

Analiza ekonomiczna Analiza wpływu na budżet płatnika

Afstyla[®] (lonoctocog α)

w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci
z ciężką postacią hemofilii typu A

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę CSL Behring sp. z o.o.

[REDACTED].

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 27 lipca 2018 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	7
Streszczenie	10
ANALIZA EKONOMICZNA	18
1 Cel analizy.....	19
2 Problem decyzyjny.....	20
2.1 Populacja	20
2.2 Oceniana interwencja	20
2.3 Komparatory	21
2.4 Efekty zdrowotne.....	24
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Afstyła i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	37
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	41
3.1 Metodyka.....	41
3.1.1 Cel	41
3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	41
3.1.3 Źródła danych wtórnych.....	41
3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	42
3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	43
3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencja HTA.....	44
4 Metodyka analizy minimalizacji kosztów	44
4.1 Strategia analityczna.....	44
4.2 Technika analityczna.....	45
4.3 Perspektywa analizy.....	46
4.4 Horyzont czasowy	47
4.5 Dyskontowanie	47
5 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu).....	47
5.1 Charakterystyka populacji docelowej	47
5.2 Zużycie leków.....	48
5.2.1 Profilaktyka pierwotna i wtórna	48
5.2.1.1 Lonoctocog alfa.....	48
5.2.1.2 Komparatory	51
5.2.2 Podanie doraźne przy zabiegu chirurgicznym	66

5.3	Analiza kosztów.....	67
5.3.1	Koszty lonoctocogu alfa.....	68
5.3.2	Koszty komparatorów	70
5.3.3	Koszt diagnostyki, podania oraz kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego	74
5.3.4	Pozostałe koszty	75
5.3.5	Podsumowanie kosztów	76
6	Walidacja modelu.....	79
6.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	79
6.2	Walidacja konwergencji	79
6.3	Walidacja zewnętrzna	79
7	Zestawienie parametrów modelu.....	80
8	Wyniki analizy podstawowej	81
8.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	82
8.2	Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz analizy progowej	83
8.2.1	Analiza bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka (bez RSS).....	83
8.2.1.1	Afstyla vs octocog alfa	83
8.2.1.1	Afstyla vs turoctocog alfa.....	84
8.2.1.2	Afstyla vs efmoroctocog alfa.....	85
8.2.1.1	Afstyla vs simoctocog alfa	86
8.2.2	Analiza z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka (z RSS)	88
8.2.2.1	Afstyla vs octocog alfa	88
8.2.2.1	Afstyla vs turoctocog alfa.....	89
8.2.2.1	Afstyla vs efmoroctocog alfa.....	90
8.2.2.2	Afstyla vs simoctocog alfa.....	91
8.3	Analiza wrażliwości	93
8.3.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	93
8.4	Wartość parametrów CUR dla porównywanych terapii.....	100
9	Dyskusja.....	103
10	Wnioski końcowe	105
11	Ograniczenia analizy.....	106
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA		107
12	Cel analizy	108
13	Metodyka	109

13.1	Porównywane scenariusze	110
13.2	Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych	110
13.3	Perspektywa analizy	114
13.4	Horyzont czasowy.....	114
14	Populacja docelowa	115
14.1	Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej	115
14.2	Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej	118
14.3	Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	121
14.4	Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	121
15	Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów	121
16	Analiza kosztów.....	123
16.1	Koszty lonoctocogu alfa.....	125
16.2	Koszty komparatorów.....	125
16.3	Koszt diagnostyki, podania oraz kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego 129	
16.4	Pozostałe koszty	131
16.5	Podsumowanie kosztów	132
17	Podsumowanie danych wejściowych modelu	133
18	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.....	135
19	Wyniki analizy wpływu na budżet	136
19.1	Wariant podstawowy.....	137
19.1.1	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	137
19.1.2	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	138
19.2	Analiza wrażliwości	140
19.2.1	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	143
19.2.2	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	146
20	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	149
21	Aspekty etyczne i społeczne.....	150
22	Dyskusja i ograniczenia	151
23	Wnioski końcowe	154
24	Załączniki.....	155

24.1	Opis interwencji w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla produktu Afstyla, na podstawie których oszacowano zużycie rFVIII w populacji dzieci chorych na hemofilię A	155
24.2	Dodatkowe dane wykorzystane w analizie wrażliwości	156
24.2.1	Koszt leczenia krwawień podczas stosowania profilaktyki	156
24.2.2	Alternatywne ceny jednostkowe komparatorów	158
24.2.3	Masa ciała chorych.....	160
24.2.4	Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów	161
24.3	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	162
	Spis Tabel	163
	Spis Wykresów	167
	Piśmiennictwo.....	168

Wykaz skrótów

ABR	Roczna częstość krwawień (z ang. <i>Annualized Bleeding Rate</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AsBR	Roczna częstość spontanicznych krwawień (z ang. <i>Annualized Spontaneous Bleeding Rate</i>)
AUC	Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu; informuje o całkowitej ilości leku, jaka została wchłonięta do organizmu (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BD	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CL	Klirens (współczynnik oczyszczania), objętość osocza całkowicie oczyszczonego z danej substancji w jednostce czasu; wyraża sprawność, z jaką osocze zostaje oczyszczone z danej substancji (ang. <i>Total Plasma Clearance</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów
Cmax	Maksymalne stężenie leku, jakie jest osiągnięte we krwi po podaniu
CUR	Współczynnik użyteczności kosztów (z ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>)
CV	Współczynnik zmienności (z ang. <i>Coefficient of Variation</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EDs	Liczba dni ekspozycji na lek (z ang. <i>Exposure Days</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EOD	Co drugi dzień (z ang. <i>Every Other Day</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FVIII	VIII czynnik krzepnięcia (z ang. <i>Factor VIII</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HA	Hemofilia A, choroba z grupy hemofilii spowodowana genetycznie uwarunkowanym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia krwi
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HIV	Ludzki wirus upośledzenia odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)

HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IgG	Immunoglobulina G
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
IR	Odzysk przyrostowy (z ang. <i>Incremental Recovery</i>)
ITI	Indukcja tolerancji immunologicznej (z ang. <i>Immune Tolerance Induction</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (z ang. <i>International Unit</i>)
MRT	Średni czas obecności leku (z ang. <i>Mean Residence Time</i>)
MTPs	Pacjenci leczeni wcześniej w bardzo niewielkim stopniu (z ang. <i>Minimally Treated Patients</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCK	Narodowe Centrum Krwi
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pdFVIII	Osoczo pochodny czynnik krzepnięcia VIII (z ang. <i>Plasma Derived Factor VIII</i>)
PL	Program lekowy
PPL	Proponowany program lekowy
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTPs	Pacjenci wcześniej leczeni (z ang. <i>Previously Treated Patients</i>)
PUPs	Pacjenci wcześniej nieleczeni (z ang. <i>Previously Untreated Patients</i>)
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
rFVIII	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (z ang. <i>Recombinant Factor VIII</i>)
rFVIII-SC	Rekombinowany, pojedynczy łańcuch ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, lonoctocog alfa, produkt Afstyla (z ang. <i>Recombinant Factor VIII Single-Chain</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
t _{1/2}	Okres półtrwania (z ang. <i>Terminal elimination half-life of the compound</i>)
t _{max}	Czas który mija od podania leku do osiągnięcia we krwi maksymalnego stężenia substancji aktywnej

UR Uchwała Rady

WFH *World Federation of Hemophilia*

ZZP Zakład Zamówień Publicznych

Streszczenie

Analiza ekonomiczna

Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) produktu leczniczego Afstyla (lonoctocog alfa), stosowanego w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z hemofilią typu A (wrodzony niedobór VIII czynnika krzepnięcia krwi) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” uwzględniającego rekombinowany, pojedynczy łańcuch ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII.

Metodyka

Ocenianą interwencją jest lek Afstyla (lonoctocog alfa), rekombinowane ludzkie białko, które zastępuje brakujący czynnik krzepnięcia VIII potrzebny do efektywnej hemostazy. [REDACTED]

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy klinicznej (przegląd systematyczny dowodów naukowych), w której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo interwencji oraz technologii alternatywnych. Komparatory wybrano w oparciu o aktualną polską

praktykę leczenia oraz badania kliniczne włączone do analizy klinicznej.

Uwzględniając zalecenia towarzystw naukowych, refundację w ramach polskich programów lekowych oraz zalecenia ekspertów AOTMiT jako komparatory dla ocenianej interwencji Afstyla (lonoctocog alfa) uznano rekombinowane czynniki krzepnięcia przynajmniej drugiej generacji: Advate, Kogenate Bayer, NovoEight, Nuwiq oraz Elocta. Najczęściej zamawianymi preparatami do leczenia hemofilii A wśród rekombinowanych czynników krzepnięcia jest Advate. Analogicznie jak Afstyla należy on do trzeciej generacji koncentratów czynników krzepnięcia, dlatego należy go traktować jako główny komparator dla ocenianej interwencji.

W związku z niską jakością dowodów naukowych i brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego lonoctocog alfa z komparatorami, na potrzeby wykonania analizy ekonomicznej wybrano technikę minimalizacji kosztów.

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto roczny horyzont czasowy, wystarczający do oceny różnic w kosztach porównywanych terapii. Z tego względu, w analizie nie zastosowano dyskontowania.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Przyjęte w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów, w związku z czym perspektywa płatnika publicznego jest równoważna z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta.

Zużycie leków oszacowano na podstawie badań klinicznych, który były prowadzone w sposób zbliżony do rzeczywistej praktyki klinicznej.

Obliczenia w analizie ekonomicznej przeprowadzono w wariacie uwzględniającym wnioskowany instrument podziału ryzyka (RSS) oraz w wariacie bez RSS.

Ceny jednostkowe komparatorów – w wariacie z RSS oszacowane na podstawie najnowszych danych sprawozdawczych DGL NFZ (NFZ DGL 26/07/2018) oraz w wariacie bez RSS przyjęte na poziomie cen z obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 29/06/2018).

[REDACTED]

W analizie uwzględniono koszty związane z realizacją programu lekowego (koszt ryczałtu diagnostycznego, koszt weryfikacji kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego).

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości.

Niniejszą analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Rozporządzeniem 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, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;
- Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

Wyniki

Analiza podstawowa (bez RSS)

Lonococog alfa vs octocog alfa

[REDACTED]

[REDACTED]

Lonococog alfa vs turococog alfa

[REDACTED]

[REDACTED]

Lonococog alfa vs efmococog alfa

[REDACTED]

[REDACTED]

Lonococog alfa vs simococog alfa

[REDACTED]

Analiza podstawowa (z RSS)

Lonoctocog alfa vs octocog alfa

[Redacted text]

[Redacted text]

Lonoctocog alfa vs turoctocog alfa

[Redacted text]

[Redacted text]

Lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa

[Redacted text]

[Redacted text]

Lonoctocog alfa vs simoectocog alfa

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości wskazały na stabilność wniosków z analizy ekonomicznej. Największy wpływ na wyniki analizy wrażliwości miała przyjęta cena jednostkowa komparatorów.

Wnioski końcowe

Produkt leczniczy Afstyła (lonoctocog alfa, (rFVIII-sc, z ang. *recombinant Factor VIII-SingleChain*) cechuje się charakterystyczną budową pojedynczego łańcucha rekombinowanego czynnika VIII, który zwiększa stabilność i powinowactwo do czynnika von Willebranda, co odróżnia go od innych rekombinowanych czynników krzepnięcia (rFVIII). Lonoctocog alfa jest unikalną technologią, która stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów (ang. *unmet needs*) – umożliwia zmniejszenie częstości podawania wlewno leku i zmniejsza ryzyko rozwoju inhibitorów.

W porównaniu do innych rekombinowanych koncentratów czynnika VIII, finansowanych w Polsce w ramach programu lekowego, produkt Afstyła charakteryzuje się podobną efektywnością, porównywalnym profilem farmakokinetycznym i równie przewidywalnym profilem bezpieczeństwa. Zasadnym wydaje się, więc jego włączenie do programu lekowego w ramach wnioskowanego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

Analiza wpływu na budżet płatnika

Cel

Celem analizy wpływu na budżet płatnika jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Afstyla (lonococog alfa), stosowanego w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z hemofilią typu A (wrodzony niedobór VIII czynnika krzepnięcia krwi) w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” uwzględniającego rekombinowany, pojedynczy łańcuch ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII.

Metodyka

Analiza została wykonana na zlecenie firmy CSL Behring, w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Afstyla w następujących prezentacjach:

- Afstyla 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
 - Afstyla 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
 - Afstyla 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
 - Afstyla 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
 - Afstyla 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
 - Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
 - Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
- w ramach wykazu leków dostępnych w programie lekowym.
- Jako komparatory dla wnioskowanej interwencji w analizie ekonomicznej przyjęto zastosowanie:
- octocogu alfa (Advate, Kogenate Bayer);
 - turoctocogu alfa (NovoEight);
 - simoctocogu alfa (Nuwiq);
 - efmoroctocogu alfa (Elocta);
- w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”;
- W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:
- istniejącym – stanowiącym przedłużenie stanu aktualnego, w którym obecnie refundowane technologie medyczne pozostaną refundowane, natomiast produkt leczniczy Afstyla nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym;
 - oraz nowym – stan, w którym minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Afstyla w ramach wnioskowanego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” z uwzględnieniem rekombi-

nowanego, pojedynczego łańcucha ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII”.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, w analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika w horyzoncie dwóch lat kalendarzowych 2019-2020 przy założeniu, że prawdopodobną datą wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii jest styczeń 2019 roku.

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów (świadczeniobiorców), w związku z czym perspektywa płatnika publicznego jest równoważna z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta.

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci do ukończenia 18 roku życia z ciężką postacią hemofilii A, którzy nie otrzymali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczopochodnych czynnika VIII krzepnięcia krwi i u których nie stwierdzono obecności inhibitora (*PPL Afstyła 2018*). W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, przyjęto następujące założenia oparte na odnalezionych źródłach danych:

- aktualnie obowiązujące kryteria kwalifikacji chorych na hemofilię A do leczenia rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII przynajmniej drugiej generacji w ramach programu lekowego są takie same jak kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego *PPL Afstyła 2018*;
- zgodnie z najnowszymi danymi NFZ w 2017 roku opublikowanymi w marcu 2018 roku w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego czynnikiem

VIII rekombinowanym było leczonych 111 pacjentów w wieku od 0 do 18 lat z ciężką hemofilią A;

- na podstawie dostępnych danych, przyjęto, że rocznie do programu lekowego włączane będzie średnio ■ przypadków ciężkiej hemofilii A.

W ramach analizy wpływu na budżet przeprowadzono analizę kosztów, w której uwzględniono:

- koszty koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII stosowanych w ramach profilaktyki oraz w przypadku wystąpienia krwawień w czasie leczenia profilaktycznego:
 - octocogu alfa (Advate, Kogenate Bayer);
 - turoctocogu alfa (NovoEight);
 - simoctocogu alfa (Nuwiq);
 - efmoroctocogu alfa (Elocta);
- koszty diagnostyki, podania leków oraz kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego.

Analiza wpływu na budżet płatnika została przeprowadzona w wariacie uwzględniającym wnioskowany instrument podziału ryzyka (RSS) oraz w wariacie bez RSS:

- w wariacie z RSS ceny jednostkowe substancji czynnych turoctocog alfa, octocog alfa, simoctocog alfa oraz efmoroctocog alfa zostały oszacowane na podstawie najnowszych danych z komunikatów DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków z marca i kwietnia 2018 r. (*NFZ DGL 26/07/2018*), natomiast w wariacie bez RSS ustalono je na poziomie cen z Obwieszczenia Ministra Zdrowia (*MZ 29/06/2018*);

- [REDAKTOWANE]

Analiza podstawowa bez RSS

Prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w latach 2019-2020 (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [REDAKTOWANE] w wariantcie bez RSS.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Afstyła w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego **zmniejszą się stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [REDAKTOWANE]** w latach 2019-2020.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu Afstyła wynosi odpowiednio – w pierwszych dwóch latach horyzontu czasowego analizy – [REDAKTOWANE] w scenariuszu nowym oraz 0 zł rocznie w scenariuszu istniejącym.

Analiza podstawowa (z RSS)

Prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w latach 2019-2020 (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [REDAKTOWANE] w wariantcie z RSS.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Afstyła w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego **wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [REDAKTOWANE]** w latach 2019-2020.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu Afstyła wynosi odpowiednio – w pierwszych dwóch latach horyzontu czasowego analizy – [REDAKTOWANE] w scenariuszu nowym oraz 0 zł rocznie w scenariuszu istniejącym.

Analiza wrażliwości: wyniki wariantów skrajnych (bez RSS)

Z perspektywy płatnika publicznego maksymalne wydatki inkrementalne odnotowano w wariantcie V analizy wrażliwości, w którym przyjęto cenę komparatorów na poziomie produktu NovoEight w scenariuszu nowym. Wówczas cena jednostkowa komparatorów jest niższa niż proponowana cena jednostkowa bez RSS leku Afstyła. W tym wariantcie w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Afstyła dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [REDAKTOWANE] (2019 rok) oraz [REDAKTOWANE] (2020 rok). Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Afstyła będą równe odpowiednio [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] w latach 2019-2020.

Z perspektywy płatnika publicznego największe oszczędności inkrementalne odnotowano w wariantcie IX analizy wrażliwości, w którym przyjęto, równe udziały komparatorów w scenariuszu istniejącym. W tym wariantcie w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Afstyła oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [REDAKTOWANE] (2019 rok) oraz [REDAKTOWANE] zł (2020 rok). Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Afstyła będą równe odpowiednio [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] w latach 2019-2020.

Analiza wrażliwości: wyniki wariantów skrajnych (z RSS)

Z perspektywy płatnika publicznego maksymalne wydatki inkrementalne odnotowano w wariantcie IV analizy wrażliwości, w którym przyjęto zużycie leków na podstawie programu lekowego. W tym wariantcie w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu

lecniczego Afstyła dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [REDAKT] (2019 rok) oraz [REDAKT] (2020 rok). Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Afstyła będą równe odpowiednio [REDAKT] oraz [REDAKT] w latach 2019-2020.

Z perspektywy płatnika publicznego oszczędności odnotowano w wariantcie VI analizy wrażliwości w którym założono, że cena komparatorów będzie na poziomie najwyższej z ofert z ZZP-223/17. Wówczas cena jednostkowa komparatorów jest znacząco wyższa niż proponowana cena jednostkowa z RSS leku Afstyła. W tym wariantcie w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Afstyła oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [REDAKT] (2019 rok) oraz [REDAKT] (2020 rok). Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Afstyła będą równe odpowiednio [REDAKT] oraz [REDAKT] w latach 2019-2020.

Wnioski końcowe

Wnioskowane jest wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Afstyła (lonoctocog alfa), stosowanego u dzieci chorych na ciężką hemofilię A w ramach wnioskowanego programu lekowego PPL Afstyła 2018.

Produkt leczniczy Afstyła (lonoctocog alfa, (rFVIII-sc, z ang. *recombinant Factor VIII-SingleChain*) cechuje się charakterystyczną budową pojedynczego łańcucha rekombinowanego czynnika VIII, który zwiększa stabilność i powinowactwo do czynnika von Willebranda, co odróżnia go od innych rekombinowanych czynników krzepnięcia (rFVIII). Lonoctocog alfa jest unikalną technologią, która stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów

(ang. *unmet needs*) – umożliwia zmniejszenie częstości podawania wlewów leku i zmniejsza ryzyko rozwoju inhibitorów.

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Afstyła spowoduje zwiększenie wydatków płatnika łącznie o [REDAKT] w 2019 roku oraz [REDAKT] w 2019 roku, przy założeniu cen uwzględniających proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

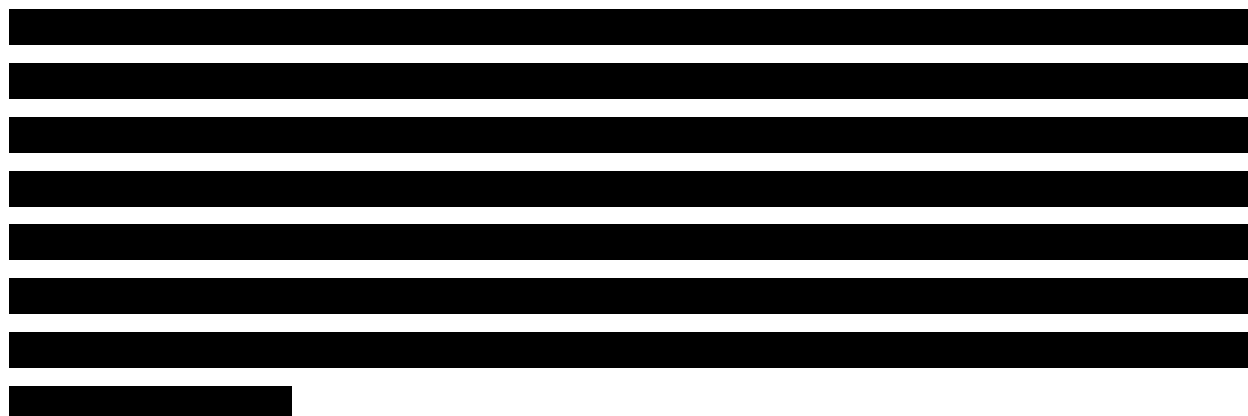
ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) produktu leczniczego Afstyla (lonococog alfa), stosowanego w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z hemofilią typu A (wrodzony niedobór VIII czynnika krzepnięcia krwi) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.



Analiza ekonomiczna jest załącznikiem wchodzącym – zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) – w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Afstyla w następujących prezentacjach:

- Afstyla 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,

w ramach wykazu leków dostępnych w programie lekowym. Analiza została wykonana na zlecenie pomiotu odpowiedzialnego, firmy CSL Behring.

2 Problem decyzyjny

2.1 Populacja

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym dla leku Afstyla populację docelową stanowią pacjenci z ciężką postacią hemofilii A do ukończenia 18 roku życia, którzy nie byli wcześniej leczeni czynnikami osoczo pochodnymi, i u których nie stwierdzono obecności inhibitora (*PPL Afstyla 2018*).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest rekombinowane ludzkie białko, które zastępuje brakujący czynnik krzepnięcia VIII potrzebny do efektywnej hemostazy – lek Afstyla (lonococog alfa) stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia krwi).

10 listopada 2016 roku komitet CHMP (z ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) wydał pozytywną opinię w sprawie produktu leczniczego Afstyla, rekomendując zastosowanie leku w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A w każdej grupie wiekowej. Wykazano korzyści ze stosowania lonococogu alfa w postaci skutecznego kontrolowania krwawienia podczas stosowania „na żądanie” oraz na potrzeby operacji chirurgicznych (*CHMP 2016*). Produkt leczniczy Afstyla został zarejestrowany do stosowania w Europie w 2017 roku (*EMA 2017a*).

Afstyla jest pojedynczym polipeptydowym łańcuchem z wyciętą B domeną, pozwalającym na kowalencyjne mostkowanie w celu połączenia ciężkich i lekkich łańcuchów czynnika VIII. Afstyla wykazała wyższe powinowactwo czynnika VWF w stosunku do czynnika rFVIII o pełnej długości łańcucha. VWF stabilizuje i chroni czynnik VIII przed degradacją. Aktywowany produkt leczniczy Afstyla posiada sekwencję aminokwasową identyczną z endogennym FVIIIa (*ChPL Afstyla*).

W poniższej tabeli podsumowano sposób dawkowania leku Afstyla opracowany na podstawie *ChPL Afstyla*.

Tabela 1. Dawkowanie leku Afstyla (*ChPL Afstyla*).

Podgrupa pacjentów chorych na hemofilię A		Dawkowanie
	Populacja ogólna	Zalecany schemat dawkowania początkowego wynosi od 20 do 50 IU / kg leku Afstyla podawanego 2 do 3 razy w tygodniu. Schemat dawkowania może być regulowany w zależności od reakcji pacjenta.
Profilaktyka	Dzieci i młodzież	Zalecany schemat dawkowania początkowego u dzieci (0 do <12 lat) wynosi 30 do 50 IU na kg produktu leczniczego Afstyla podawanego 2 do 3 razy w tygodniu. Częstsze lub większe dawki mogą być konieczne u dzieci <12 lat, przeliczając wyższy klirens w tej grupie wiekowej. U młodzieży w wieku powy-

Podgrupa pacjentów chorych na hemofilię A	Dawkowanie
	żej 12 lat, zalecana dawka jest taka sama jak u dorosłych.
Pacjenci w podeszłym wieku	Dane kliniczne odnośnie stosowania produktu leczniczego Afstyła nie obejmują stosowania u pacjentów powyżej 65 roku życia.
Leczenie na żądanie	Obliczenie wymaganej dawki czynnika VIII opiera się na danych empirycznych dowodzących, że 1 jednostka międzynarodowa (IU) czynnika VIII na kg masy ciała podwyższa aktywność czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymagana dawka jest obliczana przy użyciu następującego wzoru: Dawka (IU) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu VIII czynnika (IU/dl lub % normy) x 0,5 (j.m/kg na j.m/dl) Ilość podawanego produktu oraz częstota jego podawania powinny być zawsze ukierunkowane względem skuteczności klinicznej wymaganej w poszczególnym przypadku.
Niewielki wylew do stawów, krwawienie z mięśnia lub jamy ustnej	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (IU/dl): 20-40 Powtarzać wstrzyknięcie co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień, do czasu ustąpienia bólu wskazującego na ustanie krwawienia lub wyleczenia.
Bardziej rozległy wylew do stawów, krwawienia do mięśni lub krwiak	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (IU/dl): 30-60 Powtarzać wstrzyknięcie co 12 do 24 godzin przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i ostrej dysfunkcji.
Wystąpienie krwawienia lub zabieg chirurgiczny	Krwotoki zagrażające życiu Wymagany poziom czynnika VIII (%) (IU/dl): 30-100 Powtarzać wstrzyknięcie co 8 do 24 godzin do czasu ustąpienia zagrożenia.
	Małe zabiegi chirurgiczne włączając ekstrakcję zęba Wymagany poziom czynnika VIII (%) (IU/dl): 30-60 Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu wyleczenia.
	Duże zabiegi chirurgiczne Wymagany poziom czynnika VIII (%) (IU/dl): 80-100 (okres przed- i pooperacyjny) Powtarzać wstrzyknięcie co 8 do 24 godzin do czasu odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni, dla utrzymania od 30% do 60% (IU/dl) aktywności czynnika VIII

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, spadek ciśnienia krwi, letarg, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uczucie mrowienia, wymioty, świszczący oddech) były obserwowane rzadko podczas stosowania produktów leczniczych czynnika VIII i mogące w niektórych przypadkach rozwinąć się w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs). U pacjentów z hemofilią typu A mogą wytworzyć się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi VIII. Jeśli wystąpią takie inhibitory, stan ten będzie objawiać się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii (*ChPL Afstyła*).

2.3 Komparatory

Obecnie w Polsce leczenie hemofilii A refundowane jest w ramach dwóch programów lekowych „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” B.15 oraz B.94, z których B.15 dotyczy

rekombinowanych czynników krzepnięcia Recombinate, Advate, Kogenate Bayer, NovoEight oraz Nuwiq, a B.94 odnosi się do finansowania czynnika o przedłużonym działaniu – Elocta. Wśród finansowanych preparatów znajdują się również czynniki osoczopochodne, ale ze względu na odmienny charakter w stosunku do ocenianej interwencji nie będą one brane pod uwagę przy wyborze komparatorów.

W ramach dostępnych programów lekowych dotyczących leczenia hemofilii A wyróżnia się trzy moduły terapeutyczne: profilaktyki pierwotnej oraz wtórnej i indukcji immunotolerancji. W zakresie profilaktyki pierwotnej do programu kwalifikują się dzieci od pierwszego dnia życia z zachowaniem ciągłości do ukończenia 18 roku życia, z ciężką postacią hemofilii A (aktywność czynnika VIII $\leq 1\%$ poziomu normalnego), jednak dla tego wskazania wśród czynników rekombinowanych finansowaniem objęte są tylko preparaty I generacji (np. *Recombine*[®]) oraz preparaty osoczopochodne. W zakresie profilaktyki pierwotnej znajduje miejsce także populacja nowo zdiagnozowanych, nieleczonych wcześniej czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi). W powyższym wskazaniu finansowaniem objęte są rekombinowane czynniki krzepnięcia przynajmniej II generacji. W obu wyżej wymienionych grupach chorych refundacja obejmuje również zapewnienie koncentratów czynników VIII, gdy konieczne jest założenie centralnego dostępu dożylnego. Programy lekowe aktualnie obowiązujące w warunkach polskich zakładają również objęcie programem terapii wywoływania tolerancji immunologicznej pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem.

Preparat o przedłużonym działaniu (*Elocta*[®]) jest objęty finansowaniem w warunkach polskich w ramach programu B.94 w module profilaktyki pierwotnej u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia z nowo zdiagnozowaną, ciężką postacią hemofilii A, którzy nie byli leczeni czynnikami osoczopochodnymi oraz w module profilaktyki wtórnej po wystąpieniu krwawień do stawów, przy spełnieniu tych samych kryteriów jakie są określone w module profilaktyki pierwotnej (czyli *de facto* obejmuje to tą samą populację kwalifikowaną do leczenia profilaktycznego).

W tabeli poniżej zestawiono produkty lecznicze refundowane w Polsce w ramach programów lekowych B.15 i B.94 z obowiązującymi wskazaniami.

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w Polsce w ramach leczenia hemofilii A wraz ze wskazaniami (MZ 29/06/2018).

Generacja	Produkt leczniczy	Program Lekowy	Wskazanie
I	Recombinate (octocog alfa)	B.15	pierwotna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18 roku życia, z ciężką hemofilią A, o poziomie aktywności czynnika VIII $\leq 1\%$ poziomu normalnego, oraz zapewnienie powyższej populacji koncentratów czynników krzepnięcia VIII, gdy konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego wtórna profilaktyka krwawień u dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia, chorych na hemofilię A, po wystąpieniu wylewów do stawów, oraz zapewnienie powyższej populacji koncentratów czynników krzepnięcia VIII, gdy konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego
II	Kogenate Bayer (octocog alfa)	B.15	pierwotna profilaktyka krwawień nowo zdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnika osoczopochodnymi (ludzkimi) oraz zapewnienie powyższej populacji koncentratów czynników krzepnięcia VIII, gdy konieczne jest założenie centralnego dostępu dożylnego
III	Advate (octocog alfa) NovoEight (turoctocog alfa)	B.15	pierwotna profilaktyka krwawień nowo zdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnika osoczopochodnymi (ludzkimi) oraz zapewnienie powyższej populacji koncentratów czynników krzepnięcia VIII, gdy konieczne jest założenie centralnego dostępu dożylnego
IV	Nuwiq (simoctocog alfa)	B.15	pierwotna profilaktyka krwawień nowo zdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnika osoczopochodnymi (ludzkimi) oraz zapewnienie powyższej populacji koncentratów czynników krzepnięcia VIII, gdy konieczne jest założenie centralnego dostępu dożylnego
	Elocta (efmorococog alfa)	B.94	pierwotna profilaktyka krwawień nowo zdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią hemofilii A, wcześniej nieleczonych czynnika osoczopochodnymi (ludzkimi) oraz zapewnienie powyższej populacji koncentratów czynników krzepnięcia VIII, gdy konieczne jest założenie centralnego dostępu dożylnego wtórna profilaktyka krwawień – dla grupy określonej powyżej

Produkt leczniczy Afstyła stanowi koncentrat czynników krzepnięcia VIII trzeciej generacji. Program leków zakłada finansowanie koncentratów czynników krzepnięcia przynajmniej drugiej generacji w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień u nowo zdiagnozowanych dzieci na ciężką hemofilię A, wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi oraz zapewnienie powyższej subpopulacji koncentratów czynnika VIII, gdy konieczne jest założenie centralnego dostępu dożylnego. Wobec powyższego, jako komparatory dla ocenianej interwencji należy uznać wszystkie rekombinowane preparaty objęte finansowaniem w warunkach polskich, które dotyczą tej samej populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia profilaktycznego (rekombinowane czynniki krzepnięcia przynajmniej drugiej generacji): Advate, Kogenate Bayer, Nuwiq, NovoEight, Elocta. Ponadto, obecnie w Polsce najczęściej zamawianymi preparatami do leczenia hemofilii A wśród rekombinowanych czynników krzepnięcia jest lek Advate (NFZ DGL 26/07/2018). Analogicznie jak Afstyła należy on do trzeciej generacji koncentratów czynników krzepnięcia, dlatego należy go traktować jako główny komparator dla ocenianej interwencji. Podczas doboru komparatorów zdecydowano się na uwzględnienie także preparatów refundowanych innych generacji (np. Kogenate Bayer – druga generacja), co zostało uznane za zasadne przez ekspertów Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji podczas analizy innych produktów leczniczych podobnej generacji (ReFacto AWA 2017).

W warunkach polskich refundacji podlega także produkt leczniczy Recombinate jednak należy on do grupy leków pierwszej generacji, przez co nie spełnia kryteriów profilaktyki przewidzianych dla lonoctocogu alfa i nie został uznany za właściwy komparator. Poza tym należy zauważyć, że w Polsce realizacja zapotrzebowania na czynnik VIII krzepnięcia stosowanego w ramach programu lekowego obejmuje przetarg centralny organizowany dla ludzkich czynników krzepnięcia rekombinowanych osobno dla pierwszej generacji i osobno dla wszystkich innych rekombinowanych czynników co najmniej drugiej generacji. W związku z czym lonoctocog alfa, będący czynnikiem trzeciej generacji będzie mógł uczestniczyć wyłącznie w przetargu na czynniki krzepnięcia co najmniej drugiej generacji tj. leki Advate, Kogenate Bayer, Nuwiq, NovoEight lub Elocta.

Podsumowując, uwzględniając zalecenia towarzystw naukowych, refundację w ramach polskich programów lekowych oraz zalecenia ekspertów AOTMiT jako komparatory dla ocenianej interwencji Afstyla (lonoctocog alfa) uznano rekombinowane czynniki krzepnięcia przynajmniej drugiej generacji: Advate, Kogenate Bayer, NovoEight, Nuwiq oraz Elocta.

2.4 Efekty zdrowotne

W ramach przeprowadzonego w analizie klinicznej przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność produktu Afstyla z komparatorami. Jedno badanie porównujące produkt Afstyla z produktem Advate (*Klamroth 2016*) prezentowało porównanie parametrów farmakokinetycznych po podaniu pojedynczej dawki leków dorosłym chorym na ciężką postać hemofilii A oraz szcążkową ocenę bezpieczeństwa. Brak było badań porównujących jeden produkt leczniczy z innym lekiem bądź placebo. Wszystkie odnalezione badania były więc traktowane jak badania bez grupy kontrolnej. Należy zaznaczyć, że w przypadku tak ciężkiej choroby zastosowanie placebo w ramach kontroli byłoby nieetyczne, w związku z bardzo dużym ryzykiem śmierci chorych w wyniku wykrwawienia. Ze względu na brak możliwości wykonania analizy statystycznej porównującej wyniki poszczególnych badań (duża heterogeniczność metodyki badań, ocenianej populacji, sposobu prezentacji danych i ocenianych parametrów), możliwe było jedynie zaprezentowanie zestawienia danych z poszczególnych badań. W niniejszym zestawieniu analizowano tylko dane dotyczące dzieci (< 18 roku życia) w związku z czym dla produktu trzeciej generacji Afstyla rozpatrywano tylko jedno badanie (*Stasyshyn 2017*), prowadzone w populacji 84 dzieci < 12 lat, chorych na ciężką postać hemofilii A, definiowaną jako aktywność FVIII < 1% normy. Przy analizie parametrów farmakokinetycznych wykorzystano również wyniki badania *Klamroth 2016*, w którym porównywano profil farmakokinetyczny po podaniu jednej dawki produktu Afstyla i Advate (badanie zostało włączone do raportu celem poszerzenia dostępnych informacji o produkcie Afstyla, mi-

mo, że brali w nim udział wyłącznie dorośli pacjenci). Dla pozostałych leków włączono następujące badania:

- 6 badań dla produktu II generacji Kogenate Bayer (*Giangrande 2002, Barnes 2006, Kreuz 2005, JOS, PAC, ReCARE*),
- 3 badania dla produktu II generacji NovoEight (*guardianTM3, guardianTM1 i guardianTM2*),
- 4 badania dla produktu III generacji Advate (*EPIC, Auerswald 2012, Blanchette 2008 i Tarantino 2004*),
- 3 badania dla produktu IV generacji Nuwiq (*GENA-03, GENA-13 i NuProtect*),
- 3 badania dla produktu IV generacji o przedłużonym działaniu Elocta (*Kids A-LONG, Wang 2018, ASPIRE*).

Farmakokinetyka

W poniższej tabeli zaprezentowano najważniejsze wyniki dotyczące farmakokinetyki preparatu Afstyla oraz komparatorów.

Tabela 3. Wyniki dotyczące farmakokinetyki preparatu Afstyla oraz komparatorów (*PAC, Auerswald 2012, Blanchette 2008, guardianTM3, NuProtect, Kids A-LONG, ASPIRE, GENA-13*).

lonoctocog alfa (Afstyla)	octocog alfa (Kogenate Bayer)	octocog alfa (Advate)	turoctocog alfa (NovoEight)	simoctocog alfa (Nuwiq)	efmroctocog alfa (Elocta)
Maksymalna aktywność leku osiągnana we krwi po podaniu C_{max} [IU/dl]					
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>≤6 lat</u>, N=20: średnia 80,2 (CV: 20,6%) ▪ <u>≥6 do <12 lat</u>, N=19: średnia 83,5 (CV: 19,5%) 	BD	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>2-5 lat</u>, N=52 (<i>Blanchette 2008</i>): średnia 95,0 (SD: 22,4) 	BD	<p>podano wartość znormalizowaną na 1 IU/kg leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>2-5 lat</u>, N=13 (<i>GENA-03</i>): średnia 0,02 (SD: 0,003) ▪ <u>6-12 lat</u>, N=13 (<i>GENA-03</i>): średnia 0,02 (SD: 0,004) <p>[(IU/ml)/(IU/kg)]</p> <p>wartość przeliczono na całą podaną dawkę (50 IU/kg), na jednostkę objętości dl (oryginalnie podano na ml):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>2-5 lat</u>: 	BD

lonoctocog alfa (Afstyla)	octocog alfa (Kogenate Bayer)	octocog alfa (Advate)	turoctocog alfa (NovoEight)	simoctocog alfa (Nuwiq)	efmoroctocog alfa (Elocta)
1090 (CV: 26,4%)	dl ▪ <u><18 lat:</u> średnia 1320 [IU·h/dl]			(SD: 0,10) ▪ <u>6-12 lat,</u> N=13 (GENA- 03): śred- nia 0,25 (SD: 0,06) [(IU·h/ml)/(IU/kg)] wartość przeliczo- no na całą poda- ną dawkę (50 IU/kg), na jednostkę objętości dl (oryginalnie podano na ml): ▪ <u>2-5 lat:</u> średnia 1100 ▪ <u>6-12 lat:</u> średnia 1250 [IU·h/dl]	30,04 ▪ <u>≥6 do <12</u> <u>lat,</u> N=19 (Kids A- LONG): średnia 41,87 [(IU·h/dl)/(IU/kg)] wartość przeliczo- no na całą poda- ną dawkę (50 IU/kg) ▪ <u>0 do <6</u> <u>lat:</u> śred- nia 1502 ▪ <u>≥6 do <12</u> <u>lat:</u> śred- nia 2093,5 [IU·h/dl]

Pole powierzchni pod krzywą zależności aktywności leku od czasu, od momentu podania z ekstrapolacją czasu do nieskończoności

$AUC_{(0-\infty)}$ [IU·h/dl]

▪ <u><6 lat,</u> N=20: średnia 1080 (CV: 31,0%)	BD	BD	[IU·h/ml] wartość przeliczo- no na dl	BD	BD
▪ <u>≥6 do <12</u> <u>lat,</u> N=19: średnia 1170 (CV: 26,3%)			▪ <u>0-5 lat,</u> N=14 (<i>guardian</i> TM 3): średnia 12,21 (SD: 4,38) ▪ <u>6-11 lat,</u> N=19 (<i>guardian</i> TM 3): średnia 14,36 (SD: 3,48)		
			▪ <u>0-5 lat,</u> N=14 (<i>guardian</i> TM 3): średnia 1221 ▪ <u>6-11 lat,</u> N=19 (<i>guardian</i> TM 3): średnia 1436 [[IU·h/dl]		

lonoctocog alfa (Afstyla)	octocog alfa (Kogenate Bayer)	octocog alfa (Advate)	turoctocog alfa (NovoEight)	simoctocog alfa (Nuwiq)	efmoroctocog alfa (Elocta)
Okres półtrwania $t_{1/2}$ [h]					
<ul style="list-style-type: none"> <u><6 lat</u>, N=20: średnia 10,4 (CV: 28,7%) <u>≥6 do <12 lat</u>, N=19: średnia 10,2 (CV: 19,4%) 	<ul style="list-style-type: none"> <u><18 lat</u>, N=20 (Barnes 2006): średnia 10,7 	<ul style="list-style-type: none"> <u>2-5 lat</u>, N=52 (Blanchette 2008): średnia 9,71 (SD: 1,89) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>0-5 lat</u>, N=14 (guardianTM3): średnia 9,99 (SD: 1,71) <u>6-11 lat</u>, N=19 (guardianTM3): średnia 9,42 (SD: 1,52) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>2-5 lat</u>, N=13 (GENA-03): średnia 9,49 (SD: 3,32) <u>6-12 lat</u>, N=13 (GENA-03): średnia 9,99 (SD: 1,88) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>0 do <6 lat</u>, N=20 (Kids A-LONG): średnia 12,67 <u>≥6 do <12 lat</u>, N=19 (Kids A-LONG): średnia 14,88
Klirens CL [ml/h·kg]					
<ul style="list-style-type: none"> <u><6 lat</u>, N=20: średnia 5,07 (CV: 29,6%) <u>≥6 do <12 lat</u>, N=19: średnia 4,63 (CV: 29,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> <u><18 lat</u>, N=20 (Barnes 2006): średnia 4,1 	<ul style="list-style-type: none"> <u>2-5 lat</u>, N=52 (Blanchette 2008): średnia 4,43 (SD: 1,40) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>0-5 lat</u>, N=14 (guardianTM3): średnia 4,60 (SD: 1,75) <u>6-11 lat</u>, N=19 (guardianTM3): średnia 3,70 (SD: 1,00) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>2-5 lat</u>, N=13 (GENA-03): średnia 5,40 (SD: 2,37) <u>6-12 lat</u>, N=13 (GENA-03): średnia 4,33 (SD: 1,21) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>0 do <6 lat</u>, N=20 (Kids A-LONG): średnia 3,60 <u>≥6 do <12 lat</u>, N=19 (Kids A-LONG): średnia 2,78
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarym Vss [ml/kg]					
<ul style="list-style-type: none"> <u><6 lat</u>, N=20: średnia 71,0 (CV: 11,8%) <u>≥6 do <12 lat</u>, N=19: średnia 67,1 (CV: 22,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> <u><18 lat</u>, N=20 (Barnes 2006): średnia 59,2 	<ul style="list-style-type: none"> <u>2-5 lat</u>, N=52 (Blanchette 2008): średnia 51,4 (SD: 12,3) 	BD	<ul style="list-style-type: none"> <u>2-5 lat</u>, N=13 (GENA-03): średnia 55,32 (SD: 7,09) <u>6-12 lat</u>, N=13 (GENA-03): średnia 54,45 (SD: 14,80) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>0 do <6 lat</u>, N=20 (Kids A-LONG): średnia 58,58 <u>≥6 do <12 lat</u>, N=19 (Kids A-LONG): średnia 52,13
Średni czas obecności leku MRT [h]					
<ul style="list-style-type: none"> <u><6 lat</u>, N=20: średnia 12,4 (CV: 25,0%) <u>≥6 do <12 lat</u> 	<ul style="list-style-type: none"> <u><18 lat</u>, N=20 (Barnes 2006): średnia 15,1 	<ul style="list-style-type: none"> <u>2-5 lat</u>, N=52 (Blanchette 2008): średnia 12,2 (SD: 12,2) 	BD	<ul style="list-style-type: none"> <u>2-5 lat</u>, N=13 (GENA-03): średnia 11,92 (SD: 4,93) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>0 do <6 lat</u>, N=20 (Kids A-LONG): średnia 17,24

lonoctocog alfa (Afstyla)	octocog alfa (Kogenate Bayer)	octocog alfa (Advate)	turoctocog alfa (NovoEight)	simoctocog alfa (Nuwiq)	efmoroctocog alfa (Elocta)
lat, N=19: średnia 12,3 (CV: 16,8%)		3,1)		▪ 6-12 lat, N=13 (GENA- 03): śred- nia 12,74 (SD: 2,34)	▪ ≥6 do <12 lat, N=19 (Kids A- LONG): średnia 20,90

W badaniu *Klamroth 2016* produkt Afstyla wykazywał lepszy profil farmakokinetyczny w porównaniu do produktu Advate. Wartości poszczególnych parametrów zostały skorygowane o początkowe (przed podaniem pierwszej dawki leku) wartości aktywności czynnika VIII, indywidualne dla każdego pacjenta. Mimo iż wszyscy włączeni pacjenci mieli aktywność FVIII < 1% normy, resztkowe aktywności FVIII z poprzednich podań leków przed badaniem mogły spowodować nieoczekiwanie wysoką aktywność FVIII przed pierwszym podaniem leku w badaniu. Aby zminimalizować ryzyko nadmiernej korekty (*overcorrection*), ocenę niektórych parametrów należy interpretować przy użyciu wartości nieskorygowanych o wyniki początkowe – AUC, $t_{1/2}$, CL, V_{ss} i MRT. Parametry PK uzyskane głównie z wczesnych punktów czasowych – C_{max} , IR – najlepiej odzwierciedlają wartości skorygowane względem wartości początkowych. Wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie takich parametrów: T_{max} , $AUC_{(0-last)}$, $AUC_{(0-inf)}$, $t_{1/2}$, CL, MRT i V_{ss} . Produkt Afstyla charakteryzował się (analiza bez korekty):

- dłuższym okresem półtrwania niż produkt Advate (średnie wartości $t_{1/2}$ wyniosły odpowiednio 14,5 vs 13,3 h, $p = 0,0013$),
- mniejszym klirensem (średnia wartość CL odpowiednio 2,64 vs 3,68 ml/h·kg, $p < 0,0001$),
- dłuższym średnim czasem obecności leku w organizmie (średnia wartość MRT odpowiednio 20,4 vs 17,1 h, $p < 0,0001$),
- większym polem pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu (średnie $AUC_{(0-inf)}$ odpowiednio 2090 vs 1550 IU·h/dl, $p < 0,0001$).

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- odzysku przyrostowego (IR) czynnika krzepnięcia – średnie wartości po podaniu produktu Advate i Afstyla wyniosły odpowiednio 2,32 i 2,24 (IU/dl)/(IU/kg) (analiza z uwzględnieniem korekcji),
- maksymalnej aktywności leku – średnie wartości C_{max} wyniosły 116 i 113 IU/dl, odpowiednio dla produktu Advate i Afstyla (analiza z uwzględnieniem korekcji).

W badaniu *Stasyshyn 2017* analizę parametrów farmakokinetycznych prezentowano w podgrupach dzieci < 6 lat i 6 do < 12 lat. Dla komparatorów starano się dopasować wyniki jak najbardziej podobnych podgrup.

Średnia maksymalna aktywność leku osiągnięta we krwi po podaniu (C_{max}) w podgrupie dzieci < 6 lat dla produktu Afstyla wyniosła 80,2 IU/dl. Średnia wartość C_{max} po podaniu produktu Advate u dzieci w wieku 2-5 lat wyniosła 95,0 IU/dl, natomiast po podaniu produktu Nuwiq również dzieciom w wieku 2-5 lat średnia wartość (przeliczona na jednostki zgodne z pozostałymi badaniami) wyniosła 100 IU/dl. W podgrupie dzieci starszych, w wieku 6-12 lat, średnia C_{max} wyniosła 83,5 IU/dl dla produktu Afstyla i 100 IU/dl dla Nuwiq. Dla pozostałych komparatorów nie podano takich danych.

Odzysk przyrostowy (IR) określa przyrost aktywności czynnika krzepnięcia krwi w osoczu w odniesieniu do podanych jednostek czynnika, czyli wskazuje jak efektywna jest pojedyncza dawka w zwiększeniu aktywności czynnika krzepnięcia. Wyższe wartości oznaczają, że potrzeba mniejszej dawki preparatu do uzyskania poziomu aktywności czynnika VIII chroniącej pacjenta przed krwawieniem. Uzyskanie podobnych wartości dla obu produktów leczniczych oznacza, że leki te mogą osiągać podobną skuteczność po podaniu podobnej wielkości dawek. Dane dotyczące wartości odzysku przyrostowego (IR) czynnika krzepnięcia dostępne były dla każdego z ocenianych leków. W podgrupie dzieci poniżej 6 roku życia średni IR po podaniu produktu Afstyla wyniósł 1,60 (IU/dl)/(IU/kg) i był podobny do średnich wartości IR uzyskanych w podobnej grupie wiekowej dla produktu Advate, 1,88 (IU/dl)/(IU/kg) i produktu Nuwiq, 1,55-1,87 (IU/dl)/(IU/kg). Średnia wartość IR u dzieci poniżej 6 roku życia była największa dla produktu NovoEight, 2,24 (IU/dl)/(IU/kg), i Kogenate Bayer (dzieci ≤ 4 lat), 2,04 (IU/dl)/(IU/kg). Dla produktu Elocta średni IR u dzieci < 6 lat wyniósł 1,92 (IU/dl)/(IU/kg). U starszych dzieci (6 do 12 lat) uzyskano podobne wyniki – średnie wartości IR były podobne dla produktów Afstyla, Kogenate Bayer (dzieci w wieku < 18 lat), Nuwiq – wynosiły 1,66-1,88 (IU/dl)/(IU/kg), a dla produktów NovoEight i Elocta były większe, odpowiednio 2,48 i 2,44 (IU/dl)/(IU/kg).

Okres półtrwania ($t_{1/2}$) poszczególnych leków w organizmie był podobny dla produktów Afstyla, Kogenate Bayer, Advate, NovoEight i Nuwiq, zarówno w podgrupie dzieci młodszych (< 6 lat) jak i starszych (> 6 lat); średni $t_{1/2}$ wynosił około 10 h (9,49 do 10,4). W przypadku długodziałającego leku Elocta $t_{1/2}$ był dłuższy, średnia wyniosła 12,67 h u dzieci < 6 lat i 14,88 h u dzieci 6 do < 12 lat.

Podobnie, **średni czas obecności leku w organizmie (MRT)** był podobny dla produktów Afstyla, Advate, NovoEight i Nuwiq, zarówno w podgrupie dzieci młodszych (< 6 lat) jak i starszych (> 6 lat); średni MRT wynosił około 12 h (11,92 do 12,74). Średni MRT dla długodziałającego produktu Elocta był większy, wyniósł 17,24 h u dzieci < 6 lat i 20,90 h u dzieci 6 do < 12 lat. Dla produktu Kogenate Bayer średni MRT wy-

nosił 15,1 h, co stawia go pośrodku – podgrupa wiekowa najbardziej odstająca, dzieci starsze, w wieku < 18 lat.

Większe wartości $t_{1/2}$ i MRT wskazują na dłuższe utrzymywanie się leku w organizmie, natomiast wartość CL świadczy o prędkości usuwania leku z organizmu, korzystniejsza jest więc mniejsza wartość tego parametru. Średnia wartość klirensu (CL) była podobna dla produktów Afstyla, Advate, NovoEight i Nuwiq, zarówno w podgrupie dzieci młodszych (< 6 lat), wyniosła 4,43 do 5,40 ml/h·kg. W podgrupie dzieci starszych (6 do 12 lat) oraz < 18 lat dla produktu Kogenate Bayer wyniki były trochę lepsze, wartości wyniosły 3,70 do 4,63 ml/h·kg. Natomiast najlepsze wyniki uzyskał długodziałający lek Elocta, u dzieci < 6 lat średni CL wyniósł 3,60 ml/h·kg, a u dzieci w wieku 6 do < 12 lat – 2,78 ml/h·kg.

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) dla produktu Afstyla wyniosła 71,0 ml/kg u dzieci < 6 lat i 67,1 ml/kg u dzieci w wieku 6 do < 12 lat. Dla pozostałych leków średnie wartości V_{ss} były trochę niższe – wyniosły od około 51 do 59 ml/kg. Im mniejsza wartość V_{ss} , tym lepiej – wskazuje, że przy tej samej objętości podania więcej leku pozostaje w osoczu.

Średnia wartość pola powierzchni pod krzywą zależności aktywności leku od czasu, w ocenie od momentu podania leku do ostatniej mierzalnej aktywności ($AUC_{(0-last)}$) była podobna Afstyla, Kogenate Bayer, Advate, NovoEight i Nuwiq, wyniosła 1010 do 1320 IU·h/dl. Dla długodziałającego leku Elocta uzyskano nieco lepsze wyniki, u dzieci < 6 lat średnie $AUC_{(0-last)}$ wyniosło 1502 IU·h/dl, a u dzieci w wieku 6 do < 12 lat – 2093,5 IU·h/dl.

Leki ogółem charakteryzowały się porównywalnym profilem farmakokinetyki, z wyjątkiem długodziałającego produktu Elocta, dla którego obserwowano nieco lepsze wyniki.

Skuteczność profilaktyki pierwotnej

W poniższej tabeli zaprezentowano najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności profilaktyki pierwotnej preparatu Afstyla oraz komparatorów.

Tabela 4. Skuteczność profilaktyki za pomocą preparatu Afstyla I komparatorów (PAC, Auerswald 2012, Blanchette 2008, guardian TM3, NuProtect, Kids A-LONG, ASPIRE).

lonococog alfa (Afstyla)	ococog alfa (Kogenate Bayer)	ococog alfa (Advate)	turococog alfa (NovoEight)	simococog alfa (Nuwiq)	efmorococog alfa (Elocta)
Roczna częstość krwawień (ABR) [liczba krwawień/pacjenta/rok]					
<u>1 do <12 lat</u> , N=80	<u><12 lat</u> , N=14 (PAC)	BD	<u>0-11 lat</u> , N=63 (guardian ^{TM3})	<u>2-12 lat</u> , N=59 (GENA-03)	<u><12 lat</u> , N=69 (Kids A-LONG)
▪ mediana 3,69	▪ mediana 0,0 (IQR:		▪ mediana	▪ mediana	▪ mediana

lonoctocog alfa (Afstyla)	octocog alfa (Kogenate Bayer)	octocog alfa (Advate)	turoctocog alfa (NovoEight)	simoctocog alfa (Nuwiq)	efmoroctocog alfa (Elocta)
(IQR: 0,00; 0,00; 7,20), ▪ częstość 5,5 (95% CI: 4,8; 6,3), model Poisson'a	0,0; 4,0) <u>≤15 lat</u> , N=30 (PAC) ▪ mediana 0,0 (IQR: 0,0; 4,0) ▪ średnia 3,0 <u>2 do <18 lat</u> , N=181 (ReCARE) ▪ średnia 8,44		3,02, ▪ częstość 5,33	1,90 ▪ częstość 4,00 (95% CI: 3,03; 5,28) <u>2-12 lat</u> , N=49 (GENA-13) ▪ mediana 1,72 ▪ częstość 2,88 (95% CI: 1,86; 4,46)	1,96 (IQR: 0,00; 3,96)
<u>≤6 lat</u> , N=35 ▪ mediana 2,12 (IQR: 0,00; 4,54), ▪ częstość 3,0 (95% CI: 2,3; 4,0), model Poisson'a	<u>≤2,5 lat</u> , N=32 (JOS) ▪ mediana 1,15 ▪ średnia 3,27	<u>1-6 lat</u> , N=46 (Blanchette 2008, podgr. z ciężką HA, z publ. Fischer 2011) ▪ mediana 3,1 (IQR: 0,4; 6,6) <u>do 1,3 roku</u> , (Auerwald 2012) ▪ mediana 4,83	<u>0-5 lat</u> , N=31 i N=59 (guardian TM 3, guardian TM 2) ▪ mediana 1,4 i 2,95, ▪ częstość 2,3 i 4,73	<u>2-5 lat</u> , N=29 (GENA-03) ▪ mediana 0,00 ▪ częstość 2,61 (95% CI: 1,46; 4,66) <u>2-5 lat</u> , N=26 (GENA-13) ▪ mediana 0,82 ▪ częstość 1,41 (95% CI: 0,98-2,04) <u>1,1 roku</u> , (NuProtect) ▪ mediana 2,40 ▪ częstość 3,71 (95% CI: 3,07; 4,43)	<u>≤6 lat</u> , N=35 i N=29 (Kids A-LONG, ASPIRE) ▪ mediana 0,00 w obu (IQR: 0,00; do 2,00 lub 3,96),
<u>≥6 do <12 lat</u> , N=45 ▪ mediana 5,11 (IQR: 2,52; 10,50), ▪ częstość 7,4 (95% CI: 6,3; 8,6), model Poisson'a	<u>12-15 lat</u> , N=16 (PAC) ▪ mediana 0,0 (IQR: 0,0; 4,0)	<u>10-16 lat</u> , N=47 (Tarantino 2004, podgr. z ciężką HA, z publ. Fischer 2011) ▪ mediana 3,3 (IQR: 1,1; 6,6)	<u>6-11 lat</u> , N=32 i N=80 (guardian TM 3, guardian TM 2) ▪ mediana 1,4 i 3,57, ▪ częstość 3,14 i 5,86 <u>12-17 lat</u> , N=67 i N=81 (guardian TM 3, guardian TM 2) ▪ mediana 1,57 i 3,98, ▪ częstość 2,50 i 5,55	<u>6-12 lat</u> , N=30 (GENA-03) ▪ mediana 3,63 ▪ częstość 5,42 (95% CI: 3,59; 8,17) <u>6-12 lat</u> , N=23 (GENA-13) ▪ mediana 2,60 ▪ częstość 4,50 (95% CI: 2,61;	<u>6 do <12 lat</u> , N=34 i N=30 (Kids A-LONG, ASPIRE) ▪ mediana 1,54 do 2,01 (IQR: 0,00; do 3,41 lub 4,04)

lonoctocog alfa (Afstyla)	octocog alfa (Kogenate Bayer)	octocog alfa (Advate)	turoctocog alfa (NovoEight)	simoctocog alfa (Nuwiq)	efmoroctocog alfa (Elocta)
				7,75)	
Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR) [liczba krwawień/pacjenta/rok]					
1 do <12 lat, N=80					
<ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00 (IQR: 0,00; 2,20), częstość 1,9 (95% CI: 1,5; 2,4), model Poisson'a 	<u><15 lat, N=30 (PAC)</u> <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,0 (IQR: 0,0; 0,0) średnia 1,8 	BD	<u>0-11 lat, N=63 (guardian^{TM3})</u> <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00, częstość 1,69 	<u>2-12 lat, N=59 (GENA-03)</u> <ul style="list-style-type: none"> częstość 1,40 (95% CI: 0,87; 2,25) <u>2-12 lat, N=49 (GENA-13)</u> <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,34 częstość 0,67 (95% CI: 0,44; 1,02) 	<u><12 lat, N=69 (Kids A-LONG)</u> <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,00)
<6 lat, N=35					
<ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00 (IQR: 0,00; 1,46), częstość 0,9 (95% CI: 0,5; 1,5), model Poisson'a 	BD	BD	<u>0-5 lat, N=31 (guardian^{TM3})</u> <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00, częstość 0,80 	<u>1,1 roku (NuProtect)</u> <ul style="list-style-type: none"> częstość 0,96 (95% CI: 0,65; 1,36) 	<u><6 lat, N=35 i N=29 (Kids A-LONG, ASPIRE)</u> <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00 w obu (IQR: 0,00; do 0,00)
≥6 do <12 lat, N=45					
<ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00 (IQR: 0,00; 3,20), częstość 2,6 (95% CI: 2,0; 3,3), model Poisson'a 	BD	<u>10-16 lat, (Tarantino 2004, FVII:C ≤2%)</u> <ul style="list-style-type: none"> średnia 4,1 (zakres: 0,0; 26,1) 	<u>6-11 lat, N=32 (guardian^{TM3})</u> <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00, częstość 2,49 <u>12-17 lat, N=67 (guardian^{TM1})</u> <ul style="list-style-type: none"> mediana 1,95, częstość 3,15 	<u>6-12 lat, N=23 (GENA-13)</u> <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,85 częstość 1,03 (95% CI: 0,63; 1,69) 	<u>6 do <12 lat, N=34 i N=30 (Kids A-LONG, ASPIRE)</u> <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00 w obu (IQR: 0,00; do 0,00 lub 1,75)
Roczna częstość krwawień do stawów (ABR do stawów) [liczba krwawień/pacjenta/rok]					
1 do <12 lat, N=80					
<ul style="list-style-type: none"> mediana 1,62 (IQR: 0,00; 4,87), częstość 3,3 (95% CI: 2,7; 3,9), mo- 	<u><12 lat, N=14 (PAC)</u> <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,0 (IQR: 0,0; 4,0) <u><15 lat, N=30 (PAC)</u> <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,0 (IQR: 0,0; 4,0) średnia 2,2 	BD	BD	<u>2-12 lat, N=59 (GENA-03)</u> <ul style="list-style-type: none"> częstość 1,45 (95% CI: 0,87; 2,42) <u>2-12 lat, N=49 (GENA-13)</u> <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,36 	<u><12 lat, N=69 (Kids A-LONG)</u> <ul style="list-style-type: none"> mediana 0,00 (IQR: 0,00; 0,00)

lonoctocog alfa (Afstyła)	octocog alfa (Kogenate Bayer)	octocog alfa (Advate)	turoctocog alfa (NovoEight)	simoctocog alfa (Nuwiq)	efmoroctocog alfa (Elocta)
del Poisson'a	<u>2 do <18 lat</u> , N=181 (ReCARE) ▪ średnia 4,91			▪ częstość 0,84 (95% CI: 0,53; 1,32)	
<u><6 lat</u> , N=35 ▪ mediana 0,00 (IQR: 0,00; 1,89), ▪ częstość 1,1 (95% CI: 0,7; 1,8), model Poisson'a	<u><2,5 lat</u> , N=32 (JOS) ▪ mediana 0,20 ▪ średnia 0,63	<u>1-6 lat</u> , N=46 (Blanchette 2008, podgr. z FVII:C <1%) ▪ mediana 0,0 (IQR: 0,0; 2,2)	BD	2-5 lat (N=26) (GENA-13): ▪ częstość 0,36 (95% CI: 0,20; 0,65)	<u><6 lat</u> , N=35 i N=29 (Kids A-LONG, ASPIRE) ▪ mediana 0,00 w obu (IQR: 0,00; 0,00)
<u>≥6 do <12 lat</u> , N=45 ▪ mediana 2,31 (IQR: 0,00; 6,87), ▪ częstość 4,8 (95% CI: 4,0; 5,8), model Poisson'a	<u>12-15 lat</u> , N=16 (PAC) ▪ mediana 0,0 (IQR: 0,0; 4,0)	<u>10-16 lat</u> , N=47 (Tarantino 2004, podgr. z FVII:C <1%) ▪ mediana 1,4 (IQR: 0,0; 3,6)	BD	6-12 lat (N=23) (GENA-13): ▪ mediana: 0,80 ▪ częstość 1,35 (95% CI: 0,80; 2,27)	<u>6 do <12 lat</u> , N=34 i N=30 (Kids A-LONG, ASPIRE) ▪ mediana 0,00 w obu (IQR: 0,00; 0,00)
Odpowiedź hemostatyczna					
▪ Stasyshyn 2017, 0-11 lat, łącznie 347 epizodów krwawienia (215, 61,96% u 80 chorych z ramienia profilaktyki i 132, 38,04% u chorych leczonych doraźnie)	▪ Giangrande 2002, ≤4 lata: 395 krwawień ▪ Kreuz 2005, ≤4 lata: 1178 krwawień ▪ PAC, <15 lat: 444 krwawienia	▪ Auerswald 2012, <6 lat: ocena dostępna dla 466 krwawień (90,1% wszystkich krwawień) ▪ Blanchette 2008, <6 lat: ocena dostępna dla 354 krwawień (96,6% wszystkich krwawień)	▪ guardian TM 3 0-11 lat: 126 krwawień ▪ guardian TM 1 12-17 lat: 67 krwawień ▪ guardian TM 2 0-17 lat: 220 krwawień	▪ NuProtect 1,1 roku: 354 krwawienia ▪ GENA-03 2-12 lat: 108 krwawień ▪ GENA-03 2-12 lat: 305krwawień	▪ Kids A-LONG: 0-12 lat: 86 krwawień, ▪ ASPIRE: <12 lat: 51 krwawień
▪ Odpowiedź hemostatyczna: bardzo dobra					
▪ 0-11 lat: 296 (85,3%)	▪ ≤4 lata: 58% (Kreuz 2005)	▪ <6 lat: 55,4% (Auerswald 2012)	▪ wszystkie dane (0-17 lat): 51,3% ▪ 0-17 lat: 56,4% (gu-	BD	BD

lonoctocog alfa (Afstyla)	octocog alfa (Kogenate Bayer)	octocog alfa (Advate)	turoctocog alfa (NovoEight)	simoctocog alfa (Nuwiq)	efmoroctocog alfa (Elocta)
			<ul style="list-style-type: none"> ardianTM2) 0-11 lat: 54,0% do 69,1% (<i>guardian</i>TM3, <i>guardian</i>TM2) 12-17 lat: 29,9% do 34,6% (<i>guardian</i>TM1, <i>guardian</i>TM2) 		
<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź hemostatyczna: dobra 					
<ul style="list-style-type: none"> 0-11 lat: 38 (11,0%) 	<ul style="list-style-type: none"> ≤4 lata: 33% (<i>Kreuz</i> 2005) 	<ul style="list-style-type: none"> <6 lat: 38,0% (<i>Auerswald</i> 2012) 	<ul style="list-style-type: none"> wszystkie dane (0-17 lat): 52,1% 0-17 lat: 31,8% (<i>guardian</i>TM2) 0-11 lat: 20,1% do 28,1% (<i>guardian</i>TM3, <i>guardian</i>TM2) 12-17 lat: 41,8% do 51,9% (<i>guardian</i>TM1, <i>guardian</i>TM2) 	BD	BD
<ul style="list-style-type: none"> Powodzenie leczenia (dobra lub bardzo dobra odpowiedź hemostatyczna) 					
<ul style="list-style-type: none"> 0-11 lat: 334 (96,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> ≤4 lata: 88% do 90,9% (<i>Giangrande</i> 2002, <i>Kreuz</i> 2005) <15 lat: 94% (<i>PAC</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <6 lat: 93,3% do 93,8% (<i>Auerswald</i> 2012, <i>Blanchette</i> 2008) 	<ul style="list-style-type: none"> wszystkie dane (0-17 lat): 86,7% 0-17 lat: 88,2% (<i>guardian</i>TM2) 0-11 lat: 89,2% do 92,1% (<i>guardian</i>TM3, <i>guardian</i>TM2) 12-17 lat: 71,6% do 86,4% (<i>guardian</i>TM1, <i>guardian</i>TM2) 	<ul style="list-style-type: none"> 2-12 lat: 82,4% (<i>GENA-03</i>) 2-12 lat: 83,0% (<i>GENA-13</i>) 1,1 roku: 88,9% (<i>NuProtect</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <12 lat: 89,4% (<i>Kids A-LONG</i>) <6 lat: 91,3% (<i>ASPIRE</i>) 6 do <12 lat: 92,6% (<i>ASPIRE</i>)

W badaniu *Stasyshyn 2017* dane dotyczące częstości krwawień prezentowano w populacji ogólnej badania, czyli u chorych w wieku 1 do < 12 lat, a także w podgrupach: < 6 lat i ≥ 6 do < 12 lat. W przypadku oceny hemostatycznej w badaniu podano dane tylko dla populacji ogólnej. Wyniki z badań dla komparatorów starano się zestawić z lonoctocogiem alfa w podgrupach jak najbardziej zbliżonych wiekowo.

Roczna częstość krwawień (ABR)

Mediana rocznej częstości krwawień u chorych leczonych produktem Afstyła u pacjentów w wieku poniżej 12 lat wyniosła 3,69 krwawień na pacjenta na rok. U dzieci < 6 lat mediana ABR była mniejsza – wyniosła 2,12 zdarzeń/pacjenta/rok, a u dzieci w wieku 6 do < 12 lat wyższa – 5,11 zdarzeń na pacjenta/rok.

Mediana ABR u dzieci poniżej 12 roku życia była podobna dla produktów Afstyła i NovoEight (3,69 i 3,02 krwawień/pacjenta/rok), mniejsza dla produktów Nuwiq (1,90 w próbie *GENA-03* oraz 1,72 w próbie *GENA-13*) i Elocta i 1,96 krwawień na pacjenta/rok) i najmniejsza dla produktu Kogenate Bayer (0,0 krwawień/pacjenta/rok). Dla produktu Advate przedstawiono tylko wyniki w podgrupach wiekowych (1-6 lat i 10-16 lat), które były zbliżone do wartości uzyskiwanych dla produktu Afstyła, 3,1-3,3 krwawień/pacjenta/rok.

Roczna częstość spontanicznych krwawień (AsBR)

Dla większości z ocenianych leków mediana AsBR u dzieci < 12 roku życia (< 15 lat dla Kogenate Bayer) wyniosła 0,00 krwawień/pacjenta/rok (brak takich danych dla produktu Advate), natomiast w przypadku produktu Nuwiq mediana ta wyniosła 0,34. Wyniki były podobne w obrębie podgrup dzieci młodszych i starszych. Również w przypadku rozpatrywania wyników prezentowanych w postaci średnich częstości obliczonych w modelu regresji, nie zaobserwowano wyraźnego trendu na korzyść któregoś z leków – częstości w zakresie 0,67 do 1,9 zdarzeń/pacjenta/rok.

Roczna częstość krwawień do stawów (ABR do stawów)

Mediana ABR do stawów u dzieci w wieku poniżej 12 lat wyniosła 1,62 krwawień/pacjenta/rok dla produktu Afstyła i 0,00 krwawień/pacjenta/rok dla produktów Kogenate Bayer i Elocta. Rozpatrując ABR do stawów jako średnią częstość – dla produktu Afstyła wyniosła ona 3,3 a dla produktu Nuwiq – 0,36-1,45 krwawień na pacjenta na rok. Wyniki dla produktu Advate dostępne są dla podgrup wiekowych, 1-6 lat – mediana 0,0 zdarzeń/pacjenta/rok (podobnie jak dla produktów Afstyła i Elocta w takiej grupie wiekowej), i podgrupa 10-16 lat – mediana 1,4 zdarzeń/pacjenta/rok. Dla pozostałych leków mediana ABR do stawów u starszych dzieci wynosiła od 0,00 dla produktów Kogenate Bayer i Elocta, oraz 2,31 zdarzeń na pacjenta na rok dla produktu Afstyła.

Odpowiedź hemostatyczna – powodzenie leczenia

Powodzenie leczenia, rozumiane jako uzyskanie bardzo dobrej lub dobrej odpowiedzi hemostatycznej uzyskało 96,3% chorych leczonych produktem Afstyla. W przypadku komparatorów powodzenie leczenia uzyskiwano u nieco mniejszego odsetka chorych, u > 86% do 94% chorych, wyjątkiem było badanie *GENA-03* (Nuwiq), w którym powodzenie leczenia stwierdzano z częstością 82,4%. W podgrupie starszych dzieci (12-17 lat) w badaniu *guardianTM1* (NovoEight) częstość powodzenia leczenia była niższa, wynosiła 71,6%.

Warto zaznaczyć, że w trakcie leczenia produktem Afstyla spośród 96,3% chorych z sukcesem leczenia bardzo dobrą odpowiedź hemostatyczną uzyskało 95,3% pacjentów, a dobrą – 11,0%. W przypadku pozostałych leków odsetek chorych z bardzo dobrą odpowiedzią jest znacznie mniejszy (mimo iż sukces leczenia uzyskiwało niewiele mniej chorych), wynosił ponad 55% dla octocogu alfa (Kogenate Bayer i Advate), a dla produktu NovoEight 54,0-69,1% (u chorych w podgrupie wiekowej 0-11 lat, najbardziej zbliżonej do badania *Stasyshyn 2017*); u starszych dzieci w wieku 12-17 lat odsetek był niższy, wynosił 29,9-34,6% (badania *guardianTM1*, *guardianTM2*).

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Afstyla i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Obecnie leczenie lekiem Afstyla (Ionoctocog alfa) nie stanowi świadczenia gwarantowanego finansowanego ze środków publicznych we wskazaniu dzieci z hemofilią A (*MZ 29/06/2018*).

Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie następujących prezentacji leku Afstyla:

- Afstyla 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,

w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach wnioskowanego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” z uwzględnieniem rekombinowanego, pojedynczego łańcucha ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (*PPL Afstyla 2018*).

Kalkulacja cen urzędowych

W chwili obecnej w Polsce w ramach aktualnie obowiązujących programów lekowych (B.15, B.94) „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” dostępne są rekombinowane czynniki krzepnięcia krwi VIII przynajmniej drugiej generacji stosowane w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A. W Polsce finansowane ze środków publicznych jest pięć leków z tej grupy – Advate, Kogenate Bayer, Nuwiq, NovoEight i Elocta – znajdujące się w grupie limitowej „1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante” (MZ 29/06/2018). Zgodnie z Art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011) wnioskowany produkt Afstyla, jako lek mający podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania kwalifikuje się do tej samej grupy limitowej „1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante”, w której aktualnie finansowane są inne koncentraty czynników krzepnięcia krwi VIII. Nie zachodzą również okoliczności pozwalające na utworzenie odrębnej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ust. 3, tj. droga podania, postać farmaceutyczna lub zawartość składników odżywczych w leku Afstyla w istotny sposób nie wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu do innych preparatów znajdujących się w grupie limitowej „1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinante”. W związku z powyższym, objęcie refundacją preparatu Afstyla może nastąpić wyłącznie w drodze włączenia go do już istniejącej grupy limitowej (na podstawie Art. 15 ust. 2 oraz w oparciu o Art. 15 ust 3 pkt 1 Ustawy 2011).

Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (Ustawa 2011, Art. 14 ust. 1 pkt 1), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją w ramach programu lekowego produkt leczniczy Afstyla zostanie zakwalifikowany do bezpłatnego poziomu odpłatności.

Tabela 5. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Afstyla.

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodnie z Ustawa 2011	Kwalifikacja do kryterium
<p><u>bezpłatnie</u> – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego</p>	<p>Spełnia kryteria kwalifikacji do tego poziomu odpłatności – lek Afstyla będzie refundowany w ramach programu lekowego</p>
<p><u>Ryczałtowej</u> - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:</p>	<p>wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30 % limitu finansowania przekraczałby 5 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r.</p> <p>Nie spełnia kryterium.</p>

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodnie z <i>Ustawa 2011</i>	Kwalifikacja do kryterium
o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo	
zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo	Nie spełnia kryterium.
wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50 % limitu finansowania przekraczałby 30 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;	Nie spełnia kryterium.
<u>50 %</u> – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni	Nie spełnia kryterium.
<u>30 %</u> – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1–3.	Nie spełnia kryterium.

Proponowana w dokumentacji refundacyjnej cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Afstyła wynosi:

- [REDAKTOWANE] za opakowanie Afstyła 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- [REDAKTOWANE] za opakowanie Afstyła 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- [REDAKTOWANE] za opakowanie Afstyła 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- [REDAKTOWANE] za opakowanie Afstyła 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- [REDAKTOWANE] za opakowanie Afstyła 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- [REDAKTOWANE] za opakowanie Afstyła 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- [REDAKTOWANE] za opakowanie Afstyła 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Szczegółowe zestawienie ceny produktu leczniczego Afstyła przedstawiono w poniższej tabeli.

Grupa limitowa	„1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinata”.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka;
- bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

3.1 Metodyka

3.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

3.1.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 20 lipca 2018 roku, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w bazach informacji medycznej *Embase*, *Pubmed*, *Cochrane Library NHS Economic Evaluation Database* oraz *Cochrane Library Health Technology Assessment Database*.

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lonoctocogu alfa Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimization' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation'	1 240 337
#2	'lonoctocog alfa'	4
#3	#1 AND #2	1
Data przeszukania: 20 lipiec 2018 rok		

Tabela 9. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lonoctocogu alfa Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	749 685
#2	"lonoctocog alfa"	3
#3	#1 AND #2	0
Data przeszukania: 20 lipiec 2018 rok		

Tabela 10. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lonoctocogu alfa Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	lonoctocog alfa in Technology Assessments and Economic Evaluations	0
#2	Afstyla in Technology Assessments and Economic Evaluations	0
#3	#1 AND #2	0
Data przeszukania: 20 lipiec 2018 rok		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 1 publikację, która została poddana analizie.

3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: pacjenci z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII);
- Interwencja: lonoctocog alfa;
- Komparator: dowolny;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

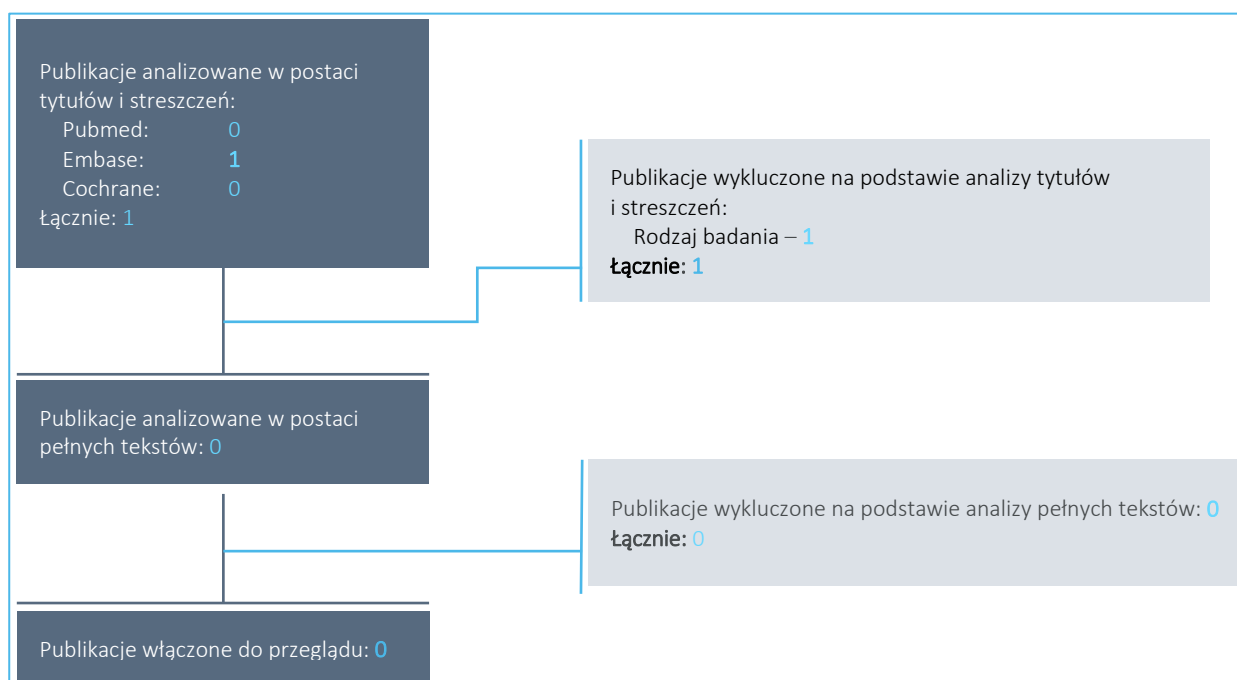
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 1 publikację. Odnalezione doniesienie naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lonoctocogu alfa.



Żadna z publikacji zidentyfikowanych w wyniku przeprowadzonego w dniu 20 lipca 2018 roku wyszukiwania nie spełniła kryteriów włączenia do przeglądu badań ekonomicznych.

3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencja HTA

Uzupełniając systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano szybki przegląd zasobów Internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Afstyla w leczeniu pacjentów z hemofilią uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Afstyla 2018*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej dotyczącej terapii lonoctocogiem alfa na stronach wymienianych agencji oraz w wyniku szybkiego przeglądu zasobów Internetu.

4 Metodyka analizy minimalizacji kosztów

4.1 Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- analizy problemu decyzyjnego, w ramach której poddano analizie wytyczne oraz praktykę kliniczną leczenia oraz wybrano komparator (*Afstyla APD 2018*);
- analizy klinicznej, w której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania lonoctocogu alfa w porównaniu z komparatorami w oparciu o dowody naukowe najwyższej jakości (*Afstyla AK 2018*).

Niniejszą analizę oparto na analizie problemu decyzyjnego (wybór komparatorów) oraz analizy klinicznej (dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa). W ramach niniejszej analizy przeprowadzono porównanie kosztów terapii z zastosowaniem (1) leku Afstyla (lonoctocog alfa) z lekiem Advate i Kogenate

Bayer (octocog alfa), (2) leku Afstyla (lonoctocog alfa) z lekiem NovoEight (turoctocog alfa), (3) leku Afstyla (lonoctocog alfa) z lekiem Elocta (efmorococog alfa) oraz (4) leku Afstyla (lonoctocog alfa) z lekiem Nuwiq (simococog alfa).

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona *de novo* w oparciu o wnioski z wcześniej przygotowanych analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej. Zadbano by model ekonomiczny był edytowalny pod względem danych wejściowych.

4.2 Technika analityczna

W związku z niską jakością dowodów naukowych i brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego lonoctocogu alfa z komparatorami (turoctocog alfa, octocog alfa, simococog alfa oraz efmorococog alfa) tj. brak badań randomizowanych mających na celu bezpośrednie porównanie lonoctocogu alfa z komparatorami do wykonania analizy ekonomicznej wybrano technikę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *cost-minimization analysis*). W analizie założono, że produkt Afstyla jest nie gorszy niż pozostałe komparatory – leki finansowane w Polsce w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (B.15 i B.94): produkty Kogenate Bayer (octocog alfa), Advate (octocog alfa), NovoEight (turoctocog alfa), Nuwiq (simococog alfa), Elocta (efmorococog alfa). Biorąc pod uwagę profil skuteczności i bezpieczeństwa lonoctocogu alfa oraz komparatorów – przyjęto, że wyniki zdrowotne dla stosowania porównywanych interwencji są sobie równe. Ze względu na przyjęte założenia w modelu uwzględniono jedynie koszty porównywanych interwencji.

Należy jednak zauważyć, że lek Afstyla wyróżnia się unikalną technologią odróżniającą się od innych rekombinowanych czynników krzepnięcia brakiem skomplikowanych modyfikacji łańcuchów cząsteczki (pegylacja, koniugacja z fragmentem Fc Ig itd.). Produkt Afstyla cechuje się charakterystyczną budową pojedynczego łańcucha rekombinowanego czynnika VIII, który zwiększa stabilność i powinowactwo do czynnika von Willebranda, co doprowadza do istotnych zmian w farmakokinetyce leku. Najważniejszymi zaletami preparatu są wydłużenie czasu półtrwania czynnika i zmniejszenie immunogenności. Czynniki von Willebranda stabilizuje i chroni przed degradacją czynnika VIII. Zwiększona stabilność cząsteczki zapewniona przez pojedyncze kowalencyjne wiązanie odpowiada za możliwość osiągnięcia dłuższego czasu działania leku. Zwiększone powinowactwo do czynnika von Willebranda nie tylko wydłuża interwały pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku, ale również obniża immunogenność preparatu poprzez zahamowanie endocytozy cząsteczki czynnika VIII przez komórki dendrytyczne (Lieuw 2017, ChPL Afstyla).

Główną niezaspokojoną potrzebą pacjentów z hemofilią A jest wynalezienie czynników krzepnięcia ze zmniejszoną immunogennością oraz wydłużonym czasem półtrwania. Ze względu na innowacyjną budo-

wę lonococogu alfa, lek Afstyla w dużej mierze stanowi odpowiedź na wyżej wymienione niezaspokojone potrzeby pacjentów.

Podsumowując zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*) analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Analiza podstawowa zawiera:

- zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (lonococog alfa) oraz technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii.

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla wszystkich kluczowych parametrów modelu, które w tym przypadku ograniczają się do parametrów kosztowych i związanych ze zużyciem zasobów.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Afstyla, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero (*MZ 02/04/2012*).

Ponieważ wnioskowane warunki obejmują instrumenty dzielenia ryzyka wyniki analizy zostały przedstawione

- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS);
- bez instrumentu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*);
- 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, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*).

4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) oraz wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów z budżetu Narodowego

Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).

Należy zauważyć, że uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów, w związku, z czym perspektywa płatnika publicznego jest równoważna z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P = PPP).

4.4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami zdrowotnymi i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Ponieważ nie wykazano, że porównywane opcje terapeutyczne różnią się pod względem skuteczności, ich wpływ na losy pacjenta jest taki sam i zgodnie z przyjętą techniką analityczną nie jest konieczna ocena i modelowanie w ujęciu długookresowym. Z tego względu w wykonanej analizie minimalizacji kosztów przyjęto roczny horyzont czasowy.

4.5 Dyskontowanie

Ponieważ horyzont analizy ekonomicznej nie przekracza okresu jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

5 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu)

5.1 Charakterystyka populacji docelowej

W niniejszej analizie nie szacowano wyników zdrowotnych, w związku, z czym nie było wymagane uwzględnienie wielu elementów charakterystyki populacji docelowej (np. płeć, wzrost, czas jaki upłynął od zdiagnozowania hemofilii A, występowanie chorób współtowarzyszących). Jedynymi elementami charakterystyki populacji znajdującym zastosowanie w niniejszej analizie był średni wiek chorych oraz masa ciała, służące wyznaczeniu dawkowania lonoctocogu alfa oraz komparatorów.

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dotyczące średniej masy ciała pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego w latach 2010-2014 zostały zaprezentowane w ramach analizy weryfikacyjnej dla turoctocogu alfa. Na potrzeby niniejszej analizy dane te ekstrapolowano za pomocą regresji liniowej na kolejne lata (AWA NovoEight 2015).

Tabela 11. Średnia masa ciała pacjentów stosujących rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego (dane NFZ z AWA *NovoEight 2015* oraz prognoza własna).

Masa ciała pacjentów stosujących rFVIII w programie lekowym [kg] w kolejnych latach													
2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
11,00	11,10	12,62	13,86	14,55	15,58	16,57	17,56	18,54	19,53	20,51	21,50	22,49	23,47

W analizie podstawowej przyjęto, na podstawie rzeczywistych danych NFZ dotyczących masy ciała pacjentów stosujących rFVIII w programie lekowym, że masa ciała chorych będzie wynosić:

- w 2019 roku: 19,53 kg;
- w 2020 roku: 20,51 kg;
- w 2021 roku: 21,50 kg;
- w 2022 roku: 22,49 kg;
- w 2023 roku: 23,47 kg.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki analizy ekonomicznej przyjęcie odmiennych wartości masy ciała (Rozdział 24.2.3).

5.2 Zużycie leków

5.2.1 Profilaktyka pierwotna i wtórna

5.2.1.1 Lonoctocog alfa

Roczne zużycie lonoctocogu alfa możliwe było do oszacowania na podstawie dawkowania z charakterystyki produktu leczniczego, wnioskowanego programu lekowego, Uchwały Rady NFZ lub danych z badań klinicznych.

Charakterystyka produktu leczniczego i proponowany program lekowy

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego *ChPL Afstyła* oraz treścią *PPL Afstyła 2018*, w przypadku profilaktyki u dzieci (0 do < 12 lat) zalecany schemat dawkowania początkowego wynosi od 30 do 50 IU /kg podawany 2 do 3 razy w tygodniu. U młodzieży w wieku powyżej 12 lat, zalecana dawka jest taka sama jak u dorosłych. Jak wynika z danych w Tabela 11, wiek populacji docelowej nie powinien przekraczać 12 lat, w związku z czym zużycie lonoctocogu alfa oszacowana na podstawie dawkowania wskazanego w populacji dzieci do 12 roku życia.

Tabela 12. Roczne zużycie lonoctocogu alfa wg *ChPL Afstyła i PPL Afstyła 2018*.

	Dawka na podanie [IU/kg]	Częstość podań na rok	Roczne zużycie [IU /kg/ rok]
Średnia	42,5	2,5 razy w tygodniu* tj. 130 podań na rok	5 525,0
Minimalna	30,0	2 razy w tygodniu; tj. 104 podań na rok	3 120,0
Maksymalna	50,0	3 razy w tygodniu; tj. 156 podań na rok	7 800,0

* Średnia z podań 2 razy w tygodniu i 3 razy w tygodniu.

Średnie roczne zużycie lonoctocogu alfa oszacowane na podstawie dawkowania wskazanego w *ChPL Afstyła* oraz *PPL Afstyła 2018* wyniosło 5 525 IU/kg/rok.

Badania kliniczne

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy klinicznej włączono dwie publikacje mające na celu ocenę skuteczności lonoctocogu alfa, które zawierały dane dotyczące zużycia: *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*. W obydwu badaniach populację docelową stanowili chorzy na ciężką postać hemofilii typu A (*severe HA*, aktywność FVIII <1% normy), jedno badanie prowadzone było w populacji wyłącznie dzieci – *Stasyshyn 2017*, a drugie włączało dorosłych i młodzież w wieku od 12 do 65 roku życia – *Mahlangu 2016*. W badaniach uczestniczyli chorzy wcześniej leczeni produktami zawierającymi VIII czynnik krzepnięcia (PTPs, z ang. *previously treated patients*), rekombinowanymi (rFVIII) lub osoczopochodnymi (pdFVIII). W ramach ocenianej terapii u chorych stosowano leczenie profilaktyczne lub doraźne (ang. *on demand*), a w *Mahlangu 2016* dodatkowo leczenie okołozabiegowe. W badaniach uczestniczyło ogółem 258 chorych na HA, w tym 98 dzieci – 84 w badaniu *Stasyshyn 2017* i 14 w *Mahlangu 2016*. W badaniu *Stasyshyn 2017* mediana wieku włączonych dzieci wyniosła 7 lat (zakres: 1-11). W próbie *Mahlangu 2016*, włączającej dzieci i dorosłych, mediana wieku populacji ogólnej wyniosła 29,5 lat (zakres: 12-64). – mediana wieku chorych przydzielonych do leczenia doraźnego wyniosła 39,0 lat (zakres: 23-64), natomiast do leczenia profilaktycznego – 28,0 lat (zakres: 12-58). Leczenie doraźne otrzymywali tylko dorośli pacjenci (N = 27), a profilaktykę otrzymywało 14 (9,6%) nastolatków i 132 (90,4%) dorosłych.

Interwencję w badaniach *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016* stanowił lonoctocog alfa (produkt Afstyła), podawany we wlewie dożylnym. Chorzy otrzymywali lek w ramach profilaktyki krwawień oraz leczenia doraźnego (ang. *on demand*). Ponadto w badaniu *Mahlangu 2016* chorzy poddawani zabiegom chirurgicznym otrzymywali lonoctocog alfa jako podanie okołoperacyjne. Dawkowanie ustalane było przez lekarzy na podstawie stosowanego przed włączeniem do badania schematu leczenia, danych farmakokinetycznych, stanu klinicznego pacjenta oraz rodzaju wykonywanego zabiegu chirurgicznego w grupie leczonej okołoperacyjnie. W grupie chorych przydzielonych do profilaktycznego schematu leczenia prepa-

rat podawano co drugi dzień lub 2-3 razy w tygodniu w dawce 15-50 IU/kg oraz 20-40 IU/kg, odpowiednio w badaniach *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*. Lek podawany był samodzielnie przez pacjenta lub przez lekarza. W razie konieczności dawka oraz częstość podania leku mogły ulec modyfikacji, jednak zamiana (*switching*) schematu leczenia (profilaktycznego lub doraźnego) była niedozwolona w czasie trwania badania.

Tabela 13. Opis interwencji ocenianej w badaniach oceniających lonoctocog alfa (produkt Afstyla); badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

<i>Stasyshyn 2017</i>	<i>Mahlangu 2016</i>
Schemat leczenia profilaktycznego: lonoctocog alfa (produkt Afstyla)	
<p><u>Chorzy przydzieleni do leczenia profilaktycznego</u> przyjmowali lonoctocog alfa zgodnie z zaleceniami lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> w dawce od 15 do 50 IU/kg co drugi dzień albo 2 lub 3 dni w tygodniu lub na podstawie wcześniejszego schematu leczenia lub dostępnych danych farmakokinetycznych (FK). dawkowanie w leczeniu krwawień zgodnie z wytycznymi <i>World Federation of Hemophilia</i> (WFH) 	<p><u>Chorzy przydzieleni do leczenia profilaktycznego</u> przyjmowali lonoctocog alfa zgodnie z zaleceniami lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> w dawce od 20 do 40 IU/kg co drugi dzień albo od 20 do 50 IU/kg 2-3 × tydz. lub inne dawkowanie ustalone na podstawie wcześniejszego schematu leczenia <p><u>Pacjenci poddawani zabiegom chirurgicznym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie okołoperacyjne: schemat dawkowania zindywidualizowany na podstawie rodzaju zabiegu chirurgicznego i statusu klinicznego pacjenta dawki dostosowane do podania przed, w czasie i po zabiegu chirurgicznym tak, by uzyskać i utrzymać aktywność czynnika VIII rekomendowaną przez wytyczne WFH
Schemat leczenia doraźnego: lonoctocog alfa (produkt Afstyla)	
<ul style="list-style-type: none"> zgodnie z wytycznymi WFH 	<ul style="list-style-type: none"> zgodnie z wytycznymi WFH

W próbie *Stasyshyn 2017*, spośród 81 chorych otrzymujących leczenie profilaktyczne, 43 (53%) zostało przypisanych do schematu dawkowania 2 razy w tygodniu, 25 (31%) do schematu dawkowania 3 razy w tygodniu, a 3 (3,7%) do podawania leku co drugi dzień. Jeden pacjent przydzielony do schematu dawkowania 3 razy w tygodniu został wykluczony z analizy skuteczności ze względu na obecne niskie miano inhibitora, którego nie zaraportowano poprawnie w czasie skryningu.

W próbie *Mahlangu 2016*, 79 z 146 (54%) chorych leczonych profilaktycznie zostało przypisanych do schematu dawkowania 3 razy w tygodniu, 47 (32%) 2 razy w tygodniu, 9 (6%) co drugi dzień oraz 11 (8%) do innego schematu. Mediana pojedynczej dawki u pacjenta leczonego w schemacie 3 razy w tygodniu wyniosła 30 IU/kg a w schemacie 2 razy w tygodniu: 35 IU/kg.

Tabela 14. Ocena zużycia leku; lonoctocog alfa, leczenie profilaktyczne; badania *Stasyshyn 2017* i *Mahlangu 2016*.

Parametr	<i>Stasyshyn 2017</i> , N=81	<i>Mahlangu 2016</i> , N=146
Roczne zużycie leku/osobę	Mediana: 4109 IU/kg	Mediana: 4283 IU/kg

Parametr		Stasyshyn 2017, N=81	Mahlangu 2016, N=146
(wszystkie schematy leczenia profilaktycznego)		średnia: 4312 (SD: 1491) IU/kg	średnia: 4494 (SD: 1778,17) IU/kg
Liczba pacjentów [N]		N=25 (31%)	N=79 (54%)
Mediana pojedynczej dawki w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]	3xtydz	32 (zakres: 19-50) 39,5%	30 (IQR: 26; 38) BD
% chorych z ≥ 1 dostosowaniem dawki	2xtydz	N=43 (53%) 35,5 (zakres: 20-50) 41,7%	N=47 (32%) 35 (IQR: 30; 41) BD

Zarówno roczne zużycie leku na pacjenta jak i wartość pojedynczej dawki na kilogram masy ciała były bardzo zbliżone w populacji dzieci (*Stasyshyn 2017*) i populacji mieszanej dzieci i dorosłych (*Mahlangu 2016*). Mediana rocznego zużycia leku na osobę wyniosła 4109 IU/kg w badaniu *Stasyshyn 2017* i 4283 IU/kg – w badaniu *Mahlangu 2016*.

Zużycie przyjęte w analizie podstawowej

Spośród zaprezentowanych źródeł danych dotyczących zużycia lonoctocogu alfa w analizie podstawowej wykorzystano dane przedstawione w badaniach klinicznych, które były prowadzone w sposób zbliżony do rzeczywistej praktyki klinicznej. W wariancie podstawowym analizy wykorzystano średnie zużycie z badania klinicznego *Stasyshyn 2017*, gdzie populację docelową podobnie jak we wnioskowanym programie lekowym, stanowiły dzieci (mediana wieku: 7 lat) chore na ciężką postać hemofilii typu A (*severe HA*, aktywność FVIII <1% normy). W badaniu tym podano również medianę rocznego zużycia, ponieważ mediana jest wartością niższą niż średnia, w analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie wartość średnią zużycia leku Afstyła z badania *Stasyshyn 2017*, która wyniosła 4312 IU/kg. Ze względu na dość szerokie zakresy dawkowania z *ChPL Afstyła* oraz *PPL Afstyła 2018* zużycie oszacowane na ich podstawie testowano w ramach analizy wrażliwości.

5.2.1.2 Komparatory

Roczne zużycie octocogu alfa, turoctocogu alfa, simoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa możliwe było do oszacowania na podstawie dawkowania z charakterystyk produktów leczniczych, programu lekowego lub danych z badań klinicznych.

Charakterystyka produktu leczniczego

W poniższej tabeli przedstawiono schematy dawkowania komparatorów tj. octocogu alfa, turoctocogu alfa, simoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa w profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką hemofilią A

wskazane w charakterystykach produktów leczniczych (*ChPL Kogenate Bayer, ChPL Advate, ChPL NovoEight, ChPL Nuwiq, ChPL Elocta*).

Tabela 15. Dawkowanie octocogu alfa, turoctocogu alfa, simoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa na podstawie charakterystyk produktów leczniczych (*ChPL Kogenate Bayer, ChPL Advate, ChPL NovoEight, ChPL Nuwiq, ChPL Elocta*).

Substancja czynna	Dawkowanie w profilaktyce krwawień u dzieci chorych na hemofilię A	Źródło
octocog alfa	W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawienia u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A zazwyczaj stosowane dawki produktu Kogenate Bayer to 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach 2 do 3 dni . W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.	<i>ChPL Kogenate Bayer</i>
octocog alfa	W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni . W profilaktyce krwawień u pacjentów <u>w wieku poniżej 6 lat</u> zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu .	<i>ChPL Advate</i>
turoctocog alfa	W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A zazwyczaj stosowane dawki produktu wynoszą 20–40 IU czynnika VIII na kg masy ciała co drugi dzień lub 20–50 IU czynnika VIII na kg masy ciała 3 razy w tygodniu . W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek. Zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży po ukończeniu 12 lat są takie same, jak dla dorosłych. W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawień u <u>pacjentów w wieku poniżej 12 lat</u> zaleca się dawki 25–50 IU czynnika VIII na kg masy ciała co drugi dzień lub 25–60 IU czynnika VIII na kg masy ciała 3 razy w tygodniu .	<i>ChPL NovoEight</i>
simoctocog alfa	W długotrwałej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A powinno się podawać czynnik VIII w dawce 20–40 IU na kg masy ciała w odstępach 2–3 dni . Dawkowanie jest takie samo u dorosłych i dzieci, jednak u dzieci mogą być wymagane krótsze odstępy czasu między kolejnymi dawkami lub większe dawki.	<i>ChPL Nuwiq</i>
efmoroctocog alfa	W przypadku profilaktyki długotrwałej zalecana dawka to 50 IU/kg mc. co 3-5 dni . Dawkę można dostosowywać w oparciu o reakcję pacjenta, w zakresie 25 do 65 IU/kg mc . W niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być podawanie częściej lub w większych dawkach. U dzieci w wieku poniżej 12 lat może być wymagane częstsze podawanie lub większe dawki. U młodzieży w wieku 12 lat i więcej zalecenia dotyczące dawkowania są takie same jak dla dorosłych	<i>ChPL Elocta</i>

Na podstawie dawkowanie komparatorów z charakterystyka produktów leczniczych przedstawionego w powyższej tabeli oszacowano roczne zużycia leków w profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką hemofilią A.

Tabela 16. Roczne zużycie octocogu alfa, turoctocogu alfa, simoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa na podstawie charakterystyk produktów leczniczych (ChPL Kogenate Bayer, ChPL Advate, ChPL NovoEight, ChPL Nuwiq, ChPL Elocta).

Substancja czynna (źródło)	Dawka na podanie [IU/kg]	Częstość podań na rok	Roczne zużycie [IU /kg/ rok]	
octocog alfa (ChPL Kogenate Bayer®, ChPL Advate)	Średnia	30,0	co 2,5 dni* tj. 145,6 podań na rok	4 368,0
	Minimalna	20,0	co 3 dni; tj. 121,3 podań na rok	2 426,7
	Maksymalna	40,0	co 2 dni; tj. 182,0 podań na rok	7 280,0
octocog alfa w populacji dzieci poniżej 6 lat (ChPL Advate)	Średnia	35,0	3,5 razy w tygodniu tj. 182,0 podań na rok	6 370,0
	Minimalna	20,0	3 razy w tygodniu tj. 156,0 podań na rok	3 120,0
	Maksymalna	50,0	4 razy w tygodniu tj. 208,0 podań na rok	10 400,0
turoctocog alfa w populacji powyżej 12 lat – schemat 1 (ChPL NovoEight)	Średnia – schemat 1, >12 lat	30,0	Co drugi dzień tj. 182,0 podań na rok	5 460,0
	Minimalna – schemat 1, >12 lat	20,0	Co drugi dzień tj. 182,0 podań na rok	3 640,0
	Maksymalna – schemat 1, >12 lat	40,0	co drugi dzień tj. 182,0 podań na rok	7 280,0
turoctocog alfa w populacji powyżej 12 lat – schemat 2 (ChPL NovoEight)	Średnia – schemat 2, >12 lat	35,0	3 razy w tygodniu tj. 156,0 podań na rok	5 460,0
	Minimalna – schemat 2, >12 lat	20,0	3 razy w tygodniu tj. 156,0 podań na rok	3 120,0
	Maksymalna – schemat 2, >12 lat	50,0	3 razy w tygodniu tj. 156,0 podań na rok	7 800,0
turoctocog alfa w populacji poniżej 12 lat – schemat 1 (ChPL NovoEight)	Średnia – schemat 1, <12 lat	37,5	co drugi dzień tj. 182,0 podań na rok	6 825,0
	Minimalna – schemat 1, <12 lat	25,0	co drugi dzień tj. 182,0 podań na rok	4 550,0
	Maksymalna – schemat 1, <12 lat	50,0	co drugi dzień tj. 182,0 podań na rok	9 100,0
turoctocog alfa w populacji poniżej 12 lat – schemat 2 (ChPL NovoEight)	Średnia – schemat 1, <12 lat	42,5	3 razy w tygodniu tj. 156,0 podań na rok	6 630,0
	Minimalna – schemat 1, <12 lat	25,0	3 razy w tygodniu tj. 156,0 podań na rok	3 900,0
	Maksymalna – schemat 1, <12 lat	60,0	3 razy w tygodniu tj. 156,0 podań na rok	9 360,0
simoctocog alfa (ChPL Nuwiq)	Średnia	30,0	co 2,5 dni* tj. 145,6 podań na rok	4 368,0
	Minimalna	20,0	co 3 dni; tj. 121,3 podań na rok	2 426,7
	Maksymalna	40,0	co 2 dni; tj. 182,0 podań na rok	7 280,0
	na podst. badań klinicznych		Mediana zużycia na miesiąc w populacji dzieci wyniosła 521,9 IU/kg	6 262,8
efmoroctocog alfa (ChPL Elocta)	Średnia	50,0	co 4 dni# tj. 91,0 podań na rok	4 550,0
	Minimalna	25,0	co 3 dni tj. 72,8 podań na rok	1 820,0
	Maksymalna	65,0	co 3 dni tj. 121,3 podań na rok	7 886,7

- * zgodnie z ChPL Kogenate Bayer dawkowanie w odstępach 2 do 3 dni, oszacowanie własne średnio co 2,5 dni;
 ^ zgodnie z ChPL Advate dawkowanie 3-4 razy w tygodniu, oszacowanie własne, średnio 3,5 razy w tygodniu;
 # zgodnie z ChPL Elocta dawkowanie co 3-5 dni, oszacowanie własne, średnio co 4 dni.

Na podstawie analizy dawkowania z charakterystyk produktów leczniczych komparatorów (octocog alfa, turoctocog alfa, simoctocog alfa, efmoroctocog alfa) oszacowano, że średnie roczne zużycie w przypadku profilaktyki krwawień u pacjenta chorego na hemofilię A wynosi od 4 368,0 do 6 825,0 IU/kg. Dużo większe różnice w rocznym zużyciu rFVIII oszacowano biorąc pod uwagę skraje zakresy dawkowania wskazanego w charakterystykach produktów leczniczych, wówczas roczne zużycie rFVIII wynosiło od zaledwie 1 820,0 IU/kg do nawet 10 400,0 IU/kg na pacjenta na rok.

Program lekowy (MZ 29/06/2018)

Zgodnie z treścią załączników B.15 i B.94 z MZ 29/06/2018 w ramach pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII podawany jest:

- dzieciom do ukończenia 2 roku życia w dawce równej 25-40 IU / kg, 1-3 razy w tygodniu;
- dzieciom powyżej 2 roku życia w dawce równej 25-40 IU/kg, 2-3 razy w tygodniu, z zastrzeżeniem, że podawania 2 razy w tygodniu dotyczy dzieci dotychczas leczonych 2 razy w tygodniu z dobrym efektem.

Tabela 17. Roczne zużycie komparatorów w ramach profilaktyki wg aktualnie obowiązującego programu lekowego „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) (MZ 29/06/2018).

Wiek dzieci	Dawka na podanie [IU/kg]	Częstość podań na rok	Roczne zużycie [IU /kg/ rok]
Do ukończenia 2 roku życia	Średnia	32,5 2 razy w tygodniu*; tj. 104 podań na rok	3 380,0
	Minimalna	25,0 1 podanie na tydzień tj. 52 podania na rok	1 300,0
	Maksymalna	40,0 3 razy w tygodniu; tj. 156 podań na rok	6 240,0
Powyżej 2 roku życia	Średnia	32,5 2,5 razy w tygodniu*; tj. 130 podań na rok	4 225,0
	Minimalna	25,0 1 podanie na tydzień tj. 104 podania na rok	2 600,0
	Maksymalna	40,0 3 razy w tygodniu; tj. 156 podań na rok	6 240,0

* średnia z podań 1 raz w tygodniu i 3 razy w tygodniu;

^ średnia z podań 2 razy w tygodniu i 3 razy w tygodniu.

Oszacowane na podstawie dawkowania wskazanego w MZ 29/06/2018 średnie roczne zużycie rFVIII stosowanych w profilaktyce krwawień wynosi średnio 3 380 IU/kg/ rok w populacji dzieci do ukończenia 2 roku życia oraz 4 225 IU/kg/ rok w populacji dzieci powyżej 2 roku życia.

Dane sprawozdawcze NFZ

Dane dotyczące liczby rozliczonych jednostek rFVIII w ramach programu lekowego „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” wraz z liczbą pacjentów zostały zidentyfikowane w Sprawozdaniach z działalności NFZ za 2016 i 2017 rok. Na podstawie tych danych możliwe było oszacowanie średniego zużycia rFVIII w przeliczeniu na pacjenta leczonego w ramach programu (iloczyn liczby rozliczonych jednostek rFVIII oraz liczby pacjentów nimi leczonych).

Tabela 18. Liczba rozliczonych jednostek rFVIII w ramach programu lekowego „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” wraz z liczbą pacjentów w 2016 i 2017 roku (UR NFZ 2016, UR NFZ 2017)

Źródło	Rok	Liczby rozliczonych jednostek rFVIII [IU]	Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym	Zużycie na pacjenta [IU/pacjenta]
UR NFZ 2016	2016 r.	6 406 004,0	93	68 881,76
UR NFZ 2017	2017 r.	8 315 750,0	111	74 916,67

Oszacowane zużycie na pacjenta w oparciu o dane sprawozdawcze NFZ wyniosło w 2016 roku 68,881,76 IU/pacjenta/rok, natomiast w 2017 roku było równe 74 916,67 IU/pacjenta/rok. Na potrzeby niniejszej analizy poszukiwano źródeł danych dotyczących pełnego rocznego zużycia rFVIII w przeliczeniu na pacjenta na rok, natomiast w przypadku danych z UR NFZ oszacowane zużycia uwzględnia również niepełne terapie (np. w przypadku, gdy pacjent przerwał leczenie). Poza tym dane te są niespójne z danymi NFZ publikowanymi w ramach NFZ DGL, wg których w 2016 roku łączna ilość sprzedanych IU rFVIII wynosiła 6 611 500 IU, a w 2017 roku 9 076 091 IU (NFZ DGL 23/03/2017, NFZ DGL 23/03/2018).

Badania kliniczne

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy klinicznej włączono osiem badań mających na celu ocenę skuteczności komparatorów tj. octocogu alfa, turoctocogu alfa, simoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa w profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką hemofilią A, które zawierały dane dotyczące zużycia w populacji pediatrycznej (pacjenci \leq 18 roku życia)

- badanie *PAC* opisane w publikacji *Zhao 2017* (produkt leczniczy Kogenate Bayer (octocog alfa)),
- badania *Auerswald 2012* oraz badanie *Blanchette 2008* opisane w publikacjach *Blanchette 2008* oraz *Fischer 2011* (produkt leczniczy Advate (octocog alfa)),
- badanie *guardianTM3* opisane w publikacji *Kulkarni 2013* (produkt leczniczy NovoEight (turoctocogu alfa)),

- badanie *NuProtect* opisane w publikacji *Liesner 2017* oraz badanie *GENA-13* opisane w publikacji *Klukowska 2018* (produkt leczniczy Nuwiq (simoctocog alfa)),
- badania *Kids A-LONG* opisane w publikacji *Young 2015* oraz badanie *ASPIRE* opisane w publikacji *Nolan 2016* (produkt leczniczy Elocta (efmoroctocog alfa)).

Do analizowanych badań włączano chorych z hemofilią A. W większości analizowanych prób wymagano, aby choroba występowała w stopniu ciężkim, jednak badania różniły się definicją takiej postaci schorzenia. W próbach dotyczących produktu NovoEight i Nuwiq ciężka hemofilia oznaczała aktywność FVIII $\leq 1\%$ lub $< 1\%$ normy. Podobną definicję przyjęto również w badaniach *Kids A-LONG* i *ASPIRE* (produkt Elocta) oraz *PAC* (produkt Kogenate Bayer). Zbliżoną aktywność ($\leq 2\%$) jako kryterium włączenia przyjęto w próbach przedstawiających dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa produktu Advate (*Auerswald 2012*, *Blanchette 2008*), jednak w wymienionych badaniach taką postać choroby nazywano umiarkowanie ciężką lub ciężką. W części badań sprecyzowano, że włączano jedynie chłopców (*guardianTM3*, *Kids A-LONG*).

We wszystkich badaniach opisujących produkt NovoEight i Elocta wymagano, aby chorzy byli wcześniej leczeni (PTPs [z ang. *previously treated patients*]); często stosowano kryterium ≥ 50 lub 150 EDs na jakikolwiek produkt FVIII – ponadto wcześniejszą terapię FVIII musieli także otrzymywać pacjenci z badań *Blanchette 2008*, *PAC* oraz *GENA-03* i *GENA-13*). Z kolei w próbie *NuProtect* włączano pacjentów wcześniej nieleczonych (PUPs, z ang. *previously untreated patients*), a w badaniu *Auerswald 2012* populację tę poszerzono o chorych leczonych wcześniej minimalnie (MTPs, z ang. *minimally treated patients*).

Tabela 19. Kryteria selekcji chorych w badaniach zawierających dane dotyczące zużycia rFVIII w populacji pediatrycznej chorych na ciężką hemofilię A – dane dla komparatorów leku Afstyla.

Badanie	Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
	jednostka chorobowa	wiek	wcześniejsze leczenie	inne	jednostka chorobowa	inne
produkt Kogenate Bayer (octocog alfa)						
PAC	<ul style="list-style-type: none"> ciężka HA (aktywność FVIII <1%) 	<ul style="list-style-type: none"> 2-16 lat 	<ul style="list-style-type: none"> otrzymywanie wyjściowo terapii doraźnej i brak w wywiadzie profilaktyki stos. >6 mies. następujących po sobie ≥50 EDs na jakiegokolwiek produkty FVIII 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> jakiegokolwiek zaburzenia krwawienia inne niż HA uszkodzenie czynności nerek (stężenie kreatyniny w osoczu >2,0 mg/dl) lub choroba wątroby 	<ul style="list-style-type: none"> wyst. inhibitora FVIII w wywiadzie trombocytopenia (liczba płytek krwi < 100000/mm³) stos. czynników immunomodulujących podczas trwania badania i w ciągu 3 mies. przed włączeniem konieczność podania leków w celu tolerowania wlewów FVIII
produkt Advate (octocog alfa)						
Auerswald 2012	<ul style="list-style-type: none"> ciężka lub umiarkowanie ciężka HA (aktywność FVIII ≤2%) 	<ul style="list-style-type: none"> <6 lat 	<ul style="list-style-type: none"> PUPs lub MTPs chorzy mogli otrzymać ≤3 wlewów rAHF-PFM w ciągu 28 dni przed włączeniem w leczeniu epizodów krwawienia i ≤3 między włączeniem a pierwszym wlewem związ. z oceną IR 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> wykrywalny inhibitor FVIII nadwrażliwość na rAHF-PFM leczenie produktem FVIII innym niż rAHF-PFM
Blanchette 2008	<ul style="list-style-type: none"> ciężka lub umiarkowanie ciężka HA (aktywność FVIII ≤2%) 	<ul style="list-style-type: none"> <6 lat 	<ul style="list-style-type: none"> PTPs ≥50 EDs na produkty FVIII 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> inne zaburzenia hemostazy niż HA (wrodzone lub nabyte) 	<ul style="list-style-type: none"> wykrywalny inhibitor FVIII (> 1 BU) lub jego obecność w wywiadzie
produkt NovoEight (turoctocog alfa)						
guardian TM 3	<ul style="list-style-type: none"> chłopcy z ciężką HA (aktywność FVIII ≤1%) 	<ul style="list-style-type: none"> 0-11 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ≥50 EDs (1 dzień, w którym została podana ≥1 dawka FVIII) na jakiegokolwiek produkt FVIII 	<ul style="list-style-type: none"> brak inhibitora FVIII 	<ul style="list-style-type: none"> zwiększone ryzyko zdarzenia zakrzepowozatorowego niedobór odporności (liczba limfocytów CD4+ <200/μl) 	<ul style="list-style-type: none"> stwierdzenie inhibitora FVIII w wywiadzie
produkt Nuwiq (simoctocog alfa)						
NuProtect	<ul style="list-style-type: none"> ciężka HA (aktywność FVIII <1%) 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> brak leczenia jakimkolwiek FVIII lub inny produktami krwiopochodnymi zawier. 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> inne zaburzenia krzepnięcia niż HA ciężka choroba serca lub nerek 	<ul style="list-style-type: none"> współwystępujące leczenie ogólnoustrojowymi immunosupresantami uczestnictwo w

Badanie	Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
	jednostka chorobowa	wiek	wcześniejsze leczenie	inne	jednostka chorobowa	inne
			rającymi FVIII			innym badaniu klinicznym (do 4 tyg. przed włączeniem)
<i>GENA-03, GENA-13</i>	<ul style="list-style-type: none"> ciężka HA (aktywność FVIII <1%) chorzy, którzy ukończyli próbę <i>GENA-03</i> zgodnie z protokołem (czas uczestnictwa w badaniu: ≥ 6 miesięcy i 50 EDs) 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> ≥50 EDs na produkty FVIII (<i>GENA-03</i>) Ukończenie badania <i>GENA-03</i> zdefiniowane jako przynajmniej 6 miesięczne uczestnictwo w badaniu lub 50 EDs (<i>GENA-13</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano 	<ul style="list-style-type: none"> niedobór odporności (liczba limfocytów CD4+ ≤200/μl) ciężka choroba serca lub nerek 	<ul style="list-style-type: none"> wyst. inhibitora FVIII (obecnie lub w wywiadzie) otrzymywanie leków immunomodulujących
produkt Elocta (efmoroctocog alfa)						
<i>Kids A-LONG</i>	<ul style="list-style-type: none"> chłopcy (masa ciała ≥13 kg) z ciężką HA (aktywność FVIII ≤1% na podstawie badań laboratoryjnych lub udokumentowany genotyp wywołujący to schorzenie) 	<ul style="list-style-type: none"> <12 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ≥50 EDs na dowolny rFVIII lub pdFVIII zawierający krioprecypitat (produkty krwiopochodne, w tym świeżo mrożone osocze, nie były brane pod uwagę) 	<ul style="list-style-type: none"> brak mierzalnej aktywności inhibitora w badaniu przesiewowym zdolność do ukończenia szkolenia w zakresie korzystania z elektronicznego dziennika pacjenta 	<ul style="list-style-type: none"> inne zaburzenie krzepnięcia niż HA reakcja anafilaktyczna związana z podawaniem FVIII lub Ig IV aktywna choroba nerek i wątroby (ocena badacza i dokumentacja medyczna) klinicznie istotna, współwystępująca choroba, która w ocenie badacza dyskwalifikowałaby pacjenta z udziału w badaniu w przyp. osób HIV-dodatnich liczby płytek krwi ≤100 000/μl, liczby komórek CD4 <200/μl oraz wiremii ≥400 kopii/ml 	<ul style="list-style-type: none"> stwierdzenie inhibitora FVIII systemowe leczenie chemioterapią i/lub innymi lekami immunosupresyjnymi, z wyj. steroidów w leczeniu astmy lub w leczeniu ostrych epizodów alergicznych i rutynowych szczepień uczestnictwo w innym badaniu klinicznym z analizowanym lekiem w okresie poprzednich 30 dni operacja w okresie 30 dni przed skryningiem (ocena mogła zostać przełożona)
<i>ASPIRE</i>	<ul style="list-style-type: none"> chorzy, którzy ukończyli próbę <i>A-LONG</i> lub <i>Kids A-LONG</i> 	<ul style="list-style-type: none"> PTPs, spełniający kryteria <i>A-LONG</i> i <i>Kids A-LONG</i> 				

W poniższej tabeli przedstawiono wyjściową charakterystykę kliniczną i demograficzną w badaniach zawierających dane dotyczące zużycia rFVIII w populacji pediatrycznej chorych na ciężką hemofilię A.

Tabela 20. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach zawierających dane dotyczące zużycia rFVIII w populacji pediatrycznej chorych na ciężką hemofilię A – dane dla komparatorów leku Afstyła.

Badanie	wiek [lata]	masa ciała [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie		aktywność FVIII (%)	
				n (%)	rodzaj FVIII, n (%)		
produkt Kogenate Bayer (octocog alfa)							
<i>PAC</i> (N=30)	mediana 12,0 (zakres: 2-15); <12 lat: 14 (46,7%) 12-15 lat: 16 (53,3%)	BD	BD	<ul style="list-style-type: none"> dorażne: 30 (100%) 	<ul style="list-style-type: none"> pdFVIII: 14 (46,7%) rFVIII: 16 (53,3%) 	BD	
produkt Advate (octocog alfa)							
<i>Auerswald 2012</i> (N=55)	mediana wieku w momencie włączenia: 7 mies. (zakres: 14 dni - 16 mies.)*	BD	<ul style="list-style-type: none"> biała: 37 (67%) biała/czarna: 2 (4%) biała/żółta: 1 (12%) czarna: 5 (9%) latynoska: 9 (16%) indyjska: 1 (2%) 	<ul style="list-style-type: none"> PUPs: 18 (32,7%*) MTPs: 37 (67,3%*) 	BD	<ul style="list-style-type: none"> <1%: 53 (96%) 1% do ≤2%: 1 (2%) >2%: 1 (2%) (wykluczony z próby) 	
<i>Blanchette 2008</i>	populacja ogólna (N=53^^)	średnia 3,1 (SD: 1,5)	BD	<ul style="list-style-type: none"> biała: 48 (90,6%) Afroamerykanie: 3 (5,6%) nieokreślona: 2 (3,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka (tylko): 39 (73,6%) dorażne (tylko): 5 (9,4%) oba rodzaje: 9 (17,0%) 	BD	<ul style="list-style-type: none"> <1%: 46 (86,8%*)
<i>Fischer 2011</i>	ciężka HA (N=46) dane z <i>Fischer 2011</i>	mediana 3,2 (IQR: 2,2; 5,0)	BMI: mediana 16,3 (IQR: 15,0; 18,2) [kg/m ²]	BD	BD	BD	<1%: 46 (100%)
produkt NovoEight (turoctocog alfa)							
<i>guardianTM3</i> (N=63)	średnia 6,1 (SD: 2,9)	średnia 24,6 (SD: 10,0)	<ul style="list-style-type: none"> biała: 53 (84,1%) azjatycka: 6 (9,5%) inne: 4 (6,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka (tylko): 45 (71,4%) inne niż profilaktyka (tylko): 15 (23,8%) oba rodzaje: 3 (4,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> pdFVIII: 31 (49,2%) rFVIII: 32 (50,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> ≤1%: 63 (100%) 	
produkt Nuwiq (simoctocog alfa)							
<i>NuProtect</i> (N=66)	mediana 13,0 (zakres: 3-	BD	<ul style="list-style-type: none"> biała: 51 (77,3%) azjatycka: 11 	<ul style="list-style-type: none"> 0 (0%) 	ND	<ul style="list-style-type: none"> <1%: 66 (100%) 	

Badanie	wiek [lata]	masa ciała [kg]	rasa, n (%)	wcześniejsze leczenie		aktywność FVIII (%)	
				n (%)	rodzaj FVIII, n (%)		
	135) mies.		(16,7%) <ul style="list-style-type: none"> nie-biała: 1 (1,5%) inna: 3 (4,5%) 				
<i>GINA-13</i>	średnia 6,7 lat (SD 3,1)	Średnia 29,3 (SD 14,2)	<ul style="list-style-type: none"> biała: 49 (100%) 	49 (100%) otrzymało leczenie produktem Nuwiq w ramach badania <i>GENA-13</i>	BD	<1%: 49 (100%)	
produkt Elocta (efmoroctocog alfa)							
<i>Kids A-LONG</i> (N=71)	mediana 5,0 (zakres: 1-11)	mediana 21,30 (zakres: 13,0-59,6)	<ul style="list-style-type: none"> biała: 48 (67,6%) czarna: 9 (12,7%) azjatycka: 5 (7,0%) inna: 9 (12,7%) 	<ul style="list-style-type: none"> doraźnie (<i>episodic</i>): 8 (11,3%) profilaktyka: 63 (88,7%) <ul style="list-style-type: none"> - 1tydz.: 3 (4,8%) - 2tydz.: 13 (20,6%) - 3tydz.: 31 (49,2%) - EOD: 16 (25,4%) 	BD	≤1%: 71 (100%)	
<i>ASPIRE</i>	<6 lat (N=30)	mediana 4,5 (zakres: 2-6)	BD	<ul style="list-style-type: none"> biała: 20 (66,7%) czarna: 4 (13,3%) azjatycka: 3 (10,0%) inna: 3 (10,0%) 	BD	BD	≤1%: 30 (100%)
<i>ASPIRE</i>	6 do <12 lat (N=31)	mediana 9,0 (zakres: 6-12)	BD	<ul style="list-style-type: none"> biała: 22 (71,0%) czarna: 4 (12,9%) azjatycka: 1 (3,2%) inna: 4 (12,9%) 	BD	BD	≤1%: 31 (100%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ informacje dla populacji ogólnej badania (N=200, dzieci i dorośli);

^^ w tym jedna dziewczynka.

W przypadku badań, w których chorzy otrzymywali produkt Kogenate Bayer, w terapii profilaktycznej stosowano dawkę 25 IU/kg (podawanej 3xtydz. w badaniu *PAC*). W przypadku terapii doraźnej w badaniu *PAC* dawka była dopasowywana przez badacza. Produkt Advate stosowano we włączonych próbach w ramach leczenia profilaktycznego w dawce 25-50 IU/kg 3-4xtydz. lub w schemacie zmodyfikowanym zależnym od decyzji badacza lub EOD. W analizowanych próbach nie podano szczegółowych informacji na temat schematów leczenia doraźnego. W przypadku badań oceniających produkt NovoEight pacjenci otrzymywali lek w ramach profilaktyki w dawce 25-50 EOD albo w dawce 25-60 IU/kg 3xtydz. W badaniu, w którym zastosowano produkt Nuwiq (*NuProtect*), czynnik krzepnięcia VIII w ramach leczenia profilaktycznego podawano w dawce 20-50 IU/kg, a w badaniu *GENA-13* stosowano dawkowanie w dwóch schematach: co drugi dzień lub co trzeci dzień. Dodatkowo pacjenci mogli otrzymać lek także w momencie wystąpienia krwawienia. Produkt Elocta podawano chorym jako profilaktykę w dawce 25-50 IU/kg 2xtydz. albo w dawce 25-65 IU/kg co 3-5 dni lub 2xtydz. bądź w dawce 65 IU/kg co tydzień. W razie konieczności

schemat terapii mógł być modyfikowany maksymalnie do dawki 80 IU/kg z częstotnością podania co 2 dni. Dodatkowo w próbie *ASPIRE* u chorych, którzy nie osiągnęli optymalnych wyników leczenia podczas profilaktyki indywidualnej lub co tydzień, wdrażano profilaktykę zmodyfikowaną. W analizowanych badaniach nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat leczenia związanego z oceną farmakokinetyki oraz terapii doraźnej – jedynie w badaniu *Kids A-LONG* podano, że podczas analizy farmakokinetycznej stosowano dawkę 50 IU/kg. W Rozdziale 24.1 przedstawiono szczegółowy opis interwencji w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla produktu Afstyła, na podstawie których oszacowano zużycie rFVIII w profilaktyce krwawień w populacji dzieci chorych na hemofilię A.

Tabela 21. Roczne zużycie octocogu alfa, turoctocogu alfa, simoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa na podstawie badań klinicznych (*PAC, Auerswald 2012, Blanchette 2008, guardian TM3, NuProtect, Kids A-LONG, ASPIRE, GENA-13*).

Parametr	Wartość parametru
PAC: produkt Kogenate Bayer (octocog alfa)	
Roczne zużycie leku/osobę w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]	mediana 4312,3 IU/kg/rok obliczono: $(27,1 \times 40 / 13,07) \times 52$ (mediana dawki \times EDs/okres obserwacji przeliczony z dni tygodnie)
Pojedyncza dawka w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]	mediana 27,1 (zakres: 22-45) IU/kg/wlew, mediana EDs 40,0 (zakres: 34,0-45,0), mediana czasu trwania badania 91,5 dni (zakres: 79,0-100,0) = 13,07 tyg., liczba podanych wlewów leku 1164 (PAC)
≥ 1 dostosowanie dawki, % chorych	Bd.
Skumulowana dawka konieczna do zatrzymania pojedynczego krwawienia [IU/kg]	faza profilaktyki: mediana 25,0 (zakres: 11,5-35,7) IU/kg dla 22 epizodów krwawienia (PAC, w bad. chorzy otrzymywali najpierw wyłącznie leczenie doraźne, a nast. wszyscy mieli zmieniany schemat na profilaktykę, w czasie której w przyp. wyst. krwawień podawano lek doraźny, przedstawione dane dotyczą więc wyłącznie dodatkowych podań leku w trakcie leczenia profilaktycznego)
Dawka w pojedynczym wlewie stos. do zatrzymania krwawienia [IU/kg/wlew]	Bd.
Auerswald 2012 - produkt Advate (octocog alfa)	
Roczne zużycie leku/osobę w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]	mediana 2272,5 IU/kg/rok , łącznie 1403473 IU, N=55 – obliczono: $(45,7 \times 75 / 78,43) \times 52$ (średnia dawka \times EDs/okres obserwacji przeliczony z dni na tygodnie) $\times 52$
Pojedyncza dawka w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]	mediana 45,7 (zakres: 22,6-110,1) IU/kg/pacjenta, mediana EDs 75 (zakres: 1-87), mediana czasu pozostawania w badaniu 549 dni (zakres: 82-1360) = 78,43 tyg.
≥ 1 dostosowanie dawki, % chorych	Bd.
Skumulowana dawka konieczna do zatrzymania pojedynczego krwawienia [IU/kg]	Bd.
Dawka w pojedynczym wlewie stos. do zatrzymania krwawienia [IU/kg/wlew]	Bd.
Blanchette 2008 (publikacja Fischer 2011) - produkt Advate (octocog alfa)	
Roczne zużycie leku/osobę w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]	< 6 lat: mediana 5616 IU/kg/rok mediana 108 (IQR: 82; 152) IU/kg/tydz., przeliczono na rok (ciężka HA z publ. Fischer)

Parametr	Wartość parametru
	2011)
	6-12 lat: mediana 4472 IU/kg/rok mediana 86 (IQR: 78; 92) IU/kg/tydz., przeliczono na rok (przeliczone na rok (ciężka HA z publ. Fischer 2011)
	Średnia ważona: 5 038 IU/kg/rok – oszacowanie własne
Pojedyncza dawka w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]	profilaktyka standardowa, N=21: mediana 33,8 (IQR: 30,0; 37,9) IU/kg/wlew, średnia 34,2 (SD: 5,3) IU/kg/wlew (<i>Blanchette 2008</i> , pop. ciężka + umiarkowana hemofilia) profilaktyka zmodyfikowana, N=37: mediana 45,5 (IQR: 32,1; 57,3) IU/kg/wlew, średnia 48,8 (SD: 21,6) IU/kg/wlew (<i>Blanchette 2008</i> , pop. ciężka + umiarkowana hemofilia)
≥1 dostosowanie dawki, % chorych	Bd.
Skumulowana dawka konieczna do zatrzymania pojedynczego krwawienia [IU/kg]	mediana 46,6 (IQR: 16-410) IU/kg dla 354 epizodów krwawienia (<i>Blanchette 2008</i> , pop. ciężka + umiarkowana hemofilia)
Dawka w pojedynczym wlewie stos. do zatrzymania krwawienia [IU/kg/wlew]	mediana 34,7 (IQR: 8-161) IU/kg/wlew (<i>Blanchette 2008</i> , pop. ciężka + umiarkowana hemofilia)
guardian™3 -produkt NovoEight (turoctocog alfa)	
Roczne zużycie leku/osobę w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]	średnia 5544 IU/kg/rok średnia 462 IU/kg/mies. przeliczono na rok
Pojedyncza dawka w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]	75% chorych 3×tydz.: średnia 36,8 IU/kg
≥1 dostosowanie dawki, % chorych	20,6%
Skumulowana dawka konieczna do zatrzymania pojedynczego krwawienia [IU/kg]	średnia 54,2 IU/kg/krwawienie dla 126 epizodów krwawienia u 41 (65%) chorych
Dawka w pojedynczym wlewie stos. do zatrzymania krwawienia [IU/kg/wlew]	Bd.
NuProtect -produkt Nuwiq (simoctocog alfa)	
Roczne zużycie leku/osobę w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]	średnia 3610,8 IU/kg/rok N=45 – obliczono: (39,1×70,8/9,2)×12 (średnia dawka×EDs/okres obserwacji)×12 mies.
Pojedyncza dawka w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]	średnia 39,1 (zakres: 20,4-104,2) IU/kg/EDs, średnia EDs 70,8 (zakres: 5-115) w czasie 9,2 mies. (zakres: 1,1-22,3) dla N=45 chorych
≥1 dostosowanie dawki, % chorych	Bd.
Skumulowana dawka konieczna do zatrzymania pojedynczego krwawienia [IU/kg]	średnia 47,3 (SD: 41,1) IU/kg dla 354 epizodów krwawień (do zatrzymania krwawienia średnio 1,3 wlewów, SD: 0,95)
Dawka w pojedynczym wlewie stos. do zatrzymania krwawienia [IU/kg/wlew]	średnia 36,4 IU/kg/wlew dla 354 epizodów krwawień (obliczono dzieląc średnią dawkę dla zatrzymania krwawienia przez średnią liczbę wlewów do zatrzymania krwawienia)
GENA-13 -produkt Nuwiq (simoctocog alfa)	
	średnia: 6 613,2 IU/kg
Roczne zużycie leku/osobę w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]	Średnie zużycie miesięczne: 551,1 IU/kg (obliczono 551,1 × 12 mies.) (dotatkowo w badaniu przedstawiono miesięczne zużycie: ze schematu dawkowania co drugie dzień (590,4 IU/kg), co trzeci dzień (478,7 IU/kg) oraz z badania GENA-03 (528,8 IU/kg))
Pojedyncza dawka w leczeniu profilaktycznym	38,6 IU/kg/infuzję

Parametr	Wartość parametru
nym [IU/kg]	
≥1 dostosowanie dawki, % chorych	BD
Skumulowana dawka konieczna do zatrzymania pojedynczego krwawienia [IU/kg]	BD
Kids A-LONG - produkt Elocta (efmoroctocog alfa)	
Roczne zużycie leku/osobę w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]	mediana 4581,72 IU/kg/ mediana 88,11 (IQR: 80,29; 103,1) IU/kg/tydz., przeliczono na rok
Pojedyncza dawka w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]	Bd.
≥1 dostosowanie dawki, % chorych	10,1%
Skumulowana dawka konieczna do zatrzymania pojedynczego krwawienia [IU/kg]	mediana 54,90 (zakres: 13,9-200,0) IU/kg dla 86 epizodów krwawienia u 37 chorych
Dawka w pojedynczym wlewie stos. do zatrzymania krwawienia [IU/kg/wlew]	mediana 49,69 (zakres: 13,9-91,3) IU/kg/wlew
ASPIRE - produkt Elocta (efmoroctocog alfa)	
Roczne zużycie leku/osobę w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]	<6 lat: mediana 5133,1 IU/kg/rok 6 do <12 lat: mediana 4819,8 IU/kg/rok Średnia ważona: 4 974 IU / kg/rok – oszacowanie własne
Pojedyncza dawka w leczeniu profilaktycznym [IU/kg]	<6 lat: mediana 99,9 (IQR: 88,6; 114,2) IU/kg 6 do <12 lat: mediana 91,2 (IQR: 81,0; 107,9) IU/kg
≥1 dostosowanie dawki, % chorych	21,3%
Skumulowana dawka konieczna do zatrzymania pojedynczego krwawienia [IU/kg]	Bd.
Dawka w pojedynczym wlewie stos. do zatrzymania krwawienia [IU/kg/wlew]	<6 lat: mediana 43,86 (IQR: 28,57; 72,92) IU/kg/wlew dla 21 epizodów krwawienia u 8 chorych 6 do <12 lat: 49,27 (IQR: 37,49; 58,24) IU/kg/wlew dla 28 epizodów krwawienia u 16 chorych

Dla każdego z leków dostępne były dane dotyczące zużycia w profilaktyce pierwotnej. W *badaniu Stasishyn 2017* podano dane o rocznym zużyciu lonoctocogu alfa (produkt Afstyła) na osobę – mediana wyniosła 4109 IU/kg/rok, a średnia 4312 IU/kg/rok. Dla pozostałych leków podawano zużycie tygodniowe, miesięczne lub w całym okresie obserwacji, konieczne więc było przeliczenie wartości na zużycie roczne (szczegóły obliczeń opisano każdorazowo w tabeli). Roczne zużycie produktu Kogenate Bayer było podobne, obliczona mediana wyniosła 4312,3 IU/kg/rok (na podstawie badania *PAC*, w którym podobnie jak w *Stasishyn 2017* lek stosowano u chorych wcześniej leczonych). Z kolei w przypadku produktu Advate wystąpiły znaczące różnice w zużyciu leku w zależności od badania – w *Auerswald 2012* obliczona mediana rocznego zużycia wyniosła 2272,5 IU/kg/rok, a w *Blanchette 2008* i *Tarantino 2004* (dane dla populacji z ciężką postacią HA, z publikacji *Fischer 2011*) obliczone mediany wyniosły odpowiednio 5616 i 4472 IU/kg/rok. Różnice mogą wynikać z faktu, że w badaniu *Auerswald 2012* uczestniczyli chorzy w wieku po-

niżej 1,5 roku wcześniej nieleczeni, a w pozostałych dwóch badaniach pacjenci PTPs. Obliczone na podstawie danych z badania *guardian*^{TM3}, w którym oceniano populację PTPs średnioroczne zużycie produktu NovoEight wyniosło 5544 IU/kg/rok. Natomiast obliczone średnioroczne zużycie produktu Nuwiq wyniosło 3610,8 IU/kg/rok – na podstawie badania *NuProtect*, w którym uczestniczyli chorzy PUPs lub 6 613,2 IU/kg/rok – na podstawie badania *GENA-13*, które jest fazą wydłużoną do badania *GENA-03*. W przypadku produktu o przedłużonym działaniu Elocta, dla którego wszystkie dane pochodziły od populacji PTPs, obliczona mediana rocznego zużycia wyniosła 4581,72 IU/kg/rok (badanie *Kids A-LONG*). W badaniu *ASPIRE* podano dane dotyczące rocznego zużycia w podgrupach wiekowych, u chorych < 6 lat mediana zużycia wyniosła 5133,1 IU/kg/rok, a u chorych w wieku od 6 do < 12 lat – 4819,8 IU/kg/rok. Rozbieżności w zużyciu poszczególnych leków mogą wynikać z różnic w ocenianej populacji, przede wszystkim z braku lub obecności wcześniejszego leczenia – zaobserwowano mniejsze zużycie leków w populacji PUPs w porównaniu do PTPs.

Zużycie przyjęte w analizie podstawowej

Ponieważ sposób prowadzenia badań klinicznych był zbliżony do rzeczywistej praktyki klinicznej do analizy podstawowej jako źródło zużycia substancji czynnych będących komparatorami dla terapii lonoctocogiem alfa wybrano badania kliniczne. Pewnym ograniczeniem przyjęcia wartości z badań klinicznych jest niewielka niekonsekwencja wynikająca, ze sposobu prezentacji danych, mianowicie w części badań przedstawiono wartości zużycia w postaci median, a w części badań w postaci średnich. Ze względu na ograniczone dane nie było możliwe wykorzystanie danych wyłącznie jednego rodzaju (tylko median lub tylko średnich). Z tego względu parametr ten został również przetestowany w ramach analizy wrażliwości, w której zużycie zaczerpnięto z charakterystyk produktów leczniczych oraz z aktualnie obowiązującego programu lekowego.

W poniższej tabeli zestawiono wartości zużycia rocznego poszczególnych substancji czynnych przyjęte w analizie podstawowej wraz z uzasadnieniem.

Tabela 22. Roczne zużycie octocogu alfa, turoctocogu alfa, efmoroctocogu alfa oraz simoctocogu alfa w analizie podstawowej.

