

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 1.0



OBIZUR® W LECZENIU KRWAWIEŃ W NABYTEJ HEMOFILII A



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 8 kwietnia 2020

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Shire Polska Sp. z o.o.

Plac Europejski 1
00-844 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE	8
1.1. Cel	8
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy ekonomicznej.....	9
2. METODYKA	10
2.1. Struktura modelu	10
2.2. Perspektywa analizy	11
2.3. Horyzont czasowy analizy.....	11
2.4. Efekty zdrowotne.....	11
2.5. Koszty.....	11
2.6. Dyskontowanie.....	12
2.7. Analiza wrażliwości	12
3. DANE ŹRÓDŁOWE	13
3.1. Wprowadzenie	13
3.2. Charakterystyka populacji.....	14
3.3. Dawkowanie	15
3.3.1. Baza danych NCK.....	15
3.3.2. Dane literaturowe	16
3.4. Koszty.....	18
3.4.1. Susoctocog alfa (Obizur®).....	18
3.4.2. Preparaty omijające inhibitor	20
4. PODSUMOWANIE ZAŁOŻEŃ ANALIZY	23
5. WYNIKI	24
5.1. Analiza podstawowa	24
5.2. Analiza wrażliwości	25
5.2.1. Scenariusze analizy wrażliwości	25
5.2.2. Wyniki analizy wrażliwości	25
6. WALIDACJA.....	27
6.1. Walidacja wewnętrzna	27

6.2. Walidacja konwergencji.....	27
6.3. Walidacja zewnętrzna	27
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	29
8. OGRANICZENIA.....	30
9. DYSKUSJA	31
10. BIBLIOGRAFIA	34
11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	36
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	37
ANEKS A.....	40
A.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	40
A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne	42

Indeks skrótów

AHA	Nabyta hemofilia typu A (<i>Acquired Haemophilia A</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aPCC	Koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (<i>Activated Prothrombin Complex Concentrates</i>)
BPA	Koncentraty omijające inhibitor (<i>By-Passing Agents</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (<i>Cost-Minimization Analysis</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IHiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCK	Narodowe Centrum Krwi
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPLH	Program polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019–2023”
OBI	Obizur
rFVIIa	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa (<i>recombinant activated factor VIIa</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Obizur® (susococog alfa, rekombinowany antyhemolityczny czynnik VIII o sekwencji wieprzowej) w porównaniu z terapią omijającą z wykorzystaniem koncentratu rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rFVIIa, NovoSeven®) i/lub koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, FEIBA®) w leczeniu epizodów krwawień wymagających stosowania czynników omijających (BPA, ang. *by-passing agents*) u dorosłych z hemofilią nabytą typu A (AHA, ang. *acquired hemophilia A*) spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII (FVIII, ang. *factor VIII*).

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (MZ, Ministerstwo Zdrowia) w horyzoncie czasowym pojedynczego rzutu leczenia epizodu krwawienia. Ze względu na wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, niniejszą analizę przeprowadzono w postaci analizy minimalizacji kosztów. Porównano stosowanie preparatu Obizur® z czynnikami omijającymi aktualnie stosowanymi podczas leczenia krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią A, tj. NovoSeven® oraz FEIBA®.

Dawkowanie preparatu Obizur® (OBI) określono w oparciu o dane literaturowe, zaś dawkowanie rFVIIa i aPCC oraz średnią masę ciała pacjentów z populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane z polskiej bazy danych zawierającej informacje o epizodach krwawień występujących u pacjentów z różnorodnymi skazami krwotocznymi (uwzględniono epizody krwawień występujące u dorosłych z hemofilią nabytą).

Koszt OBI przyjęto na podstawie danych otrzymanych od Zamawiającego, zaś koszty czynników omijających określono w oparciu o wyniki przeprowadzonych przetargów publicznych.

W analizie wyznaczono koszty całkowite i inkrementalne rzutu leczenia doraźnego epizodu krwawienia za pomocą OBI oraz pozostałych preparatów. Dodatkowo wyznaczono cenę progową, czyli cenę zbytu netto za jednostkę preparatu Obizur®, przy której koszt rzutu leczenia epizodu krwawienia za pomocą OBI jest równy kosztowi rzutu leczenia epizodu krwawienia za pomocą interwencji alternatywnych.

■ Wyniki

[Redacted content]

■ **Wnioski końcowe**

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

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Obizur® (susococog alfa; rekombinowany antyhemolityczny czynnik VIII o sekwencji wieprzowej; ang. *recombinant porcine factor VIII*; r-pFVIII) w porównaniu z terapią omijającą w leczeniu w leczeniu epizodów krwawień wymagających stosowania czynników omijających (BPA, ang. *by-passing agents*) u dorosłych pacjentów z nabytą hemofilią typu A (AHA) spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII (ang. *factor VIII*; FVIII).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe) określonym w ramach analizy problemu decyzyjnego [1]:

Populacja

Dorośli pacjenci z nabytą hemofilią A oraz epizodami krwawień wymagającymi stosowania czynników omijających.

Interwencja

Obizur® podawany dożylnie w dowolnym rzucie leczenia epizodu krwawienia (tj. niezależnie od linii leczenia). Dawka podtrzymująca oraz częstość podawania powinny opierać się na wynikach aktywności czynnika VIII (utrzymywanej w odpowiednich granicach) oraz osiągniętej odpowiedzi klinicznej.

Komparatory

- FEIBA® (koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny; ang. *activated prothrombin complex concentrate*, aPCC) stosowany w monoterapii lub terapii sekwencyjnej niezależnie od linii leczenia,
- NovoSeven® (koncentrat rekombinowanego aktywnego czynnika VII; ang. *recombinant activated factor VII*, rFVIIa) stosowany w monoterapii lub terapii sekwencyjnej niezależnie od linii leczenia.

Punkty końcowe

- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- różnica w kosztach terapii wyrażona w polskich złotych (zł),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy ekonomicznej

Zgodnie z zaleceniami wytycznych oceny technologii medycznych [2], biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej [3] (zbliżona skuteczność i bezpieczeństwo interwencji uwzględnionych w analizie), niniejszą analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. W konsekwencji w analizie wyznaczono koszty stosowania poszczególnych interwencji w leczeniu doraźnym krwawień u dorosłych z nabytą hemofilią A oraz koszty inkrementalne w porównaniu ze stosowaniem OBI. Dodatkowo wyznaczono cenę progową rozumianą jako cenę zbytu netto produktu Obizur®, w przypadku której koszty terapii OBI są równe kosztom terapii komparatorem. Ze względu na wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej w obliczeniach wyznaczono koszt rzutu terapii za pomocą OBI, aPCC i rFVIIa oraz różnice w kosztach rzutu terapii OBI w porównaniu do komparatorów.

W analizie nie określono użyteczności stanów zdrowia oraz nie wyznaczono liczby lat życia skorygowanych jakością dla OBI i interwencji alternatywnych. Postępowanie takie jest spowodowane przede wszystkim charakterem analizowanej jednostki chorobowej – celem terapii jest ratowanie życia w postaci zahamowania krwawienia, a nie poprawa jakości życia. Biorąc pod uwagę brak różnic w efektywności analizowanych interwencji, uwzględnienie użyteczności stanów zdrowia nie dostarczyłoby w analizie wartości dodanej – analizowane interwencje różnią się przede wszystkim kosztami. Wartym odnotowania jest fakt że, wyłącznie w przypadku zastosowania OBI istnieje możliwość monitorowania faktycznej aktywności czynnika VIII, co zapobiega nadmiernemu zużyciu leku oraz minimalizuje ryzyko rozwoju zdarzeń o charakterze zakrzepowo-zatorowym, co z kolei może przełożyć się na ograniczenie kosztów związanych z terapią.

2. Metodyka

2.1. Struktura modelu

Podczas leczenia jednego epizodu krwawień koniecznym może być zastosowanie więcej niż jednej interwencji. Na podstawie informacji przedstawionych w opracowaniu AOTMiT 2018 [4] dotychczas leczeniem pierwszego wyboru stanowiła monoterapia z zastosowaniem rFVIIa lub aPCC. W przypadku niepowodzenia ww. terapii można kontynuować leczenie zmieniając stosowany preparat (np. terapia rFVIIa kontynuowana za pomocą aPCC) lub stosować leczenie sekwencyjne koncentratami omijającymi inhibitor (naprzemiennie stosowane rFVIIa oraz aPCC, bez ustalonej kolejności). Z danych literaturowych zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej [3] wynika, że również OBI może być stosowany na dowolnym etapie ścieżki terapeutycznej w ramach różnych schematów leczenia. W związku z wynikami analizy klinicznej wskazującymi na zbliżoną efektywność Obizuru w porównaniu z rFVIIa i aPCC stosowanymi w ramach rzutu leczenia epizodu krwawienia, w ramach niniejszej analizy zrezygnowano z prezentowania wyników na epizod krwawienia – przedstawiono je natomiast w przeliczeniu na rzut leczenia.

W analizie wyznaczono koszty pojedynczego rzutu leczenia epizodu krwawienia u pacjenta z populacji docelowej za pomocą OBI w porównaniu do rzutu leczenia z zastosowaniem alternatywnych interwencji:

- NovoSeven®,
- FEIBA®.

Rzut leczenia jest rozumiany jako pojedyncza terapia z zastosowaniem danego preparatu niezależnie od etapu leczenia przeciwkrwotocznego, na którym go zastosowano. W przypadku terapii sekwencyjnej przyjęto, że rzut terapii obejmuje wszystkie podania danego czynnika (a zatem terapia sekwencyjna składa się z 2 rzutów leczenia; analogicznie ma to miejsce w terapii mieszanej). Czynniki mogą być podawane naprzemiennie nawet kilkakrotnie w ciągu jednej doby, uwzględnienie pojedynczego podania jako oddzielnego rzutu leczenia przekładałoby się na znaczne obniżenie zużycia analizowanych interwencji. W świetle powyższego przyjęta metodyka obliczeń dawki preparatu na rzut leczenia wydaje się zasadna.

2.2. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 [5], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (MZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Ze względu na sposób finansowania technologii medycznych uwzględnionych w analizie (brak współpłacenia) wyniki z obu perspektyw są tożsame – w tekście analizy koszty związane z leczeniem epizodów krwawień określane są jako koszty płatnika publicznego.

2.3. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w horyzoncie pojedynczego rzutu leczenia epizodu krwawienia. Tak dobrany horyzont czasowy pozwala na określenie kosztów terapii danym preparatem związanych z leczeniem pojedynczych manifestacji choroby pacjentów z populacji docelowej. Uwzględnienie dłuższego horyzontu czasowego prowadziłyby jedynie do multiplikowania kosztów pojedynczego rzutu leczenia epizodu krwawienia i z tego względu takie podejście nie zostało przyjęte w przeprowadzonej analizie.

2.4. Efekty zdrowotne

Podawanie interwencji uwzględnionych w analizie ma na celu eliminację krwawienia u pacjenta z populacji docelowej. Podawane jest do zatrzymania krwawienia lub zmiany podawanego preparatu na inny w przypadku niepowodzenia zastosowanego leczenia. W przeprowadzonej analizie klinicznej [3] wykazano zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych interwencji. W związku z tym analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów przy uwzględnieniu kosztów rzutu leczenia i w konsekwencji nie uwzględniono żadnych miar efektywności.

2.5. Koszty

W analizie uwzględniono koszty ponoszone na preparat Obizur® oraz BPA stosowane w populacji docelowej w ramach leczenia krwawień. Nie uwzględniono innych kosztów związanych z leczeniem krwawień w nabytej hemofilii A (takich jak koszt wizyt/hospitalizacji) oraz kosztów związanych z eliminacją autoprzeciwciał przeciw czynnikowi VIII czy kosztów profilaktyki okołozabiegowej u pacjentów z populacji docelowej analizy. Należą one do kategorii kosztów nieróżnicujących (wspólnych) – rodzaj terapii stosowanej w ramach leczenia doraźnego krwawień nie wpływa na

wysokość żadnego z wyżej wymienionych kosztów. Koszty te zależą od indywidualnych cech pacjenta i występującego u niego krwawienia. Przykładowo dane literaturowe wskazują, że czas leczenia doraźnego epizodu krwawienia w ramach rzutu leczenia waha się w zakresie od 1-2 dni do ok. 30 dni niezależnie od stosowanego preparatu (Tabela 3, Tabela 5). Uwzględnienie kosztów wizyt/hospitalizacji, kosztów leczenia immunosupresyjnego czy kosztów profilaktyki okołozabiegowej w obliczeniach nie wniosłoby dodatkowych informacji do analizy opłacalności, mogłoby natomiast ograniczyć wiarygodność wyznaczanych wyników przez wprowadzenie dodatkowego źródła niepewności.

2.6. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej obejmuje pojedynczy rzut leczenia epizodu krwawienia i nie przekracza 1 roku, w związku z czym w analizie nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

2.7. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obciążone było największą niepewnością.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- dawkowania uwzględnionych w analizie preparatów wyznaczonego na podstawie bazy danych NCK (zmiennosc tego parametru związana jest z podziałem rekordów bazy danych na poszczególne epizody krwawień, szczegóły opisano w rozdz. 3.1) – scenariusz A,
- średniej masy ciała pacjentów – scenariusz B,
- dawkowania OBI – scenariusz C,
- dawkowania pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie – scenariusz D.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.2.

leczenia (na kg masy ciała) oraz średnią masę ciała pacjentów z populacji docelowej. Opisane dane wykorzystane zostały w analizie ekonomicznej oraz w przeprowadzonej równolegle analizie wpływu na budżet.

Z uwagi na różnorodny przebieg krwawień występujących w AHA określenie obiektywnych kryteriów umożliwiających przypisanie rekordów danego pacjenta do kolejnych krwawień jest znacznie utrudnione. W związku z tym podział rekordów na krwawienia przeprowadzono na podstawie subiektywnej oceny, opierając się głównie na datach wygenerowania rekordów oraz przypisanej im liczbie dni przetoczeń. Wpływ przyjętych założeń testowano w ramach analizy wrażliwości, zakładając ściśle określone kryteria rozdziału rekordów między występujące po sobie krwawienia. Przeprowadzono obliczenia w dwóch dodatkowych wariantach:

- wariant minimalizujący liczbę krwawień na rok na pacjenta, w którym przyjęto, że nowe krwawienie rozpoczyna się, jeśli odstęp między kolejnymi rekordami wynosi > 14 dni,
- wariant maksymalizujący liczbę krwawień na rok na pacjenta, w którym przyjęto, że nowe krwawienie rozpoczyna się, jeśli odstęp między kolejnymi rekordami wynosi > 2 dni.

Odmienne zasady identyfikacji epizodów krwawień mają wpływ na następujące parametry:

- liczba krwawień na rok na pacjenta (parametr wykorzystywany w analizie wpływu na budżet),
- liczba rzutów leczenia na epizod krwawienia (parametr wykorzystywany w analizie wpływu na budżet),
- dawka rFVIIa i aPCC na rzut leczenia epizodu krwawienia,
- rozpowszechnienie preparatów w populacji docelowej (parametr wykorzystywany w analizie wpływu na budżet oraz w analizie ekonomicznej do wyznaczenia średniej ceny progowej).

W toku prac przeanalizowano również odnalezione dane literaturowe dotyczące stosowania uwzględnionych w analizie interwencji w leczeniu doraźnym pacjentów z hemofilią nabytą.

3.2. Charakterystyka populacji

Do określenia kosztów rzutu leczenia epizodu krwawienia niezbędne jest określenie średniej masy ciała pacjentów z populacji docelowej. Wartość tę określono na podstawie danych z bazy NCK, biorąc pod uwagę dane dotyczące wszystkich epizodów krwawienia występujących u pacjentów z populacji docelowej.

Postać danych w bazie NCK umożliwiła wyznaczenie średniej masy ciała pacjenta na różne sposoby:

- średnia liczona bezpośrednio z poszczególnych wartości masy ciała raportowanych w rekordach bazy,
- średnia masa ciała pacjentów liczona na podstawie średnich mas ciała poszczególnych pacjentów wyznaczonych na podstawie danych z rekordów,

- średnia masa ciała pacjentów liczona na podstawie wartości średnich mas ciała poszczególnych pacjentów wyznaczonych na podstawie wartości średnich mas ciała dla poszczególnych epizodów krwawień,
- średnia masa ciała na epizod krwawienia wyznaczona na podstawie wartości średnich mas ciała wyznaczonych dla poszczególnych epizodów krwawień.

Wszystkie analizowane podejścia dawały spójną wartość średnią masy ciała. W analizie uwzględniono zatem średnią liczoną bezpośrednio z poszczególnych wartości masy ciała raportowanych w rekordach bazy ze względu na maksymalizację wartości średniej masy ciała w tym podejściu.

Tabela 1.
Średnia masa ciała pacjentów z populacji docelowej

Parametr	Średnia z rekordów (wartość w analizie)	Średnia ze średnich pacjenckich	Średnia na pacjenta ze średnich epizodów	Średnia na epizod
██████	■	■	■	■

3.3. Dawkowanie

3.3.1. Baza danych NCK

Baza danych NCK zawiera m.in. informacje na temat dawki oraz liczby dni podania leku przypisanych do pojedynczego rekordu w bazie. Klasyfikując poszczególne rekordy między kolejne epizody krwawień obliczono całkowite dawki zastosowanych preparatów (w przeliczeniu na kg m.c.) oraz liczbę dni leczenia w ramach rzutów leczenia każdego epizodu krwawienia wyszczególnionego z dostępnych danych. Dawkowanie preparatów stosowanych w leczeniu krwawień u pacjentów z AHA wyznaczone na podstawie danych NCK przedstawiono poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Dawkowanie NovoSeven® i FEIBA® stosowanych w ramach rzutu leczenia (analiza podstawowa, dane NCK)

Parametr	NovoSeven®		FEIBA®		NovoSeven®		FEIBA®	
	mg/kg	dni	mg/kg	dni	mg/kg	dni	mg/kg	dni
██████	■	■	■	■	■	■	■	■
██████	■	■	■	■	■	■	■	■
██████	■	■	■	■	■	■	■	■
██████	■	■	■	■	■	■	■	■

Dawkowanie rFVIIa wyrażono w mg/kg masy ciała, dawkowanie aPCC wyrażono w IU/kg masy ciała

* Odstęp pomiędzy epizodami > 14 dni

** Odstęp pomiędzy epizodami > 2 dni

3.3.2. Dane literaturowe

W celu wyznaczenia schematu dawkowania susoctocogu alfa oraz preparatów omijających inhibitor przeanalizowano również publikacje zidentyfikowane w ramach analizy klinicznej [3].

W związku z indywidualnym podejściem do leczenia pacjentów z AHA i znacznymi różnicami w dawkowaniu pomiędzy pacjentami, w obliczeniach zdecydowano się uwzględnić zarówno dane z badań obserwacyjnych, jak i opisów przypadków, analizując dane dla każdego raportowanego pacjenta oddzielnie. Nie uwzględniono badań, w których raportowano całkowitą dawkę leku na pacjenta (jeśli nie podano masy ciała) oraz publikacji, które uniemożliwiały jednoznaczną identyfikację jednostek (mg vs mg/kg).

W przypadku OBI dane dotyczące dawkowania raportowane były w następujących badaniach:

- badanie eksperymentalne Kruse-Jarres 2015 [6], w którym oceniono stosowanie OBI u 29 pacjentów; w badaniu tym dawkowanie OBI podyktowane było protokołem – pacjenci rozpoczynali leczenie od dawki 200 IU/kg, zaś kolejne dawki ustalane były indywidualnie na podstawie stanu klinicznego pacjenta oraz zmierzonej aktywności FVIII; w ciągu pierwszych 24 h dawka OBI ustalana była w celu osiągnięcia stężenia VIIIc >80% dla krwawień ocenionych przez badaczy jako wymagających szczególnej uwagi oraz >50% dla pozostałych krwawień;
- badania obserwacyjne:
 - Martin 2016 [7], w którym opisano dane 4 pacjentów obejmujące 13 epizodów krwawień leczonych za pomocą OBI,
 - badanie Tarantino 2017 [8], opisujące wyniki 7 pacjentów stosujących OBI,
 - badanie Crea 2017 [9], w którym opisano dane 14 pacjentów, u których wystąpiło 19 krwawień
 - badanie Ellsworth 2018 [10] opisujące leczenie 14 pacjentów (w tym 4 pacjentów z badania Martin 2016),
 - badanie Abou-Ismaïl 2019 [11] raportujące dane 4 pacjentów z AHA leczonych za pomocą OBI;

w badaniach Martin 2016, Tarantino 2017, Ellsworth 2018 i Abou-Ismaïl 2019 terapię OBI rozpoczęto od dawki 100 IU/kg, zaś w badaniu Crea 2017 dawka początkowa mieściła się w zakresie 50–300 IU/kg (średnia 125,5 IU/kg); w badaniu Crea 2017, Ellsworth 2018 oraz Abou-Ismaïl 2019 nie podano szczegółowych danych pozwalających na określenie dawki całkowitej na rzut terapii na epizod krwawienia;
- opisy przypadków uwzględnione w analizie klinicznej, w których łącznie opisano dane 22 pacjentów; dawka inicjująca w codziennej praktyce klinicznej często ograniczana była do 50–100 IU/kg, co autorzy doniesień uzasadniają нефизиologicznym poziomem aktywności FVIII po podaniu rekomendowanej dawki inicjującej [3].

Biorąc pod uwagę zakres dawkowania w odnalezionych badaniach, w analizie podstawowej dawkowanie OBI określono na podstawie średniej z raportowanych wielkości w badaniach, z

wykluczeniem danych z badania Kruse-Jarres 2015. Należy podkreślić, że badanie Kruse-Jarres 2015 jest badaniem eksperymentalnym, w którym dawkowanie było ściśle określone protokołem badania. Mimo, że dawka inicjująca 200 IU/kg w kolejnych podaniach była modyfikowana w celu osiągnięcia pożądanego poziomu aktywności czynnika, zgodnie z rzeczywistymi danymi z badań RWD stosowanie niższych dawek OBI niż w badaniu rejestracyjnym prowadzi do uzyskania zatrzymania krwawienia. W świetle odnalezionych danych wielkość dawki całkowitej z badania Kruse-Jarres 2015 wydaje się być zawyżona i najprawdopodobniej wynika ze sposobu przeprowadzenia badania, a nie z rzeczywistego zapotrzebowania na Obizur® w czasie leczenia krwawienia.

Ze względu na szeroki zakres dawkowanie w badaniach (dawka na rzut leczenia epizodu krwawienia wynosi od 100 IU/kg do 3600 IU/kg), w analizie nie przeprowadzono jednokierunkowej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu skrajnych wielkości dawki OBI. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy zastosowaniu danych z poszczególnych badań nie będących opisami przypadków: Kruse-Jarres 2015, Martin 2016 i Tarantino 2017. W ten sposób uwzględniono prawdopodobny zakres zmienności dawkowania OBI.

W przypadku preparatów FEIBA® i NovoSeven® wyznaczono wartości średnie na podstawie odnalezionych w analizie klinicznej danych literaturowych. Dane te zostały zastosowane w analizie wrażliwości, jako że w analizie podstawowej dawkowanie określone zostało na podstawie danych NCK dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.

Podsumowanie otrzymanych wyników przedstawiają poniższe tabele (Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5).

Tabela 3.
Dawkowanie OBI (dane literaturowe ogółem, analiza podstawowa)

Liczba epizodów	Parametr	Czas ekspozycji [dni]	Dawka całkowita [IU/kg]	Liczba podań
31	Średnia	5,9	885,9	14,3
	Min	1	100	1
	Max	26	3 600	43

Tabela 4.
Dawkowanie OBI (analiza wrażliwości)

Badanie	Liczba epizodów	Parametr	Czas ekspozycji [dni]	Dawka całkowita [IU/kg]	Liczba podań
Martin 2016 [7]	13	Średnia	3,9	677,4	13,2
		SD	2,1	bd	10,5
Tarantino 2017 [8]	7	Średnia	13,7	1229,6	20,9
		SD	9,2	738,3	16,8
Kruse-Jarres 2015 [6]	29	Średnia	7,1	3123,0	18,9
		SD	5,6	4365,9	26,2

Tabela 5.
Dawkowanie NovoSeven® i FEIBA® stosowanych w ramach rzutu leczenia (analiza wrażliwości, dane literaturowe)

Preparat	Liczba epizodów	Parametr	Czas ekspozycji [dni]	Dawka całkowita	Liczba podań
NovoSeven®	102	Średnia	4,9	1,7 mg/kg	22,9
		Min	1	0,04 mg/kg	1
		Max	35	19,4 mg/kg	121
FEIBA®	46	Średnia	10,5	1 274,8 IU/kg	16,1
		Min	2	100 IU/kg	3
		Max	31	8 928 IU/kg	40

3.4. Koszty

W analizie uwzględniono koszty ponoszone na preparat Obizur® oraz BPA stosowane w populacji docelowej w ramach leczenia krwawień. Nie uwzględniono innych kosztów związanych z leczeniem krwawień w nabytej hemofilii A (takich jak koszt wizyt/hospitalizacji) oraz kosztów związanych z eliminacją autoprzeciwciał przeciw czynnikowi VIII czy kosztów profilaktyki okołozabiegowej u pacjentów z populacji docelowej analizy. Należą one do kategorii kosztów nieróżnicujących (wspólnych) – rodzaj terapii stosowanej w ramach leczenia doraźnego krwawień nie wpływa na wysokość żadnego z wyżej wymienionych kosztów. Koszty te zależą od indywidualnych cech pacjenta i występującego u niego krwawienia. Przykładowo dane literaturowe wskazują, że czas leczenia doraźnego epizodu krwawienia w ramach rzutu leczenia waha się w zakresie od 1-2 dni do ok. 30 dni niezależnie od stosowanego preparatu (Tabela 3, Tabela 5). Uwzględnienie kosztów wizyt/hospitalizacji, kosztów leczenia immunosupresyjnego czy kosztów profilaktyki okołozabiegowej w obliczeniach nie wniosłoby dodatkowych informacji do analizy opłacalności, mogłoby natomiast ograniczyć wiarygodność wyznaczanych wyników przez wprowadzenie dodatkowego źródła niepewności.

3.4.1. Susoctocog alfa (Obizur®)

Koszt preparatu Obizur® określono na podstawie ceny hurtowej brutto zadeklarowanej przez Producenta, wynoszącej ██████████. Finansowanie preparatu Obizur® odbywać się będzie w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne [12] z budżetu Ministerstwa Zdrowia w ramach modułu IV, który ma na celu zapewnienie produktów emicizumabu, rekombinowanego czynnika VIII, czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu oraz innych nowo rejestrowanych produktów leczniczych do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych dla pacjentów wskazanych przez Radę Programu. Zgodnie z treścią NPLH kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach modułu IV obejmują spełnienie łącznie trzech warunków:

1. zgłoszenie pacjentów do Rady Programu – nie dotyczy wieprzowego rekombinowanego czynnika VIII do nabytej hemofilii A;
2. wykazanie efektywności medycznej lub kosztowej, w ramach możliwości budżetu NPLH, zgodnie z procedurą w załączniku nr 8 do programu:
 - a. na podstawie analiz umożliwiających ocenę efektywności medycznej i kosztowej nowych terapii do leków dotychczas stosowanych i możliwych do realizacji w ramach budżetu NPLH przedłożonych przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego;
 - b. przedłożone analizy mają być zgodne z wymaganiami jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu;
3. opinia AOTMiT odnośnie wskazania do stosowania leku.

Jednocześnie należy nadmienić, że możliwość zastosowania nowych terapii w ramach NPLH została zapewniona w ramach modułu IV, a ich finansowanie odbywać się będzie w ramach zaakceptowanego, stałego budżetu programu, kosztem zmniejszonego wolumenu stosowanych dotychczas produktów leczniczych. Zgodnie z zapisami programu kwoty przeznaczone do realizacji NPLH określono na 314 mln zł, 351,7 mln zł, 369,6 mln zł oraz 381,9 mln zł odpowiednio w latach 2020-2023. Ilości BPA przewidywane do zakupu w kolejnych latach realizacji programu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 6), przy czym rFVIIa i aPCC stosowane są w ramach NPLH również u pacjentów z powikłaną inhibitorem hemofilii A lub B – pacjenci ci stanowią liczniejszą grupę chorych w porównaniu do populacji pacjentów z AHA.

Tabela 6.
Ilości BPA przewidywane do zakupu w kolejnych latach realizacji NPLH

Nazwa produktu leczniczego	2020	2021	2022	2023
Koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) [IU]	16 462 000	18 616 000	18 616 000	18 616 000
Koncentrat rekombinowanego czynnika VIIa [mg]	33 500	35 000	35 000	35 000

W związku z powyższym zakup preparatu Obizur® dla pacjentów z populacji docelowej odbywać się będzie w drodze przetargów publicznych organizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy ministrze Zdrowia.

Tabela 7.
Cena jednostkowa – susoctocog alfa

Preparat	Cena brutto
Obizur	██████████

3.4.2. Preparaty omijające inhibitor

Preparaty omijające inhibitor stosowane w leczeniu krwawień występujących u pacjentów z nabytą hemofilią A zakupowane są na drodze przetargów publicznych realizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia [13]. W związku z tym w niniejszej analizie koszty leków wyznaczono w oparciu o ceny określone na podstawie najnowszego zidentyfikowanego zamówienia. Cenę jednostkową koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIIA określono na 2840,00 zł/mg (Tabela 8). Koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) kosztuje natomiast 3,7800 zł/IU (Tabela 9).

Tabela 8.
Cena jednostkowa – rFVIIa

Data złożenia zamówienia	Nr zamówienia	Liczba mg	Cena jednostkowa brutto [zł/mg]	Wartość zamówienia brutto [zł]
10 I 2020	ZZP-38/20	5 000	2840,00	14 200 002,00
24 XII 2019	ZZP-33/20	6 000	2840,00	17 040 002,40
9 XII 2019	ZZP-215/19	6 000	2840,00	17 040 002,40
8 XI 2019	ZZP-212/19	4 000	2840,00	11 360 001,60
25 IX 2019	ZZP-196/19	4 500	2840,00	12 780 000
19 III 2019	ZZP-63/19	12 000	2840,00	34 080 000
26 VI 2018	ZZP-126/18	5 700	2840,00	16 188 000
10 IV 2018	ZZP-43/18	21 000	2840,00	59 640 000
16 X 2017	ZZP-222/17	6 700	2840,00	19 028 000
25 X 2016	ZZP-262/16	17 500	2840,00	49 700 000
5 X 2016	ZZP-237/16	2 500	2840,00	7 100 000
30 III 2016	ZZP-100/16	28 000	2840,00	79 520 000
2 II 2016	ZZP-25/16	4 000	2840,00	11 360 000
25 IX 2015	ZZP-159/15	1 800	2840,00	5 112 000
29 VI 2015	ZZP-125/15	10 300	2840,00	29 252 000
8 IV 2015	ZZP-90/15	11 000	2840,00	31 240 000
15 X 2014	ZZP-186/14	4 000	2840,00	11 360 000
18 VII 2014	ZZP-156/14	11 500	2840,00	32 660 000
14 I 2014	ZZP-38/14	13 000	2840,00	36 920 000
27 XI 2013	ZZP-182/13	100	2840,00	284 000
2 XI 2013	ZZP-172/13	1 950	2840,00	5 538 000
9 X 2013	ZZP-162/13	3 600	2840,00	10 224 000
13 IX 2013	ZZP-138/13	2 130	2840,00	6 049 200
31 VII 2013	ZZP-120/13	500	2840,00	1 420 000
20 XI 2012	ZZP-22/13	10000	2840,00	28 400 000

Data złożenia zamówienia	Nr zamówienia	Liczba mg	Cena jednostkowa brutto [zł/mg]	Wartość zamówienia brutto [zł]
9 X 2012	ZZP-126/12	6000	2840,00	17 040 000
26 VI 2012	ZZP-88/12	3000	2840,00	8 520 000
25 IV 2012	ZZP-55/12	3000	2840,00	8 520 000
16 III 2012	ZZP-44/12	3500	2840,00	9 940 000
16 II 2012	ZZP-35/12	3500	2840,00	9 940 000
3 XII 2011	ZZP-130/11	680	2840,00	1 931 200
26 VIII 2011	ZZP-87/11	5 700	2841,16	16 194 612
6 V 2011	ZZP-62/11	3300	2841,16	9 375 828
12 IV 2011	ZZP-55/11	2900	2841,16	8 239 364

Tabela 9.
Cena jednostkowa – aPCC

Data złożenia zamówienia	Nr zamówienia	Liczba jednostek	Cena jednostkowa brutto [zł/IU]	Wartość zamówienia brutto [zł]
24 II 2020	ZZP-60/20	8 526 000	nierozstrzygnięte	
9 I 2020	ZZP-37/20	20 000 000	3,7800	75 600 000
4 IX 2019	ZZP-175/19	10 000 000	3,7900	37 900 000
10 V 2019	ZZP-86/19	13 500 000	3,7900	51 165 000
21 XI 2018	ZZP-207/18	11 500 000	3,7900	43 585 000
5 XI 2018	ZZP-198/18	3 500 000	3,7900	13 265 000
17 IX 2018	ZZP-187/18	1 015 000	3,7900	3 846 850
3 VII 2018	ZZP-127/18	2 800 000	3,7900	10 612 000
21 III 2018	ZZP-45/18	21 000 000	3,7900	79 590 000
29 IX 2017	ZZP-177/17	10 000 000	3,7900	37 900 000
23 III 2017	ZZP-62/17	13 600 000	3,7900	51 543 998,92
25 X 2016	ZZP-263/16	4 000 000	3,7900	15 160 000
27 VII 2016	ZZP-213/16	5 500 000	3,7900	20 845 000
30 III 2016	ZZP-99/16	15 700 000	3,7900	59 503 000
25 IX 2015	ZZP-157/15	5 600 000	3,7900	21 224 000
1 VII 2015	ZZP-130/15	6 000 000	3,7900	22 740 000
8 IV 2015	ZZP-89/15	10 000 000	3,7900	37 900 000
15 X 2014	ZZP-185/14	3 000 000	x	x
19 VII 2014	ZZP-155/14	10 000 000	3,7900	37 900 000
17 V 2014	ZZP-121/14	1 400 000	3,7900	5 306 000
14 I 2014	ZZP-36/14	6 000 000	3,7900	22 740 000
9 X 2013	ZZP-164/13	3 800 000	3,7900	14 402 000

Data złożenia zamówienia	Nr zamówienia	Liczba jednostek	Cena jednostkowa brutto [zł/IU]	Wartość zamówienia brutto [zł]
30 VII 2013	ZZP-119/13	1 500 000	3,7900	5 685 000
20 XI 2012	ZZP-20/13	6 000 000	3,7900	22 740 000
9 X 2012	ZZP-125/12	5 200 000	3,7900	19 708 000
20 VI 2012	ZZP-86/12	2 200 000	3,7900	8 338 000
16 III 2012	ZZP-43/12	3 100 000	3,7900	11 749 000
4 I 2012	ZZP-25/12	2 500 000	3,7900	9 475 000
23 VIII 2011	ZZP-90/11	4 000 000	3,7900	15 160 000
11 IV 2011	ZZP-54/11	3 450 000	3,7900	13 075 500
9 II 2011	ZZP-21/11	2 550 000	3,7900	9 664 500

x - postępowania o udzielenie zamówienia publicznego zostało unieważnione

4. Podsumowanie założeń analizy

- Analizę przeprowadzono w horyzoncie czasowym rzutu leczenia epizodu krwawienia.
- Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Ministerstwo Zdrowia).
- Ze względu na wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów.
- Populację docelową analizy stanowią pacjenci z hemofilią nabytą stosujący w leczeniu doraźnym krwawień czynniki omijające.
- W analizie porównano stosowanie preparatu Obizur® z czynnikami omijającymi aktualnie stosowanymi w leczeniu krwawień w AHA: NovoSeven® oraz FEIBA®.
- Dawkowanie OBI określono w oparciu o dane literaturowe.
- Dawkowanie czynników omijających oraz średnią masę ciała pacjentów z populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych z bazy NCK.
- Koszt OBI przyjęto na podstawie danych otrzymanych od Zamawiającego, zaś koszt czynników omijających określono w oparciu o wyniki przeprowadzonych przetargów publicznych.
- Koszt rzutu leczenia epizodu krwawienia wyznaczono jako iloczyn kosztu jednostkowego, dawkowania na rzut leczenia na kilogram masy ciała oraz średniej masy ciała pacjentów z populacji docelowej.
- Wyznaczono koszty całkowite rzutu leczenia epizodu krwawienia oraz koszty inkrementalne dla porównania OBI z pozostałymi preparatami. Dodatkowo wyznaczono cenę progową, czyli cenę zbytu netto za jednostkę OBI, przy której koszt rzutu leczenia epizodu krwawienia za pomocą OBI jest równy kosztowi rzutu leczenia epizodu krwawienia za pomocą interwencji alternatywnych.

5. Wyniki

5.1. Analiza podstawowa

[Redacted content]

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

Wartości ceny zbytu netto dla 1 IU preparatu Obizur®, przy której koszt rzutu leczenia z zastosowaniem OBI jest równy kosztom rzutu leczenia z zastosowaniem rozważanych w analizie preparatów zestawiono w tabeli poniżej ([Redacted]). [Redacted]

[Redacted content]

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

5.2. Analiza wrażliwości

5.2.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 12.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
Średnia liczba epizodów krwawień na rok na pacjenta; zmiana wartości wpływa również na dawkowanie rFVIIa oraz aPCC	Scenariusz A0	Oszacowanie podstawowe	Rozdz. 3.1
	Scenariusz A1	Oszacowanie minimalne (odstęp między kolejnymi rekordami wynosi > 14 dni)	
	Scenariusz A2	Oszacowanie maksymalne (odstęp między kolejnymi rekordami wynosi > 2 dni)	
Średnia masa ciała pacjentów	Scenariusz B0	75 kg	Rozdz. 3.2
	Scenariusz B1	74 kg	
Dawkowanie OBI	Scenariusz C0	Dane literaturowe ogółem (885,9 IU/kg)	Rozdz. 3.3
	Scenariusz C1	Publikacja Martin 2016 (677,4 IU/kg)	
	Scenariusz C2	Publikacja Tarantino 2017 (1 229,6 IU/kg)	
	Scenariusz C3	Publikacja Kruse-Jarres 2015 (3 123,0 IU/kg)	
Dawkowanie pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie	Scenariusz D0	Baza danych NCK	
	Scenariusz D1	Dane literaturowe	

5.2.2. Wyniki analizy wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Tabela 13.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – wydatki całkowite i inkrementalne

Tabela 14.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – cena progowa

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki obliczeń przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

6.2. Walidacja konwergencji

Ze względu na formę analizy (analiza minimalizacji kosztów) oraz różnice w uwarunkowaniach kosztowych w różnych państwach, w analizie nie przeprowadzono walidacji konwergencji z wynikami analiz przeprowadzonych w warunkach odmiennych od polskich. W toku prac nad analizą nie odnaleziono opracowań dotyczących stosowania OBI lub czynników omijających w leczeniu doraźnym krwawień występujących w przebiegu hemofilii nabytej w Polsce.

6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Ze względu na strukturę przeprowadzonych obliczeń w ramach walidacji zewnętrznej możliwe było przeprowadzenie porównania dawkowania czynników omijających. W toku pracy odnaleziono 4 zagraniczne rejestry pacjentów z hemofilią nabytą (Baudo 2012 – rejestr EACH2 [14], Borg 2013 – rejestr SACHA [15], Collins 2007 – rejestr obejmujący pacjentów z UK [16], Kessler 2016 [17]). Dawkowanie czynników omijających opisane zostało w dwóch z nich – rejestr EACH2 i SACHA. Dane dotyczące dawkowania czynników omijających odnaleziono zostały również w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej (AK) i zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości. Poniżej zestawiono wyniki dotyczące dawkowania czynników omijających na epizod krwawienia. Należy podkreślić, że dane z odnalezionych rejestrów zostały uwzględnione w obliczeniach wartości średniej dawki rFVIIa i aPCC (dane z rejestru EACH2 pominięto ze względu na brak informacji odnośnie masy ciała pacjentów).

7. Podsumowanie i wnioski

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii z zastosowaniem preparatu Obizur® w leczeniu doraźnym epizodów krwawień wymagających zastosowania BPA u dorosłych pacjentów z AHA. W analizie założono finansowanie OBI w ramach programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne”.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wskazują na znaczny zakres zmienności, jednocześnie w większości testowanych wariantów obliczeń potwierdzając wnioskowanie płynące z analizy podstawowej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Należy zwrócić uwagę, że dawkowanie rFVIIa i aPCC przyjęte w analizie podstawowej określone zostało w oparciu o dane wszystkich pacjentów polskich, u których została zdiagnozowana hemofilia nabyta i w konsekwencji zastosowane zostały wymienione preparaty. Jednocześnie szeroki zakres zmienności kosztów leczenia pacjentów (wynikający w przede wszystkim z dawkowania preparatów) jest nieunikniony dla jednostki chorobowej, jaką jest nabyta hemofilia A i wynika z indywidualnej reakcji pacjenta na otrzymane leczenie.

8. Ograniczenia

- Dane wejściowe analizy określono w oparciu o dane pacjenckie z bazy NCK opisującej epizody krwawień u wszystkich pacjentów z hemofilią nabytą w Polsce. Dane z bazy danych NCK nie pozwalały na jednoznaczną identyfikację poszczególnych epizodów krwawienia. Dopasowanie rekordów do epizodów krwawienia przeprowadzone zostało w sposób subiektywny przy uwzględnieniu danych dotyczących liczby dni przetoczeń i daty wygenerowania kolejnych zleceń. Postępowanie to wpływa na wartości parametrów przyjmowanych w analizie. Dodatkowo ewentualne błędy raportowania danych w bazie wpływają również na niepewność otrzymanych wyników.
- Dawkowanie OBI określono na podstawie wyników badań włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej. Całkowitą dawkę na rzut leczenia wyznaczono na podstawie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej. Niemniej jednak z uwagi na silnie zindywidualizowany przebieg leczenia epizodów krwawień u pacjentów z AHA, rzeczywiste dawkowanie Obizuru może być inne od uwzględnionego w obliczeniach.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii z zastosowaniem preparatu Obizur® w leczeniu doraźnym epizodów krwawień wymagających zastosowania BPA u dorosłych pacjentów z AHA w ramach programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne”.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą kliniczną, w ramach której wskazano na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo interwencji uwzględnionych w niniejszej analizie. W związku z tym niniejsza analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów.

Analizę w znacznym stopniu oparto na danych z bazy NCK – na jej podstawie wyznaczono średnią masę ciała oraz dawkowanie aktualnie stosowanych preparatów. Baza ta stanowi wiarygodne źródło danych na temat leczenia krwawień wśród pacjentów z AHA w Polsce – nie jest jednak pozbawiona pewnych ograniczeń. Pomijając kwestie techniczne związane z raportowaniem danych, głównym ograniczeniem bazy NCK jest brak przypisania poszczególnych rekordów (odpowiadających zgłoszeniom na zapotrzebowanie na dany preparat u konkretnego pacjenta) do występujących u pacjenta epizodów krwawień. Z związku z czym podział rekordów z bazy na krwawienia przeprowadzono na podstawie subiektywnej oceny analityka oraz testowano w analizie wrażliwości (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.1). Poprawność przeprowadzonej klasyfikacji zweryfikowano w ramach analizy wpływu na budżet [18].

Komentując wyniki niniejszego opracowania należy odnieść się do niepewności dotyczącej dawkowania leków. Dawki preparatów stosowanych w leczeniu krwawień u pacjentów z AHA są dobierane indywidualnie, a ich zakres jest szeroki, co implikuje istotne różnice w kosztach terapii poszczególnych pacjentów. Znaczne różnice w dawkowaniu rozważanych interwencji pomiędzy pacjentami z AHA występują zarówno w polskich danych z bazy NCK, jak i danych literaturowych.

██████████
██████████
██████████
██████████ Należy podkreślić, że szeroki zakres zmienności kosztów leczenia pacjentów (wynikający w przede wszystkim z dawkowania preparatów) jest nieunikniony dla jednostki chorobowej, jaką jest nabyta hemofilia A i wynika z indywidualnej reakcji pacjenta na otrzymane leczenie.

Ponadto zwraca uwagę również fakt, że pomimo iż wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wskazują na znaczny zakres zmienności, w większości testowanych wariantów obliczeń potwierdzają one wnioskowanie płynące z analizy podstawowej - ██████████
██████████

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Jednocześnie wydaje się, że dawkowanie rFVIIa wyznaczone na podstawie zagranicznych danych (scenariusz D1), szczególnie w sytuacji, gdy dostępne są polskie dane obejmujące historię leczenia wszystkich pacjentów z AHA, może nie odzwierciedlać praktyki klinicznej w Polsce. Wydaje się również, że uwzględnienie dawkowania raportowanego w badaniu eksperymentalnym (scenariusz C3) jest niewłaściwe. W badaniach obserwacyjnych rutynowo stosowano niższe dawki początkowe OBI niż ta sugerowana w ChPL [19] (200 IU/kg). Takie podejście jest dodatkowo spójne z wytycznymi HTRS 2017 [20], w których dawka początkowa może wynosić nawet tylko 50 IU/kg. Zgodnie doniesieniami literaturowymi zebranymi w ramach analizy klinicznej [3] redukcja dawki początkowej pozwala na uzyskanie fizjologicznej odpowiedzi na leczenie w postaci wzrostu aktywności FVIII przy jednoczesnej minimalizacji ryzyka zdarzeń zakrzepowych, co będzie miało szczególne znaczenie w populacji docelowej, a dodatkowo prowadzi do oszczędności. Należy pamiętać, iż zastosowanie dawki początkowej 200 IU/kg w badaniu klinicznym uwarunkowane było protokołem badania, a nie rzeczywistym zapotrzebowaniem na OBI w czasie leczenia krwawienia, a główną zaletą OBI jest właśnie możliwość bieżącego dostosowywania dawkowania, z czego korzystają eksperci w codziennej praktyce klinicznej.

Osobnego komentarza wymaga ponadto ocena kosztu terapii z zastosowaniem OBI. Specyfika związana z terapią chorób rzadkich obejmuje najczęściej bardzo wysokie koszty leczenia poszczególnych pacjentów. Związane jest to z koniecznością dystrybuowania kosztów ponoszonych na opracowanie nowej technologii w obrębie niewielkiej grupy pacjentów. Znaczne wydatki ponoszone na badania kliniczne leków indukowane imperatywem zachowania podstawowych standardów ewidencji efektywności i bezpieczeństwa analizowanych leków przy utrudnieniach związanych z możliwościami włączenia odpowiednio licznych populacji sprawiają, że cena leków stosowanych w chorobach rzadkich jest zwykle bardzo wysoka. Należy zauważyć, że w przypadku zastosowania leku w niewielkiej populacji analiza opłacalności rozważanej terapii nie powinna przebiegać wyłącznie w oparciu o standardowe kryteria oceny. Dokonanie oceny technologii medycznych jest w takiej sytuacji zagadnieniem trudnym z uwagi na niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Uzasadnienie wysokich kosztów terapii wesprzeć można odwołaniem do pozaekonomicznych aspektów finansowania ze środków publicznych. Finansowanie terapii chorób rzadkich lub bardzo rzadkich, także pomimo ich nieopłacalności według standardowych kryteriów oceny jest realizacją postulatów równego dostępu do świadczeń medycznych i krokiem do zapewnienia porównywalnych standardów leczenia pacjentom z rzadko występującymi jednostkami chorobowymi i tym, u których występują bardziej powszechne schorzenia.

[REDACTED]

[REDACTED] jego finansowanie pozwoli na zwiększenie spektrum terapeutycznego oraz zaspokojenie niezaspokojonych

dotychczas potrzeb pacjentów. Ponadto wyłącznie w przypadku zastosowania OBI istnieje możliwość monitorowania faktycznej aktywności czynnika VIII, co pozwala na zoptymalizowanie zużycia leku oraz minimalizuje ryzyko rozwoju zdarzeń o charakterze zakrzepowo-zatorowym, co z kolei może przełożyć się na ograniczenie kosztów leczenia pacjentów z AHA.

10. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Obizur w leczeniu krwawień w nabytej hemofilii A. HTA Consulting 2020.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0*. Warszawa 2016.
3. ██████████ Analiza kliniczna. Obizur w leczeniu krwawień w nabytej hemofilii A. HTA Consulting 2020.
4. MabThera (rituximab) we wskazaniu: nabyta hemofilia A - ciężki niedobór czynnika krzepnięcia VIII. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. AOTMiT 2018 Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/130/RPT/OT.422.28.2018_RDTL_MABTHERA_rituximab_hemofilia.pdf.
5. 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.
6. Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, Shapiro A, Smith H, Chowdary P, Drebes A, Gomperts E, Bourgeois C, Mo M, Novack A, Farin H, Ewenstein B. (2015) Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia* 21(2):162–170.
7. Martin K, Kasthuri R, Mooberry MJ, Chen S-L, Key NS, Ma AD. (2016) Lower doses of recombinant porcine factor VIII maintain excellent haemostatic efficacy. *Haemophilia* 22(6):e549–e551.
8. Tarantino MD, Cuker A, Hardesty B, Roberts JC, Sholzberg M. (2017) Recombinant porcine sequence factor VIII (rpFVIII) for acquired haemophilia A: practical clinical experience of its use in seven patients. *Haemophilia* 23(1):25–32.
9. Crea R, Huang J-F, Bajwa N, Gringeri A. (2017) United States Post-Marketing Safety (PMS) Study of rpFVIII in Patients with Acquired Hemophilia A: Preliminary Data. *Blood* 130(Suppl 1):3686–3686.
10. Ellsworth P, Chen S-L, Key NS, Kasthuri RS, Mooberry MJ, Ma AD. (2018) Recombinant Porcine FVIII in Acquired Hemophilia: Decreased Product Usage When Used Upfront, Non-Utility of Baseline Porcine Bethesda Titer, and Confirmation of Dosing Algorithm. *Blood* 132(Supplement 1):2474–2474.
11. Abou-Ismaïl M, Vuyyala S, Prunty J, Schmaier A, Nayak L. (2019) A short-term efficacy of recombinant porcine factor VIII in patients with acquired factor VIII inhibitors. *Haemophilia* (25 (Suppl. 2)):3.
12. (2020) Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 (wersja zaktualizowana). Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2019-2023>.
13. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Dostęp: <http://www.zzpprzyz.mz.pl/>.
14. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Knoebl P, EACH2 registry contributors. (2012) Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 120(1):39–46.
15. Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, Goudemand J, Lévesque H, SACHA Study Group. (2013) Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquisée) registry. *Haemophilia* 19(4):564–570.
16. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, Keeling DM, Liesner R, Brown SA, Hay CRM, UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. (2007) Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 109(5):1870–1877.
17. Kessler CM, Ma AD, