIX® w programie. Przedział predykcji oznaczono przerywanymi liniami.	24