Substancja czynna	Roczne zużycie leku	Źródło i uzasadnienie wyboru
octocog alfa	5 0377,8 IU/kg/pacj./rok*	<i>Blanchette 2008 (publikacja Fischer 2011)</i> Wartość oszacowana na podstawie median zamieszczonych w publikacji <i>Fischer 2011</i> : średnia ważona liczebnością podgrup pacjentów wieku < 6 lat oraz 6-12 lat. W publikacji <i>Fischer 2011</i> przedstawiono zużycie w populacji zbliżonej do populacji docelowej w niniejszej analizie tj. dzieci (< 12 lat) chore na ciężką hemofilię A (ak-

Substancja czynna	Roczne zużycie leku	Źródło i uzasadnienie wyboru
		<p>tywność czynnika VIII < 1% normy), ocenianą interwencją był lek Advate, który jak wynika z dokumentów NFZ DGL był w ostatnim czasie w sprzedaży w Polsce.</p> <p>Nie wybrano zużycia z badania <i>Auerswald 2012</i>, ponieważ w porównaniu z wartościami z innych badań oraz zużyciem wynikającym z dawkowania z ChPL jest dość niska. Różnice mogą wynikać z faktu, że w badaniu <i>Auerswald 2012</i> uczestniczyli chorzy w wieku poniżej 1,5 roku wcześniej nieleczeni, a w pozostałych dwóch badaniach nieco starsi pacjenci PTPs.</p> <p>Z kolei powodem dla którego w wariancie podstawowym nie przyjęto zużycia z badania <i>Zhao 2017</i> był fakt, że populacja w tym badaniu była trzykrotnie mniej liczna niż w próbie <i>Fischer 2011</i> oraz jak wynika z dokumentów NFZ DGL lek Kogenate Bayer nie znajdował się ostatnio w sprzedaży.</p>
turoctocog alfa	5 544,0 IU/kg/pacj./rok **	<p>Badanie <i>guardian^{TM3}</i> jest jedyną zidentyfikowaną próbą w której populację docelową stanowili pacjenci pediatryczni (kryteria kwalifikacji: 0-11 lat, średni wiek pacjentów: 6,1 lat) z ciężką hemofilią A (aktywność czynnika VIII < 1% normy)</p>
efmorococog alfa	4 581,7 IU/kg/pacj./rok *	<p>Wartość oszacowana na podstawie median zamieszczonych w badaniu <i>Kids A-LONG</i></p> <p>W analizie podstawowej zużycie zaczerpnięto z badania <i>Kids A-LONG</i>, ponieważ charakteryzuje się dłuższym okresem obserwacji (mediana: 6,12 mies.) oraz większą liczebnością populacji docelowej (n= 71) niż badania <i>ASPIRE</i> (okres obserwacji: 23,9 tyg., liczebność: 61) w którym również przedstawiono zużycie efmorococogu alfa.</p> <p>Do badania <i>ASPIRE</i> włączono 61 z 67 dzieci, którzy ukończyli próbę <i>Kids A-LONG</i>, wobec czego należy podkreślić, że nie ma innych różnic w charakterystyce populacji docelowej w tych badaniach.</p>
simococog alfa	6 613,2 IU/kg/pacj./rok **	<p>Wartość oszacowana na podstawie miesięcznego średniego zużycia z badania <i>GENA-13</i>.</p> <p>W analizie podstawowej zużycie zaczerpnięto z badania <i>GENA-13</i>. Jest to faza przedłużona badania <i>GENA-03</i>, do którego zakwalifikowano 49 chorych którzy ukończyli badania <i>GENA-03</i>. Byli to pacjenci z ciężką hemofilią A (<1 % normy) w wieku od 2 do 12 lat (średni wiek: 6,7 lat), którzy otrzymywali długookresowe leczenie za pomocą produktu Nuwiq (w badaniu <i>GENA-13</i> okres leczenia profilaktycznego wynosił średnio 29,2 miesiąca). Populacja docelowa z badania <i>GENA-13</i> była najbardziej zbliżona do populacji chorych na hemofilię A aktualnie leczonych w ramach programu lekowego w Polsce.</p> <p>Natomiast w badaniu <i>NuProtect</i> populację docelową stanowili pacjenci pediatryczni, których średni wiek wynosił 13 miesięcy, a więc był dużo niższy niż średni wiek chorych na hemofilię A leczonych w programie lekowym. Poza tym chorzy w badaniu <i>NuProtect</i> otrzymywali leczenie lekiem Nuwiq przez zaledwie 9,2 miesiąca.</p>

* mediana

** średnia

Przyjęte w analizie podstawowej roczne zużycie octocogu alfa wyniosło 5 0377,8 IU/kg/pacj./rok, turoctocogu alfa było równe 5 544,0 IU/kg/pacj./rok, efmorococogu alfa – 4 581,7 IU/kg/pacj./rok, natomiast simococogu alfa wyniosło 6 613,2 IU/kg/pacj./rok (*Fischer 2011, guardian^{TM3}, Kids A-LONG, GENA-13*).

Ze względu na dość szerokie zakresy dawkowania z ChPL Kogenate Bayer, ChPL Advate, ChPL NovoEight, ChPL Nuwiq, ChPL Elocta oraz aktualnie obowiązującego programu lekowego MZ 29/06/2018 średnie zużycie oszacowane na ich podstawie testowano w ramach analizy wrażliwości.

5.2.2 Podanie doraźne przy zabiegu chirurgicznym

Ponieważ dane dotyczące profilaktyki okołozabiegowej z badań klinicznych były niewystarczające (np. brak danych o dawkowaniu leku, brak informacji dotyczącej częstości zabiegów) do oszacowania zużycia rFVIII w czasie zabiegu chirurgicznego u chorego w analizie wykorzystano dane rzeczywiste dotyczące częstości zabiegów chirurgicznych z populacji aktualnie leczonej w ramach programu lekowego zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A oraz dawkowanie wskazane w programie lekowym (*AWA Nuwiq 2015, MZ 29/06/2018*).

Zgodnie z obowiązującym programem lekowym rFVIII, może być również podawany dzieciom chorym na hemofilią A, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego do zabiegu. W analizie założono, że nie będzie różnic w dawkowaniu ze względu na stosowany preparat rekombinowanego czynnika VIII. W treści programu podano, że w przypadku założenia centralnego dostępu żylnego dawka czynnika VIII rekombinowanego wynosi:

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

W analizie podstawowej przyjęto średnie dawki z zakresów wskazanych treści programu lekowego w przypadku, kiedy konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego:

- pierwsza doba: 3 dawki po 55 IU/kg;
- od drugiej do piątej doby: 8 dawek po 40 IU/kg;
- szósta doba: jedna dawka po 40 IU/kg;
- dziesiąta doba (zdjęcie szwów): jedna dawka po 40 IU/kg.

Łączne zużycie rekombinowanego czynnika VIII w przypadku podania okołozabiegowego będzie wynosiło 565,0 IU/kg.

W analizie przyjęto taką samą częstość występowania zabiegów chirurgicznych zarówno w ramieniu ocenianej interwencji jak i w przypadku komparatorów, ponieważ na częstość zabiegów chirurgicznych nie powinien mieć wpływu rodzaj stosowanego rekombinowanego czynnika VIII. Oszacowanie częstości zabiegów chirurgicznych wymagających założenia centralnego dostępu żylnego celem zapewniania czynnika VIII wykonano w oparciu o dane dotyczące liczby pacjentów z hemofilią A zakwalifikowanych do programu lekowego, którym założono centralny dostęp żylny (*AWA Nuwiq 2015*).

Tabela 23. Liczba pacjentów z hemofilią A, którym założono centralny dostęp żylny- dane z SMPT- Hemofilia (AWA Nuwiq 2015).

2010	2011	2012	2013	2014	Średnio
14	17	15	13	12	14

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez NFZ (pismo z dnia 13 lipca 2015 roku., znak DGL.4450.145.2015.W.20772.MJ), w latach 2010-2014 rocznie średnio 14 pacjentów wymagało centralnego dostępu żylnego, liczba ta dotyczyła wszystkich pacjentów z hemofilią A, zakwalifikowanych do obowiązującego programu lekowego B.15. – pacjenci (0-18 lat) przyjmujący rekombinowany lub osoczopochodny czynnik VIII krzepnięcia (zarówno w module profilaktyki pierwotnej jak i wtórnej) (AWA Nuwiq 2015).

Liczba pacjentów z hemofilią A, stosujących rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII w pierwotnej profilaktyce krwawień, w ramach programu lekowego (dane z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego z dnia 14 maja 2015 r.) w 2014 roku wynosiła 59 chorych (AWA NovoEight 2015).

Znając średnią liczbę pacjentów wymagających założenia centralnego dostępu żylnego w latach 2010-2014 (14 osób) oraz liczbę chorych na ciężką hemofilią A leczonych w ramach programu lekowego w 2014 roku (59 chorych – na podst. AWA NovoEight 2015) oszacowano średnią roczną częstość konieczności założenia centralnego dostępu żylnego w populacji chorych leczonych czynnikiem VIII w ramach programu lekowego „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” równą 0,24 podań.

Podsumowując średnie roczne zużycie rekombinowanego czynnika VIII w przypadku konieczności założenia centralnego dostępu żylnego wynosi 134,1 IU/kg/ pacjenta/rok (= 0,24 podań × 565 IU/kg/pacj./rok)

5.3 Analiza kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem chorych na ciężką hemofilią A. W analizie przyjęto następujące założenia:

- analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego; PPP). Jednakże ze względu na fakt, że wszystkie zidentyfikowane w analizie koszty ponoszone są przez płatnika publicznego – przedstawione oszacowania kosztów oraz wyniki analizy ekonomicznej są wspólne zarówno dla perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP = PPP+P);
- w analizie uwzględniono koszty koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII:

- Afstyla (lonoctocog alfa);
 - Advate, Kogenate Bayer (octocog alfa);
 - NovoEight (turoctocog alfa);
 - Nuwiq (simoctocog alfa);
 - Elocta (efmorococog alfa);
- cena jednostkowa substancji czynnej lonoctocog alfa zarówno w wariantcie z RSS jak i bez RSS została dostarczona przez wnioskodawcę,
 - w wariantcie z RSS ceny jednostkowe substancji czynnych turoctocog alfa, octocog alfa, simoctocog alfa oraz efmorococog alfa zostały oszacowane na podstawie najnowszych danych z komunikatów DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków z marca i kwietnia 2018 r. (*NFZ DGL 26/07/2018*), natomiast w wariantcie bez RSS ustalono je na poziomie cen z Obwieszczenia Ministra Zdrowia (*MZ 29/06/2018*).
 - zgodnie z treścią ustawy refundacyjnej, obowiązująca w przyjętym horyzoncie analizy, wysokość marży hurtowej wynosi 5% urzędowej ceny zbytu (*Ustawa 2011*);
 - w analizie uwzględniono koszty diagnostyki, podania leków, monitorowania leczenia oraz koszt leczenia okołozabiegowego. Koszty te są nieróżniące – uwzględnianie tych kosztów nie wpływa na wyniki analizy ekonomicznej;
 - w analizie nie uwzględniono kosztów indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z inhibitorem, ponieważ całość tych kosztów pokrywana jest przez podmiot odpowiedzialny (Rozdział 5.3.4);
 - w analizie nie uwzględniono kosztów zdarzeń niepożądanych – koszty te uznano za nieróżniące (Rozdział 5.3.4);

5.3.1 Koszty lonoctocogu alfa

W oszacowaniu całkowitego kosztu lonoctocogu alfa uwzględniono:

- Cenę hurtową brutto leku Afstyla (Rozdział 2.5) - w wariantcie z RSS wyniosła [REDACTED] oraz w wariantcie bez RSS równą [REDACTED];
- Zużycie leku Afstyla (Rozdział 5.2.1.1, Rozdział 5.2.2) – w wariantcie podstawowym w przypadku profilaktyki uwzględniono zużycie z badania klinicznego *Stasyshyn 2017* oraz oszacowane na podstawie *PPL Afstyla 2018* w przypadku leczenia okołozabiegowego;
- Masę ciała chorych (Rozdział 5.1) – oszacowana na podstawie danych NFZ dotyczących masy ciała pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego w latach 2010-2014.

W poniższej tabeli przedstawiono roczny koszt refundacji lonoctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A leczonego w ramach wnioskowanego programu lekowego w latach 2019-2023.

Tabela 24. Roczny koszt refundacji lonoctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A leczonego w ramach wnioskowanego programu lekowego w latach 2019-2023 (PPPP/PPP+P).

Rok	Roczne zużycie (IU/kg/pacj./rok)	Masa ciała(kg)	Roczne zużycie (IU/pacj./rok)	Koszt jednostkowy brutto (zł/IU)		Koszt całkowity (zł)	
				Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
Profilaktyka							
2019	4 312,0	19,53	84 204,74	■	■	■	■
2020	4 312,0	20,51	88 456,37	■	■	■	■
2021	4 312,0	21,50	92 708,00	■	■	■	■
2022	4 312,0	22,49	96 959,63	■	■	■	■
2023	4 312,0	23,47	101 211,26	■	■	■	■
Średni koszt						■	■
Leczenie okołozabiegowe*							
2019	565,0	19,53	2618,08	■	■	■	■
2020	565,0	20,51	2750,27	■	■	■	■
2021	565,0	21,50	2882,46	■	■	■	■
2022	565,0	22,49	3014,65	■	■	■	■
2023	565,0	23,47	3146,84	■	■	■	■
Średni koszt						■	■

* w przypadku zużycia leku w leczeniu okołozabiegowym przyjęto, że roczna częstość przeprowadzania leczenia okołozabiegowego w populacji docelowej wynosi 0,24 w przeliczeniu na pacjenta (Rozdział 5.2.2)

Z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt refundacji lonoctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A leczonego w ramach wnioskowanego programu lekowego wynosi ■ w leczeniu profilaktycznym i ■ w leczeniu okołozabiegowym w wariantcie bez RSS oraz ■ w leczeniu profilaktycznym i ■ w leczeniu okołozabiegowym w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS.

Przyjmując 5-letnie, średnie zużycie produktu Afstyla w ramach profilaktyki na poziomie 92 708 IU/365,25 dni oraz cenę netto bez RSS wynoszącą ■, uzyskuje się średni dzienny koszt terapii wynoszący ■. W przypadku stosowania okołozabiegowego, dzienny koszt terapii w przeliczeniu na jedno zdarzenie (zabieg) wynosi ■ netto (zakładając średnie 5-letnie zużycie 12 147,5 IU/10 dni).

5.3.2 Koszty komparatorów

W oszacowaniu całkowitego kosztu octocogu alfa, turoctocogu alfa, simoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa uwzględniono:

- Ceny jednostkowe komparatorów - w wariantcie z RSS oszacowane na podstawie najnowszych danych sprawozdawczych DGL NFZ oraz w wariantcie bez RSS przyjęte na poziomie cen z MZ 29/06/2018;
- Zużycie octocogu alfa, turoctocogu alfa, simoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa (Rozdział 5.2.1.2, Rozdział 5.2.2) – w wariantcie podstawowym w przypadku profilaktyki uwzględniono zużycie z badań klinicznych *Fischer 2011*, *guardianTM3*, *Kids A-LONG* oraz *GENA-13* oraz oszacowane na podstawie dawkowania z aktualnie obowiązującego programu lekowego MZ 29/06/2018 w przypadku leczenia okołozabiegowego;
- Masę ciała chorych (Rozdział 5.1) – oszacowana na podstawie danych NFZ dotyczących masy ciała pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego w latach 2010-2014.

W 2017 roku oraz w pierwszych dwóch miesiącach 2018 r. zgodnie z danymi NFZ DGL jedynym sprzedawanym produktem był lek NovoEight, jednak od marca 2018 roku w Polsce w sprzedaży znajduje się wyłącznie produkt Advate, który zgodnie z wynikami przetargu ZPP-223/17 został uznany za najkorzystniejszą ofertę w celu realizacji programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” na lata 2018-2019 (ZPP-223/17).

W przetargu ZPP-223/17 cena jednostkowa brutto leku Advate wynosiła, 0,7884 zł/IU, taką samą wartość otrzymano na podstawie danych NFZ DGL (NFZ DGL 26/07/2018, ZPP-223/17).

Tabela 25. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leku Advate w okresie 03-04.2018 roku (NFZ DGL 26/07/2018).

Preparat	Ilość zrefundowanych opakowań leku	Liczba zrefundowanych IU leku (IU)	Całkowita kwota refundacji (zł)	Koszt jednostkowy (zł/IU)
Advate 1000 IU	614	614 000,0	484 077,60	0,7884
Advate 1500 IU	0	0,0	0,00	ND
Advate 2000 IU	0	0,0	0,00	ND
Advate 250 IU	1294	323 500,0	255 047,40	0,7884
Advate 3000 IU	0	0,0	0,00	ND
Advate 500 IU	2200	1 100 000,0	867 240,00	0,7884
	Średnia cena jednostkowa (zł/IU)			0,7884

Ponieważ na podstawie danych w komunikatach NFZ DGL możliwe jest oszacowanie rzeczywistej kwoty refundacji (z uwzględnieniem RSS) jakie ponosi płatnik publiczny, w analizie podstawowej w wariancie z uwzględnieniem RSS przyjęto cenę jednostkową octocogu alfa oszacowaną na podstawie najnowszych danych z komunikatów NFZ DGL, tj. 0,7884 zł/IU. Należy podkreślić, że dane z NFZ DGL są jedynym źródłem informacji dotyczącym realnie ponoszonych przez płatnika publicznego wydatków. Ponieważ zgodnie z obowiązującymi zasadami w Polsce o zakupie konkretnego czynnika krzepnięcia stosowanego w ramach programu lekowego decyduje wynik przetargu na dostawę koncentratu czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego, w analizie cenę jednostkową dla pozostałych komparatorów (Elocta, NovoEight, Kogenate Bayer, Nuwiq) przyjęto na tym samym poziomie jak dla preparatu Advate (tj. 0,7884 zł/IU). Przetarg ZZZ-223/17 obejmował zapewnianie dostaw czynnika krzepnięcia stosowanego w ramach programu lekowego na lata 2018-2019 w związku z czym uzasadnione jest przyjęcie założenia, że w najbliższym czasie jednym sprzedawanym rFVIII będzie produkt Advate.

Z kolei w analizie podstawowej w wariancie nieuwzględniającym RSS ceny jednostkowe komparatorów zaczerpnięto z aktualnie obowiązującej listy leków refundowanych (MZ 29/06/2018).

W poniższej tabeli podsumowano ceny jednostkowe substancji czynnych turoctocog alfa, octocog alfa, simoctocog alfa oraz efmoroctocog alfa przyjęte w analizie podstawowej zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS. W przypadku tych leków koszty nie obejmują dopłaty pacjentów, w związku z czym perspektywa płatnika publicznego jest równoważna z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P = PPP).

Tabela 26. Ceny jednostkowe (RSS/bez RSS, PPP/PPP+P) substancji czynnych turoctocog alfa, octocog alfa, simoctocog alfa oraz efmoroctocog alfa przyjęte w analizie podstawowej; wg. MZ 29/06/2018, NFZ 26/07/2018.

Preparat	Substancja czynna	Urzędowa cena zbytu (zł)	Cena hurtowa (zł)	Limit finansowania (zł)	Koszt jednostkowy (zł/IU) z PPP/PPP+P
Analiza podstawowa bez RSS					
NovoEight 1000 IU	Turoctocog alfa	2592,00	2721,60	2721,60	2,72
NovoEight 1500 IU	Turoctocog alfa	3888,00	4082,40	4082,40	2,72
NovoEight 2000 IU	Turoctocog alfa	5184,00	5443,20	5443,20	2,72
NovoEight 250 IU	Turoctocog alfa	648,00	680,40	680,40	2,72
NovoEight 3000 IU	Turoctocog alfa	7776,00	8164,80	8164,80	2,72
NovoEight 500 IU	Turoctocog alfa	1296,00	1360,80	1360,80	2,72
NovoEight 1000 IU	Turoctocog alfa	2592,00	2721,60	2721,60	2,72
NovoEight 1500 IU	Turoctocog alfa	3888,00	4082,40	4082,40	2,72
Elocta 1000 IU	Efmoroctocog alfa	3229,20	3390,66	2778,30	2,78

Preparat	Substancja czynna	Urzędowa cena zbytu (zł)	Cena hurtowa (zł)	Limit finansowania (zł)	Koszt jednostkowy (zł/IU) z PPP/PPP+P
Elocta 1500 IU	Efmoroctocog alfa	4843,80	5085,99	4167,45	2,78
Elocta 2000 IU	Efmoroctocog alfa	6458,40	6781,32	5556,60	2,78
Elocta 250 IU	Efmoroctocog alfa	807,30	847,67	694,58	2,78
Elocta 3000 IU	Efmoroctocog alfa	9687,60	10171,98	8334,90	2,78
Elocta 500 IU	Efmoroctocog alfa	1614,60	1695,33	1389,15	2,78
Advate 1000 IU	Octocog alfa	3229,20	3390,66	2778,30	2,78
Advate 1500 IU	Octocog alfa	4843,80	5085,99	4167,45	2,78
Advate 2000 IU	Octocog alfa	6458,40	6781,32	5556,60	2,78
Advate 250 IU	Octocog alfa	807,30	847,67	694,58	2,78
Advate 3000 IU	Octocog alfa	9687,60	10171,98	8334,90	2,78
Advate 500 IU	Octocog alfa	1614,60	1695,33	1389,15	2,78
Kogenate Bayer 1000 IU	Octocog alfa	2894,40	3039,12	2778,30	2,78
Kogenate Bayer 2000 IU	Octocog alfa	5788,80	6078,24	5556,60	2,78
Kogenate Bayer 250 IU	Octocog alfa	734,40	771,12	694,58	2,78
Kogenate Bayer 3000 IU	Octocog alfa	8683,20	9117,36	8334,90	2,78
Kogenate Bayer 500 IU	Octocog alfa	1468,80	1542,24	1389,15	2,78
Nuwiq 1000 IU	Simoctocog alfa	2646,00	2778,30	2778,30	2,78
Nuwiq 2000 IU	Simoctocog alfa	5292,00	5556,60	5556,60	2,78
Nuwiq 250 IU	Simoctocog alfa	661,50	694,58	694,58	2,78
Nuwiq 500 IU	Simoctocog alfa	1323,00	1389,15	1389,15	2,78
Analiza podstawowa z RSS					
NovoEight	Turoctocog alfa	-	-	-	0,7884
Elocta	Efmoroctocog alfa	-	-	-	0,7884
Advate, Kogenate Bayer	Octocog alfa	-	-	-	0,7884
Nuwiq	Simoctocog alfa	-	-	-	0,7884

W wariantcie podstawowym zużycie octocogu alfa, turoctocogu alfa, simoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa w przypadku profilaktyki zaczerpnięto z badań klinicznych *Fischer 2011*, *guardian™3*, *Kids A-LONG* oraz *GENA-13* natomiast dla leczenia okołozabiegowego oszacowano na podstawie dawkowania z aktualnie obowiązującego programu lekowego *MZ 29/06/2018*. Masę ciała chorych ustalono w oparciu o dane NFZ dotyczących masy ciała pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego w latach 2010-2014 (*AWA NovoEight 2015*).

W poniższej tabeli przedstawiono roczny koszt refundacji turoctocogu alfa, octocogu alfa, simoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A leczonego w ramach programu lekowego w latach 2019-2023.

Tabela 27. Roczny koszt refundacji turoctocogu alfa, octocogu alfa, simoctocogu alfa oraz efmorococogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A leczonego w ramach programu lekowego w latach 2019-2023 (PPP/PPP+P).

Komparator	Rok	Roczne zużycie (IU/kg/pacj./rok)	Masa ciała(kg)	Roczne zużycie (IU/pacj./rok)*	Koszt jednostkowy brutto (zł/IU)		Koszt całkowity (zł)	
					Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
Profilaktyka								
turoctocog alfa	2019	5 544	19,53	108 263,2	2,72	0,7884	294 649,21	85 354,73
	2020	5 544	20,51	113 729,6	2,72	0,7884	309 526,52	89 664,43
	2021	5 544	21,50	119 196,0	2,72	0,7884	324 403,83	93 974,13
	2022	5 544	22,49	124 662,4	2,72	0,7884	339 281,14	98 283,82
	2023	5 544	23,47	130 128,8	2,72	0,7884	354 158,45	102 593,52
	Średni koszt							324 403,83
octocog alfa	2019	5 038	19,53	98 379,1	2,78	0,7884	273 326,72	77 562,10
	2020	5 038	20,51	103 346,4	2,78	0,7884	287 127,43	81 478,34
	2021	5 038	21,50	108 313,8	2,78	0,7884	300 928,13	85 394,57
	2022	5 038	22,49	113 281,1	2,78	0,7884	314 728,83	89 310,81
	2023	5 038	23,47	118 248,4	2,78	0,7884	328 529,54	93 227,04
	Średni koszt							300 928,13
simoctocog alfa	2019	6 613	19,53	70 511,7	2,78	0,7884	358 796,80	101 816,00
	2020	6 613	20,51	74 072,0	2,78	0,7884	376 913,03	106 956,85
	2021	6 613	21,50	77 632,2	2,78	0,7884	395 029,25	112 097,71
	2022	6 613	22,49	81 192,4	2,78	0,7884	413 145,48	117 238,56
	2023	6 613	23,47	84 752,7	2,78	0,7884	431 261,70	122 379,41
	Średni koszt							395 029,25
efmorococog alfa	2019	4 582	19,53	89 471,8	2,78	0,7884	248 579,58	70 539,59
	2020	4 582	20,51	93 989,4	2,78	0,7884	261 130,76	74 101,25
	2021	4 582	21,50	98 507,0	2,78	0,7884	273 681,94	77 662,90
	2022	4 582	22,49	103 024,6	2,78	0,7884	286 233,12	81 224,56
	2023	4 582	23,47	107 542,1	2,78	0,7884	298 784,30	84 786,22
	Średni koszt							273 681,94
Leczenie okołożabiegowe*								
turoctocog alfa	2019	565,0	19,53	2618,08	2,72	0,7884	7 125,36	2 064,09
	2020	565,0	20,51	2750,27	2,72	0,7884	7 485,13	2 168,31
	2021	565,0	21,50	2882,46	2,72	0,7884	7 844,90	2 272,53
	2022	565,0	22,49	3014,65	2,72	0,7884	8 204,67	2 376,75
	2023	565,0	23,47	3146,84	2,72	0,7884	8 564,44	2 480,97
	Średni koszt							7 844,90

Komparator	Rok	Roczne zużycie (IU/kg/pacj./rok)	Masa ciała(kg)	Roczne zużycie (IU/pacj./rok)*	Koszt jednostkowy brutto (zł/IU)		Koszt całkowity (zł)	
					Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
octocog alfa, simoctocog alfa, efmoroc-tocog alfa	2019	565,0	19,53	2618,08	2,78	0,7884	7 273,80	2 064,09
	2020	565,0	20,51	2750,27	2,78	0,7884	7 641,07	2 168,31
	2021	565,0	21,50	2882,46	2,78	0,7884	8 008,33	2 272,53
	2022	565,0	22,49	3014,65	2,78	0,7884	8 375,60	2 376,75
	2023	565,0	23,47	3146,84	2,78	0,7884	8 742,86	2 480,97
Średni koszt							8 008,33	2 272,53

* w przypadku zużycia leku w leczeniu okołozabiegowym przyjęto, że roczna częstość przeprowadzania leczenia okołozabiegowego w populacji docelowej wynosi 0,24 w przeliczeniu na pacjenta (Rozdział 5.2.2)

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne ceny komparatorów oszacowane w oparciu o wyniki przetargów oraz dane z DGL NFZ, szczegóły przedstawiono w załączniku 24.2.2.

5.3.3 Koszt diagnostyki, podania oraz kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego

Ponieważ zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach aktualnego i wnioskowanego programu lekowego *PPL Afstyla 2018* są zbieżne w analizie przejęto, że koszty diagnostyki, kwalifikacji i weryfikacji we wnioskowanym programie lekowym *PPL Afstyla 2018* są na tym samym poziomie co w aktualnie obowiązującym programie „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilia A i B (ICD 10 D 66, D 67)”, w ramach którego finansowane są octocog alfa, turoctocog alfa, simoctocog alfa oraz efmoroc-tocog alfa.

Założono, że świadczenie „Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie lekowym” będzie rozliczane raz do roku.

Tabela 28. Wycena świadczenia „Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”” (PPP/PPP+P) (NFZ 68/2018).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia (zł)
5.08.07.0000008	kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie lekowym	338,0

Na podstawie *NFZ 68/2018* oceniono, że diagnostyka w programie może być rozliczana w ramach dwóch świadczeń:

- Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Lokalne centra leczenia hemofilii;

- Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B –Regionalne centra leczenia hemofilii.

W analizie przyjęto średnia wycenę punktową ryczału rocznego na podstawie wyceny powyższych świadczeń.

Tabela 29. Wycena świadczenia „Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci” (PPP/PPP+P) (NFZ 68/2018).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia (zł)	Średnia wycena świadczenia (zł)
5.08.08.0000021	Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Lokalne centra leczenia hemofilii	3 244,8	4 326,4
5.08.08.0000022	Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B –Regionalne centra leczenia hemofilii	5 408,0	

Podsumowując zarówno w aktualnie obowiązującym programie lekowym jak i we wnioskowanym PPL *Afstyla 2018* koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie wynosi 338 zł na pacjenta na rok, natomiast koszt diagnostyki w programie będzie równy 4 326,4 zł na pacjenta rocznie.

Koncentraty czynnika krzepnięcia stosowane w ramach programu lekowego podawane są w warunkach domowych, wobec czego koszt świadczenia związany z leczeniem w warunkach domowych zawarty jest w wycenie koncentratu czynnika krzepnięcia (NFZ 68/2018).

5.3.4 Pozostałe koszty

Koszt indukcji tolerancji immunologicznej

Proponowany program lekowy przewiduje objęcie wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia). Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej. Ze względu na fakt, że całość kosztów wywołania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilia powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem, pokrywa podmiot odpowiedzialny, koszty te nie zostały uwzględnione w analizie.

Należy zaznaczyć, że w badaniach klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lo-noctocogu alfa nie odnotowano rozwoju inhibitorów u pacjentów.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Ze względu na brak możliwości wykonania analizy statystycznej porównującej poszczególne zdarzenia niepożądane oraz częstość ich występowania w ocenianych interwencjach (duża heterogeniczność metodyki badań, ocenianej populacji, sposobu prezentacji danych i ocenianych parametrów), w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u około połowy pacjentów leczonych produktem NovoEight i u większości chorych otrzymujących pozostałe leki (>60% i >70% dla produktów Nuwiq i Afstyla, >80% dla produktu Elocta i >90% dla Kogenate Bayer i Advate). Wyjątkami były badania PAC (Kogenate Bayer) i ASPIRE (Elocta), w których odsetek chorych raportujących AEs był mniejszy, odpowiednio 26,7% i 44,3%. Większość obserwowanych AEs miała łagodne nasilenie. Ciężkie (*serious*) AEs występowały u maksymalnie kilku procent chorych i przeważnie nie były związane z leczeniem, z wyjątkiem badania *Auerswald 2012* (produkt Advate), w którym SAEs wystąpiły u 51% chorych. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, w zależności od badania stwierdzano u kilku procent chorych do kilkunastu procent (Kogenate Bayer i Advate, badania *Kreuz 2005* i *Auerswald 2012*). W poszczególnych badaniach nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych, które prowadziłyby do przerwania leczenia albo publikacje nie prezentowały takich informacji. Natomiast w badaniu dla produktu Afstyla jedno zdarzenie niepożądane doprowadziło do przerwania badania.

Podsumowując we wszystkich badaniach zaobserwowano zdarzenia niepożądane zgodne z oczekiwanym profilem w populacji dzieci z hemofilią. W analizie nie został uwzględniony koszt leczenia działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia lonoctocogiem alfa, octocogiem alfa, turoctocogiem alfa, simoctocogiem alfa oraz efmoroctocogiem alfa, ponieważ ze względu na dużą heterogeniczność badań porównanie profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji z komparatorami nie było możliwe. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące.

5.3.5 Podsumowanie kosztów

Ze względu na zmienność masy ciała w populacji docelowej w analizie minimalizacji kosztów wykorzystano średni koszt leczenia z lat 2019-2023. Należy podkreślić, że ze względu na sposób dawkowania rFVIII w przeliczeniu na masę ciała, parametr ten ma kluczowe znaczenie w szacowaniu zużycia leków, wykorzystanie średniej wartości kosztu w przeliczeniu na pacjenta pozwala uwzględnić zmienność tego parametru w czasie. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów terapii lekiem Afstyla oraz octocogiem alfa, turoctocogiem alfa, simoctocogiem alfa oraz efmoroctocogiem alfa.

Tabela 30. Podsumowanie kosztów terapii lonoctocogiem alfa, octocogiem alfa, turoctocogiem alfa, si-moctocogiem alfa oraz efmroctocogiem alfa – analiza ekonomiczna (PPP/PPP+P).

Kategoria kosztów		Roczna koszty terapii (zł/pacj./rok)					Średnia
		2019	2020	2021	2022	2023	
Lonoctocog alfa							
Profilaktyka	z RSS	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Bez RSS	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Leczenie około-zabiegowe	z RSS	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Bez RSS	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Diagnostyka		4 326,40	4 326,40	4 326,40	4 326,40	4326,4	4 326,40
Kwalifikacja i weryfikacja		338,00	338,00	338,00	338,00	338,00	338,00
Łącznie	z RSS	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Bez RSS	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Turoctocog alfa							
Profilaktyka pierwotna	z RSS	85 354,73	89 664,43	93 974,13	98 283,82	102 593,52	93 974,13
	Bez RSS	294 649,21	309 526,52	324 403,83	339 281,14	354 158,45	324 403,83
Leczenie około-zabiegowe	z RSS	2 064,09	2 168,31	2 272,53	2 376,75	2 480,97	2 272,53
	Bez RSS	7 125,36	7 485,13	7 844,90	8 204,67	8 564,44	7 844,90
Diagnostyka		4 326,40	4 326,40	4 326,40	4 326,40	4 326,40	4 326,40
Kwalifikacja i weryfikacja		338,00	338,00	338,00	338,00	338,00	338,00
Łącznie	z RSS	92 083,22	96 497,14	100 911,06	105 324,97	109 738,89	100 911,06
	Bez RSS	306 438,97	321 676,05	336 913,13	352 150,21	367 387,29	336 913,13
Octocog alfa							
Profilaktyka	z RSS	77 562,10	81 478,34	85 394,57	89 310,81	93 227,04	85 394,57
	Bez RSS	273 326,72	287 127,43	300 928,13	314 728,83	328 529,54	300 928,13
Leczenie około-zabiegowe	z RSS	2 064,09	2 168,31	2 272,53	2 376,75	2 480,97	2 272,53
	Bez RSS	7 273,80	7 641,07	8 008,33	8 375,60	8 742,86	8 008,33
Diagnostyka		4 326,40	4 326,40	4 326,40	4 326,40	4 326,40	4 326,40
Kwalifikacja i weryfikacja		338,00	338,00	338,00	338,00	338,00	338,00
Łącznie	z RSS	84 290,59	88 311,05	92 331,50	96 351,95	100 372,41	92 331,50
	Bez RSS	285 264,92	299 432,89	313 600,86	327 768,83	341 936,80	313 600,86

Kategoria kosztów	Roczna koszty terapii (zł/pacj./rok)						
	2019	2020	2021	2022	2023	Średnia	
Efmoroctocog alfa							
Profilaktyka	z RSS	70 539,59	74 101,25	77 662,90	81 224,56	84 786,22	77 662,90
	Bez RSS	248 579,58	261 130,76	273 681,94	286 233,12	298 784,30	273 681,94
Leczenie około- zabiegowe	z RSS	2 064,09	2 168,31	2 272,53	2 376,75	2 480,97	2 272,53
	Bez RSS	7 273,80	7 641,07	8 008,33	8 375,60	8 742,86	8 008,33
Diagnostyka		4 326,40	4 326,40	4 326,40	4 326,40	4 326,40	4 326,40
Kwalifikacja i weryfikacja		338,00	338,00	338,00	338,00	338,00	338,00
Łącznie	z RSS	77 268,08	80 933,96	84 599,83	88 265,71	91 931,58	84 599,83
	Bez RSS	260 517,78	273 436,23	286 354,67	299 273,12	312 191,57	286 354,67
Simoctocog alfa							
Profilaktyka	z RSS	101 816,00	106 956,85	112 097,71	117 238,56	122 379,41	112 097,71
	Bez RSS	358 796,80	376 913,03	395 029,25	413 145,48	431 261,70	395 029,25
Leczenie około- zabiegowe	z RSS	2 064,09	2 168,31	2 272,53	2 376,75	2 480,97	2 272,53
	Bez RSS	7 273,80	7 641,07	8 008,33	8 375,60	8 742,86	8 008,33
Diagnostyka		4 326,40	4 326,40	4 326,40	4 326,40	4 326,40	4 326,40
Kwalifikacja i weryfikacja		338,00	338,00	338,00	338,00	338,00	338,00
Łącznie	z RSS	108 544,49	113 789,57	119 034,64	124 279,71	129 524,78	119 034,64
	Bez RSS	370 735,00	389 218,49	407 701,98	426 185,47	444 668,97	407 701,98

6 Walidacja modelu

6.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych;
- analizy kodu programu pod kątem błędów syntaktycznych (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft® Office Excel 2010);
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy.

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów. W każdym wariancie AW wpływ zmiany parametru na koszty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 8.3.

6.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoeconomicznych dotyczących zastosowania lonoctocogu alfa w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 3, ze względu na brak analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu analiz ekonomicznych walidacja konwergencji nie była możliwa.

6.3 Walidacja zewnętrzna

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać

np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (AOTMiT 2016).

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, w której oszacowano koszty, natomiast nie szacowano wyników zdrowotnych (np. liczba lat życia, liczba lat życia skorygowanych o jakość). Wobec powyższego walidacja zewnętrzna mogłaby dotyczyć jedynie wyników wyrażonych w kosztach.

Przeprowadzony przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową lonoctocogu alfa stosowanego u chorych na hemofilię A nie dostarczył polskich danych empirycznych w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wyników wyrażonych w kosztach.

7 Zestawienie parametrów modelu

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie, których dokonano obliczeń w analizie podstawowej minimalizacji kosztów. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 3.1).

Tabela 31. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej CMA.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej
Koszt jednostkowy netto za IU lonoctocogu alfa (Rozdział 2.5)	
Propozycja RSS (Rozdział 2.5)	
Masa ciała chorych (Rozdział 5.1)	w 2019 roku: 19,53 kg w 2020 roku: 20,51 kg w 2021 roku: 21,50 kg w 2022 roku: 22,49 kg w 2023 roku: 23,47 kg
Zużycie leku Afstyla (Rozdział 5.2.1.1, Rozdział 5.2.2)	Profilaktyka: 4 312 IU/kg/pacjent/rok Podanie doraźne przy zabiegu chirurgicznym: 134,1 IU/kg/pacjent/rok
Zużycie komparatorów (Rozdział 5.2.1.2, Rozdział 5.2.2)	octocog alfa Profilaktyka: 5 0377,8 IU/kg/pacjent/rok Podanie doraźne przy zabiegu chirurgicznym: 134,1 IU/kg/pacjent/rok
	turoctocog alfa Profilaktyka: 5 544,0 IU/kg/pacjent/rok Podanie doraźne przy zabiegu chirurgicznym: 134,1 IU/kg/pacjent/rok

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej
Koszt jednostkowy (PPP/PPP+P) (Rozdział 5.3)	simoctocog alfa Profilaktyka: 6 613,2 IU/kg/pacjent/rok Podanie doraźne przy zabiegu chirurgicznym: 134,1 IU/kg/pacjent/rok
	efmorococog alfa Profilaktyka: 4 581,7 IU/kg/pacjent/rok Podanie doraźne przy zabiegu chirurgicznym: 134,1 IU/kg/pacjent/rok
	octocog alfa Bez RSS: 2,7783 zł/IU Z RSS: 0,7884 zł/IU
	turocog alfa Bez RSS: 2,7216 zł/IU Z RSS: 0,7884 zł/IU
	simoctocog alfa Bez RSS: 2,7783 zł/IU Z RSS: 0,7884 zł/IU
efmorococog alfa Bez RSS: 2,7783 zł/IU Z RSS: 0,7884 zł/IU	
Koszt diagnostyki (Rozdział 5.3.3)	4 326,4 zł/pacjenta/rok
Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego (Rozdział 5.3.3)	338,0 zł/pacjenta/rok
Horyzont czasowy (Rozdział 4.4)	1 rok
Dyskontowanie (Rozdział 4.5)	Brak dyskontowania
Perspektywa analizy (Rozdział 4.3)	W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8 Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy podstawowej przedstawiono dla porównań: lonoctocog alfa vs octocog alfa, lonoctocog alfa vs simoctocog alfa, lonoctocog alfa vs turocog alfa, lonoctocog alfa vs efmorococog alfa:

- oszacowanie różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej,
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Afstyla, przy której powyższa różnica kosztów wynosi 0 - w niniejszej analizie jest to najwyższa cena netto za IU lonoctocogu alfa, przy której koszt terapii lekiem Afstyla nie jest wyższy niż koszt terapii octocogiem alfa, simoctocogiem alfa, turocogiem alfa czy efmorococogiem alfa.

Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Należy zauważyć, że uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów, w związku, z czym perspektywa płatnika publicznego jest równoważna z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P = PPP).

8.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym. Średnie koszty roczne terapii oszacowano jako średnią arytmetyczną rocznych kosztów poszczególnych terapii z okresu 5 letniego obejmującego lata 2019-2023. Ponieważ horyzont analizy ekonomicznej nie przekracza okresu jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów. Uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów, w związku z czym perspektywa płatnika publicznego jest równoważna z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P = PPP). Wyniki przedstawiono zarówno w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka jak i bez uwzględnia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 32. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym (PPP/PPP+P, z RSS, bez RSS).

Kategoria kosztów	Roczna koszty terapii (zł/pacj./rok)					
	lonoctocog alfa	turoctocog alfa	octocog alfa	efmorococog alfa	simococog alfa	
Profilaktyka	z RSS	██████████	93 974,13	85 394,57	77 662,90	112 097,71
	Bez RSS	██████████	324 403,83	300 928,13	273 681,94	395 029,25
Leczenie około-zabiegowe	z RSS	██████████	2 272,53	2 272,53	2 272,53	2 272,53
	Bez RSS	██████████	7 844,90	8 008,33	8 008,33	8 008,33
Diagnostyka	4 326,40	4 326,40	4 326,40	4 326,40	4 326,40	
Kwalifikacja i weryfikacja	338,00	338,00	338,00	338,00	338,00	
Łącznie	z RSS	██████████	100 911,06	92 331,50	84 599,83	119 034,64
	Bez RSS	██████████	336 913,13	313 600,86	286 354,67	407 701,98

8.2 Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz analizy progowej

8.2.1 Analiza bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka (bez RSS)

8.2.1.1 Afstyla vs octocog alfa

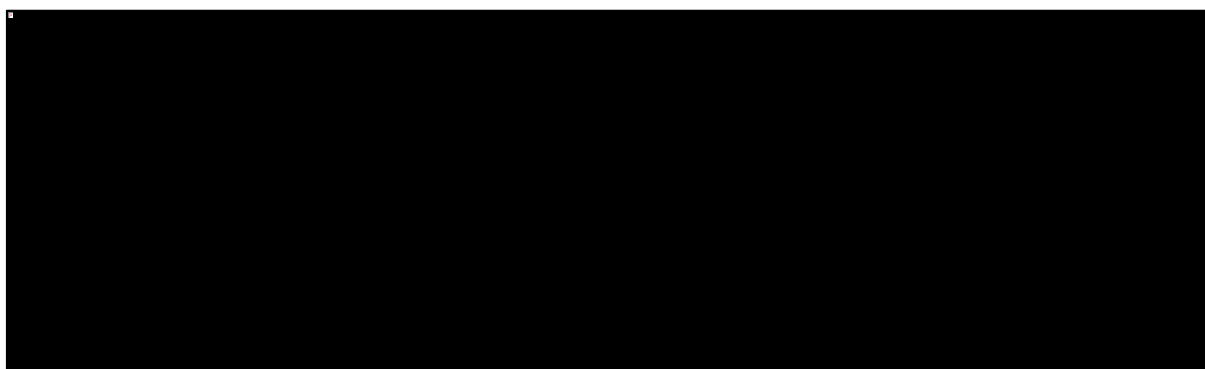
W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego lek Afstyla lub lek Advate / Kogenate Bayer w leczeniu ciężkiej hemofilii A oraz inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia octocogu alfa lonoctocogiem alfa.

Tabela 33. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs octocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa cena netto leku Afstyla [zł/IU]
Afstyla (lonoctocog alfa)	██████████	██████████	██████████
octocog alfa	313 601		

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zobrazowano również na poniższym wykresie.

Wykres 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs octocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).



Zastąpienie terapii octocogiem alfa przez terapię z udziałem leku Afstyla wygeneruje w skali 1 roku oszczędności w wysokości ██████████ w wariancie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy progowej ceny produktu Afstyla (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 2500 IU, 3000 IU) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs octocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto
Afstyla 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	■
Afstyla 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	■
Afstyla 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	■
Afstyla 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	■
Afstyla 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	■
Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	■
Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,	■

Progowa cena zbytu netto za 1 IU lonoctocog alfa wynosi ■ – jest to najwyższa cena netto za IU lonoctocogu alfa, przy której koszt terapii lekiem Afstyla nie jest wyższy niż koszt terapii Advate / Kogenate Bayer w wariancie analizy bez RSS.

8.2.1.1 Afstyla vs turoctocog alfa

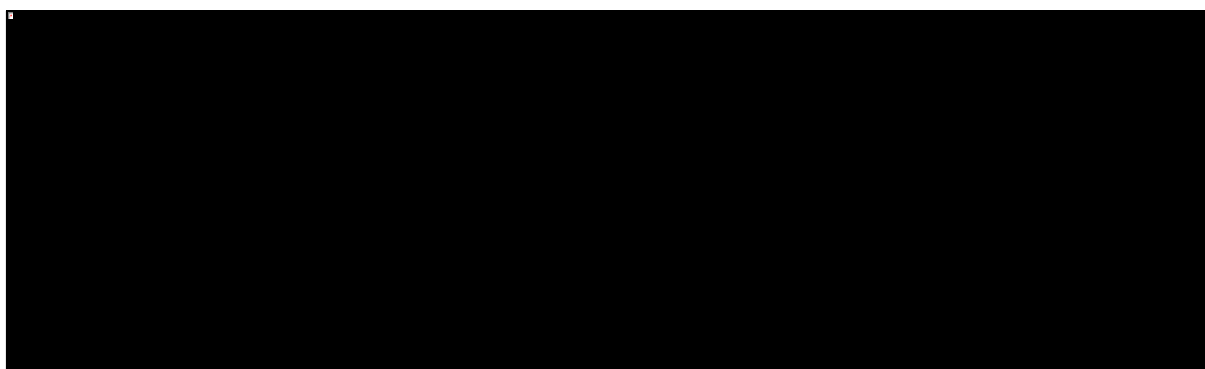
W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego lek Afstyla lub lek NovoEight w leczeniu ciężkiej hemofilii A oraz inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia turoctocogu alfa lonoctocogiem alfa.

Tabela 35. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs turoctocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa cena netto leku Afstyla [zł/IU]
Afstyla (lonoctocog alfa)	■	■	■
turoctocog alfa	336 913		

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zobrazowano również na poniższym wykresie.

Wykres 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs turoctocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).



Zastąpienie terapii turoctocogiem alfa przez terapię z udziałem leku Afstyla wygeneruje w skali 1 roku oszczędności w wysokości [REDACTED] w wariancie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wyniki analizy progowej ceny produktu Afstyla (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 2500 IU, 3000 IU) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs turoctocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [zł/opak.]
Afstyla 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	[REDACTED]
Afstyla 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	[REDACTED]
Afstyla 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	[REDACTED]
Afstyla 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	[REDACTED]
Afstyla 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	[REDACTED]
Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	[REDACTED]
Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,	[REDACTED]

Progowa cena zbytu netto za 1 IU lonoctocog alfa wynosi [REDACTED] – jest to najwyższa cena netto za IU lonoctocogu alfa, przy której koszt terapii lekiem Afstyla nie jest wyższy niż koszt terapii NovoEight w wariancie analizy bez RSS.

8.2.1.2 Afstyla vs efmoroctocog alfa

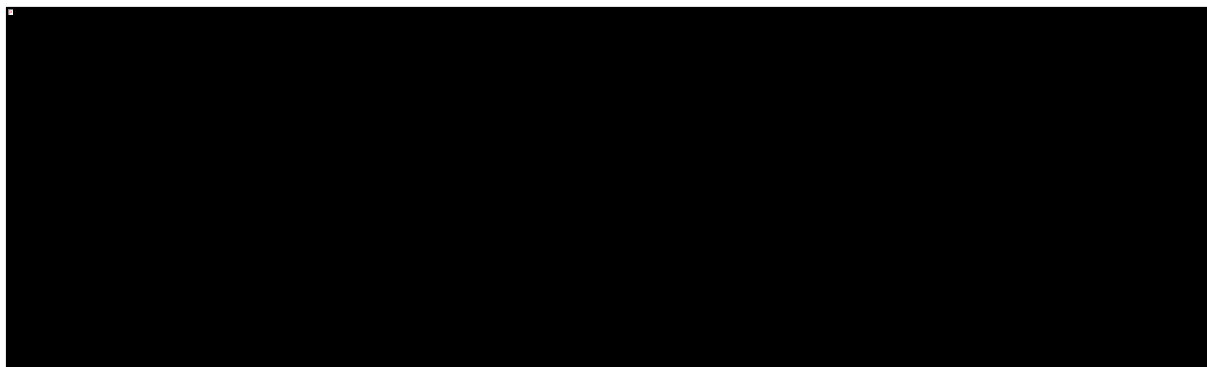
W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego lek Afstyla lub lek Elocta w leczeniu ciężkiej hemofilii A oraz inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia efmoroctocogu alfa lonoctocogiem alfa.

Tabela 37. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa cena netto leku Afstyla [zł/IU]
Afstyla (lonoctocog alfa)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
efmoroctocog alfa	286 355		

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zobrazowano również na poniższym wykresie.

Wykres 4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs efmoctocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).



Zastąpienie terapii efmoctocogiem alfa przez terapię z udziałem leku Afstyla wygeneruje w skali 1 roku oszczędności w wysokości [REDAKTOWANE] w wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy progowej ceny produktu Afstyla (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 2500 IU, 3000 IU) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs efmoctocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [zł/opak.]
Afstyla 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	[REDAKTOWANE]
Afstyla 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	[REDAKTOWANE]
Afstyla 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	[REDAKTOWANE]
Afstyla 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	[REDAKTOWANE]
Afstyla 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	[REDAKTOWANE]
Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	[REDAKTOWANE]
Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,	[REDAKTOWANE]

Progowa cena zbytu netto za 1 IU lonoctocog alfa wynosi [REDAKTOWANE] – jest to najwyższa cena netto za IU lonoctocogu alfa, przy której koszt terapii lekiem Afstyla nie jest wyższy niż koszt terapii Elocta w wariantcie analizy bez RSS.

8.2.1.1 Afstyla vs simoctocog alfa

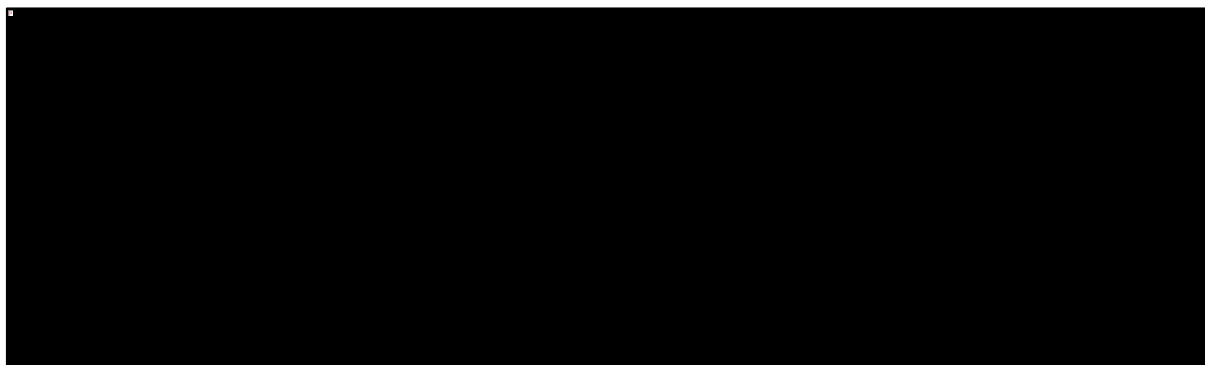
W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego lek Afstyla lub lek Nuwiq w leczeniu ciężkiej hemofilii A oraz inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia simoctocogu alfa lonoctocogiem alfa.

Tabela 39. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs simoctocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa cena netto leku Afstyla [zł/IU]
Afstyla (lonoctocog alfa)	████████	████████	██
simoctocog alfa	407 702		

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zobrazowano również na poniższym wykresie.

Wykres 5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs simoctocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).



Zastąpienie terapii simoctocogiem alfa przez terapię z udziałem leku Afstyla wygeneruje w skali 1 roku oszczędności w wysokości ██████████ w wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy progowej ceny produktu Afstyla (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 2500 IU, 3000 IU) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs simoctocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [zł/opak.]
Afstyla 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	████
Afstyla 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	████
Afstyla 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	████
Afstyla 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	████
Afstyla 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	████
Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	████
Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,	████

Progowa cena zbytu netto za 1 IU lonoctocog alfa wynosi ██████████ – jest to najwyższa cena netto za IU lonoctocogu alfa, przy której koszt terapii lekiem Afstyla nie jest wyższy niż koszt terapii Nuwiq w wariantcie analizy bez RSS.

8.2.2 Analiza z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka (z RSS)

8.2.2.1 Afstyla vs octocog alfa

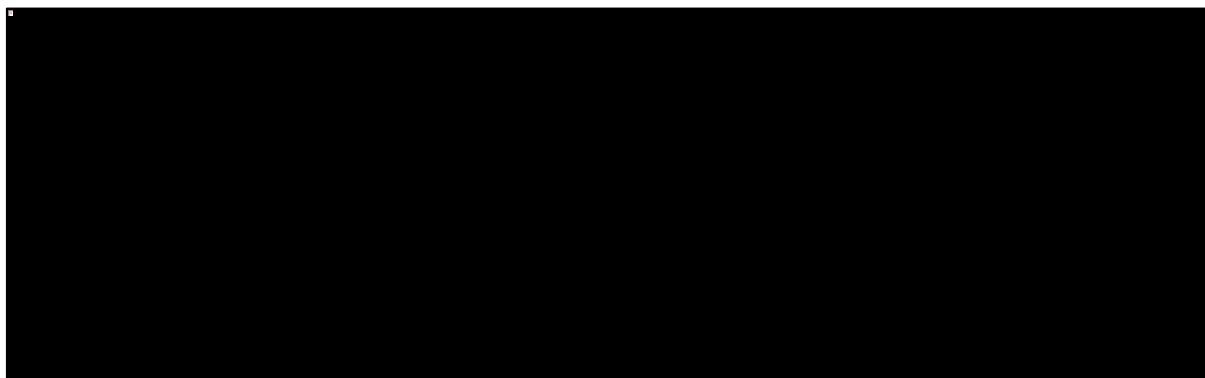
W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego lek Afstyla lub lek Advate / Kogenate Bayer w leczeniu ciężkiej hemofilii A oraz inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia octocogu alfa lonoctocogiem alfa.

Tabela 41. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs octocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa cena netto leku Afstyla [zł/IU]
Afstyla (lonoctocog alfa)	██████████	██████████	██████████
octocog alfa	92 332		

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zobrazowano również na poniższym wykresie.

Wykres 6. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs octocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).



Zastąpienie terapii octocogiem alfa przez terapię z udziałem leku Afstyla wygeneruje w skali 1 roku dodatkowe wydatki w wysokości ██████████ w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka

Wyniki analizy progowej ceny produktu Afstyla (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 2500 IU, 3000 IU) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs octocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [zł/opak.]
Afstyla 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	██████████
Afstyla 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	██████████

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [zł/opak.]
Afstyla 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	■
Afstyla 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	■
Afstyla 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	■
Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	■
Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,	■

Progowa cena zbytu netto za 1 IU lonoctocog alfa wynosi ■ – jest to najwyższa cena netto za IU lonoctocogu alfa, przy której koszt terapii lekiem Afstyla nie jest wyższy niż koszt terapii Advate / Kogenate Bayer w wariancie analizy z RSS.

8.2.2.1 Afstyla vs turoctocog alfa

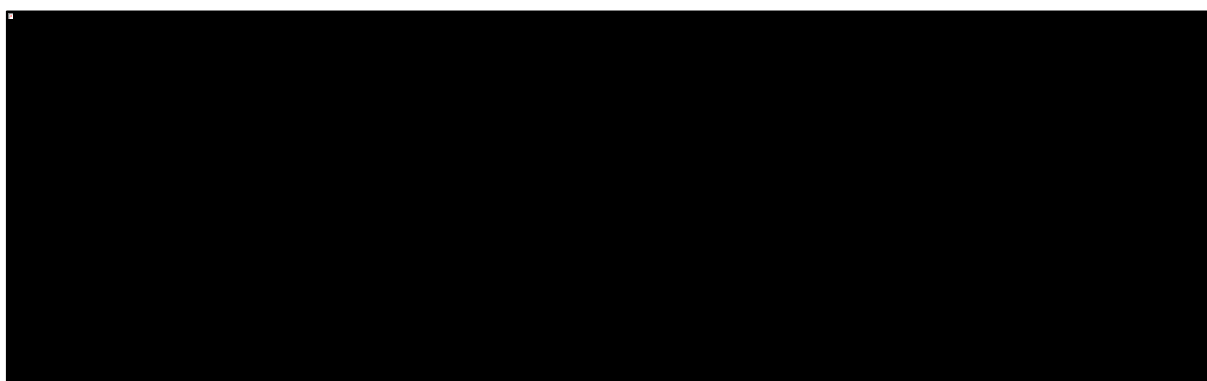
W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego lek Afstyla lub lek NovoEight w leczeniu ciężkiej hemofilii A oraz inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia turoctocogu alfa lonoctocogiem alfa.

Tabela 43. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs turoctocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa cena netto leku Afstyla [zł/IU]
Afstyla (lonoctocog alfa)	■	■	■
turoctocog alfa	100 911		

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zobrazowano również na poniższym wykresie.

Wykres 7. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs turoctocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).



Zastąpienie terapii turoctocogiem alfa przez terapię z udziałem leku Afstyla wygeneruje w skali 1 roku wydatki w wysokości ■ w wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy progowej ceny produktu Afstyla (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 2500 IU, 3000 IU) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs turoctocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [zł/opak.]
Afstyla 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	■
Afstyla 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	■
Afstyla 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	■
Afstyla 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	■
Afstyla 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	■
Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	■
Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,	■

Progowa cena zbytu netto za 1 IU lonoctocog alfa wynosi ■ – jest to najwyższa cena netto za IU lonoctocogu alfa, przy której koszt terapii lekiem Afstyla nie jest wyższy niż koszt terapii NovoEight w wariantcie analizy z RSS.

8.2.2.1 Afstyla vs efmoroctocog alfa

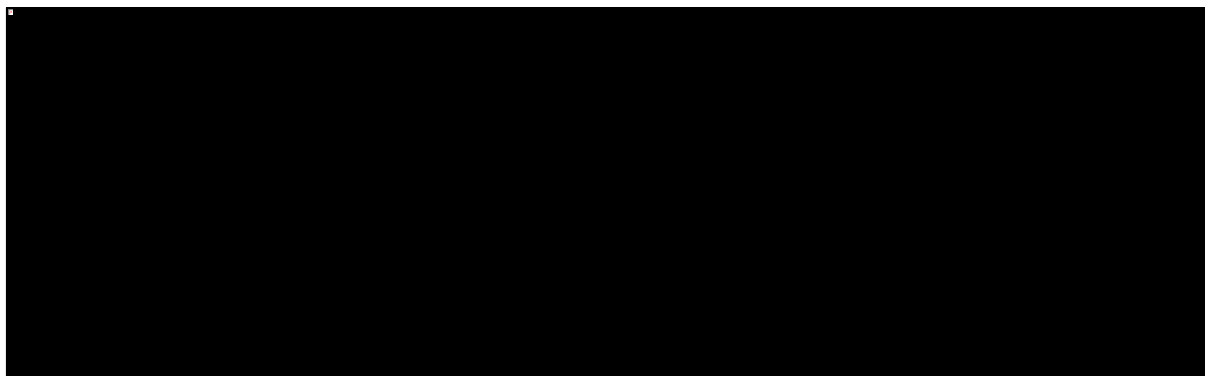
W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego lek Afstyla lub lek Elocta w leczeniu ciężkiej hemofilii A oraz inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia efmoroctocogu alfa lonoctocogiem alfa.

Tabela 45. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa cena netto leku Afstyla [zł/IU]
Afstyla (lonoctocog alfa)	■	■	■
efmoroctocog alfa	84 600		

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zobrazowano również na poniższym wykresie.

Wykres 8. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs efmoctocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).



Zastąpienie terapii efmoctocogiem alfa przez terapię z udziałem leku Afstyla wygeneruje w skali 1 roku dodatkowe wydatki w wysokości [REDACTED] w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka

Wyniki analizy progowej ceny produktu Afstyla (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 2500 IU, 3000 IU) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs efmoctocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [zł/opak.]
Afstyla 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	[REDACTED]
Afstyla 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	[REDACTED]
Afstyla 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	[REDACTED]
Afstyla 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	[REDACTED]
Afstyla 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	[REDACTED]
Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	[REDACTED]
Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,	[REDACTED]

Progowa cena zbytu netto za 1 IU lonoctocog alfa wynosi [REDACTED] – jest to najwyższa cena netto za IU lonoctocogu alfa, przy której koszt terapii lekiem Afstyla nie jest wyższy niż koszt terapii Elocta w wariantcie analizy z RSS.

8.2.2.2 Afstyla vs simoctocog alfa

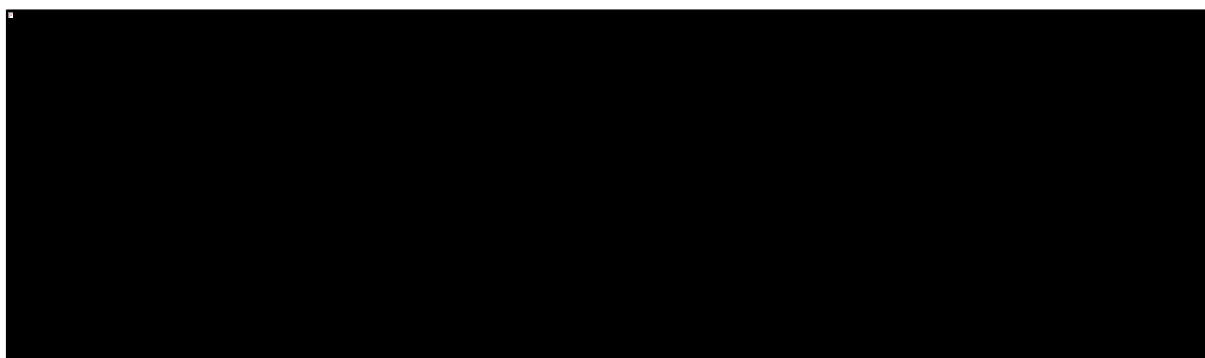
W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego lek Afstyla lub lek Nuwiq w leczeniu ciężkiej hemofilii A oraz inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia simoctocogu alfa lonoctocogiem alfa.

Tabela 47. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs simoetocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa cena netto leku Afstyla [zł/IU]
Afstyla (lonoctocog alfa)	████████	████████	████████
simoetocog alfa	119 035		

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zobrazowano również na poniższym wykresie.

Wykres 9. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs simoetocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).



Zastąpienie terapii simoetocogiem alfa przez terapię z udziałem leku Afstyla wygeneruje w skali 1 roku dodatkowe wydatki w wysokości ██████████ w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka

Wyniki analizy progowej ceny produktu Afstyla (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 2500 IU, 3000 IU) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs simoetocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [zł/opak.]
Afstyla 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	████████
Afstyla 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	████████
Afstyla 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	████████
Afstyla 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	████████
Afstyla 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	████████
Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	████████
Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,	████████

Progowa cena zbytu netto za 1 IU lonoctocog alfa wynosi ██████████ – jest to najwyższa cena netto za IU lonoctocogu alfa, przy której koszt terapii lekiem Afstyla nie jest wyższy niż koszt terapii Nuwiq w wariantcie analizy z RSS.

8.3 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości wykonano celem identyfikacji parametrów modelu obciążonych niepewnością oraz oceny wpływu zmiany wartości tych parametrów na wynik końcowy analizy podstawowej. W analizie wrażliwości wyniki obliczono przy założeniu zakresów zmienności niepewnych parametrów, określonych m.in. na podstawie przeglądu literatury lub założeń własnych.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej, i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

Analizę wrażliwości przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP); perspektywa PPP jest tożsama z perspektywą PPP+P (perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy), gdyż pacjent nie partycypuje w istotnych kosztach leczenia.

8.3.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 49. Zestawienie założeń analizy wrażliwości CMA.

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
Zużycie leków w profilaktyce	<p>Ponieważ w badaniach klinicznych populacja docelowa jest zbliżona do populacji wnioskowanej w niniejszej analizie oraz przebieg badań klinicznych powinien być porównywalny do rzeczywistej praktyki klinicznej zużycie leków zostało oszacowano w oparciu o dane z badań klinicznych.</p> <p>Zużycie oszacowano na podstawie badań klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ionoctocog alfa: 4 312,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>Stasyshyn 2017</i>) 	<p>Zużycie leków oszacowane w oparciu o pozostałe możliwe źródła danych: charakterystyki produktów leczniczych oraz treść wnioskowanego programu lekowego <i>PPL Afstyła 2018</i> oraz aktualnie obowiązującego programu lekowego z <i>MZ 29/06/2018</i>.</p> <p>Zużycie leków obliczone na podstawie średniego dawkowania wskazanego w proponowanym programie lekowym <i>PPL Afstyła 2018</i> oraz aktualnego PL:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ionoctocog alfa: 5 525,0

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ octocog alfa: 5 037,8 IU/kg/pacjent/rok (<i>Blanchette 2008 publikacja Fischer 2011</i>) ▪ turoctocog alfa: 5 544,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>guardian™3</i>) ▪ simoctocog alfa: 6 613,2 IU/kg/pacjent/rok (<i>GENA-13</i>) ▪ efmoroctocog alfa: 4 581,7 IU/kg/pacjent/rok (<i>Kids A-LONG</i>) (Rozdział 5.2) 	<p>IU/kg/pacjent/rok (<i>PPL Afstyła 2018</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ octocog alfa, turoctocog alfa, simoctocog alfa, efmoroctocog alfa: 4 225,0IU/kg/pacjent/rok (<i>MZ 29/06/2018</i>) <p>Zużycie leków obliczone na podstawie średniego dawkowania w charakterystykach produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ lonoctocog alfa: 5 525,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL Afstyła</i>) ▪ octocog alfa: 4 368,0IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL Kogenate Bayer, ChPL Advate</i>) ▪ turoctocog alfa: 6 630,0IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL NovoEight</i>) ▪ simoctocog alfa: 4 368,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL Nuwiq</i>) ▪ efmoroctocog alfa: 4 550,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL Elocta</i>) (Rozdział 5.2)
Cena jednostkowa komparatorów	<p>W analizie podstawowej w wariancie z uwzględnieniem RSS przyjęto cenę jednostkową octocogu alfa oszacowaną na podstawie najnowszych danych z komunikatów NFZ DGL, tj. 0,7884 zł/IU. Ponieważ zgodnie z obowiązującymi zasadami w Polsce o zakupie konkretnego czynnika krzepnięcia stosowanego w ramach programu lekowego decyduje wynik przetargu na dostawę koncentratu czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego, w analizie cenę jednostkową dla pozostałych komparatorów (Elocta, NovoEight, Kogenate Bayer, Nuwiq) przyjęto na tym samym poziomie jak dla Advate octocog alfa, turoctocog alfa, simoctocog alfa, efmoroctocog alfa: 0,7884 zł/IU (Rozdział 5.3.2)</p>	<p>W ramach analizy wrażliwości testowano wariant cenowy, w którym ceny jednostkowe komparatorów będą na poziomie najwyższej spośród zaproponowanych w przetargu ZPP-223/17, czyli 2,02500 zł/IU oraz na poziomie ceny leku NovoEight oszacowanej na podstawie danych NFZ DGL z 2017 i 2018 roku tj. 1,48 zł/IU octocog alfa, turoctocog alfa, simoctocog alfa, efmoroctocog alfa: 1,48 zł/IU lub 2,02 zł/IU (Rozdział 24.2.2)</p>
Masa ciała chorych	<p>Prognozowana masa ciała na podstawie średniej masy ciała pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego w latach 2010-2014 w Polsce.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w 2019 roku: 19,53 kg ▪ w 2020 roku: 20,51 kg ▪ w 2021 roku: 21,50 kg ▪ w 2022 roku: 22,49 kg ▪ w 2023 roku: 23,47 kg <p>(Rozdział 5.1)</p>	<p>Korzystając z danych GUS dopasowano masę ciała odpowiadającą danemu wiekowi pacjentów. Wiek chorych wyznaczono w oparciu o dane NFZ z AWA Nuwiq 2015.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w 2019 roku: 26,5 kg ▪ w 2020 roku: 27,6 kg ▪ w 2021 roku: 29,1 kg ▪ w 2022 roku: 30,5 kg ▪ w 2023 roku: 32,8 kg <p>(Rozdział 24.2.3)</p>
Koszt leczenia krwawień podczas stosowania profilaktyki	<p>Nie uwzględniono (Rozdział 5.3)</p>	<p>W czasie leczenia profilaktycznego nie jest wykluczone wystąpienie krwawień wymagających dorażnego podania rFVIII. Na podstawie danych z badań klinicznych oszacowano koszt leczenia krwawień podczas stosowania profilaktyki: Z RSS:</p>

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ lonoctocog alfa: ████████/pacjent/rok ▪ octocog alfa: 2 528,52 zł/pacjent/rok ▪ turoctocog alfa: 2 774,54 zł/pacjent/rok ▪ simoctocog alfa: 2 313,96 zł/pacjent/rok ▪ efmoroctocog alfa: 1 823,95 zł/pacjent/rok <p style="text-align: center;">bez RSS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ lonoctocog alfa: ████████/pacjent/rok ▪ octocog alfa: 8 910,45 zł/pacjent/rok ▪ turoctocog alfa: 9 577,87 zł/pacjent/rok ▪ simoctocog alfa: 8 154,33 zł/pacjent/rok ▪ efmoroctocog alfa: 6 427,56 zł/pacjent/rok <p style="text-align: right;"><i>(Rozdział 24.2.1)</i></p>

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości:

Analiza podstawowa

- I. Zużycie leków na podstawie charakterystyk produktów leczniczych;
- II. Zużycie leków na podstawie programu lekowego;
- III. Cena jednostkowa komparatorów na poziomie ceny leku NovoEight DGL 2017-2018;
- IV. Alternatywna masa ciała;
- V. Uwzględnienie kosztu leczenia krwawień w czasie profilaktyki;
- VI. Cena jednostkowa komparatorów na poziomie najwyższej z ofert z ZZP-223/17.

W poniższych tabelach (przedstawiono wyniki analizy wrażliwości do analizy minimalizacji kosztów zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jak i z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP=PPP+P), z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii:
 - Afstyła (lonoctocog alfa) vs Advate / Kogenate Bayer (octocog alfa);
 - Afstyła (lonoctocog alfa) vs NovoEight (turoctocog alfa);
 - Afstyła (lonoctocog alfa) vs Nuwiq (simoctocog alfa);
 - Afstyła (lonoctocog alfa) vs Elocta (efmoroctocog alfa);
- inkrementalnego kosztu terapii lekiem Afstyła,

- ceny jednostkowej zbytu netto produktu Afstyla, przy których koszt inkrementalny osiąga wartość 0 zł. – w niniejszej analizie jest to najwyższa cena netto za IU lonoctocogiem alfa, przy której koszt terapii lekiem Afstyla nie jest wyższy niż koszt terapii komparatorami.

Wyniki analizy wrażliwości z RSS

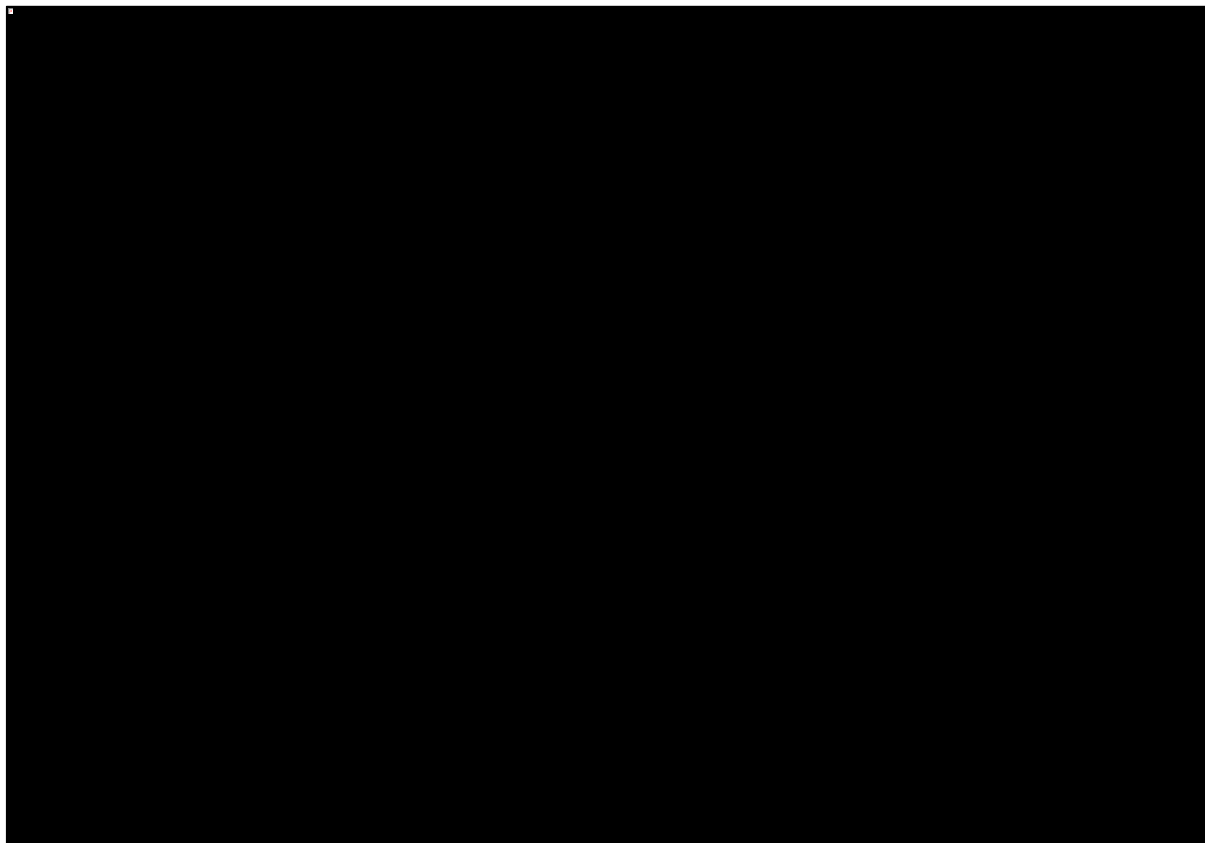
Tabela 50. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów z RSS (PPP/ PPP+P).

Wariant analizy wrażliwości	Terapia	Koszt terapii [zł]	Różnica kosztów [zł]	Afstyla: cena netto progowa [zł/IU]
Analiza podstawowa	Afstyla	█		
	vs turoctocog alfa	100 911	█	█
	vs octocog alfa	92 332	█	█
	vs efmoroctocog alfa	84 600	█	█
	vs simoctocog alfa	119 035	█	█
I. Zużycie leków na podstawie charakterystyka produktów leczniczych	Afstyla	█		
	vs turoctocog alfa	119 319	█	█
	vs octocog alfa	80 977	█	█
	vs efmoroctocog alfa	84 062	█	█
	vs simoctocog alfa	80 977	█	█
II. Zużycie leków na podstawie programu lekowego	Afstyla	█		
	vs turoctocog alfa	78 553	█	█
	vs octocog alfa	78 553	█	█
	vs efmoroctocog alfa	78 553	█	█
	vs simoctocog alfa	78 553	█	█
III. Cena jednostkowa komparatorów na poziomie ceny leku NovoEight z DGL 2017-2018	Afstyla	█		
	vs turoctocog alfa	185 315	█	█
	vs octocog alfa	169 211	█	█
	vs efmoroctocog alfa	154 699	█	█
	vs simoctocog alfa	219 332	█	█
IV. Alternatywna masa ciała	Afstyla	█		
	vs turoctocog alfa	135 784	█	█
	vs octocog alfa	124 096	█	█
	vs efmoroctocog alfa	113 562	█	█
	vs simoctocog alfa	160 474	█	█
V. Uwzględnienie kosztu leczenia krwawień w czasie profilaktyki	Afstyla	█		
	vs turoctocog alfa	103 686	█	█
	vs octocog alfa	94 860	█	█

Wariant analizy wrażliwości	Terapia	Koszt terapii [zł]	Różnica kosztów [zł]	Afstyla: cena netto progowa [zł/IU]
VI. Cena jednostkowa komparatorów na poziomie najwyższej z ofert z ZZP-223/17	vs efmoroctocog alfa	86 424	■	■
	vs simoctocog alfa	121 349	■	■
	Afstyla	■		
	vs turoctocog alfa	251 873	■	■
	vs octocog alfa	229 837	■	■
	vs efmoroctocog alfa	209 978	■	■
	vs simoctocog alfa	298 424	■	■

Poniżej wyniki uzyskane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w formie graficznej, uwzględniając zmiany w obrębie kosztów porównywanych terapii w poszczególnych wariantach.

Wykres 10. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów w wariantcie z RSS (PPP/PPP+P).



W ramach analizy wrażliwości ceny progowe netto terapii porównywanych z lekiem Afstyla stanowią w porównaniu do terapii:

- turoctocogiem alfa od ■
- octocogiem alfa od ■
- efmoroctocogiem alfa od ■

- simoctocogiem alfa od [REDACTED]

proponowanej ceny dla leku Afstyla z uwzględnienia RSS.

Wyniki analizy wrażliwości bez RSS

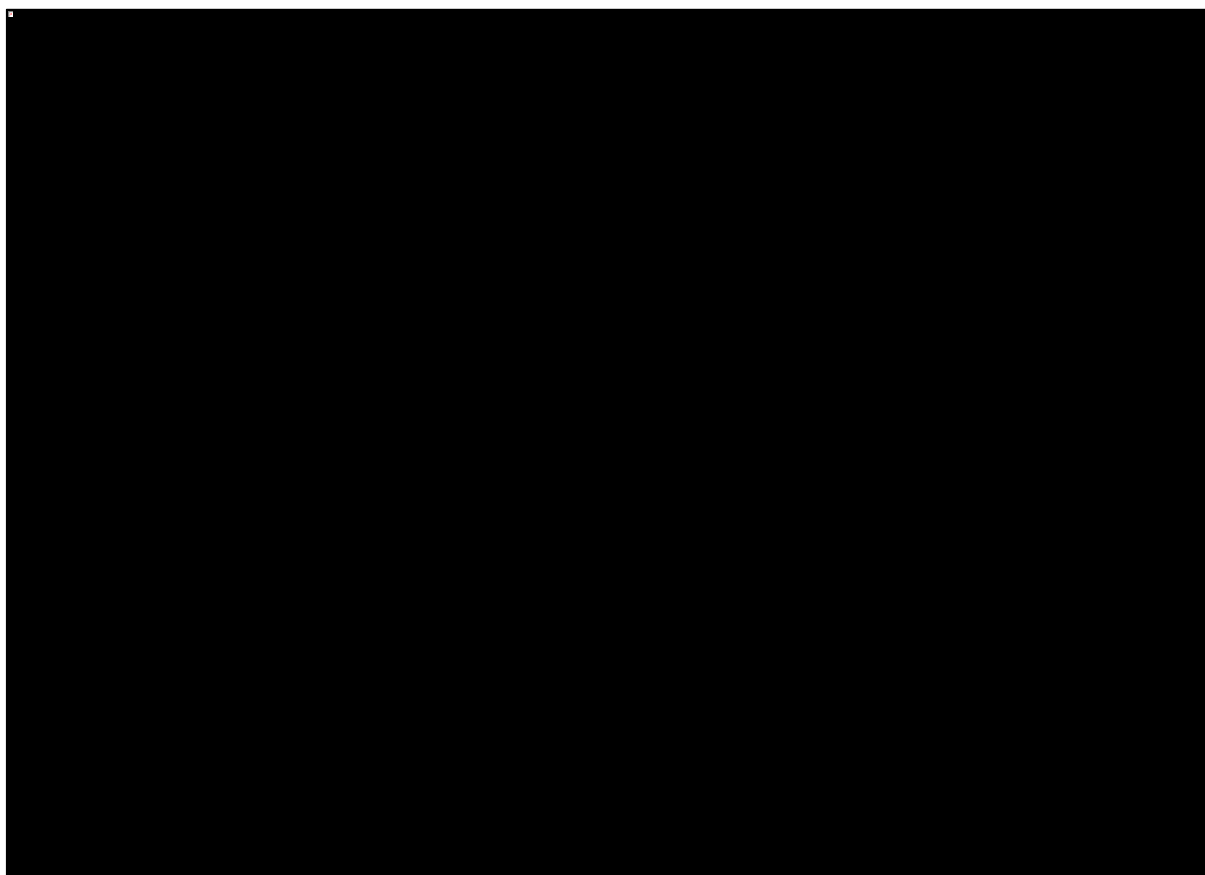
Tabela 51. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów bez RSS (PPP/ PPP+P).

Wariant analizy wrażliwości	Terapia	Koszt terapii [zł]	Różnica kosztów [zł]	Afstyla: cena netto progowa [zł/IU]
Analiza podstawowa	Afstyla	[REDACTED]		
	vs turoctocog alfa	336 913	[REDACTED]	[REDACTED]
	vs octocog alfa	313 601	[REDACTED]	[REDACTED]
	vs efmoroctocog alfa	286 355	[REDACTED]	[REDACTED]
	vs simoctocog alfa	407 702	[REDACTED]	[REDACTED]
I. Zużycie leków na podstawie charakterystyka produktów leczniczych	Afstyla	[REDACTED]		
	vs turoctocog alfa	400 460	[REDACTED]	[REDACTED]
	vs octocog alfa	273 588	[REDACTED]	[REDACTED]
	vs efmoroctocog alfa	284 460	[REDACTED]	[REDACTED]
	vs simoctocog alfa	273 588	[REDACTED]	[REDACTED]
II. Zużycie leków na podstawie programu lekowego	Afstyla	[REDACTED]		
	vs turoctocog alfa	259 733	[REDACTED]	[REDACTED]
	vs octocog alfa	265 047	[REDACTED]	[REDACTED]
	vs efmoroctocog alfa	265 047	[REDACTED]	[REDACTED]
	vs simoctocog alfa	265 047	[REDACTED]	[REDACTED]
III. Cena jednostkowa komparatorów na poziomie ceny leku NovoEight z DGL 2017-2018	Afstyla	[REDACTED]		
	vs turoctocog alfa	185 315	[REDACTED]	[REDACTED]
	vs octocog alfa	169 212	[REDACTED]	[REDACTED]
	vs efmoroctocog alfa	154 700	[REDACTED]	[REDACTED]
	vs simoctocog alfa	219 332	[REDACTED]	[REDACTED]
IV. Alternatywna masa ciała	Afstyla	[REDACTED]		
	vs turoctocog alfa	457 295	[REDACTED]	[REDACTED]
	vs octocog alfa	425 536	[REDACTED]	[REDACTED]
	vs efmoroctocog alfa	388 418	[REDACTED]	[REDACTED]
	vs simoctocog alfa	553 733	[REDACTED]	[REDACTED]
V. Uwzględnienie kosztu leczenia krwawień w czasie profilaktyki	Afstyla	[REDACTED]		
	vs turoctocog alfa	346 491	[REDACTED]	[REDACTED]
	vs octocog alfa	322 511	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Terapia	Koszt terapii [zł]	Różnica kosztów [zł]	Afstyla: cena netto progowa [zł/IU]
VI. Cena jednostkowa komparatorów na poziomie najwyższej z ofert z ZZP-223/17	vs efmoroctocog alfa	292 782	■	■
	vs simoctocog alfa	415 856	■	■
	Afstyla	■		
	vs turoctocog alfa	251 873	■	■
	vs octocog alfa	229 837	■	■
	vs efmoroctocog alfa	209 978	■	■
	vs simoctocog alfa	298 424	■	■

Poniżej wyniki uzyskane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w formie graficznej, uwzględniając zmiany w obrębie kosztów porównywanych terapii w poszczególnych wariantach.

Wykres 11. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów w wariantcie bez RSS (PPP/PPP+P).



W ramach analizy wrażliwości ceny progowe netto terapii porównywanych z lekiem Afstyla stanowią w porównaniu do terapii:

- turoctocogiem alfa od ■
- octocogiem alfa od ■

- efmoctocogiem alfa od [REDACTED]
- simoctocogiem alfa od [REDACTED]

w stosunku do proponowanej ceny dla leku Afstyła bez uwzględniania RSS.

8.4 Wartość parametrów CUR dla porównywanych terapii

W związku z faktem, że analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości lonoctocogu alfa nad turoctocogiem alfa, octocogiem alfa, simoctocogiem alfa lub efmoctocog alfa tj. zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji leków (*Ustawa 2011*), w ramach analizy ekonomicznej dla powyższego wskazania przedstawiono dodatkowo:

- oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (Afstyła), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość;
- oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnych i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologie opcjonalne (turoctocog alfa, octocog alfa, simoctocog alfa lub efmoctocog alfa), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość;
- kalkulację maksymalnych cen zbytu netto wnioskowanej technologii, przy których współczynnik CUR dla terapii lekiem Afstyła nie jest wyższy od współczynnika CUR dla strategii komparatorów.

Na potrzeby oszacowania współczynników CUR dla ocenianych interwencji (lonoctocog alfa, turoctocog alfa, octocog alfa, simoctocog alfa, efmoctocog alfa), w analizie obliczono efekt zdrowotny leczenia profilaktycznego dzieci na ciężką hemofilię A w rocznym horyzoncie czasowym, wyrażony w latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Ze względu na fakt, że analiza podstawowa ma charakter minimalizacji kosztów (tj. zakłada brak różnic w skuteczności porównywanych interwencji), w obliczeniach założono jednakowy efekt zdrowotny dla porównywanych interwencji, przyjęty na poziomie użyteczności w populacji pediatrycznej chorych na ciężką hemofilię otrzymujących leczenie profilaktyczne, zaczerpniętej z badania *Miners 2002*. Badanie to miało na celu ocenę opłacalności pierwotnej profilaktyki krwawień z wykorzystaniem czynnika krzepnięcia w porównaniu z leczeniem na żądanie w ciężkiej postaci hemofilii (hemofilia A, B, ciężka choroba von Willebranda). Wartości użyteczności w badaniu zostały oszacowane na podstawie danych literaturowych, w których korzystano z kwestionariusza EQ-5D. W badaniu *Miners 2002* przyjęto, że użyteczność dla stanu zdrowia obejmującego chorych na hemofilię otrzymujących leczenie profilaktyczne jest na poziomie użyteczności dla pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią hemofilii, zgodnie ze wzorem: użyteczność = 1,05 + (- 0,006 × wiek).

W oparciu o powyższy wzór wyznaczono średnią wartość użyteczności dla pacjentów z populacji docelowej tj. chorych na hemofilię A w wieku do 18 lat, którzy otrzymują leczenie profilaktyczne czynnikami krzepnięcia.

Oszacowana na podstawie badania *Miners 2002* średnia wartość użyteczności dla chorego otrzymującego pierwotną profilaktykę krwawień w ramach wnioskowanego programu lekowego wyniosła 0,983.

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego lonoctocog alfa, turoctocog alfa, octocog alfa, simoctocog alfa lub efmoroctocog alfa w leczeniu ciężkiej hemofilii A oraz wartości ilorazów kosztów i efektów (CUR).

Tabela 52. Wartości wskaźników CUR dla porównań: (1) lonoctocog alfa vs turoctocog alfa; (2) lonoctocog alfa vs octocog alfa; (3) lonoctocog alfa vs simoctocog alfa oraz (4) lonoctocog alfa vs efmoroctocog (PPP/PPP+P) w wariantach z RSS oraz bez RSS.

Strategia leczenia	Koszt terapii	Efekty [QALY]	CUR [zł/QALY]	Cena progowa leku Afstyla za IU
Z RSS				
Afstyla	█	0,983	█	-
vs octocog alfa	92 332 zł	0,983	93 950 zł	█
vs turoctocog alfa	100 911 zł	0,983	102 679 zł	█
vs efmoroctocog alfa	84 600 zł	0,983	86 082 zł	█
vs simoctocog alfa	119 035 zł	0,983	121 121 zł	█
Bez RSS				
Afstyla	█	0,983	█	-
vs octocog alfa	313 601 zł	0,983	319 096 zł	█
vs turoctocog alfa	336 913 zł	0,983	342 817 zł	█
vs efmoroctocog alfa	286 355 zł	0,983	291 373 zł	█
vs simoctocog alfa	407 702 zł	0,983	414 847 zł	█

Wyniki analizy progowej ceny produktu Afstyła (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 2500 IU, 3000 IU) dla przeprowadzonych porównań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Analiza CUR: wyniki analizy progowej: dla porównań: (1) lonoctocog alfa vs turoctocog alfa; (2) lonoctocog alfa vs octocog alfa; (3) lonoctocog alfa vs simoctocog alfa oraz (4) lonoctocog alfa vs efmoroctocog (PPP/PPP+P) w wariantach z RSS oraz bez RSS.

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [zł/opak.]	
	Z RSS	Bez RSS
lonoctocog alfa vs turoctocog alfa		
Afstyla 250 IU	█	█
Afstyla 500 IU	█	█

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [zł/opak.]	
	Z RSS	Bez RSS
Afstyla 1000 IU	■	■
Afstyla 1500 IU	■	■
Afstyla 2000 IU	■	■
Afstyla 2500 IU	■	■
Afstyla 3000 IU	■	■
lonoctocog alfa vs octocog alfa		
Afstyla 250 IU	■	■
Afstyla 500 IU	■	■
Afstyla 1000 IU	■	■
Afstyla 1500 IU	■	■
Afstyla 2000 IU	■	■
Afstyla 2500 IU	■	■
Afstyla 3000 IU	■	■
lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa		
Afstyla 250 IU	■	■
Afstyla 500 IU	■	■
Afstyla 1000 IU	■	■
Afstyla 1500 IU	■	■
Afstyla 2000 IU	■	■
Afstyla 2500 IU	■	■
Afstyla 3000 IU	■	■
lonoctocog alfa vs simoctocog alfa		
Afstyla 250 IU	■	■
Afstyla 500 IU	■	■
Afstyla 1000 IU	■	■
Afstyla 1500 IU	■	■
Afstyla 2000 IU	■	■
Afstyla 2500 IU	■	■
Afstyla 3000 IU	■	■

Dla wszystkich rozważanych w niniejszej analizie porównań (lonoctocog alfa vs turoctocog alfa; lonoctocog alfa vs octocog alfa; lonoctocog alfa vs simoctocog alfa oraz lonoctocog alfa vs efmoroctocog) obliczone ceny progowe są identyczne, jak te uzyskane w analizie minimalizacji kosztów, ponieważ uwzględniony efekt zdrowotny jest identyczny dla porównywanych terapii.

9 Dyskusja

Analizę przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania lonoctocogu alfa (produkt leczniczy Afstyła) w leczeniu pediatrycznych pacjentów chorych na ciężką hemofilię A, którzy nie byli dotychczas leczeni czynnikami osoczopochodnymi, i u których nie stwierdzono obecności inhibitora. Hemofilia to wrodzona skaza krwotoczna wynikająca ze zmniejszonej aktywności czynnika krzepnięcia VIII w osoczu krwi (*Windyga 2017a*). Hemofilia A widnieje na listach chorób rzadkich (*Orphanet 2018*). Produkt leczniczy Afstyła (lonoctocog alfa) stanowi rekombinowane ludzkie białko, które zastępuje brakujący czynnik krzepnięcia VIII potrzebny do efektywnej hemostazy. Oceniana interwencja zawiera pojedynczy polipeptydowy łańcuch z wyciętą domeną B, który umożliwia kowalencyjne mostkowanie w celu połączenia ciężkich i lekkich łańcuchów czynnika VIII. Aktywowany produkt leczniczy Afstyła posiada sekwencję aminokwasową identyczną z endogennym FVIIIa (*ChPL Afstyła*). Lonoctocog alfa (rFVIII-sc), będący substancją aktywną produktu leczniczego Afstyła, składa się z łańcucha ciężkiego i lekkiego, które są kowalently połączone nadając tym samym większą stabilność cząsteczce oraz zapewniając wyższe powinowactwo do czynnika von Willebranda. Wyżej wymienione cechy są odpowiedzialne za unikalną budowę leku, wyróżniającą lonoctocog alfa na tle innych rekombinowanych czynników krzepnięcia oraz zapewniającą poprawę właściwości farmakokinetycznych leku (*Al-Salama 2017*).

Obecnie w Polsce leczenie hemofilii A refundowane jest w ramach dwóch programów lekowych „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” B.15 oraz B.94, z których B.15 dotyczy rekombinowanych czynników krzepnięcia Recombinate, Advate, Kogenate Bayer, NovoEight oraz Nuwiq, a B.94 odnosi się do finansowania czynnika o przedłużonym działaniu – Elocta. Wśród finansowanych preparatów znajdują się również czynniki osoczopochodne, ale ze względu na odmienny charakter w stosunku do ocenianej interwencji nie były one brane pod uwagę przy wyborze komparatorów.

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, jako populację docelową dla tej interwencji uznano dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia z ciężką hemofilią A, nowo zdiagnozowane, nieleczone wcześniej czynnikami osoczopochodnymi, i u których nie stwierdzono obecności inhibitora.

Wobec powyższego, jako komparatory dla ocenianej interwencji uznano wszystkie rekombinowane czynniki krzepnięcia przynajmniej drugiej generacji objęte finansowaniem w warunkach polskich, które dotyczą tej samej populacji pacjentów kwalifikujących się do profilaktyki pierwotnej: turoctocog alfa (NovoEight), octocog alfa (Advate, Kogenate Bayer), simoctocog alfa (Nuwiq) oraz efmoroctocog alfa (Elocta). Jako główny komparator w analizie ekonomicznej należy traktować terapię octocogiem alfa (Advate), ponieważ zgodnie z danymi NFZ DGL oraz przetargiem ZZZ-223/17 jest on aktualnie sprzedawanym w Polsce rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII.

W związku z niską jakością dowodów naukowych i brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego lonoctocogu alfa z komparatorami (turoctocog alfa, octocog alfa, simoctocog alfa oraz efmoroctocog alfa) tj. brak badań randomizowanych mających na celu bezpośrednie porównanie lonoctocogu alfa z komparatorami do wykonania analizy ekonomicznej wybrano technikę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *cost-minimization analysis*). W analizie założono, że produkt Afstyła jest nie gorszy niż pozostałe komparatory – leki finansowane w Polsce w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (B.15 i B.94): produkty Kogenate Bayer (octocog alfa), Advate (octocog alfa), NovoEight (turoctocog alfa), Nuwiq (simoctocog alfa), Elocta (efmoroctocog alfa) biorąc pod uwagę profil skuteczności i bezpieczeństwa lonoctocogu alfa oraz komparatorów – przyjęto, że wyniki zdrowotne dla stosowania porównywanych interwencji są sobie równe. Ze względu na przyjęte założenia w modelu uwzględniono jedynie koszty porównywanych interwencji.

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto roczny horyzont czasowy, ponieważ porównywane opcje terapeutyczne nie różnią się pod względem skuteczności oraz ich wpływ na losy pacjenta jest zbliżony.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem dzieci chorych na hemofilię A w ramach programu lekowego: koszty leków (Afstyła, NovoEight, Advate, Kogenate Bayer, Elocta, Nuwiq), koszt diagnostyki, podania oraz kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego koszty profilaktyki okołozabiegowej. Ze względu na fakt, że całość kosztów wywołania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem, pokrywa podmiot odpowiedzialny, koszty te nie zostały uwzględnione w analizie. W analizie nie został uwzględniony również koszt leczenia działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia porównywanymi lekami ponieważ nie istnieją dane kliniczne pozwalające na wiarygodne porównanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstości ich występowania w ocenianych interwencjach. W kosztach uwzględnionych w niniejszej analizie ekonomicznej pacjent nie partycypuje, w związku z czym perspektywy PPP oraz PPP+P są sobie tożsame. Ponieważ wnioskowane warunki obejmują instrumenty dzielenia ryzyka wyniki analizy zostały przedstawione w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzie-

lenia ryzyka (z RSS) oraz bez uwzględniania instrumentu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych. W ramach wyszukiwania badań ekonomicznych nie zidentyfikowano jednak żadnej pracy mającej na celu ocenę ekonomiczną stosowania lonoctocogu alfa w leczeniu chorych na hemofilię A.

W niniejszej analizie ekonomicznej w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka, w której oceniono koszty leczenia w przeliczeniu na jednego pacjenta wykazano, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Afstyła spowoduje dodatkowe wydatki płatnika publicznego w porównaniu do terapii octocogiem alfa, w skali 1 roku będą one wynosić [REDACTED]. W niniejszej analizie przeprowadzono również analizę progową w ramach której oszacowano, że progowa cena zbytu netto za 1 IU lonoctocogu alfa dla tego porównania wynosi [REDACTED].

Niniejszą analizę przeprowadzono według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzenia 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, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012), co zapewniło wysoką jakość przeprowadzonych oszacowań.

10 Wnioski końcowe

Produkt leczniczy Afstyła (lonoctocog alfa, (rFVIII-sc, z ang. *recombinant Factor VIII-SingleChain*) cechuje się charakterystyczną budową pojedynczego łańcucha rekombinowanego czynnika VIII, który zwiększa stabilność i powinowactwo do czynnika von Willebranda, co odróżnia go od innych rekombinowanych czynników krzepnięcia (rFVIII). Lonoctocog alfa jest unikalną technologią, która stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów (ang. *unmet needs*) – umożliwia zmniejszenie częstości podawania wlewów leku i zmniejsza ryzyko rozwoju inhibitorów.

W porównaniu do innych rekombinowanych koncentratów czynnika VIII, finansowanych w Polsce w ramach programu lekowego, produkt Afstyła charakteryzuje się podobną efektywnością, porównywalnym profilem farmakokinetycznym i równie przewidywalnym profilem bezpieczeństwa. Zasadnym wydaje się więc jego włączenie do programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

W wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka, w której oceniono koszty leczenia w przeliczeniu na jednego pacjenta wykazano, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Afstyla, przy uwzględnieniu proponowanej ceny jednostkowej, spowoduje dodatkowe wydatki płatnika publicznego w porównaniu do terapii octocogiem alfa, w skali 1 roku będą one wynosić [REDACTED]. W niniejszej analizie przeprowadzono również analizę progową w ramach której oszacowano, że progowa cena zbytu netto za 1 IU lonoctocogu alfa dla tego porównania wynosi [REDACTED].

11 Ograniczenia analizy

Podsumowując, główne ograniczenia wykonanej analizy sprowadzają się do następujących zagadnień:

- Brak jest badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących lonoctocog alfa z komparatorami (turoctocog alfa, octocog alfa, simoctocog alfa oraz efmoroctocog alfa), które stanowiły bezpośrednie komparatory dla wnioskowanej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów.
- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych – istniejące dane kliniczne nie pozwalają na wiarygodne porównanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstości ich występowania w ocenianych interwencjach, jednakże można założyć, że w tym zakresie nie występują istotne różnice między porównywanymi terapiami.
- Pomimo tego, że zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII oszacowano na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych, w rzeczywistości średnie zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia może być inne od przyjętego w analizie. Może być to spowodowane nieco odmienną charakterystyką populacji docelowej np. zmiany w stosowanych dawkach leków, co będzie miało odzwierciedlenie w zużyciu. Jednakże w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto dawkowanie leków z programu lekowego oraz charakterystyka produktów leczniczych.
- Ponieważ zgodnie z ostatnimi danymi sprawozdawczymi pozostałe leki (Elocta, NovoEight, Kogenate Bayer, Nuwiq) będące komparatorami w niniejszej analizie, w ostatnim czasie nie zostały zakupione ich cenę przyjęto na tym samym poziomie jak dla preparatu Advate. W związku z tym, że założenie to wiąże się z pewnymi ograniczeniami w ramach analizy wrażliwości testowano wariant cenowy, w którym ceny jednostkowe komparatorów będą na poziomie ceny leku NovoEight oszacowanej na podstawie danych DGL NFZ z 2017 i 2018 roku tj. 1,48 zł/IU oraz najwyższej spośród zaproponowanych w przetargu ZZP-223/17, czyli 2,02500 zł/IU.

**ANALIZA
WPŁYWU
NA BUDŻET PŁATNIKA**



12 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Afstyła (lonoctocog alfa), stosowanego w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z hemofilią typu A (wrodzony niedobór VIII czynnika krzepnięcia krwi) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, jako populację docelową dla tej interwencji uznano dzieci od 1 dnia życia do ukończenia 18 roku życia z ciężką hemofilią A, nowo zdiagnozowane, nieleczone wcześniej czynnikami osoczopochodnymi, i u których nie stwierdzono obecności inhibitora¹. Tak zdefiniowana populacja otrzymuje w programie lekowym regularne leczenie profilaktyczne w ramach modułu profilaktyki pierwotnej lub, po wystąpieniu krwawień do stawów, w ramach modułu profilaktyki wtórnej (po spełnieniu kryteriów modułu profilaktyki pierwotnej), a także ma zapewnioną możliwość podania leku przy konieczności założenia dostępu centralnego (także po spełnieniu kryteriów modułu profilaktyki pierwotnej).

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*), niniejsza analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produkt leczniczego Afstyła:

- Afstyła 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyła 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyła 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyła 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyła 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyła 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyła 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,

we wskazaniu jak we wnioskowanym programie lekowym. Analiza została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, firmy CSL Behring.

¹ Mianem inhibitora lub krążącego antykoagulantu określa się poliklonalne alloprzeciwciała IgG klasy G4 skierowane przeciwko czynnikowi VIII (inhibitor czynnika VIII) powstające w odpowiedzi na leczenie substytucyjne i doprowadzające do neutralizacji podawanego czynnika, przez co uniemożliwiają prawidłowy przebieg procesu terapeutycznego i zwiększają ryzyko krwawień (*Windyga 2017, Windyga 2017a*).

13 Metodyka

Przeprowadzona analiza obejmowała następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia lekiem Afstyła w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie zużycia preparatów rFVIII w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu nowym;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. sytuację, w której lek Afstyła nie jest refundowany w Polsce) oraz nowym (stan po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Afstyła w ramach wnioskowanego programu lekowego);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej;
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Afstyła.

W toku przygotowania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności korzystano z danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej, w przypadku braku takich danych poszukiwano opublikowanych badań zawierających analogiczne dane dla populacji zagranicznych lub korzystano z danych dostarczonych przez wnioskodawcę.

Liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem produktu Afstyła, oszacowano w oparciu o dane zidentyfikowane w Uchwałach Rady Narodowego Funduszu Zdrowia (UR NFZ) oraz dane sprawozdawcze NFZ pochodzące z analizy weryfikacyjnej dla substancji czynnej moroktokog alfa, której wskazanie obejmowało hemofilię A.

Dla uproszczenia opisu części wyników w niniejszym dokumencie przedstawiono w postaci wartości zaokrąglonych, dokładne wartości są przedstawione w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do wniosku refundacyjnego. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2010.

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu (Rozdział 19.2).

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących wytycznych przeprowadzania analiz HTA:

- 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, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012);
- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

13.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet oszacowano prognozowane wydatki płatnika w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym i nowym:

- **Scenariusz istniejący** stanowi przedłużenie (na lata 2019-2020 horyzontu czasowego) stanu aktualnego, w którym obecnie refundowane technologie medyczne pozostaną refundowane, natomiast produkt leczniczy Afstyła nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym. Przyjęto stopniowy wzrost liczebności populacji (wyznaczony w oparciu o dane epidemiologiczne) oraz stałe udziały poszczególnych technologii medycznych.
- **Scenariusz nowy** przedstawia sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Afstyła we wnioskowanym wskazaniu (prognozowane wprowadzenie finansowania: styczeń 2019 r.). Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Afstyła spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające z zastąpienia technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych w danym wskazaniu przez terapię lonoctocogiem alfa.

13.2 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych

Obecnie leczenie lekiem Afstyła (lonoctocog alfa) nie stanowi świadczenia gwarantowanego finansowanego ze środków publicznych we wskazaniu dzieci z hemofilią A (MZ 29/06/2018).

Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie następujących prezentacji leku Afstyła:

- Afstyła 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyła 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyła 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyła 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyła 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;

- Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,

w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach wnioskowanego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” z uwzględnieniem rekombinowanego, pojedynczego łańcucha ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (*PPL Afstyla 2018*).

Kalkulacja cen urzędowych

W chwili obecnej w Polsce w ramach aktualnie obowiązujących programów lekowych (B.15, B.94) „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” dostępne są rekombinowane czynniki krzepnięcia krwi VIII przynajmniej drugiej generacji stosowane w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią A. W Polsce finansowane ze środków publicznych jest pięć leków z tej grupy – Advate, Kogenate Bayer, Nuwiq, NovoEight i Elocta – znajdujące się w grupie limitowej „1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate” (*MZ 29/06/2018*). Zgodnie z Art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) wnioskowany produkt Afstyla, jako lek mający podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania kwalifikuje się do tej samej grupy limitowej „1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate”, w której aktualnie finansowane są inne koncentraty czynników krzepnięcia krwi VIII. Nie zachodzą również okoliczności pozwalające na utworzenie odrębnej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ust. 3, tj. droga podania, postać farmaceutyczna lub zawartość składników odżywczych w leku Afstyla w istotny sposób nie wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu do innych preparatów znajdujących się w grupie limitowej „1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinate”. W związku z powyższym, objęcie refundacją preparatu Afstyla może nastąpić wyłącznie w drodze włączenia go do już istniejącej grupy limitowej (na podstawie Art. 15 ust. 2 oraz w oparciu o Art. 15 ust 3 pkt 1 *Ustawy 2011*).

Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (*Ustawa 2011*, Art. 14 ust. 1 pkt 1), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją w ramach programu lekowego produkt leczniczy Afstyla zostanie zakwalifikowany do bezpłatnego poziomu odpłatności.

Tabela 54. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Afstyla.

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodnie z <i>Ustawa 2011</i>	Kwalifikacja do kryterium
<u>bezpłatnie</u> – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umy-	Spełnia kryteria kwalifikacji do tego poziomu odpłatności – lek Afstyla bę-

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodnie z <i>Ustawa 2011</i>	Kwalifikacja do kryterium
słowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego	dzie refundowany w ramach programu lekowego
<u>Ryczałtowej</u> - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:	wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30 % limitu finansowania przekraczałby 5 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo	Nie spełnia kryterium.
wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50 % limitu finansowania przekraczałby 30 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;	Nie spełnia kryterium.
<u>50 %</u> – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni	Nie spełnia kryterium.
<u>30 %</u> – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1–3.	Nie spełnia kryterium.

Proponowana w dokumentacji refundacyjnej cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu

Afstyla wynosi:

- [REDAKTOWANE] za opakowanie Afstyla 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- [REDAKTOWANE] za opakowanie Afstyla 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- [REDAKTOWANE] za opakowanie Afstyla 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- [REDAKTOWANE] za opakowanie Afstyla 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;

- [REDACTED] za opakowanie Afstyla 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- [REDACTED] za opakowanie Afstyla 2500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- [REDACTED] za opakowanie Afstyla 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Szczegółowe zestawienie ceny produktu leczniczego Afstyla przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55. Wnioskowana cena leku Afstyla (lonoctocog alfa).

Nazwa	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Podstawa limitu
Afstyla 250 IU	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Afstyla 500 j.m	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Afstyla 1000 j.m	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Afstyla 1500 j.m	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Afstyla 2000 j.m	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Afstyla 2500 j.m	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Afstyla 3000 j.m	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Instrument dzielenia ryzyka

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

Podsumowanie warunków refundacji

Założenia dotyczące warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Afstyła w leczeniu hemofilii A podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 56. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Afstyła w terapii dzieci chorych na hemofilię A.

Cena zbytu netto za IU	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Leki refundowane w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	„1090.1, Factor VIII coagulationis humanus recombinata”.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka;
- bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

13.3 Perspektywa analizy

Ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto:

- perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP);

Należy zauważyć, że uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów, w związku z czym perspektywa płatnika publicznego jest równoważna z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta ($PPP+P = PPP$). Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie.

13.4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet jest zdefiniowany jako perspektywa czasowa, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnio-

skowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanej interwencji.

W Wytycznych oceny technologii medycznych zaleca się, aby w analizie wpływu na budżet przyjęty został przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty wprowadzenia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (AOTMiT 2016).

W Polsce o zakupie konkretnego czynnika krzepnięcia stosowanego w ramach programu lekowego decyduje wynik przetargu na dostawę koncentratu czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego przynajmniej drugiej generacji. Jak wynika z analizy przetargów w latach 2018-2019 można stwierdzić, że w przypadku zakupu koncentratu czynnika krzepnięcia rekombinowanego VIII maksymalny czas obejmujący dostawę uwzględnia okres 24 miesiący – można uznać, że jest to okres, w którym jest ustalona równowaga na rynku (ZZP-223/17).

W związku z tym w analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika w horyzoncie dwóch lat kalendarzowych 2019-2020 przy założeniu, że prawdopodobną datą wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii jest styczeń 2019 roku.

14 Populacja docelowa

14.1 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej

Hemofilia A najczęściej dotyczy mężczyzn, kobiety są zazwyczaj nosicielkami wadliwego genu. Szacuje się, że około 80-85% przypadków hemofilii to hemofilia A. Według danych opublikowanych przez WFH (z ang. *World Federation of Haemophilia*) liczba chorych na hemofilię na świecie wynosi około 184 723 (WFH 2017).

Częstość występowania hemofilii A w Polsce wynosi w przybliżeniu 7/100 000 (Windyga 2017a). Dane opublikowane przez WFH donoszą o 2835 przypadkach hemofilii w Polsce, z czego 2413 dotyczyło hemofilii A, która najczęściej rozpoznawana jest w wieku 19-44 lat (WFH 2017). Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce wynosi 1:12 300. U 30-50% polskich pacjentów nie stwierdza się występowania rodzinnego, a mutacja pojawia się spontanicznie (Windyga 2016).

Hemofilia A występuje w Polsce około sześć razy częściej niż hemofilia B. Postać ciężka stwierdzana jest aż u 52,5% przypadków chorych. Według danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie do 2015 roku liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią A w Polsce (dorośli i dzieci) wynosiła w sumie 2 385 chorych. W tabeli poniżej zestawiono dane epidemiologiczne dotyczące hemofilii A w Polsce (MZ 2018).

Tabela 57. Liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią A w Polsce (dorośli i dzieci) (MZ 2018).

źródło danych	liczba chorych na hemofilią A			
	łagodna	umiarkowana	ciężka	powikłana inhibitorem
Instytut Hematologii i Transfuzjologii	794	339	1102	150
podsumowanie	2385			

W analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego *ReFacto AF* (moroktokog alfa) przedstawiono dane dotyczące liczebności populacji dzieci i dorosłych chorych na hemofilią A w Polsce w latach 2010-2014 z uwzględnieniem poszczególnym podgrup wiekowych, które uzyskano za pośrednictwem NFZ. Dane przedstawione w poniższej tabeli pochodzą z systemu sprawozdawczo-rozliczeniowego NFZ oraz RLC-Hemofilia i dotyczą liczby pacjentów bez podziału uwzględniającego postać hemofilii (*AWA ReFacto AF 2017*).

Tabela 58. Liczba pacjentów z hemofilią A (ICD-10 D66) z wyodrębnieniem grup wiekowych (*AWA ReFacto AF 2017*).

przedział wiekowy [lata]	liczba chorych na hemofilią A				
	2010	2011	2012	2013	2014
0-18	738	689	659	660	635
15-19	162	173	179	176	165
20-24	173	166	181	172	170
25-29	154	145	167	165	159
suma*	1227	1173	1186	1173	1129

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Według danych opublikowanych na portalu Narodowego Centrum Krwi w raporcie uwzględniającym wyniki leczenia w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” z 2013 roku oszacowano, że średnia liczba pacjentów dorosłych wymagających leczenia w ośrodkach z powodu hemofilii A wynosiła kwartalnie 773 (64% wszystkich przypadków hemofilii). Wśród populacji pediatrycznej liczba pacjentów wymagających leczenia koncentratem czynników krzepnięcia w 2013 roku wynosiła kwartalnie około 50,1% wszystkich leczonych pacjentów. Średnio kwartalnie leczonych było 353 chorych z hemofilią A z czego 244 prezentowało postać

ciężką, a u 19 odnotowano krążący inhibitor (NCK 2013). W tabeli poniżej zestawiono dane epidemiologiczne pochodzące z raportu.

Tabela 59. Liczba chorych na hemofilię A przyjmujących koncentraty czynnika VIII w ramach "Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018" (NCK 2013)

przedział wiekowy	liczba chorych na hemofilię A (2013 r.), dane kwartalne			podsumowanie
	ciężka postać	obecny inhibitor postać ciężka	obecny inhibitor postać umiarkowana	
dzieci	244	18	1	353 (50,07%*)
dorośli	BD	BD	BD	773 (64%*)

* odsetek pacjentów pediatrycznych leczonych z powodu hemofilii A względem wszystkich leczonych kwartalnie chorych.

W analizie weryfikacyjnej produktu leczniczego ReFacto AF przedstawiono liczbę pacjentów leczonych dotychczas w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (AWA ReFacto AF 2017). Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 60. Liczba pacjentów z hemofilią A leczonych w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)" (AWA ReFacto AF 2017).

dane dotyczące wnioskowanej populacji	liczba chorych		
	2015	2016	2017
pacjenci w wieku >18 rż wg rozpoznania ICD-10 D66	592	622	545
pacjenci z kodem rozpoznania wg ICD-10: D66 leczeni w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”	287	291	291
pacjenci z kodem rozpoznania ICD-10: D66 leczeni w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII co najmniej drugiej generacji	76	92	103

Od 2006 roku w 15 centrach w Polsce prowadzony jest rejestr wrodzonych skaz krwotocznych (HemoRec).

Tabela 61. Liczba pacjentów z rozpoznaniem hemofilii A z rejestru HemoRec oraz z narodowego rejestru w Polsce (Zdziarska 2011).

rejestr	liczba pacjentów z hemofilią A (2009r.)					podsumowanie
	ciężka postać	umiarkowana postać	łagodna postać	obecny inhibitor	nosicielstwo	
HemoRec	462	139	129	96	0	826 (75,6%)
ogólnopolski rejestr chorych	1022	328	662	152	20	2184 (50,9%)

Do 2009 roku zarejestrowano 1 102 chorych z nieprawidłowym krzepnięciem krwi, z czego 530 przypadków dotyczyło ciężkich postaci, 328 umiarkowanych/łagodnych, a 102 powikłanych inhibitorem.

Dane zostały porównane z bazą 4 294 pacjentów z ogólnopolskiego rejestru chorych prowadzonego w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (*Zdziarska 2011*).

14.2 Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej

Populację docelową dla produktu leczniczego Afstyła stanowią pacjenci z ciężką hemofilią A niepowikłaną inhibitorem w wieku od 0 do 18 roku życia, którzy nie byli wcześniej leczeni czynnikami osoczo-pochodnymi, i u których nie stwierdzono obecności inhibitora (*PPL Afstyła 2018*). Tak zdefiniowana populacja otrzymuje w programie lekowym regularne leczenie profilaktyczne w ramach modułu profilaktyki pierwotnej lub, po wystąpieniu krwawień do stawów, w ramach modułu profilaktyki wtórnej (po spełnieniu kryteriów modułu profilaktyki pierwotnej), a także ma zapewnioną możliwość podania leku przy konieczności założenia dostępu centralnego (także po spełnieniu kryteriów modułu profilaktyki pierwotnej). Populacja uwzględniona w analizie jest zgodna ze wskazaniem refundacyjnym określonym we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Afstyła.

Oszacowanie liczebności populacji określonej we wniosku przeprowadzono w pierwszej kolejności w oparciu o liczebność populacji chorych na hemofilią A leczoną aktualnie w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” za pomocą rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII przynajmniej drugiej generacji. Należy zaznaczyć, że aktualne kryteria kwalifikacji chorych na hemofilią A do leczenia rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII przynajmniej drugiej generacji w ramach programu lekowego są takie same jak kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66) lonoctocogiem alfa - rekombinowanym, pojedynczym łańcuchem ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII”. W związku z czym liczba aktualnie leczonych rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII w ramach obowiązującego programu leczenia jest tożsama z liczebnością populacji docelowej (zgodnie z programem lekowym *PPL Afstyła 2018*). W następnym kroku w oparciu o rzeczywiste dane z lat 2010-2015 uwzględniono przyrost populacji chorych na ciężką hemofilią A w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego analizy (2019-2020).

Zgodnie z najnowszymi danymi NFZ w 2017 roku opublikowanymi w marcu 2018 roku w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego czynnikiem VIII rekombinowanym było leczonych 111 pacjentów w wieku od 0 do 18 lat z ciężką hemofilią A (*UR NFZ 2017*). Co prawda nie sprecyzowano w *UR NFZ 2017*, że są to chorzy otrzymujących wyłącznie czynnik VIII rekombinowany przynajmniej drugiej generacji, jednakże w 2017 roku zgodnie z danymi DGL NFZ nie odnotowano sprzedaży preparatów pierwszej generacji (*NFZ DGL 23/03/2018*). Wobec czego można założyć, że podana liczba chorych

w *UR NFZ 2017* odpowiada liczbie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII co najmniej drugiej generacji, czyli we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym. Nieco starsze dane pochodzące ze pisma NFZ z dnia 14 listopada 2017 roku o znaku DGL.036.84.2017.2017.64732.MB opublikowane w *AWA ReFacto AF 2017* wskazują, że liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: D66 leczonych w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” rekombinowanymi czynnikiemami krzepnięcia VIII co najmniej drugiej generacji wynosiła w 2017 roku 103 osoby. Ze względu na późniejszą datę publikacji dane opublikowane w *UR NFZ 2017* uznano, za najbardziej aktualne i w oszacowaniu populacji docelowej przyjęto, że liczba chorych z hemofilią A leczonych w ramach programu lekowego rekombinowanymi czynnikiemami krzepnięcia przynajmniej drugiej generacji wynosiła 111 chorych w 2017 roku.

Ponieważ refundacja leku Afstyla nie powinna wpływać na liczbę chorych włączanych do programu lekowego, liczbę nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia rekombinowanymi czynnikiemami krzepnięcia VIII co najmniej drugiej generacji oszacowano na podstawie historycznych danych z lat 2010-2017 dotyczących liczby pacjentów z hemofilią A, którzy corocznie rozpoczynali leczenie w ramach programu lekowego.

Zgodnie z danymi z *UR NFZ* w 2016 i 2017 roku w ramach programu lekowego rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII co najmniej drugiej generacji było leczonych odpowiednio 96 i 111 chorych (*UR NFZ 2016*, *UR NFZ 2017*). Na podstawie tych danych oszacowano, że średnio w ciągu roku do programu zostało włączonych 18 chorych (= 111 - 96) na hemofilię A, którzy otrzymali terapię rFVIII.

Dane NFZ dotyczące liczby chorych na hemofilię A, którzy corocznie rozpoczynają leczenie rFVIII zidentyfikowano również w treści analizy weryfikacyjnej dla leku Nuwiq. Dane z *AWA Nuwiq 2015* zostały zaczerpnięte z SMPT-Hemofilia i dotyczą pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w ramach programu lekowego w danym roku kalendarzowym i obejmują pacjentów z hemofilią A zakwalifikowanych do modułu pierwotnej profilaktyki krwawień (dane NFZ z dnia 13 lipca 2015 r. znak: DGL.4450.145.2015.W.20772.MJ) (*AWA Nuwiq 2015*).

Tabela 62. Liczba pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w danym roku kalendarzowym rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień, w programie lekowym "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)" (AWA Nuwiq 2015).

2010	2011	2012	2013	2014	I kwartał 2015
15	21	22	19	21	6

Na podstawie dostępnych danych, w niniejszej analizie założono, że rocznie włączanych do programu lekowego będzie [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym założono, że rocznie do programu lekowego będzie włączane średnio [REDAKTOWANO] ciężkiej hemofilii A – są to najmniejsza i największą liczbą nowych przypadków, które rozpoczęły leczenie w latach 2010-2014 zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w AWA Nuwiq 2015. W poniższej tabeli zaprezentowano liczebność populacji docelowej.

Tabela 63. Liczebność populacji docelowej.

		2017	2018	2019	2020
Liczba chorych na hemofilią A leczonych w PL za pomocą rFVIII przynajmniej drugiej generacji (UR NFZ 2017)		111	-	-	-
Liczba nowych przypadków	Podstawowy (UR NFZ 2016, UR NFZ 2017)	█	█	█	█
	Minimalna (AWA Nuwiq 2015, dane z NFZ za 2010 rok)	█	█	█	█
	Maksymalna (AWA Nuwiq 2015, dane z NFZ za 2012 rok)	█	█	█	█
Liczebność populacji docelowej	Podstawowy	█	█	█	█
	Minimalna	█	█	█	█
	Maksymalna	█	█	█	█

Oszacowana w wariantcie podstawowym, roczna liczebność populacji docelowej wynosi [REDAKTOWANO]

W analizie założono, że tempo przyrostu populacji docelowej będzie proporcjonalne w półrocznych przedziałach czasowych co znaczy, że w wariantcie podstawowym będzie przybywać [REDAKTOWANO]

- [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki analizy wpływ na budżet minimalnego i maksymalnego oszacowania liczebności populacji docelowej.

14.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Maksymalną liczebność populacji wszystkich pacjentów, u których możliwe jest zastosowanie wnioskowanej technologii, określono w oparciu o wskazania do stosowania produktu Afstyla zawarte w charakterystyce produktu leczniczego tj. chorzy na hemofilię typu A (wrodzony niedobór VIII czynnika). W związku z czym szacowana roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których możliwe jest zastosowanie produktu leczniczego Afstyla zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym równoważna jest z liczbą wszystkich chorych na hemofilię A w Polsce. Zgodnie z najnowszymi danymi, w 2016 roku w Polsce było zdiagnozowanych 2 413 chorych na hemofilię A (*WFH 2017*).

14.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Ze względu na brak refundacji produktu leczniczego Afstyla ze środków publicznych, liczba chorych stosujących wnioskowaną technologię w ramach wykazu leków refundowanych jest równa zero.

15 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

Roczną liczebność populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet (2019-2020) prognozowano przy następujących założeniach:

- Liczebność populacji docelowej w 2017 r. wyniosła 111 pacjentów na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z hemofilią A leczonych rFVIII przynajmniej drugiej generacji w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego (*UR NFZ 2017*).
- Założono, że tempo przyrostu populacji docelowej wynosi [REDACTED]

Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej przedstawiono w Rozdziale 14.2. Prognozy rocznej liczebności populacji w wariantcie podstawowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64. Liczebność populacji docelowej w analizie podstawowej.

Rok	Liczebność populacji docelowej
01-06.2019	■
07-12.2019	■
01-06.2020	■
07-12.2020	■

W wariantcie podstawowym, roczna liczebność populacji docelowej wynosi ■

Scenariusz istniejący

Zgodnie z założeniem scenariusza istniejącego (brak refundacji produktu Afstyla ze środków publicznych), udział tej technologii medycznej w populacji docelowej w tym scenariuszu wyniesie 0%.

Założono, że w scenariuszu aktualnym chorzy będą otrzymywać ■

W poniższej tabeli przedstawiono strukturę liczby leczonych w scenariuszu istniejącym w analizie podstawowej.

Tabela 65. Struktura liczby leczonych w scenariuszu istniejącym – analiza podstawowa

Interwencja	Procentowy udział terapii		Liczba leczonych			
	2019	2020	01-06.2019	07-12.2019	01-06.2020	07-12.2020
Afstyla (lonococogu alfa)	■	■	■	■	■	
NovoEight (turocog alfa)	■	■	■	■	■	■
Advate (octocog alfa)	■	■	■	■	■	■
Kogenate Bayer (octocog alfa)	■	■	■	■	■	■
Elocta (efmorocog alfa)	■	■	■	■	■	■
Nuwiq (simococog alfa)	■	■	■	■	■	■

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których założono: współdzielenie udziałów w rynku przez komparatory w scenariuszu aktualnym (■)

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym produkt leczniczy Afstyla będzie dostępny w ramach wykazu leków dostępnych w programach lekowych (od stycznia 2019 roku). Populację docelową dla leku Afstyla będą stanowić chorzy do ukończenia 18 roku życia z ciężką postacią hemofilii A, niepowikłaną inhibitorem, którzy nie otrzymali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczo pochodnych czynnika VIII krzepnięcia krwi (*PPL Afstyla 2018*). W scenariuszu nowym analizie podstawowej założono, że lek Afstyla przejmie 100% udziałów w rynku – sytuacja taka może mieć miejsce w przypadku, w którym w ramach przetargu na dostawę rekombinowanego czynnika VIII przynajmniej drugiej generacji na potrzeby programu lekowego za najkorzystniejszą zostanie wybrana oferta z lekiem Afstyla.

Tabela 66. Struktura liczby leczonych w scenariuszu nowym – analiza podstawowa

Interwencja	Procentowy udział terapii		Liczba leczonych			
	2019	2020	01-06.2019	07-12.2019	01-06.2020	07-12.2020
Afstyla (lonoctocogu alfa)	■	■	■	■	■	■
NovoEight (turoctocog alfa)	■	■	■	■	■	■
Advate (octocog alfa)	■	■	■	■	■	■
Kogenate Bayer (octocog alfa)	■	■	■	■	■	■
Elocta (efmorococog alfa)	■	■	■	■	■	■
Nuwiq (simococog alfa)	■	■	■	■	■	■

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których założono współdzielenie udziałów w rynku przez lek Afstyla i komparatory w scenariuszu nowym (

16 Analiza kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem chorych na ciężką hemofilię A. W analizie przyjęto następujące założenia:

- analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego; PPP). Jednakże ze względu na fakt, że wszystkie

zidentyfikowane w analizie koszty ponoszone są przez płatnika publicznego – przedstawione oszacowania kosztów oraz wyniki analizy ekonomicznej są wspólne zarówno dla perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP = PPP+P);

- w analizie uwzględniono koszty koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII przynajmniej drugiej generacji:
 - Afstyla (lonoctocog alfa);
 - NovoEight (turoctocog alfa);
 - Advate, Kogenate Bayer (octocog alfa);
 - Nuwiiq (simococog alfa);
 - Elocta (efmorococog alfa);
- cena jednostkowa substancji czynnej lonoctocog alfa zarówno w wariantcie z RSS jak i bez RSS została dostarczona przez wnioskodawcę,
- w wariantcie z RSS ceny jednostkowe substancji czynnych turoctocog alfa, octocog alfa, simococog alfa oraz efmorococog alfa zostały oszacowane na podstawie najnowszych danych z komunikatów DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków z marca i kwietnia 2018 r., natomiast w wariantcie bez RSS ustalono je na poziomie cen z MZ 29/06/2018 (NFZ DGL 26/07/2018);
- zużycie lonoctocog alfa oraz komparatorów oszacowano na podstawie danych z badań klinicznych, szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w analizie ekonomicznej w rozdziale 5.2;
- masę ciała pacjentów oszacowano na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dotyczących średniej masy ciała pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego w latach 2010-2014 zostały zaprezentowanych w ramach analizy weryfikacyjnej dla turoctocogu alfa (AWA NovoEight 2015), szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w analizie ekonomicznej w rozdziale 5.1;
- zgodnie z treścią ustawy refundacyjnej, obowiązująca w przyjętym horyzoncie analizy (2019-2020), wysokość marży hurtowej wynosi 5% urzędowej ceny zbytu (Ustawa 2011);
- w analizie uwzględniono koszty diagnostyki, podania leków, monitorowania leczenia oraz koszt leczenia okołozabiegowego. Koszty te są nieróżniące – uwzględnianie tych kosztów nie wpływa na wyniki analizy ekonomicznej;
- w analizie nie uwzględniono kosztów indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z inhibitorem, ponieważ całość tych kosztów pokrywana jest przez podmiot odpowiedzialny (Rozdział 16.4);
- w analizie nie uwzględniono kosztów zdarzeń niepożądanych - koszty te uznano za nieróżniące (Rozdział 16.4);

16.1 Koszty lonoctocogu alfa

W oszacowaniu całkowitego kosztu lonoctocogu alfa uwzględniono:

- Cenę hurtową brutto leku Afstyła (Rozdział 13.2) – w wariantcie z RSS wyniosła [REDACTED] oraz w wariantcie bez RSS równą [REDACTED];
- Zużycie leku Afstyła (szczegóły oszacowań przedstawiono w analizie ekonomicznej w Rozdziałach: Rozdział 5.2.1.1, Rozdział 5.2.2) – w wariantcie podstawowym w przypadku profilaktyki uwzględniono zużycie z badania klinicznego *Stasyshyn 2017* oraz oszacowane na podstawie *PPL Afstyła 2018* w przypadku leczenia okołozabiegowego;
- Masę ciała chorych (szczegóły oszacowań przedstawiono w analizie ekonomicznej w rozdziale 5.1) – oszacowana na podstawie danych NFZ dotyczących masy ciała pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego w latach 2010-2014.

W poniższej tabeli przedstawiono roczny koszt refundacji lonoctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A leczonego w ramach wnioskowanego programu lekowego w latach 2019-2020 (z uwzględnieniem prognozowanej średniej masy ciała dla danego roku).

Tabela 67. Roczny koszt refundacji lonoctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A leczonego w ramach wnioskowanego programu lekowego w latach 2019-2020 (PPP/PPP+P).

Rok	Roczne zużycie (IU/kg/pacj./rok)	Masa ciała(kg)	Roczne zużycie (IU/pacj./rok)	Koszt jednostkowy (zł/IU)		Koszt całkowity (zł)	
				Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
Profilaktyka							
2019	4 312,0	19,53	84 204,74	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2020	4 312,0	20,51	88 456,37	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie okołozabiegowe*							
2019	565,0	19,53	2 618,08	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2020	565,0	20,51	2 750,27	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* w przypadku zużycia leku w leczeniu okołozabiegowym przyjęto, że roczna częstość przeprowadzania leczenia okołozabiegowego w populacji docelowej wynosi 0,24 w przeliczeniu na pacjenta (analiza ekonomiczna: Rozdział 5.2.2)

Z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt refundacji lonoctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A leczonego w ramach wnioskowanego programu lekowego wynosi [REDACTED] (bez RSS) oraz [REDACTED] zł (z RSS) w 2019 roku i [REDACTED] zł (bez RSS) i [REDACTED] zł (z RSS) w 2020 roku

16.2 Koszty komparatorów

W oszacowaniu całkowitego kosztu octocogu alfa, turoctocogu alfa, simoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa uwzględniono:

- Ceny jednostkowe komparatorów – w wariantcie z RSS oszacowane na podstawie najnowszych danych sprawozdawczych NFZ oraz w wariantcie bez RSS przyjęte na poziomie cen z MZ 29/06/2018;
- Zużycie octocogu alfa, turoctocogu alfa, simoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa (szczegóły oszacowań przedstawiono w analizie ekonomicznej w Rozdziałach: Rozdział 5.2.1.2, Rozdział 5.2.2) – w wariantcie podstawowym w przypadku profilaktyki pierwotnej uwzględniono zużycie z badań klinicznych *Fischer 2011*, *guardianTM3*, *Kids A-LONG* oraz *GENA-13* oraz oszacowane na podstawie dawkowania z aktualnie obowiązującego programu lekowego MZ 29/06/2018 w przypadku leczenia okołozabiegowego;
- Masę ciała chorych (szczegóły oszacowań przedstawiono w analizie ekonomicznej w rozdziale 5.1) – oszacowana na podstawie danych NFZ dotyczących masy ciała pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego w latach 2010-2014.

W 2017 roku oraz w pierwszych dwóch miesiącach 2018 r. zgodnie z danymi NFZ DGL jedynym sprzedawanym produktem był lek NovoEight, jednak od marca 2018 roku w Polsce w sprzedaży znajduje się wyłącznie produkt Advate, który zgodnie z wynikami przetargu ZPP-223/17 został uznany za najkorzystniejszą ofertę w celu realizacji programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” na lata 2018-2019 (ZPP-223/17).

W przetargu ZPP-223/17 cena jednostkowa brutto leku Advate wynosiła, 0,7884 zł/IU, taką samą wartość otrzymano na podstawie danych NFZ DGL (NFZ DGL 26/07/2018, ZPP-223/17).

Tabela 68. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leku Advate w okresie 03-04.2018 roku (NFZ DGL 26/07/2018).

Preparat	Ilość zrefundowanych opakowań leku	Liczba zrefundowanych IU leku (IU)	Całkowita kwota refundacji (zł)	Koszt jednostkowy (zł/IU)
Advate 1000 IU	614	614 000,0	484 077,60	0,7884
Advate 1500 IU	0	0,0	0,00	ND
Advate 2000 IU	0	0,0	0,00	ND
Advate 250 IU	1294	323 500,0	255 047,40	0,7884
Advate 3000 IU	0	0,0	0,00	ND
Advate 500 IU	2200	1 100 000,0	867 240,00	0,7884
Średnia cena jednostkowa (zł/IU)				0,7884

Ponieważ na podstawie danych w komunikatach NFZ DGL możliwe jest oszacowanie rzeczywistej kwoty refundacji (z uwzględnieniem RSS) jakie ponosi płatnik publiczny, w analizie podstawowej w wariantcie z uwzględnieniem RSS przyjęto cenę jednostkową octocogu alfa oszacowaną na podstawie najnow-

szych danych z komunikatów NFZ DGL, tj. 0,7884 zł/IU. Należy podkreślić, że dane z NFZ DGL są jedynym źródłem informacji dotyczącym realnie ponoszonych przez płatnika publicznego wydatków. Ponieważ zgodnie z obowiązującymi zasadami w Polsce o zakupie konkretnego czynnika krzepnięcia stosowanego w ramach programu lekowego decyduje wynik przetargu na dostawę koncentratu czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego, w analizie cenę jednostkową dla pozostałych komparatorów (Elocta, NovoEight, Kogenate Bayer, Nuwiq) przyjęto na tym samym poziomie jak dla preparatu Advate (tj. 0,7884 zł/IU). Przetarg ZZZ-223/17 obejmował zapewnianie dostaw czynnika krzepnięcia stosowanego w ramach programu lekowego na lata 2018-2019 w związku z czym uzasadnione jest przyjęcie założenia, że w najbliższym czasie jednym sprzedawanym rFVIII będzie produkt Advate.

Z kolei w analizie podstawowej w wariantcie nieuwzględniającym RSS ceny jednostkowe komparatorów zaczerpnięto z aktualnie obowiązującej listy leków refundowanych (MZ 29/06/2018).

W poniższej tabeli podsumowano ceny jednostkowe substancji czynnych turoctocog alfa, octocog alfa, simoctocog alfa oraz efmoctocog alfa przyjęte w analizie podstawowej zarówno w wariantcie z RSS jak i bez RSS. W przypadku tych leków koszty nie obejmują dopłaty pacjentów, w związku z czym perspektywa płatnika publicznego jest równoważna z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P = PPP).

Tabela 69. Ceny jednostkowe (RSS/bez RSS, PPP/PPP+P) substancji czynnych turoctocog alfa, octocog alfa, simoctocog alfa oraz efmoctocog alfa przyjęte w analizie podstawowej; wg. MZ 29/06/2018, NFZ 26/07/2018.

Preparat	Substancja czynna	Urzędowa cena zbytu (zł)	Cena hurtowa (zł)	Limit finansowania (zł)	Koszt jednostkowy (zł/IU) z PPP/PPP+P
Analiza podstawowa bez RSS					
NovoEight 1000 IU	Turoctocog alfa	2592,00	2721,60	2721,60	2,72
NovoEight 1500 IU	Turoctocog alfa	3888,00	4082,40	4082,40	2,72
NovoEight 2000 IU	Turoctocog alfa	5184,00	5443,20	5443,20	2,72
NovoEight 250 IU	Turoctocog alfa	648,00	680,40	680,40	2,72
NovoEight 3000 IU	Turoctocog alfa	7776,00	8164,80	8164,80	2,72
NovoEight 500 IU	Turoctocog alfa	1296,00	1360,80	1360,80	2,72
NovoEight 1000 IU	Turoctocog alfa	2592,00	2721,60	2721,60	2,72
NovoEight 1500 IU	Turoctocog alfa	3888,00	4082,40	4082,40	2,72
Elocta 1000 IU	Efmoctocog alfa	3229,20	3390,66	2778,30	2,78
Elocta 1500 IU	Efmoctocog alfa	4843,80	5085,99	4167,45	2,78
Elocta 2000 IU	Efmoctocog alfa	6458,40	6781,32	5556,60	2,78
Elocta 250 IU	Efmoctocog alfa	807,30	847,67	694,58	2,78

Preparat	Substancja czynna	Urzędowa cena zbytu (zł)	Cena hurtowa (zł)	Limit finansowania (zł)	Koszt jednostkowy (zł/IU) z PPP/PPP+P
Elocta 3000 IU	Efmoroctocog alfa	9687,60	10171,98	8334,90	2,78
Elocta 500 IU	Efmoroctocog alfa	1614,60	1695,33	1389,15	2,78
Advate 1000 IU	Octocog alfa	3229,20	3390,66	2778,30	2,78
Advate 1500 IU	Octocog alfa	4843,80	5085,99	4167,45	2,78
Advate 2000 IU	Octocog alfa	6458,40	6781,32	5556,60	2,78
Advate 250 IU	Octocog alfa	807,30	847,67	694,58	2,78
Advate 3000 IU	Octocog alfa	9687,60	10171,98	8334,90	2,78
Advate 500 IU	Octocog alfa	1614,60	1695,33	1389,15	2,78
Kogenate Bayer 1000 IU	Octocog alfa	2894,40	3039,12	2778,30	2,78
Kogenate Bayer 2000 IU	Octocog alfa	5788,80	6078,24	5556,60	2,78
Kogenate Bayer 250 IU	Octocog alfa	734,40	771,12	694,58	2,78
Kogenate Bayer 3000 IU	Octocog alfa	8683,20	9117,36	8334,90	2,78
Kogenate Bayer 500 IU	Octocog alfa	1468,80	1542,24	1389,15	2,78
Nuwiq 1000 IU	Simoctocog alfa	2646,00	2778,30	2778,30	2,78
Nuwiq 2000 IU	Simoctocog alfa	5292,00	5556,60	5556,60	2,78
Nuwiq 250 IU	Simoctocog alfa	661,50	694,58	694,58	2,78
Nuwiq 500 IU	Simoctocog alfa	1323,00	1389,15	1389,15	2,78
Analiza podstawowa z RSS					
NovoEight	Turoctocog alfa	-	-	-	0,7884
Elocta	Efmoroctocog alfa	-	-	-	0,7884
Advate, Kogenate Bayer	Octocog alfa	-	-	-	0,7884
Nuwiq	Simoctocog alfa	-	-	-	0,7884

W wariantcie podstawowym zużycie octocogu alfa, turoctocogu alfa, simoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa w przypadku profilaktyki zaczerpnięto z badań klinicznych *Fischer 2011*, *guardianTM3*, *Kids A-LONG* oraz *GENA-13* natomiast dla leczenia okołozabiegowego oszacowano na podstawie dawkowania z aktualnie obowiązującego programu lekowego *MZ 29/06/2018*. Masę ciała chorych ustalono w oparciu o danych NFZ dotyczących masy ciała pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego w latach 2010-2014 (*AWA NovoEight 2015*). Szczegółowy opis zużycie komparatorów oraz dokładny sposób oszacowania masy ciała chorych przedstawiono w analizie ekonomicznej w rozdziałach: Rozdział 5.2, Rozdział 5.1.

W poniższej tabeli przedstawiono roczny koszt refundacji turoctocogu alfa, octocogu alfa, simoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A leczonego w ramach programu lekowego w latach 2019-2020.

Tabela 70. Roczny koszt refundacji turoctocogu alfa, octocogu alfa, simoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilią A leczonego w ramach programu lekowego w latach 2019-2020 (PPP/PPP+P).

Komparator	Rok	Roczne zużycie (IU/kg/pacj./rok)	Masa ciała(kg)	Roczne zużycie (IU/pacj./rok)*	Koszt jednostkowy (zł/IU)		Koszt całkowity (zł)	
					Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
Profilaktyka								
turoctocog alfa	2019	5 544	19,53	108 263,2	2,72	0,7884	294 649,21	85 354,73
	2020	5 544	20,51	113 729,6	2,72	0,7884	309 526,52	89 664,43
octocog alfa	2019	5 038	19,53	98 379,1	2,78	0,7884	273 326,72	77 562,10
	2020	5 038	20,51	103 346,4	2,78	0,7884	287 127,43	81 478,34
simoctocog alfa	2019	6 613	19,53	70 511,7	2,78	0,7884	358 796,80	101 816,00
	2020	6 613	20,51	74 072,0	2,78	0,7884	376 913,03	106 956,85
efmoroctocog alfa	2019	4 582	19,53	89 471,8	2,78	0,7884	248 579,58	70 539,59
	2020	4 582	20,51	93 989,4	2,78	0,7884	261 130,76	74 101,25
Leczenie okołozabiegowe*								
turoctocog alfa	2019	565,0	19,53	2618,08	2,72	0,7884	7 125,36	2 064,09
	2020	565,0	20,51	2750,27	2,72	0,7884	7 485,13	2 168,31
octocog alfa, simoctocog alfa, efmoroctocog alfa	2019	565,0	19,53	2618,08	2,78	0,7884	7 273,80	2 064,09
	2020	565,0	20,51	2750,27	2,78	0,7884	7 641,07	2 168,31

* w przypadku zużycia leku w leczeniu okołozabiegowym przyjęto, że roczna częstość przeprowadzania leczenia okołozabiegowego w populacji docelowej wynosi 0,24 w przeliczeniu na pacjenta (analiza ekonomiczna Rozdział 5.2.2)

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne ceny komparatorów oszacowane w oparciu o wyniki przetargów, szczegóły przedstawiono w załączniku 24.2.2.

16.3 Koszt diagnostyki, podania oraz kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego

Ponieważ zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach aktualnego i wnioskowanego programu lekowego *PPL Afstyła 2018* są zbieżne w analizie przejęto, że koszty diagnostyki, kwalifikacji i weryfikacji we wnioskowanym programie lekowym *PPL Afstyła 2018* są na tym samym poziomie co w aktualnie obowiązującym programie „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilia A i B (ICD 10 D 66, D 67)”, w ramach którego finansowane są octocog alfa, turoctocog alfa, simoctocog alfa oraz efmoroctocog alfa.

Założono, że świadczenie „Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” będzie rozliczane raz do roku.

Tabela 71. Wycena świadczenia „Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. (NFZ 68/2018).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia (zł)
5.08.07.0000008	kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie lekowym	338,0

Na podstawie NFZ 68/2018 oceniono, że diagnostyka w programie może być rozliczana w ramach dwóch świadczeń:

- Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Lokalne centra leczenia hemofilii;
- Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B –Regionalne centra leczenia hemofilii.

W analizie przyjęto średnią wycenę punktową ryczałtu rocznego na podstawie wyceny powyższych świadczeń.

Tabela 72. Wycena świadczenia „Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci” (NFZ 68/2018).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia (zł)	Średnia wycena świadczenia (zł)
5.08.08.0000021	Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Lokalne centra leczenia hemofilii	3 244,8	4 326,4
5.08.08.0000022	Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B –Regionalne centra leczenia hemofilii	5 408,0	

Podsumowując zarówno w aktualnie obowiązującym programie lekowym jak i we wnioskowanym PPL Afstyła 2018 koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie wynosi 338 zł na pacjenta na rok, natomiast koszt diagnostyki w programie będzie równy 4 326,4 zł na pacjenta rocznie.

Koncentraty czynnika krzepnięcia stosowane w ramach programu lekowego podawane są w warunkach domowych, wobec czego koszt świadczenia związany z leczeniem w warunkach domowych zawarty jest w wycenie koncentratu czynnika krzepnięcia (NFZ 68/2018).

16.4 Pozostałe koszty

Koszt indukcji tolerancji immunologicznej

Proponowany program lekowy przewiduje objęcie wywoływania tolerancji immunologicznej wszystkich pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem (inhibitorem) (powyżej 5 B.U. oraz o mianie niższym lub równym 5 B.U. w przypadku przetrwania powyżej 6 miesięcy od momentu wykrycia). Finansowanie realizacji wywoływania tolerancji immunologicznej odbywa się poprzez realizację stosownych umów z podmiotami odpowiedzialnymi. Wymóg zawarcia przedmiotowych umów jest zapisywany w specyfikacji przetargowej. Ze względu na fakt, że całość kosztów wywołania tolerancji immunologicznej u pacjentów z hemofilią powikłaną nowopowstałym krążącym antykoagulantem, pokrywa podmiot odpowiedzialny, koszty te nie zostały uwzględnione w analizie.

Należy zaznaczyć, że w badaniach klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lonoctocogu alfa nie odnotowano rozwoju inhibitorów u pacjentów.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Ze względu na brak możliwości wykonania analizy statystycznej porównującej poszczególne zdarzenia niepożądane oraz częstość ich występowania w ocenianych interwencjach (duża heterogeniczność metodyki badań, ocenianej populacji, sposobu prezentacji danych i ocenianych parametrów), w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u około połowy pacjentów leczonych produktem NovoEight i u większości chorych otrzymujących pozostałe leki (>60% i >70% dla produktów Nuwiq i Afstyła, >80% dla produktu Elocta i >90% dla Kogenate Bayer i Advate). Wyjątkami były badania PAC (Kogenate Bayer) i ASPIRE (Elocta), w których odsetek chorych raportujących AEs był mniejszy, odpowiednio 26,7% i 44,3%. Większość obserwowanych AEs miała łagodne nasilenie. Ciężkie (*serious*) AEs występowały u maksymalnie kilku procent chorych i przeważnie nie były związane z leczeniem, z wyjątkiem badania *Auerswald 2012* (produkt Advate), w którym SAEs wystąpiły u 51% chorych. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, w zależności od badania stwierdzano u kilku procent chorych do kilkunastu procent (Kogenate Bayer i Advate, badania *Kreuz 2005* i *Auerswald 2012*). W poszczególnych badaniach nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych, które prowadziłyby do przerwania leczenia albo publikacje nie prezentowały takich informacji. Natomiast w badaniu dla produktu Afstyła jedno zdarzenie niepożądane doprowadziło do przerwania badania.

Podsumowując we wszystkich badaniach zaobserwowano zdarzenia niepożądane zgodne z oczekiwanym profilem w populacji dzieci z hemofilią. W analizie nie został uwzględniony koszt leczenia działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia lonoctocogiem alfa, octocogiem alfa, turoctocogiem alfa, simoctocogiem alfa oraz efmoroctocogiem alfa, ponieważ ze względu na dużą heterogeniczność badań porównanie profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji z komparatorami nie było możliwe. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące.

16.5 Podsumowanie kosztów

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów terapii lekiem Afstyła oraz octocogiem alfa, turoctocogiem alfa, simoctocogiem alfa oraz efmoroctocogiem alfa w analizie wpływu na budżet płatnika.

Tabela 73. Podsumowanie kosztów terapii lonoctocogiem alfa, octocogiem alfa, turoctocogiem alfa, simoctocogiem alfa oraz efmoroctocogiem alfa – analiza wpływu na budżet płatnika (PPP/PPP+P).

Kategoria kosztów		Roczna koszty terapii (zł/pacj./rok)	
		2019	2020
Lonoctocog alfa			
Profilaktyka	z RSS	████████	████████
	Bez RSS	████████	████████
Leczenie okołozabiegowe	z RSS	████████	████████
	Bez RSS	████████	████████
Diagnostyka		4 326,40	4 326,40
Kwalifikacja i weryfikacja		338,00	338,00
Łącznie	z RSS	████████	████████
	Bez RSS	████████	████████
Turoctocog alfa			
Profilaktyka	z RSS	85 354,73	89 664,43
	Bez RSS	294 649,21	309 526,52
Leczenie okołozabiegowe	z RSS	2 064,09	2 168,31
	Bez RSS	7 125,36	7 485,13
Diagnostyka		4 326,40	4 326,40
Kwalifikacja i weryfikacja		338,00	338,00
Łącznie	z RSS	92 083,22	96 497,14
	Bez RSS	306 438,97	321 676,05
Octocog alfa			
Profilaktyka	z RSS	77 562,10	81 478,34

Kategoria kosztów	Roczna koszty terapii (zł/pacj./rok)		
	2019	2020	
Leczenie okołozabiegowe	Bez RSS	273 326,72	287 127,43
	z RSS	2 064,09	2 168,31
	Bez RSS	7 273,80	7 641,07
Diagnostyka		4 326,40	4 326,40
Kwalifikacja i weryfikacja		338,00	338,00
Łącznie	z RSS	84 290,59	88 311,05
	Bez RSS	285 264,92	299 432,90
Efmoroctocog alfa			
Profilaktyka	z RSS	70 539,59	74 101,25
	Bez RSS	248 579,58	261 130,76
Leczenie okołozabiegowe	z RSS	2 064,09	2 168,31
	Bez RSS	7 273,80	7 641,07
Diagnostyka		4 326,40	4 326,40
Kwalifikacja i weryfikacja		338,00	338,00
Łącznie	z RSS	77 268,08	80 933,96
	Bez RSS	260 517,78	273 436,23
Simoctocog alfa			
Profilaktyka pierwotna	z RSS	101 816,00	106 956,85
	Bez RSS	358 796,80	376 913,03
Leczenie okołozabiegowe	z RSS	2 064,09	2 168,31
	Bez RSS	7 273,80	7 641,07
Diagnostyka		4 326,40	4 326,40
Kwalifikacja i weryfikacja		338,00	338,00
Łącznie	z RSS	108 544,49	113 789,57
	Bez RSS	370 735,00	389 218,49

17 Podsumowanie danych wejściowych modelu

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie, których dokonano obliczeń w analizie podstawowej minimalizacji kosztów. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 3.1).

Tabela 74. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Liczebność populacji docelowej (Rozdział 14.2)	[REDACTED]	Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o rzeczywistą liczbę pacjentów leczonych w Programie lekowym w 2016 i 2017 (UR NFZ 2016, UR NFZ 2017)
Udziały terapii w scenariuszu istniejącym (Rozdział 15)	[REDACTED]	Założenie własne oparte na najnowszym danych DGL NFZ dotyczących sprzedaży rFVIII w Polsce w marcu 2018 r. oraz wyniki przetargi ZP 223/17 (NFZ DGL 26/07/2018, ZP 223/17)
Udziały terapii w scenariuszu nowym (Rozdział 15)	[REDACTED]	Założenie własne
Koszt jednostkowy netto za IU lonoctocogu alfa (Rozdział 13.2)	[REDACTED]	Propozycja wnioskodawcy
Propozycja RSS (Rozdział 13.2)	[REDACTED]	Propozycja wnioskodawcy
Masa ciała chorych (Rozdział 16)	w 2019 roku: 19,53 kg w 2020 roku: 20,51 kg w 2021 roku: 21,50 kg w 2022 roku: 22,49 kg w 2023 roku: 23,47 kg	Prognozowana masa ciała na podstawie średniej masy ciała pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego w latach 2010-2014 w Polsce
Zużycie leku Afstyla (Rozdział 16, szczegółowy opis w analizie ekonomicznej w rozdziałach: Rozdział 5.2.1.1, Rozdział 5.2.2)	Profilaktyka: 4 312 IU/kg/pacjent/rok Podanie doraźne przy zabiegu chirurgicznym: 134,1 IU/kg/ pacjent/rok	Ponieważ w badaniach klinicznych (Stasyshyn 2017) populacja docelowa jest zbliżona do populacji wnioskowanej w niniejszej analizie zużycie leków z badań klinicznych powinno być zbliżone do rzeczywistej praktyki klinicznej.
Zużycie komparatorów (Rozdział 16, szczegółowy opis w analizie ekonomicznej w rozdziałach: Rozdział 5.2.1.2, Rozdział 5.2.2)	octocog alfa	Profilaktyka: 5 0377,8 IU/kg/pacjent/rok Podanie doraźne przy zabiegu chirurgicznym: 134,1 IU/kg/ pacjent/rok
	turoctocog alfa	Profilaktyka: 5 544,0 IU/kg/pacjent/rok Podanie doraźne przy zabiegu chirurgicznym: 134,1 IU/kg/ pacjent/rok
	simoctocog alfa	Profilaktyka: 6 613,2 IU/kg/pacjent/rok Podanie doraźne przy zabiegu chirurgicznym: 134,1 IU/kg/ pacjent/rok
	efmoroctocog alfa	Profilaktyka: 4 581,7 IU/kg/pacjent/rok

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
	Podanie doraźne przy zabiegu chirurgicznym: 134,1 IU/kg/ pacjent/rok	
Koszt jednostkowy (Rozdział 16)	octocog alfa	Bez RSS: 2,7783 zł/IU Z RSS: 0,7884 zł/IU
	turoctocog alfa	Bez RSS: 2,7216 zł/IU Z RSS: 0,7884 zł/IU
	simoctocog alfa	Bez RSS: 2,7783 zł/IU Z RSS: 0,7884 zł/IU
	efmorococog alfa	Bez RSS: 2,7783 zł/IU Z RSS: 0,7884 zł/IU
Koszt diagnostyki (Rozdział 16)	4 326,4 zł/pacjenta/rok	NFZ 68/2018
Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego (Rozdział 16)	338,0 zł/pacjenta/rok	NFZ 68/2018
Horyzont czasowy (Rozdział 13.4)	Okres obejmujący lata: 2019-2020	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016
Perspektywa analizy (Rozdział 13.3)	W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016

18 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

Oszacowanie 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, wykonano dla roku 2018. Udziały w rynku poszczególnych schematów przyjęto analogicznie jak dla scenariusza istniejącego - chorzy na hemofilię A kwalifikujących się do leczenia rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII przynajmniej drugiej generacji w ramach aktualnie obowiązującego programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66. D67)” otrzymują produkt leczniczy Advate. Zużycie octocogu alfa w przeliczeniu na pacjenta zaczerpnięto z badania klinicznego *Blanchette 2008* i wynosiło ono 5 038 IU/kg/pacj./rok. Średnia masa ciała oszacowana dla pacjenta

chorego na hemofilię A leczonego w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego w 2018 roku wynosiła 18,54 kg. Prognozowana liczba leczonych w populacji docelowej jest równa 129 chorych, zgodnie z oszacowaniem podstawowym populacji docelowej na bieżący rok. Średni ważony koszt jednostkowy octocogu alfa oszacowany na podstawie komunikatów NFZ z marca 2018 roku wynosi 0,7884 zł/IU, natomiast koszt świadczeń „Kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” i „Diagnostyki w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” oszacowano zgodnie z NFZ 68/2018.

Tabela 75. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych aktualnie w populacji docelowej (2018 r.).

Składowa kosztu	01-06.2018 r. (120 chorych)	07-12.2018 r. (129 chorych)
	9 749 628,22 zł	
Łącznie	4 698 616,01 zł	5 051 012,21 zł
Afstyla	0 zł	0 zł
Advate	4 418 752,01 zł	4 750 158,41 zł
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B	20 280 zł	21 801 zł
Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B	259 584 zł	279 053 zł

Szacowane wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 2018 roku w łącznej populacji docelowej wynoszą 9,7 mln zł. W chwili obecnej podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie refunduje produktu Afstyla we wnioskowanej populacji, zatem koszty płatnika publicznego z tego tytułu są równe 0 zł.

19 Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w pierwszej kolejności w wariantcie podstawowym.

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono:

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku braku systemowej refundacji lo-noctocogu alfa w ramach programu lekowego (scenariusz istniejący), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Afstyla;

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku realizacji programu zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66) lonoctocogiem alfa (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Afstyla;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach nowym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Afstyla.

19.1 Wariant podstawowy

19.1.1 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym (PPP=PPP+P) w horyzoncie dwóch lat kalendarzowych 2019-2020 przy założeniu, że prawdopodobną datą wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii jest styczeń 2019 roku.

Tabela 76. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP=PPP+P, bez RSS).

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków	
			[zł]	[%]
I rok				
ŁĄCZNIE	██████████	██████████	██████████	██████████
Afstyla	██████████	█	██████████	█
rFVIII	█	██████████	██████████	██████████
kwalifikacja i weryfikacja leczenia w PL	██████████	██████████	█	█
monitorowanie leczenia w PL	██████████	██████████	█	█
II rok				
ŁĄCZNIE	██████████	██████████	██████████	██████████
Afstyla	██████████	█	██████████	█
rFVIII	█	██████████	██████████	██████████
kwalifikacja i weryfikacja leczenia w PL	██████████	██████████	█	█
monitorowanie leczenia w PL	██████████	██████████	█	█

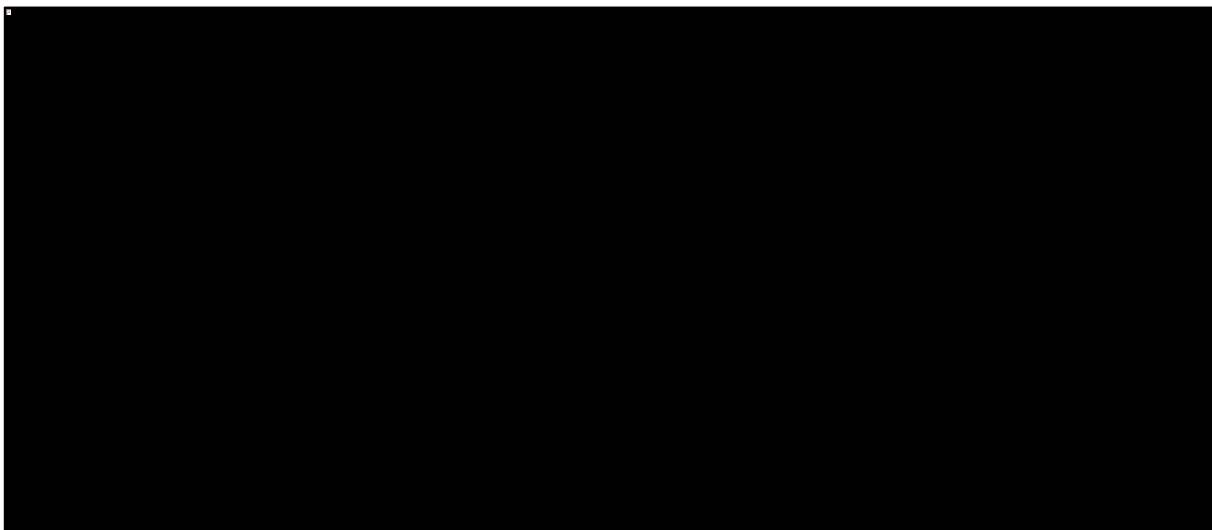
Prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w latach 2019-2020 (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio ██████████ w wariantcie bez RSS.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Afstyła w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego zmniejszą się w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [REDACTED] w latach 2019-2020.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu Afstyła wynosi odpowiednio – w pierwszych dwóch latach horyzontu czasowego analizy – [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł rocznie w scenariuszu istniejącym.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 12. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (PPP/PPP+P, bez RSS).



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2019-2020, w wariacie podstawowym analizy bez RSS wynosi [REDACTED], w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

19.1.2 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie podstawowym (PPP=PPP+P) w horyzoncie dwóch lat kalendarzowych 2019-2020 przy założeniu, że prawdopodobną datą wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii jest styczeń 2019 roku.

Tabela 77. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP=PPP+P, z RSS).

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków	
			[zł]	[%]
I rok				
ŁĄCZNIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków	
			[zł]	[%]
<u>Afstyla</u>	████████	█	████████	█
rFVIII	█	████████	████████	████████
kwalifikacja i weryfikacja leczenia w PL	████████	████████	█	█
monitorowanie leczenia w PL	████████	████████	█	█
II rok				
ŁĄCZNIE	████████	████████	████████	████████
<u>Afstyla</u>	████████	█	████████	█
rFVIII	█	████████	████████	████████
kwalifikacja i weryfikacja leczenia w PL	████████	████████	█	█
monitorowanie leczenia w PL	████████	████████	█	█

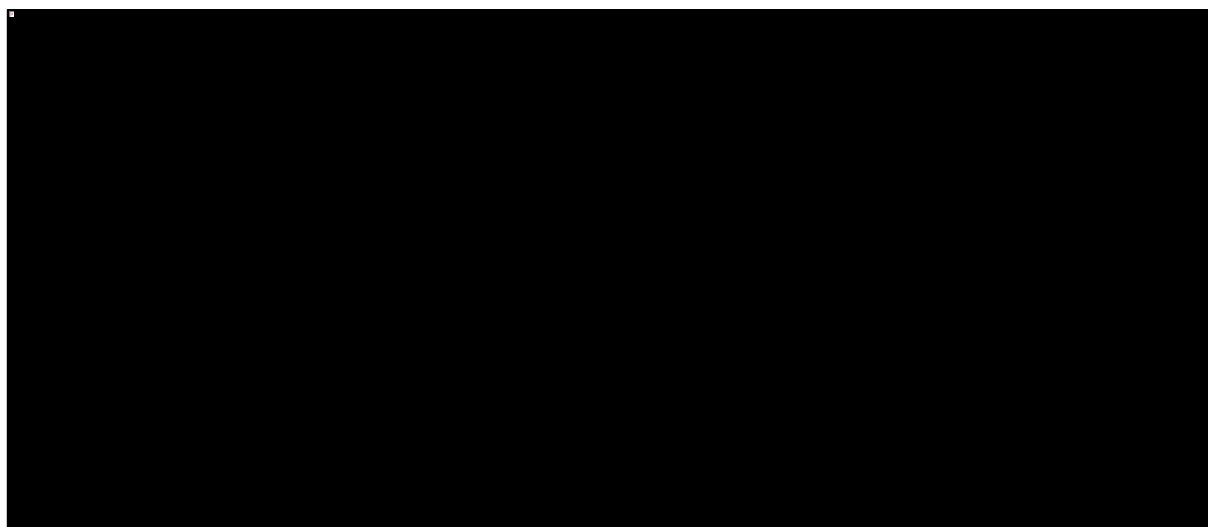
Prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w latach 2019-2020 (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio ██████████ w wariancie z RSS.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Afstyla w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego zwiększą się w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio ██████████ w latach 2019-2020.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu Afstyla wynosi odpowiednio – w pierwszych dwóch latach horyzontu czasowego analizy – ██████████ w scenariuszu nowym oraz 0 zł rocznie w scenariuszu istniejącym.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 13. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (PPP/PPP+P, z RSS).



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2019-2020, w wariancie podstawowym analizie z RSS wynosi [REDAKTOWANE], w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

19.2 Analiza wrażliwości

Zestawienie wariantów analize wrażliwości, przeprowadzonej dla podstawowego wariantu, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 78. Zestawienie założeń analize wrażliwości BIA

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenie analize podstawowej	Założenie analize wrażliwości
Cena leku Afstyla	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]	Cena zbytu netto leku Afstyla zmniejszona o 5% względem ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę [REDAKTOWANE]
		Cena zbytu netto leku Afstyla zwiększona o 5% względem ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę [REDAKTOWANE]
Zużycie leków w profilaktyce	<p>Ponieważ w badaniach klinicznych populacja docelowa jest zbliżona do populacji wnioskowanej w niniejszej analize zużycie leków z badań klinicznych powinno być zbliżone do rzeczywistej praktyki klinicznej.</p> <p>Zużycie oszacowano na podstawie badań klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ lonococog alfa: 4 312,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>Stasyshyn 2017</i>) ▪ octocog alfa: 5 037,8 IU/kg/pacjent/rok (<i>Blanchette 2008 publikacja Fischer 2011</i>) ▪ turocog alfa: 5 544,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>guardian™3</i>) ▪ simococog alfa: 6613,2 IU/kg/pacjent/rok (<i>GENA-13</i>) ▪ efmococog alfa: 4 581,7 IU/kg/pacjent/rok (<i>Kids A-LONG</i>) 	<p>Zużycie leków oszacowane w oparciu o pozostałe możliwe źródła danych: charakterystyki produktów leczniczych oraz treść wnioskowanego programu lekowego <i>PPL Afstyla 2018</i> oraz aktualnie obowiązującego programu lekowego z <i>MZ 29/06/2018</i>.</p> <p>Zużycie leków obliczone na podstawie średniego dawkowania wskazanego w proponowanym programie lekowym <i>PPL Afstyla 2018</i> oraz aktualnego PL:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ lonococog alfa: 5 525,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>PPL Afstyla 2018</i>) ▪ octocog alfa, turocog alfa, simococog alfa, efmococog alfa: 4 225,0IU/kg/pacjent/rok (<i>MZ 29/06/2018</i>) <p>Zużycie leków obliczone na podstawie średniego dawkowania w charakterystykach produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ lonococog alfa: 5 525,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL Afstyla</i>) ▪ octocog alfa: 4 368,0IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL Kogenate Bayer, ChPL Advate</i>) ▪ turocog alfa: 6 630,0IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL NovoEight</i>) ▪ simococog alfa: 4 368,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL Nuwiq</i>) ▪ efmococog alfa: 4 550,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL Elocta</i>)

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy wrażliwości
Cena jednostkowa komparatorów	W analizie podstawowej w wariantcie z uwzględnieniem RSS przyjęto cenę jednostkową octocogu alfa oszacowaną na podstawie najnowszych danych z komunikatów NFZ DGL, tj. 0,7884 zł/IU. Ponieważ zgodnie z obowiązującymi zasadami w Polsce o zakupie konkretnego czynnika krzepnięcia stosowanego w ramach programu lekowego decyduje wynik przetargu na dostawę koncentratu czynnika krzepnięcia VIII rekombinowanego, w analizie cenę jednostkową dla pozostałych komparatorów (Elocta, NovoEight, Kogenate Bayer, Nuwiq) przyjęto na tym samym poziomie jak dla preparatu Advate octocog alfa, turoctocog alfa, simoctocog alfa, efmroctocog alfa: 0,7884 zł/IU	W ramach analizy wrażliwości testowano wariant cenowy, w którym ceny jednostkowe komparatorów będą na poziomie najwyższej spośród zaproponowanych w przetargu ZZP-223/17, czyli 2,02500 zł/IU oraz na poziomie ceny leku NovoEight oszacowanej na podstawie danych NFZ DGL z 2016-2018 roku tj. 1,48 zł/IU octocog alfa, turoctocog alfa, simoctocog alfa, efmroctocog alfa: 1,48 zł/IU lub 2,02 zł/IU
Masa ciała chorych	Prognozowana masa ciała na podstawie średniej masy ciała pacjentów stosujących rFVIII w ramach programu lekowego w latach 2010-2014 w Polsce. <ul style="list-style-type: none"> ▪ w 2019 roku: 19,53 kg ▪ w 2020 roku: 20,51 kg ▪ w 2021 roku: 21,50 kg ▪ w 2022 roku: 22,49 kg ▪ w 2023 roku: 23,47 kg 	Korzystając z danych GUS dopasowano masę ciała odpowiadającą danemu wiekowi pacjentów. Wiek chorych wyznaczono w oparciu o dane NFZ z AWA Nuwiq 2015. <ul style="list-style-type: none"> ▪ w 2019 roku: 26,5 kg ▪ w 2020 roku: 27,6 kg ▪ w 2021 roku: 29,1 kg ▪ w 2022 roku: 30,5 kg ▪ w 2023 roku: 32,8 kg
Koszt leczenia krwawień podczas stosowania profilaktyki	Nie uwzględniono	W czasie leczenia profilaktycznego nie jest wykluczone wystąpienie krwawień wymagających doraźnego podania rFVIII. Na podstawie danych z badań klinicznych oszacowano koszt leczenia krwawień podczas stosowania profilaktyki: <p style="text-align: center;">Z RSS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ lonoctocog alfa: ██████████/pacjent/rok ▪ octocog alfa: 2 528,52 zł/pacjent/rok ▪ turoctocog alfa: 2 774,54 zł/pacjent/rok ▪ simoctocog alfa: 2 313,96 zł/pacjent/rok ▪ efmroctocog alfa: 1 823,95 zł/pacjent/rok <p style="text-align: center;">bez RSS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ lonoctocog alfa: ██████████/pacjent/rok ▪ octocog alfa: 8 910,45 zł/pacjent/rok ▪ turoctocog alfa: 9 577,87 zł/pacjent/rok ▪ simoctocog alfa: 8 154,33 zł/pacjent/rok ▪ efmroctocog alfa: 6 427,56 zł/pacjent/rok
Udziały terapii w scenariuszu istniejącym	Założono, że w scenariuszu aktualnym chorzy będą otrzymywać produkt leczniczy Advate (100% udziałów w rynku), ponieważ lek ten w przetargu na dostawę koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum drugiej generacji na potrzeby programu lekowego pod nazwą „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” na lata 2018-2019 został uznany za najkorzystniejszą ofertę oraz w najnowszych danych sprzedażowych z marca	Wariant, w którym założono: współdzielenie udziałów w rynku przez komparatory w scenariuszu aktualnym (udziały po 20% dla leków NovoEight, Advate, Kogenate Bayer, Nuwiq oraz Elocta) - założenie to jest prawdopodobne, ponieważ leki te są równie skuteczne, a ich cena jest zbliżona. Scenariusz istniejący: ██████████

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy wrażliwości
2018 roku jest jedynym sprzedawanym preparatem rFVIII w Polsce (NFZ DGL 26/07/2018, ZZP 223/17). Scenariusz istniejący:		
Udziały terapii w scenariuszu nowym	Założenie własne Scenariusz nowy: 	Wariant, w którym założono: współdzielenie udziałów w rynku przez komparatory w scenariuszu nowym (udziały po 16,7% dla leków Afstyła, NovoEight, Advate, Kogenate Bayer, Nuwiq oraz Elocta) -założenie to jest prawdopodobne, ponieważ leki te są równie skuteczne, a ich cena jest zbliżona. Scenariusz nowy:
Liczebność populacji docelowej	Liczebność populacji docelowej w 2017 r. wyniosła 111 pacjentów na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z hemofilią A leczonych rFVIII przynajmniej drugiej generacji w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego (UR NFZ 2017). Założono, że tempo przyrostu populacji docelowej wynosi 	Założono, że rocznie rozpoznawane będą średnio – są to najmniejsza i największą liczbą nowych przypadków, które rozpoczęły leczenie w latach 2010-2014 zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w AWA Nuwiq 2015. Minimalna liczebność populacji docelowej: Maksymalna liczebność populacji docelowej:

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów analizy wrażliwości:

Analiza podstawowa

- I. Cena leku Afstyła zwiększona o 5%;
- II. Cena leku Afstyła zmniejszona o 5%;
- III. Zużycie leków na podstawie charakterystyka produktów leczniczych;

- IV. Zużycie leków na podstawie programu lekowego;
- V. Cena jednostkowa komparatorów na poziomie ceny leku NovoEight z DGL 2016-2018;
- VI. Cena jednostkowa komparatorów na poziomie najwyższej z ofert z ZZP-223/17;
- VII. Alternatywna masa ciała;
- VIII. Uwzględnienie kosztu leczenia krwawień w czasie profilaktyki;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- XI. Minimalna liczebność populacji docelowej;
- XII. Maksymalna liczebność populacji docelowej.

19.2.1 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w analizie wrażliwości z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania ze środków publicznych i pacjenta w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument podziału ryzyka.

Tabela 79. Wyniki analizy wrażliwości BIA bez RSS (PPP/PPP+P).

Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica kosztów [zł]
Analiza podstawowa	2019 rok	RAZEM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		Afstyla	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2020 rok	RAZEM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		Afstyla	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I. Cena leku Afstyla zwiększona o 5%;	2019 rok	RAZEM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		Afstyla	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2020 rok	RAZEM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		Afstyla	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II. Cena leku Afstyla zmniejszona o 5%	2019 rok	RAZEM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		Afstyla	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2020 rok	RAZEM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		RAZEM	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica kosztów [zł]	
III. Zużycie leków na podstawie charakterystyka produktów leczniczych	2019 rok	Afstyla	████████	█	████████	
		RAZEM	████████	████████	████████	
	2020 rok	Afstyla	████████	█	████████	
		RAZEM	████████	████████	████████	
	IV. Zużycie leków na podstawie programu lekowego	2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
			Afstyla	████████	█	████████
2020 rok		RAZEM	████████	████████	████████	
		Afstyla	████████	█	████████	
V. Cena jednostkowa komparatorów na poziomie na poziomie ceny leku NovoEight z DGL 2016-2018		2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
			Afstyla	████████	█	████████
	2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████	
		Afstyla	████████	█	████████	
	VI. Cena jednostkowa komparatorów na poziomie najwyższej z ofert z ZZP-223/17	2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
			Afstyla	████████	█	████████
2020 rok		RAZEM	████████	████████	████████	
		Afstyla	████████	█	████████	
VII. Alternatywna masa ciała		2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
			Afstyla	████████	█	████████
	2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████	
		Afstyla	████████	█	████████	
	VIII. Uwzględnienie kosztu leczenia krwawień w czasie profilaktyki	2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
			Afstyla	████████	█	████████
2020 rok		RAZEM	████████	████████	████████	
		Afstyla	████████	█	████████	
IX. Alternatywne udziały terapii stosowanych w		2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
			Afstyla	████████	█	████████

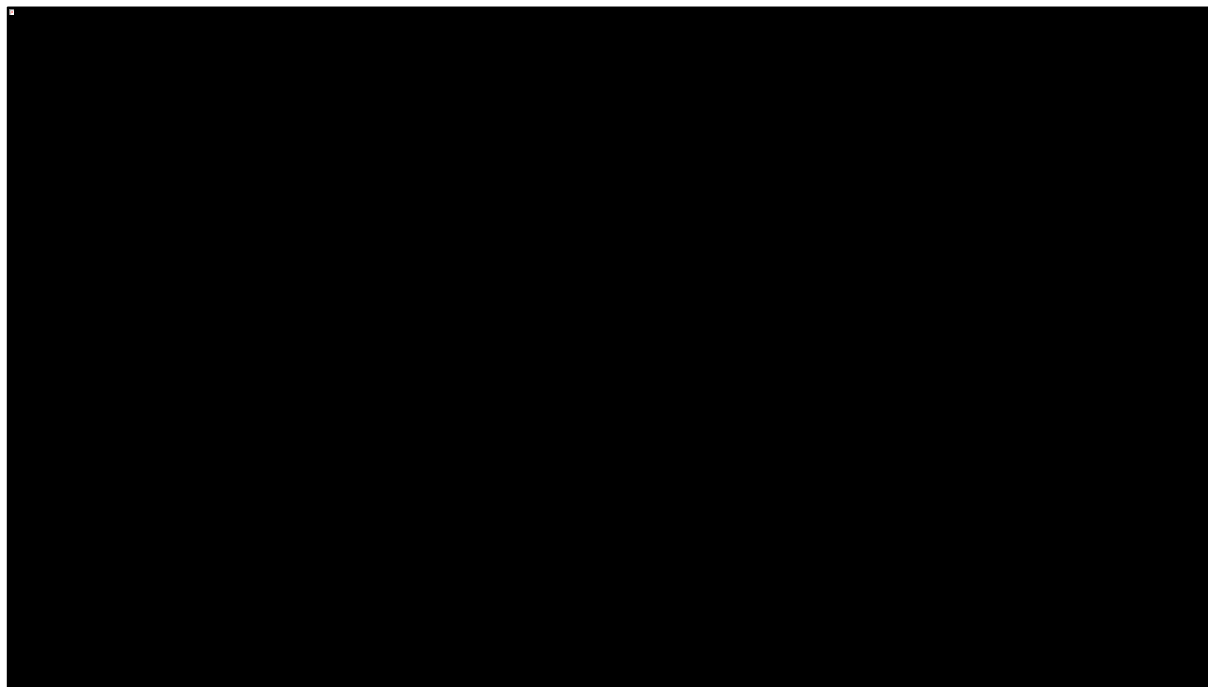
Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica kosztów [zł]
scenariuszu istniejącym: po 20% Advate, Kogenate Bayer, NovoEight, Elocta, Nuwiq	2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
X. Alternatywne udziały terapii stosowanych w scenariuszu nowym: po 16,7% Afstyla, Advate, Kogenate Bayer, NovoEight, Elocta, Nuwiq	2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
	2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
XI. Minimalna liczebność populacji docelowej	2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
	2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
XII. Maksymalna liczebność populacji docelowej	2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
	2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████

Z perspektywy płatnika publicznego maksymalne wydatki inkrementalne odnotowano w wariantcie V analizy wrażliwości, w którym przyjęto cenę komparatorów na poziomie ceny leku NovoEight z 2016-2018 roku oszacowanej na podstawie danych DGL NFZ. Wówczas cena jednostkowa komparatorów jest niższa niż proponowana cena jednostkowa bez RSS leku Afstyla. W tym wariantcie w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Afstyla dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno ██████████ (2019 rok) oraz ██████████ (2019 rok). Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Afstyla będą równe odpowiednio ██████████ oraz ██████████ w latach 2019-2020.

Z perspektywy płatnika publicznego największe oszczędności inkrementalne odnotowano w wariantcie IX analizy wrażliwości, w którym przyjęto, równe udziały komparatorów w scenariuszu istniejącym. W tym wariantcie w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Afstyla oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno ██████████ (2019 rok) oraz ██████████ (2019 rok). Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Afstyla będą równe odpowiednio ██████████ oraz ██████████ w latach 2019-2020.

Poniżej wyniki uzyskane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w formie graficznej.

Wykres 14. Wyniki analizy wrażliwości BIA bez RSS (PPP/PPP+P).



19.2.2 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w analizie wrażliwości z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania ze środków publicznych i pacjenta w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument podziału ryzyka.

Tabela 80. Wyniki analizy wrażliwości BIA z RSS (PPP/PPP+P).

Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica kosztów [zł]
Analiza podstawowa	2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
	2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
I. Cena leku Afstyla zwiększona o 5%;	2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████

Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica kosztów [zł]
II. Cena leku Afstyla zmniejszona o 5%	2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
	2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
III. Zużycie leków na podstawie charakterystyka produktów leczniczych	2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
	2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
IV. Zużycie leków na podstawie programu lekowego	2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
	2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
V. Cena jednostkowa komparatorów na poziomie ceny leku NovoEight z DGL 2017-2018	2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
	2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
VI. Cena jednostkowa komparatorów na poziomie najwyższej z ofert z ZP-223/17	2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
	2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
VII. Alternatywna masa ciała	2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
	2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████

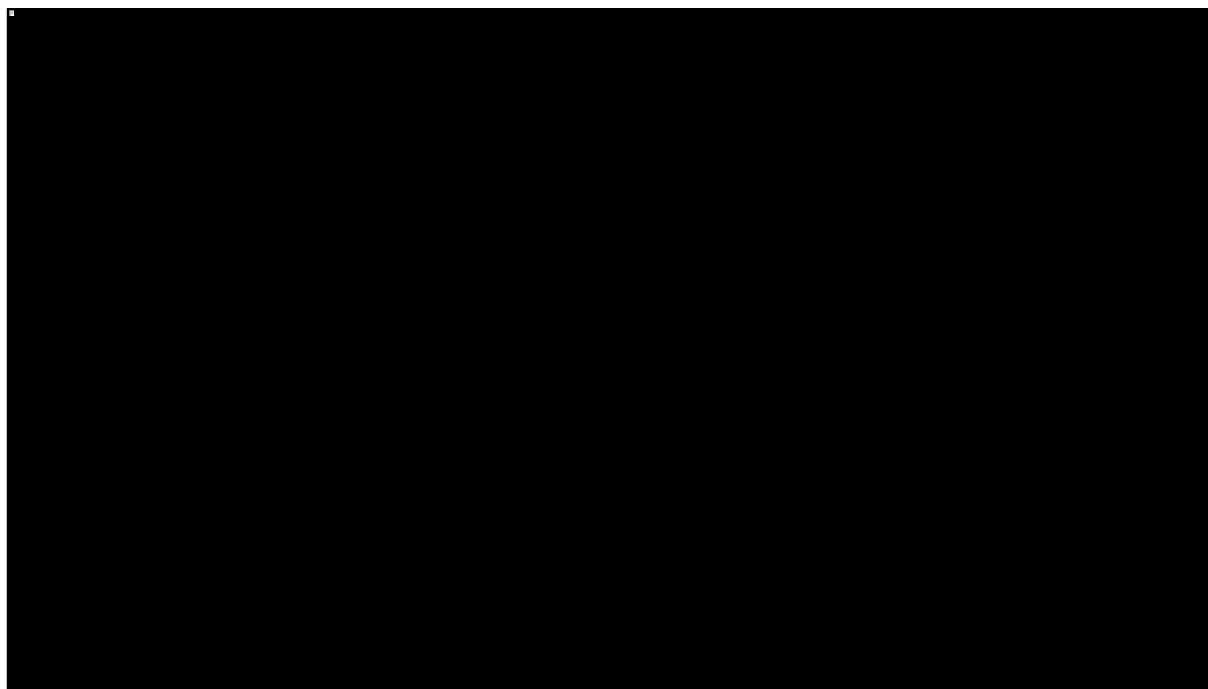
Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica kosztów [zł]
VIII. Uwzględnienie kosztu leczenia krwawień w czasie profilaktyki	2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
	2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
IX. Alternatywne udziały terapii stosowanych w scenariuszu istniejącym: po 20% Advate, Kogenate Bayer, NovoEight, Elocta, Nuwiq	2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
	2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
X. Alternatywne udziały terapii stosowanych w scenariuszu nowym: po 16,7% Afstyla, Advate, Kogenate Bayer, NovoEight, Elocta, Nuwiq	2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
	2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
XI. Minimalna liczebność populacji docelowej	2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
	2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
XII. Maksymalna liczebność populacji docelowej	2019 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████
	2020 rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Afstyla	████████	█	████████

Z perspektywy płatnika publicznego maksymalne wydatki inkrementalne odnotowano w wariantcie IV analizy wrażliwości, w którym przyjęto zużycie leków na podstawie dawkowania z aktualnie obowiązującego programu lekowego. W tym wariantcie w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Afstyla dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno ██████████ (2019 rok) oraz ██████████ (2019 rok). Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Afstyla będą równe odpowiednio ██████████ oraz ██████████ w latach 2019-2020.

Z perspektywy płatnika publicznego największe oszczędności odnotowano w wariantach VI analizy wrażliwości w którym założono, że cena komparatorów będzie na poziomie najwyższej z ofert z ZZP-223/17. Wówczas cena jednostkowa komparatorów jest znacząco wyższa niż proponowana cena jednostkowa z RSS leku Afstyla. W tym wariantach w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Afstyla oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [REDACTED] (2019 rok) oraz [REDACTED] (2019 rok). Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Afstyla będą równe odpowiednio [REDACTED] oraz [REDACTED] w latach 2019-2020.

Poniżej wyniki uzyskane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w formie graficznej.

Wykres 15. Wyniki analizy wrażliwości BIA z RSS (PPP/PPP+P).



20 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania lonoctocogu alfa (Afstyla) w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66) lonoctocogiem alfa - rekombinowanym, pojedynczym łańcuchem ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII” nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd., ponieważ będą one takie same jak w przypadku obecnie już refundowanych leków NovoEight, Kogenate Bayer, Advate, Nuwiq i Elocta w ramach istniejącego pro-

gramów lekowych B.15 oraz B.94 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady stosowania leczenia ciężkiej hemofilii A zdefiniowane w opisie programu (*PPL Afstyła 2018*).

21 Aspekty etyczne i społeczne

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Afstyła w ramach wnioskowanego programu lekowego, dostęp tej technologii medycznej dla pacjentów byłby ułatwiony ze względu na pełne finansowanie ze środków publicznych.

Finansowanie leku Afstyła ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd.

Decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Afstyła ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Lek Afstyła cechuje się charakterystyczną budową pojedynczego łańcucha rekombinowanego czynnika VIII, który zwiększa stabilność i powinowactwo do czynnika von Willebranda, co doprowadza do istotnych zmian w farmakokinetyce leku. Najważniejszymi zaletami preparatu są wydłużenie czasu półtrwania czynnika i zmniejszenie immunogenności. Czynniki von Willebranda stabilizuje i chroni przed degradacją czynnika VIII. Zwiększona stabilność cząsteczki zapewniona przez pojedyncze kowalencyjne wiązanie odpowiada za możliwość osiągnięcia dłuższego czasu działania leku. Zwiększone powinowactwo do czynnika von Willebranda nie tylko wydłuża interwały pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku, ale również obniża immunogenność preparatu poprzez zahamowanie endocytozy cząsteczki czynnika VIII przez komórki dendrytyczne. Wobec powyższego, oceniana interwencja potencjalnie może spełniać oczekiwania pacjentów chorujących na hemofilię typu A (*Lieuw 2017*).

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 81).

Tabela 81. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Afstyła.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie Leczenie będzie przebiegać zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego (<i>PPL Afstyła 2018</i>)
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Dostęp do leczenia będzie zobiektywizowany poprzez zapisy wnioskowanego programu lekowego (<i>PPL Afstyła 2018</i>)
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wąskiej grupy osób
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach	Wymagane będą zmiany w wykazie leków refundowanych oraz w odpowiednich zarządzeniach Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

22 Dyskusja i ograniczenia

Głównym celem przeprowadzonej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Afstyła (lonoctocog alfa), stosowanego w leczeniu dzieci z hemofilią A w ramach proponowanego programu lekowego (*PPL Afstyła 2018*).

Produkt leczniczy Afstyła (lonoctocog alfa) stanowi rekombinowane ludzkie białko, które zastępuje brakujący czynnik krzepnięcia VIII potrzebny do efektywnej hemostazy. Oceniana interwencja zawiera

pojedynczy polipeptydowy łańcuch z wyciętą domeną B, który umożliwia kowalencyjne mostkowanie w celu połączenia ciężkich i lekkich łańcuchów czynnika VIII. Aktywowany produkt leczniczy Afstyła posiada sekwencję aminokwasową identyczną z endogennym FVIIIa (*ChPL Afstyła*). Lonoctocog alfa (rFVIII-sc), będący substancją aktywną produktu leczniczego Afstyła, składa się z łańcucha ciężkiego i lekkiego, które są kowalently połączone nadając tym samym większą stabilność cząsteczce oraz zapewniając wyższe powinowactwo do czynnika von Willebranda. Wyżej wymienione cechy są odpowiedzialne za unikalną budowę leku, wyróżniającą lonoctocog alfa na tle innych rekombinowanych czynników krzepnięcia oraz zapewniają poprawę właściwości farmakokinetycznych leku (*Al-Salama 2017*).

Ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci do ukończenia 18 roku życia z ciężką postacią hemofilii A niepowikłana inhibitorem, którzy nie otrzymali dotychczas terapii z wykorzystaniem preparatów osoczopochodnych czynnika VIII krzepnięcia krwi (*PPL Afstyła 2018*). Należy zaznaczyć, że aktualne kryteria kwalifikacji chorych na hemofilię A do leczenia rekombinowanym czynnikiem VIII przynajmniej drugiej generacji w aktualnego ramach programu lekowego są takie same jak kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66) lonoctocogiem alfa - rekombinowanym, pojedynczym łańcuchem ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII”. W związku z czym liczba aktualnie leczonych rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia VIII przynajmniej drugiej generacji w ramach obowiązującego programu leczenia jest tożsama z populacją docelową. Przyrost populacji chorych na hemofilię A w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego analizy ustalono w oparciu o rzeczywiste dane z lat 2010-2015. Oszacowana w wariancie podstawowym, roczna liczebność populacji docelowej wynosi [REDACTED] w 2019 roku oraz [REDACTED] w 2020 roku.

Ponieważ w badaniach klinicznych populacja docelowa jest zbliżona do populacji wnioskowanej w niniejszej analizie oraz przebieg badań klinicznych powinien być porównywalny do rzeczywistej praktyki klinicznej zużycie leków zostało oszacowano w oparciu o dane z badań klinicznych.

Założono, że w scenariuszu aktualnym chorzy będą otrzymywać produkt leczniczy [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w poniższych punktach:

- Brak jest badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących lonoctocog alfa z komparatorami (turoctocog alfa, octocog alfa, simoctocog alfa oraz efmoroctocog alfa), które stanowiły bezpośrednie komparatory dla wnioskowanej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów.
- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych – istniejące dane klinicznie nie pozwalają na wiarygodne porównanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstości ich występowania w ocenianych interwencjach, jednakże można założyć, że w tym zakresie nie występują istotne różnice między porównywanymi terapiami.
- Pomimo tego, że zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII oszacowano na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych, w rzeczywistości średnie zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia może być inne od przyjętego w analizie. Może być to spowodowane nieco odmienną charakterystyką populacji docelowej np. zmiany w stosowanych dawkach leków, co będzie miało odzwierciedlenie w zużyciu. Jednakże w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto dawkowanie leków z programu lekowego oraz charakterystyka produktów leczniczych.
- Ponieważ zgodnie z ostatnimi danymi sprawozdawczymi pozostałe leki (Elocta, NovoEight, Kogenate Bayer, Nuwiq) będące komparatorami w niniejszej analizie, w ostatnim czasie nie zostały zakupione ich cenę przyjęto na tym samym poziomie jak dla preparatu Advate. Ponieważ założenie to wiąże się z pewnymi ograniczeniami w ramach analizy wrażliwości testowano wariant cenowy, w którym ceny jednostkowe komparatorów będą na poziomie ceny leku NovoEight oszacowanej na podstawie danych DGL NFZ z lat 2016-2018 tj. 1,48 zł/IU oraz najwyższej spośród zaproponowanych w przetargu ZP-223/17, czyli 2,02500 zł/IU.

23 Wnioski końcowe

Wnioskowane jest wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Afstyla (lonoctocog alfa), stosowanego u dzieci chorych na ciężką hemofilię A w ramach wnioskowanego programu lekowego PPL Afstyla 2018.

Produkt leczniczy Afstyla (lonoctocog alfa, (rFVIII-sc, z ang. *recombinant Factor VIII-SingleChain*) cechuje się charakterystyczną budową pojedynczego łańcucha rekombinowanego czynnika VIII, który zwiększa stabilność i powinowactwo do czynnika von Willebranda, co odróżnia go od innych rekombinowanych czynników krzepnięcia (rFVIII). Lonoctocog alfa jest unikalną technologią, która stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów (ang. *unmet needs*) – umożliwia zmniejszenie częstości podawania wlewów leku i zmniejsza ryzyko rozwoju inhibitorów.

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Afstyla przy proponowanej cenie uwzględniającej instrument dzielenia ryzyka, spowoduje zwiększenie wydatków płatnika łącznie [REDACTED] 2019 roku oraz [REDACTED] 2019 roku.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

24 Załączniki

24.1 Opis interwencji w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla produktu Afstyla, na podstawie których oszacowano zużycie rFVIII w populacji dzieci chorych na hemofilię A

Tabela 82. Opis interwencji w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla produktu Afstyla, na podstawie których oszacowano zużycie rFVIII w populacji dzieci chorych na hemofilię A.

Parametr	Związana z oceną farmakokinetyki	Leczenie profilaktyczne	Leczenie doraźne (on-demand)
produkt Kogenate Bayer (octocog alfa)			
PAC	ND	w dawce 25 IU/kg 3×tydz.; mogła być podawana w szpitalu albo w domu – 12 tyg. leczenia profilaktycznego następowało po 12 tyg. leczenia doraźnego	dawka określana przez badacza
produkt Advate (octocog alfa)			
Auerswald 2012	ND	w dawce 25-50 IU/kg 3-4×tydz. lub w schemacie zmodyfikowanym, który był zależny od decyzji badacza; rodzaj stos. schematu terapii zależał od badacza i mógł być zmieniony w każdym momencie [#]	+, nie przedstawiono szczegółów
Blanchette 2008	dożylne podanie rAHF-PFM w bolusowej dawce 50 IU/kg w 5 ml przez około 5 min (maksymalna szybkość wlewu 10 ml/min)	dostosowane indywidualne przez badacza w postaci: standardowej profilaktyki rAHF-PFM, podawanej w dawce 25-50 IU/kg 3-4×tydz. (przez ≥46 tyg. na rok) lub leczenie zmodyfikowane (długotrwałe leczenie różniące się schematem od standardowej profilaktyki); możliwa była zmiana schematu leczenia	+, nie przedstawiono szczegółów
produkt NovoEight (turoctocog alfa)			
guardian™ ₃	ocena wykonywana podczas 2. wizyty (jedna dawka stosowanego wcześniej FVIII) oraz podczas 3. wizyty (jedna dawka NovoEight na dwóch kolejnych wizytach) [^]	w dawce 25-50 IU/kg EOD lub w dawce 25-60 IU/kg 3×tydz., podawana jako poranny powolny wlew dożylny (ok. 1-2 ml/min), u większości pacjentów lek podawali sobie sami lub z pomocą opiekuna	leczenie w momencie rozpoznania w dawce zapewniającej aktywność FVIII w osoczu na poziomie 0,5 IU/ml
produkt Nuwiq (simoctocog alfa)			
NuProtect*	nie przedstawiono	opcja rekomendowana przez badaczy, w dawce 20-50 IU/kg (była zależna od sytuacji zdrowotnej pacjenta); nie był dozwolony żaden inny produkt niż Nuwiq; chory mógł otrzymać lek także w momencie wystąpienia krwawienia; pacjenci mogli być leczeni przez 100 EDs lub maksymalnie do 5 lat	+, nie przedstawiono szczegółów
GENA-13	+, nie przedstawiono szczegó-	profilaktyka analizowanym lekiem była kontynuowana bez żadnej przerwy w tej samej dawce i odstępach czasowych (EOD lub	+, nie przedstawiono szczegó-

Parametr	Związana z oceną farmakokinetyki	Leczenie profilaktyczne	Leczenie dorażne (<i>on-demand</i>)
	tów	3xtydz.), jak w badaniu <i>GENA-03</i>	tów
produkt Elocta (efmoroctocog alfa)			
<i>Kids A-LONG</i>	w dawce 50 IU/kg (próbki pobierane do 72 godz.)	w postaci dożylnych wlewów, 2xtydz. (1. dzień w dawce 25 IU/kg i 4. dzień w dawce 50 IU/kg); modyfikacja dawek (maksymalnie do 80 IU/kg) i odstępu między nimi (minimalnie co 2 dni) były dozwolone (w oparciu o dane farmakokinetyczne i ocenę krwawienia)	nie przedstawiono
<i>ASPIRE</i>	ND	<p><u>profilaktyka indywidualna</u> w postaci 25-65 IU/kg co 3-5 dni lub 2xtydzień (w dniu 1. w dawce 20-65 IU/kg i w dniu 4. w dawce 40-65 IU/kg); dawka mogła być zwiększona do maksymalnie 80 IU/kg z częstością podania do 2 dni, jeśli było to konieczne, z utrzymaniem odpowiedniej aktywności FVIII i zapobieganiu występowania spontanicznych krwawień</p> <p>lub</p> <p><u>profilaktyka cotygodniowa</u> w dawce 65 IU/kg</p> <p><u>profilaktyka zmodyfikowana</u> u chorych, którzy nie osiągnęli optymalnych wyników leczenia podczas profilaktyki indywidualnej lub podawanej co tydzień (około 65 IU/kg)^{^^}</p>	ND ^{^^}

* pacjenci mogli w trakcie badania zmieniać leczenie profilaktyczne na dorażne i odwrotnie; oprócz leczenia dorażnego i profilaktycznego pacjenci otrzymywali terapię również w ramach profilaktyki okołozabiegowej; dawka leczenia dorażnego, krwawień występujących podczas terapii profilaktycznej i w ramach profilaktyki okołozabiegowej zależała od miejsca i rozciągłości krwawienia oraz kondycji zdrowotnej pacjenta;

chorzy, u których wystąpiło wysokie miano inhibitora (>5 BU/ml) lub z niskim mianem inhibitora i u których krwawienia nie były właściwie kontrolowane za pomocą leczenia profilaktycznego lub leczenia dorażnego, otrzymywali terapię ITI, także z udziałem rAHF-PFM w schemacie zależnym od decyzji badacza;

[^] ocena wykonana dla 14 pierwszych młodszych i starszych dzieci;

^{^^} opisano interwencje, które stosowano u dzieci w wieku <12 lat (można je było zmieniać dowolnie); dodatkowo pacjenci z próby *Kids A-LONG*, którzy w czasie trwania badania osiągnęli więcej niż 12 lat mogli otrzymać także profilaktykę podawaną co tydzień lub leczenie dorażne (zależne od typu i ciężkości występującego krwawienia);

24.2 Dodatkowe dane wykorzystane w analizie wrażliwości

24.2.1 Koszt leczenia krwawień podczas stosowania profilaktyki

Na wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet płatnika w dużej mierze przede wszystkim mają koszty samych substancji czynnych, pozostałe kategorie kosztów uwzględnione w analizach są nieróżniące (koszt leczenia okołozabiegowego, koszt diagnostyki oraz kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego). W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet płatnika uwzględniana kosztów leczenia krwawień w czasie profilaktyki u chorych na hemofilię A. Dla zachowania zgodności z analizą podstawową źródłem zużycia leków w leczeniu krwawień są te same badania kliniczne, na podstawie których ustalono zużycie leków w profilaktyce w analizie podstawowej (Rozdział 5.2).

Dane z badań klinicznych na podstawie, których oszacowano zużycie rFVIII w przypadku leczenia krwawień występujących w czasie profilaktyki wiążą się z kilkoma ograniczeniami, z tego powodu kosztu tego nie uwzględniono w analizach podstawowych:

- Mediana skumulowanej dawki lonoctocogu alfa koniecznej do zatrzymania pojedynczego krwawienia w badaniu *Stasyshyn 2017* wyniosła 27,6 IU/kg – jest to dawka oszacowana na podstawie danych zarówno z podgrupy pacjentów otrzymujących profilaktykę jak i pacjentów leczonych wyłącznie doraźnie, co może mieć wpływ na wysokość tej dawki.
- Z kolei w badaniu *Blanchette 2008* przedstawiono wyłącznie medianę skumulowanej dawki octocogu alfa na epizod krwawienia (46,6 IU/kg/krwawienie) w populacji niezgodnej z wnioskowaną tj. chorych na umiarkowaną i ciężką hemofilię A w wieku do 6 lat.

Całkowite zużycie leków w leczeniu krwawień oszacowano w sposób uproszczony jako iloczyn ABR oraz wielkości skumulowanej dawki leku na epizod krwawienia.

Tabela 83. Zużycie leków w leczeniu krwawień w czasie leczenia profilaktycznego.

Lek	ABR (mediana)	Skumulowana dawka na krwawienie (IU/krwawienie)	Zużycie na krwawienia na pacjenta na rok (IU/rok)	Źródło
Afstyla (lonoctocog alfa)	5,48*	27,60	151,11	<i>Stasyshyn 2017</i>
Advate (octocog alfa)	3,20*	46,60	149,17	<i>Blanchette 2008</i>
NovoEight (turoctocog alfa)	3,02	54,20	163,68	<i>guardianTM 3</i>
Nuwiq (simoctocog alfa)	2,88	47,40	136,51	<i>GENA-13</i>
Elocta (efmorococog alfa)	1,96	54,90	107,60	<i>Kids A-LONG</i>

* oszacowanie na podstawie dostępnych danych

Ustalenie częstości dodatkowych ewentualnych wizyt w szpitalu lub przychodni związanych z wystąpieniem krwawień obarczone byłoby dużą niepewnością, w związku z czym dla uproszczenia analizy nie uwzględniono kosztów podania rFVIII w przypadku leczenia krwawień w czasie profilaktyki.

Tabela 84. Koszt leków w leczeniu krwawień w czasie leczenia profilaktycznego.

Lek	Rok	Zużycie na krwawienia na pacjenta na rok (IU/rok)	Koszt roczny na pacjenta na rok [zł/pacj./rok]	
			Z RSS	Bez RSS
Afstyla (lonoctocog alfa)	2019	151,11	■	■
	2020	151,11	■	■
	2021	151,11	■	■
	2022	151,11	■	■
	2023	151,11	■	■

Lek	Rok	Zużycie na krwawienia na pacjenta na rok (IU/rok)	Koszt roczny na pacjenta na rok [zł/pacj./rok]	
			Z RSS	Bez RSS
		Średnia		
Advate / Kogenate Bayer (octocog alfa)	2019	149,17	2 296,60	8 093,17
	2020	149,17	2 412,56	8 501,81
	2021	149,17	2 528,52	8 910,45
	2022	149,17	2 644,48	9 319,08
	2023	149,17	2 760,44	9 727,72
			Średnia	2 528,52
NovoEight (turoctocog alfa)	2019	163,68	2 520,06	8 699,38
	2020	163,68	2 647,30	9 138,63
	2021	163,68	2 774,54	9 577,87
	2022	163,68	2 901,78	10 017,12
	2023	163,68	3 029,03	10 456,36
			Średnia	2 774,54
Nuwiq (simoctocog alfa)	2019	136,51	2 101,72	7 406,41
	2020	136,51	2 207,84	7 780,37
	2021	136,51	2 313,96	8 154,33
	2022	136,51	2 420,08	8 528,29
	2023	136,51	2 526,20	8 902,26
			Średnia	2 313,96
Elocta (efmorococog alfa)	2019	107,60	1 656,66	5 838,02
	2020	107,60	1 740,31	6 132,79
	2021	107,60	1 823,95	6 427,56
	2022	107,60	1 907,60	6 722,33
	2023	107,60	1 991,25	7 017,10
			Średnia	1 823,95

Uwzględnienie kosztów leczenia krwawień w czasie leczenia rozważono w analizie wrażliwości:

- w wariancie V w analizie ekonomicznej;
- w wariancie VIII w analizie wpływu na budżet płatnika.

24.2.2 Alternatywne ceny jednostkowe komparatorów

Na potrzeby analizy przeanalizowano ogłoszenia o przetargach na zakup rekombinowanego czynnika VIII z przeznaczeniem na program lekowy publikowanych na stronie internetowej Zakładu Zamówień

Publicznych przy Ministrze Zdrowia w latach 2017-2018. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące odnalezionych przetargów.

Tabela 85. Wyniki przetargów na zakup rekombinowanego czynnika VIII z przeznaczeniem na program lekowy.

Źródło	Data wyniku	Nazwa handlowa oferowanego produktu leczniczego	Cena jednostkowa brutto oferty (zł/IU)	Najkorzystniejsza oferta
ZZP-223/17	04.12.2017 r.	NovoEight 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU	1,2258	Nie
		Advate - oktokog alfa 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU	0,7884	Tak
		Nuwig 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU	2,02500	Nie

W latach 2017-2018 odnaleziono jeden przetarg na zakup rekombinowanych czynników VIII do stosowania w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”, w którym za najkorzystniejszą ofertę uznano lek Advate (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU) z ceną jednostkową brutto równą 0,7884 zł/IU. Pozostałe przedstawiono oferty w tym przetargu dotyczyły leku NovoEight (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 1500 IU, 2000 IU, 3000 IU) oraz Nuwig (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU) z proponowanymi cenami wynoszącymi odpowiednio 1,2258 zł/IU oraz 2,02500 zł/IU.

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant cenowy, w którym ceny jednostkowe komparatorów będą na poziomie najwyższej spośród zaproponowanych w tym przetargu, czyli 2,02500 zł/IU (wariant VI w analizie ekonomicznej oraz wariant VI w analizie wpływu na budżet płatnika).

W 2016 i 2017 roku oraz w styczniu i lutym 2018 roku w Polsce jednym sprzedawanym rFVIII był produkt NovoEight z ceną równą 1,48 zł/IU.

Tabela 86. Dane sprzedażowe NFZ DGL z lat 2016-02.2018 dotyczące leku NovoEight (NFZ DGL 23/03/2017, NFZ DGL 23/03/2018, NFZ DGL 23/05/2018, NFZ DGL 23/04/2018)

Rok	Ilość sprzedanych IU	Kwota refundacji	Koszt IU
2016 r.	2 313 750,0 IU	3 424 267,33 zł	1,48
2017 r.	8 319 750,0 IU	12 311 159,23 zł	1,48
01-02.2018 r.	1 624 800,0 IU	2 404 675,28 zł	1,48

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant cenowy, w którym ceny jednostkowe komparatorów będą na poziomie ceny leku NovoEight z lat 2016-02.2018 roku oszacowanej na podstawie danych sprawozdawczych NFZ DGL, czyli 1,48 zł/IU (wariant III w analizie ekonomicznej oraz wariant V w analizie wpływu na budżet płatnika).

24.2.3 Masa ciała chorych

Ze względu na sposób dawkowania leków stosowanych w leczeniu hemofilii A istotnym parametrem mającym wpływ na zużycie jest średnia masa ciała chorych, z tego powodu wpływ tego parametru na wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet testowano w ramach analizy wrażliwości.

W tym celu w pierwszej kolejności wyznaczono średni wiek pacjentów, a następnie korzystając z danych GUS dopasowano masę ciała odpowiadającą danemu wiekowi. Dane NFZ z lat 2011-2015 dotyczące wieku pacjentów stosujących rekombinowane czynniki krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego zidentyfikowano w analizie weryfikacyjnej dla simoctocogu alfa (AWA Nuwiq 2015). Dane te ekstrapolowano na kolejne lata z wykorzystaniem regresji liniowej.

Tabela 87. Średni wiek pacjentów stosujących rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego (dane NFZ z AWA Nuwiq 2015 oraz prognoza własna).

2011	2012	2013	2014	2015*	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
1,50	2,83	3,50	4,00	3,75	4,82	5,38	5,95	6,52	7,09	7,65	8,22	8,79

* dane z I kwartału 2015 roku.

Informacje dotyczące średnich mas ciała osób w poszczególnych grupach wiekowych zaczerpnięto z danych GUS (GUS 2016).

Tabela 88. Średnia masa ciała w populacji ogólnej i w populacji chłopców w wieku 0-14 lat w Polsce (GUS 2016).

Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	
	Populacja ogółem	Chłopcy
0	7,3	7,4
1	11,6	11,7
2	13,9	14,4
3	16,6	16,9
4	18,7	19,2
5	21,2	21,3
6	24,5	25,4
7	27,0	27,6
8	30,2	30,5
9	33,9	35,1
10	37,6	37,3
11	41,3	42,0
12	45,9	47,8

Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	
	Populacja ogółem	Chłopcy
13	51,7	53,5
14	54,9	56,8

W kolejnym kroku podjęto próbę dopasowania masy ciała do odpowiedniej grupy wiekowej pacjentów.

Tabela 89. Prognozowana średnia masa ciała chorych na hemofilię A leczonych w programie lekowym w latach 2019-2023.

Rok	Średni wiek chorych	Średnia masa ciała [zł]	
		Populacja ogółem	Chłopcy
2019	6,52	25,8*	26,5*
2020	7,09	27,0k	27,6
2021	7,65	28,6^	29,1^
2022	8,22	30,2	30,5
2023	8,79	32,1^^	32,8^^

* przyjęto średnią masę ciała odpowiednią dla 6 i 7 lat;

^ przyjęto średnią masę ciała odpowiednią dla 7 i 8 lat;

^^ przyjęto średnią masę ciała odpowiednią dla 8 i 9 lat.

Wpływ na wyniki analizy ekonomicznej przedstawionych w powyższej tabeli prognozowanych średnich mas ciała chorych na hemofilię A leczonych w programie lekowym w latach 2019-2023 testowano w ramach analizy wrażliwości (Rozdział 8.3w analizie ekonomicznej oraz rozdział 19.2 w analizie wpływu na budżet płatnika).

Uwzględnienie alternatywnej masy ciała chorych uwzględniono w analizie wrażliwości:

- w wariancie IV w analizie ekonomicznej;
- w wariancie VII w analizie wpływu na budżet płatnika.

24.2.4 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

Scenariusz istniejący

Tabela 90. Struktura liczby leczonych w scenariuszu istniejącym – analiza wrażliwości

Interwencja	Procentowy udział terapii		Liczba leczonych			
	2019	2020	01-06.2019	07-12.2019	01-06.2020	07-12.2020
Afstyla (lonococogu alfa)	■	■	■	■	■	■
NovoEight (turocog alfa)	■	■	■	■	■	■

Interwencja	Procentowy udział terapii			Liczba leczonych		
Advate (octocog alfa)	■	■	■	■	■	■
Kogenate Bayer (octocog alfa)	■	■	■	■	■	■
Elocta (efmorococog alfa)	■	■	■	■	■	■
Nuwiq (simococog alfa)	■	■	■	■	■	■

Scenariusz nowy

Tabela 91. Struktura liczby leczonych w scenariuszu nowym – analiza wrażliwości

Interwencja	Procentowy udział terapii		Liczba leczonych			
	2019	2020	01-06.2019	07-12.2019	01-06.2020	07-12.2020
Afstyla (lonococogu alfa)	■	■	■	■	■	■
NovoEight (turocog alfa)	■	■	■	■	■	■
Advate Bayer (octocog alfa)	■	■	■	■	■	■
Kogenate Bayer (octocog alfa)	■	■	■	■	■	■
Elocta (efmorococog alfa)	■	■	■	■	■	■
Nuwiq (simococog alfa)	■	■	■	■	■	■

24.3 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
■	■
■	■
■	■

Spis Tabel

Tabela 1. Dawkowanie leku Afstyła (<i>ChPL Afstyła</i>).	20
Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w Polsce w ramach leczenia hemofilii A wraz ze wskazaniami (<i>MZ 29/06/2018</i>).	23
Tabela 3. Wyniki dotyczące farmakokinetyki preparatu Afstyła oraz komparatorów (<i>PAC, Auerswald 2012, Blanchette 2008, guardian TM3, NuProtect, Kids A-LONG, ASPIRE, GENA-13</i>).	25
Tabela 4. Skuteczność profilaktyki za pomocą preparatu Afstyła i komparatorów (<i>PAC, Auerswald 2012, Blanchette 2008, guardian TM3, NuProtect, Kids A-LONG, ASPIRE</i>).	31
Tabela 5. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Afstyła.	38
Tabela 6. Wnioskowana cena leku Afstyła (<i>lonoctocog alfa</i>).	40
Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Afstyła w terapii dzieci chorych na hemofilię A.	40
Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla <i>lonoctocog alfa</i> Embase.	42
Tabela 9. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla <i>lonoctocog alfa</i> Pubmed.	42
Tabela 10. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla <i>lonoctocog alfa</i> Cochrane Library.	42
Tabela 11. Średnia masa ciała pacjentów stosujących rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego (dane NFZ z <i>AWA NovoEight 2015</i> oraz prognoza własna).	48
Tabela 12. Roczne zużycie <i>lonoctocog alfa</i> wg <i>ChPL Afstyła i PPL Afstyła 2018</i>	49
Tabela 13. Opis interwencji ocenianej w badaniach oceniających <i>lonoctocog alfa</i> (produkt Afstyła); badania <i>Stasyshyn 2017 i Mahlangu 2016</i>	50
Tabela 14. Ocena zużycia leku; <i>lonoctocog alfa</i> , leczenie profilaktyczne; badania <i>Stasyshyn 2017 i Mahlangu 2016</i>	50
Tabela 15. Dawkowanie <i>octocog alfa</i> , <i>turoctocog alfa</i> , <i>simoctocog alfa</i> oraz <i>efmorococog alfa</i> na podstawie charakterystyk produktów leczniczych (<i>ChPL Kogenate Bayer, ChPL Advate, ChPL NovoEight, ChPL Nuwiq, ChPL Elocta</i>).	52
Tabela 16. Roczne zużycie <i>octocog alfa</i> , <i>turoctocog alfa</i> , <i>simoctocog alfa</i> oraz <i>efmorococog alfa</i> na podstawie charakterystyk produktów leczniczych (<i>ChPL Kogenate Bayer, ChPL Advate, ChPL NovoEight, ChPL Nuwiq, ChPL Elocta</i>).	53
Tabela 17. Roczne zużycie komparatorów w ramach profilaktyki wg aktualnie obowiązującego programu lekowego „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) (<i>MZ 29/06/2018</i>).	54
Tabela 18. Liczba rozliczonych jednostek rFVIII w ramach programu lekowego „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” wraz z liczbą pacjentów w 2016 i 2017 roku (<i>UR NFZ 2016, UR NFZ 2017</i>)	55
Tabela 19. Kryteria selekcji chorych w badaniach zawierających dane dotyczące zużycia rFVIII w populacji pediatrycznej chorych na ciężką hemofilię A – dane dla komparatorów leku Afstyła.	57

Tabela 20. Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach zawierających dane dotyczące zużycia rFVIII w populacji pediatrycznej chorych na ciężką hemofilię A – dane dla komparatorów leku Afstyla.....	59
Tabela 21. Roczne zużycie octocogu alfa, turoctocogu alfa, simoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa na podstawie badań klinicznych (<i>PAC, Auerswald 2012, Blanchette 2008, guardian TM3, NuProtect, Kids A-LONG, ASPIRE, GENA-13</i>).....	61
Tabela 22. Roczne zużycie octocogu alfa, turoctocogu alfa, efmoroctocogu alfa oraz simoctocogu alfa w analizie podstawowej.	64
Tabela 23. Liczba pacjentów z hemofilią A, którym założono centralny dostęp żylny- dane z SMPT- Hemofilia (<i>AWA Nuwiq 2015</i>).	67
Tabela 24. Roczny koszt refundacji lonoctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilią A leczonego w ramach wnioskowanego programu lekowego w latach 2019-2023 (PPPP/PPP+P).	69
Tabela 25. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leku Advate w okresie 03-04.2018 roku (<i>NFZ DGL 26/07/2018</i>).....	70
Tabela 26. Ceny jednostkowe (RSS/bez RSS, PPP/PPP+P) substancji czynnych turoctocog alfa, octocog alfa, simoctocog alfa oraz efmoroctocog alfa przyjęte w analizie podstawowej; wg. <i>MZ 29/06/2018, NFZ 26/07/2018</i>	71
Tabela 27. Roczny koszt refundacji turoctocogu alfa, octocogu alfa, simoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilią A leczonego w ramach programu lekowego w latach 2019-2023 (PPP/PPP+P).	73
Tabela 28. Wycena świadczenia „Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”” (PPP/PPP+P) (<i>NFZ 68/2018</i>).....	74
Tabela 29. Wycena świadczenia „Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci” (PPP/PPP+P) (<i>NFZ 68/2018</i>).....	75
Tabela 30. Podsumowanie kosztów terapii lonoctocogiem alfa, octocogiem alfa, turoctocogiem alfa, simoctocogiem alfa oraz efmoroctocogiem alfa – analiza ekonomiczna (PPP/PPP+P).	77
Tabela 31. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej CMA.	80
Tabela 32. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym (PPP/PPP+P, z RSS, bez RSS).	82
Tabela 33. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs octocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).....	83
Tabela 34. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs octocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).	84
Tabela 35. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs turoctocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).....	84
Tabela 36. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs turoctocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).	85
Tabela 37. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).....	85
Tabela 38. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).	86
Tabela 39. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs simoctocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).	87
Tabela 40. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs simoctocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).	87

Tabela 41. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs octocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).....	88
Tabela 42. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs octocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).	88
Tabela 43. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs turoctocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).....	89
Tabela 44. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs turoctocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).....	90
Tabela 45. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).....	90
Tabela 46. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).	91
Tabela 47. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs simoctocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).	92
Tabela 48. Wyniki analizy progowej: lonoctocog alfa vs simoctocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).....	92
Tabela 49. Zestawienie założeń analizy wrażliwości CMA.....	93
Tabela 50. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów z RSS (PPP/ PPP+P).	96
Tabela 51. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów bez RSS (PPP/ PPP+P).	98
Tabela 52. Wartości wskaźników CUR dla porównań: (1) lonoctocog alfa vs turoctocog alfa; (2) lonoctocog alfa vs octocog alfa; (3) lonoctocog alfa vs simoctocog alfa oraz (4) lonoctocog alfa vs efmoroctocog (PPP/PPP+P) w wariantach z RSS oraz bez RSS.	101
Tabela 53. Analiza CUR: wyniki analizy progowej: dla porównań: (1) lonoctocog alfa vs turoctocog alfa; (2) lonoctocog alfa vs octocog alfa; (3) lonoctocog alfa vs simoctocog alfa oraz (4) lonoctocog alfa vs efmoroctocog (PPP/PPP+P) w wariantach z RSS oraz bez RSS.	101
Tabela 54. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Afstyła.....	111
Tabela 55. Wnioskowana cena leku Afstyła (lonoctocog alfa).	113
Tabela 56. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Afstyła w terapii dzieci chorych na hemofilię A.....	114
Tabela 57. Liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią A w Polsce (dorośli i dzieci) (MZ 2018).	116
Tabela 58. Liczba pacjentów z hemofilią A (ICD-10 D66) z wyodrębnieniem grup wiekowych (AWA ReFacto AF 2017).	116
Tabela 59. Liczba chorych na hemofilię A przyjmujących koncentraty czynnika VIII w ramach "Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018" (NCK 2013)	117
Tabela 60. Liczba pacjentów z hemofilią A leczonych w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)" (AWA ReFacto AF 2017).	117
Tabela 61. Liczba pacjentów z rozpoznaniem hemofilii A z rejestru HemoRec oraz z narodowego rejestru w Polsce (Zdziarska 2011).....	117
Tabela 62. Liczba pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w danym roku kalendarzowym rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia VIII w ramach pierwotnej profilaktyki krwawień, w programie lekowym "Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)" (AWA Nuwiq 2015).....	120
Tabela 63. Liczebność populacji docelowej.	120
Tabela 64. Liczebność populacji docelowej w analizie podstawowej.....	122
Tabela 65. Struktura liczby leczonych w scenariuszu istniejącym – analiza podstawowa.....	122
Tabela 66. Struktura liczby leczonych w scenariuszu nowym – analiza podstawowa	123

Tabela 67. Roczny koszt refundacji lonoctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A leczonego w ramach wnioskowanego programu lekowego w latach 2019-2020 (PPP/PPP+P).....	125
Tabela 68. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leku Advate w okresie 03-04.2018 roku (NFZ DGL 26/07/2018).....	126
Tabela 69. Ceny jednostkowe (RSS/bez RSS, PPP/PPP+P) substancji czynnych turoctocog alfa, octocog alfa, simoctocog alfa oraz efmoroctocog alfa przyjęte w analizie podstawowej; wg. MZ 29/06/2018, NFZ 26/07/2018.	127
Tabela 70. Roczny koszt refundacji turoctocogu alfa, octocogu alfa, simoctocogu alfa oraz efmoroctocogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię A leczonego w ramach programu lekowego w latach 2019-2020 (PPP/PPP+P).....	129
Tabela 71. Wycena świadczenia „Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. (NFZ 68/2018).....	130
Tabela 72. Wycena świadczenia „Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci” (NFZ 68/2018).	130
Tabela 73. Podsumowanie kosztów terapii lonoctocogiem alfa, octocogiem alfa, turoctocogiem alfa, simoctocogiem alfa oraz efmoroctocogiem alfa – analiza wpływu na budżet płatnika (PPP/PPP+P).....	132
Tabela 74. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA.....	134
Tabela 75. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych aktualnie w populacji docelowej (2018 r.).....	136
Tabela 76. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP=PPP+P, bez RSS).....	137
Tabela 77. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP=PPP+P, z RSS).....	138
Tabela 78. Zestawienie założeń analizy wrażliwości BIA.....	140
Tabela 79. Wyniki analizy wrażliwości BIA bez RSS (PPP/PPP+P).....	143
Tabela 80. Wyniki analizy wrażliwości BIA z RSS (PPP/PPP+P).....	146
Tabela 81. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Afstyła.....	151
Tabela 82. Opis interwencji w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla produktu Afstyła, na podstawie których oszacowano zużycie rFVIII w populacji dzieci chorych na hemofilię A..	155
Tabela 83. Zużycie leków w leczeniu krwawień w czasie leczenia profilaktycznego.....	157
Tabela 84. Koszt leków w leczeniu krwawień w czasie leczenia profilaktycznego.....	157
Tabela 85. Wyniki przetargów na zakup rekombinowanego czynnika VIII z przeznaczeniem na program lekowy.	159
Tabela 86. Dane sprzedażowe NFZ DGL z lat 2016-02.2018 dotyczące leku NovoEight (NFZ DGL 23/03/2017, NFZ DGL 23/03/2018, NFZ DGL 23/05/2018, NFZ DGL 23/04/2018.....	159
Tabela 87. Średni wiek pacjentów stosujących rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego (dane NFZ z AWA Nuwiq 2015 oraz prognoza własna).....	160
Tabela 88. Średnia masa ciała w populacji ogólnej i w populacji chłopców w wieku 0-14 lat w Polsce (GUS 2016).	160

Tabela 89. Prognozowana średnia masa ciała chorych na hemofilię A leczonych w programie lekowym w latach 2019-2023.....	161
Tabela 90. Struktura liczby leczonych w scenariuszu istniejącym – analiza wrażliwości.....	161
Tabela 91. Struktura liczby leczonych w scenariuszu nowym – analiza wrażliwości	162

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lonoctocogu alfa.....	43
Wykres 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs octocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).	83
Wykres 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs turoctocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).	84
Wykres 4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).	86
Wykres 5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs simoctocog alfa (PPP/PPP+P, bez RSS).....	87
Wykres 6. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs octocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).....	88
Wykres 7. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs turoctocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).....	89
Wykres 8. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs efmoroctocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).	91
Wykres 9. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: lonoctocog alfa vs simoctocog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).	92
Wykres 10. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów w wariancie z RSS (PPP/PPP+P).	97
Wykres 11. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów w wariancie bez RSS (PPP/PPP+P).	99
Wykres 12. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (PPP/PPP+P, bez RSS).....	138
Wykres 13. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (PPP/PPP+P, z RSS).....	139
Wykres 14. Wyniki analizy wrażliwości BIA bez RSS (PPP/PPP+P).	146
Wykres 15. Wyniki analizy wrażliwości BIA z RSS (PPP/PPP+P).....	149

Piśmiennictwo

- Afstyla AK 2018** [redacted] Afstyla (lonoctocog alfa) w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii A. Analiza Kliniczna. Kraków 2018.
- Afstyla APD 2018** [redacted] Afstyla (lonoctocog alfa) w leczeniu i profilaktyce krwawień u dzieci z ciężką postacią hemofilii A. Analiza Problemu Decyzyjnego. Kraków 2018.
- Al-Salama 2017** Al-Salama ZT, Scott LJ. Lonoctocog Alfa: A Review in Haemophilia A. *Drugs* 2017; 77(15):1677-1686
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- Auerswald 2012** Auerswald G, Thompson AA, Recht M, Brown D, Liesner R, Guzmán-Becerra N, Dyck-Jones J, Ewenstein B, Abbuehl B. Experience of advate rafh-pfm in previously untreated patients and minimally treated patients with haemophilia a. *Thromb Haemost* 2012; 107(6):1072-1082
- Auerswald 2015 (EPIC)** Auerswald G, Kurnik K, Aledort LM, Chehadeh H, Loew-Baselli A, Steinitz K, Reiningger AJ, Oldenburg J, Male C, Andreeva T, Basharova E, Lebedev V, Becker B, Bobev D, Blatny J, Rangeliene L, Janic D, Lopez MF, Badowska W, Brons P, Silva M, Shapiro A, Philipp CS, Woznica-Karczmarz I. The EPIC study: A lesson to learn. *Haemophilia* 2015; 21(5):622-628
- AWA NovoEight 2015** Wniosek o objęcie refundacją leku NovoEight (turoctocog alfa) w ramach programu lekowego "Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia". Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4351-16/2015
- AWA Nuwiq 2015** Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Nuwiq (simoktokog alfa) w ramach programu lekowego: "Zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A do ukończenia 26 roku życia (ICD-10 D 66)". Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4351-26/2015
- AWA ReFacto AF 2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku ReFacto AF (moroktokog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (ICD-10 D66, D67) Analiza Weryfikacyjna. Nr: OT.4351.39.2017. Data ukończenia: 16.11.2017 r.
- Barnes 2006** Barnes C, Lillicrap D, Pazmino-Canizares J, Blanchette VS, Stain AM, Clark D, Hensmen C, Carcao M. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII (Kogenate-FS®) in children and causes of inter-patient pharmacokinetic variability. *Haemophilia* 2006; 12(SUPPL. 4):40-49
- Blanchette 2008** Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, Hernandez Navarro F, Warriar I, Schroth PC, Spotts G, Ewenstein BM. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb Haemost* 2008; 6(8):1319-1326
- CHMP 2016** European Medicines Agency. Summary of opinion: Afstyla (lonoctocog alfa). 10 November 2016. EMA/699392/2016. Committee for Medicinal Products for Human Use.
- ChPL Advate** Charakterystyka produktu leczniczego Advate z dnia 15.01.2018r. 24/11/2017 Advate - EMEA/H/C/000520 -A31/0078.
Data ostatniego dostępu: 01.06.2018r.
- ChPL Afstyla** Charakterystyka produktu leczniczego Afstyla. 21/04/2017 Afstyla -EMEA/H/C/004075 - N/0002 z dnia 6.04.2018
Data ostatniego dostępu: 01.06.2018r.
- ChPL Elocta** Charakterystyka produktu leczniczego Elocta z dnia 06.03.2018r. 30/01/2018 Elocta - EMEA/H/C/003964 -N/0020.
Data ostatniego dostępu: 01.06.2018r.
- ChPL Kogenate Bayer** Charakterystyka produktu leczniczego Kogenate Bayer 16/11/2017 Kogenate Bayer - EMEA/H/C/000275 -A31/0185 z dnia 04.05.2018
Data ostatniego dostępu: 01.06.2018r.

- ChPL NovoEight** Charakterystyka produktu leczniczego NovoEight 19/04/2018 NovoEight - EMEA/H/C/002719 -II/0021 z dnia 29.05.2018
Data ostatniego dostępu: 01.06.2018r.
- ChPL Nuwiq** Charakterystyka produktu leczniczego Nuwiq z dnia 06.04.2018. 24/11/2017 Nuwiq - EMEA/H/C/002813 -A31/0015.
Data ostatniego dostępu: 01.06.2018r.
- EMA 2017a** European Medicines Agency. Afstyła Ionoctocog alfa.
Dostęp on-line pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004075/human_med_002055.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 06.04.2018r.
- Fischer 2011** Fischer K, Collins P, Bjorkman S, Blanchette V, Oh M, Fritsch S, Schroth P, Spotts G, Ewenstein B. Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. *Haemophilia* 2011; 17(3):433-438
- Giangrande 2002** Giangrande PL. Safety and efficacy of KOGENATE Bayer in previously untreated patients (PUPs) and minimally treated patients (MTPs). *Haemophilia* 2002; 8 Suppl 2:19-22
- GUS 2016** Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r.. Data publikacji:01.07.2016.
Dostęp on-line: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html>
Data ostatniego dostępu: 04.06.2018 r.
- Klamroth 2016** Klamroth R, Simpson M, von Depka-Prondzinski M, Gill JC, Morfini M, Powell JS, Santagostino E, Davis J, Huth-Kuhne A, Leissing C, Neumeister P, Bensen-Kennedy D, Feussner A, Limsakun T, Zhou M, Veldman A, St Ledger K, Blackman N, Pabinger I. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate((R))) in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2016; 22(5):730-738
- Klukowska 2016 (GENA-03)** Klukowska A, Szczepanski T, Vdovin V, Knaub S, Jansen M, Liesner R. Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (Human-cl rhFVIII, Nuwiq((R))) in children with severe haemophilia A: efficacy, safety and pharmacokinetics. *Haemophilia* 2016; 22, 232–239
- Klukowska 2018 (GENA-13)** Klukowska A., Szczepański T., Vdovin V., Knaub S., Bichler J., Jamsem M, Dzhunova I., Liesner RJ. Long-term tolerability, immunogenicity and efficacy of Nuwiq® (human-cl rhFVIII) in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2018;1–9.
- Kreuz 2005** Kreuz W, Gill JC, Rothschild C, Manco-Johnson MJ, Lusher JM, Kellermann E, Gorina E, Larson PJ. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: Results of an international clinical investigation. *Thromb Haemost* 2005; 93(3):457-467
- Kulkarni 2013 (guardianTM3)** Kulkarni R, Karim FA, Glamocanin S, Janic D, Vdovin V, Ozelo M, Ragelienė L, Carboni E, Laguna P, Dobaczewski G, Seremetis S, Lindblom A, Santagostino E. Results from a large multinational clinical trial (guardian3) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in paediatric patients with severe haemophilia A: safety, efficacy and pharmacokinetics. *Haemophilia* 2013; 19(5):698-705
- Lentz 2013 (guardianTM1)** Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Salek SZ, Veljkovic D, Recht M, Cerqueira M, Tiede A, Brand B, Mancuso ME, Seremetis S, Lindblom A, Martinowitz U. Results from a large multinational clinical trial (guardian1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia* 2013; 19(5):691-697
- Lentz 2016 (guardianTM2)** Lentz SR, Cerqueira M, Janic D, Kempton C, Matytsina I, Misgav M, Oldenburg J, Ozelo M, Recht M, Rosholm A, Savic A, Suzuki T, Tiede A, Santagostino E. Interim results from a large multinational extension trial (guardian() 2) using turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2016; 22(5):e445-9
- Li 2017 (ReCARE)** Li C, Zhang X, Zhao Y, Wu R, Hu Q, Xu W, Sun J, Yang R, Li X, Zhou R, Lian S, Gu J, Wu J, Hou Q. Long-term efficacy and safety of prophylaxis with recombinant factor VIII in Chinese pediatric patients with hemophilia A: a multi-center, retrospective, non-interventional, phase IV (ReCARE) study. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(7):1223-1230

- Liesner 2017 (NuProtect)** Liesner RJ, Abashidze M, Aleinikova O, Altisent C, Belletrutti MJ, Borel-Derlon A, Carcao M, Chambost H, Chan AKC, Dubey L, Ducore J, Fouzia NA, Gattens M, Gruel Y, Guillet B, Kavardakova N, El Khorassani M, Klukowska A, Lambert T, Lohade S, Sigaud M, Turea V, Wu JKM, Vdovin V, Pavlova A, Jansen M, Belyanskaya L, Walter O, Knaub S, Neufeld EJ. Immunogenicity, efficacy and safety of Nuwiq((R)) (human-cl rhFVIII) in previously untreated patients with severe haemophilia A-Interim results from the NuProtect Study. *Haemophilia* 2017
- Lieuw 2017** Lieuw K. Many factor VIII products available in the treatment of hemophilia A: an embarrassment of riches? *Journal of Blood Medicine* 2017;8 67-73.
- Mahlangu 2016** Mahlangu J, Kuliczkowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, Skotnicki A, Boggio LN, Klamroth R, Oldenburg J, Hellmann A, Santagostino E, Baker RI, Fischer K, Gill JC, P'Ng S, Chowdary P, Escobar MA, Khayat CD, Rusen L, Bensen-Kennedy D, Blackman N, Limsakun T, Veldman A, Ledger KSt, Pabinger I. Efficacy and safety of rVIII-Singlechain: Results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. *Blood* 2016; 128(5):630-637
- Manco-Johnson 2007 (JOS)** Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, Valentino LA, Hoots WK, Buchanan GR, DiMichele D, Recht M, Brown D, Leissing C, Bleak S, Cohen A, Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas GA, Thompson AA, McRedmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357(6):535-544
- Miners 2002** 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): 759-774
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 2018** Minister Zdrowia. Program Polityki Zdrowotnej. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018. Warszawa 2018r. Aktualizacja: 16.03.2018r.
- MZ 29/06/2018** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.
- NCK 2013** Narodowe Centrum Krwi. Wyniki raportu za 2013 rok sporządzone w oparciu o dane przesłane przez wojewódzkich koordynatorów ds. leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nck.gov.pl/hemofilia/>
Data ostatniego dostępu: 15.03.2018r.
- NFZ 68/2018** Zarządzenie Nr 68/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
- NFZ DGL 23/03/2017** Komunikat NFZ DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości 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, za styczeń – grudzień 2016 r.
Data publikacji: 23.03.2017 r.
- NFZ DGL 23/03/2018** Komunikat NFZ DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości 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, za styczeń-grudzień 2017 r.
Data publikacji: 23.03.2018 r.

- NFZ DGL
23/04/2018** Komunikat NFZ DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości 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, za styczeń 2018 r.
Data publikacji: 23.04.2018 r.
- NFZ DGL
23/05/2018** Komunikat NFZ DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości 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, za luty 2018 r.
Data publikacji: 23.05.2018 r.
- NFZ DGL
26/07/2018** Komunikat NFZ DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości 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, za styczeń-kwiecień 2018 r.
Data publikacji: 26.07.2018 r.
- Nolan 2016
(ASPIRE)** Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B, Rangarajan S, Brown S, Hanabusa H, Pasi KJ, Pabinger I, Jackson S, Cristiano LM, Li X, Pierce GF, Allen G. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia* 2016; 22(1):72-80
- Orphanet 2018** Orphanet Report Series. List of rare diseases and synonyms. January 2018.
Dostęp on-line pod adresem:
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf
Data ostatniego dostępu: 14.03.2018r.
- PPL Afstyła 2018** Proponowany Program Lekowy: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A (ICD-10 D66) lonoctocogiem alfa- rekombinowanym, pojedynczym łańcuchem ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII”. Dane dostarczone przez wnioskodawcę.
- Stasyshyn 2017** Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, Ong J, Abdul Karim F, Fischer K, Veldman A, Blackman N, Ledger K, Pabinger I. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2017; 15(4):636-644
- Tarantino 2004** Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, Shapiro AD, Berntorp E, Bray GL, Tonetta SA, Schroth PC, Retzios AD, Rogy SS, Sensel MG, Ewenstein BM. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2004; 10(5):428-437
- UR NFZ 2016** Uchwała nr 4/2017/iii rady narodowego funduszu zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności narodowego funduszu zdrowia za IV kwartał 2016 r.
- UR NFZ 2017** Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- Wang 2018** Wang C, Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia*. 2018;00:1-6.
- WFH 2017** World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2016. October 2017. Dostęp on-line pod adresem: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1690.pdf>
Data ostatniego dostępu: 15.03.2018r.
- Windyga 2016** Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, i wsp. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). *Acta Haematologica Polonica* 47 (2016) 86-114.

- Windyga 2017a** Windyga 6.3. Skazy krwotoczne. 6.3.1. Skazy krwotoczne osoczowe wrodzone 6.3.1.1. Hemofilia A. W: Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017.
- Young 2015 (Kids A-LONG)** Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, Barnes C, Neelakantan S, Gambino G, Cristiano LM, Pierce GF, Allen G. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015; 13(6):967-977
- Zdziarska 2011** Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A et al. Registry of inherited bleeding disorders in Poland – current status and potential role of the HemoRec database. *Haemophilia* (2011), 17, e-189-e195.
- Zhao 2017 (PAC)** Zhao Y, Xiao J, Yang R, Wu R, Hu Y, Beckmann H, Wu J, Hou Q, Sun J. Efficacy of standard prophylaxis versus on-demand treatment with bayer's sucrose-formulated recombinant FVIII (rFVIII-FS) in Chinese children with severe hemophilia A. *Pediatr Hematol Oncol* 2017; 34(3):138-148
- ZZP-223/17** Przetarg: koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia viii minimum II generacji wraz z dostawą do domów pacjentów oraz do centrów leczenia hemofilii – w ramach zadania I oraz koncentrat rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII minimum II generacji wraz z dostawą do regionalnych centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa – w ramach zadania II. Znak postępowania: ZZP-223/17, Data zamieszczenia: 24.10.2017
Dostęp on-line: <http://www.zzpprzymz.pl/przetargi/koncentrat-rekombinowanego-czynnika-krzepniecia-viii-minimum-ii-generacji-wraz-z-dostawa-do-domow-pacjentow-oraz-do-centrow-leczenia-hemofilii-w-ramach-zadania-i-oraz-koncentrat-rekombinowanego-czyn/>
Data ostatniego dostępu: 04.06.2018 r.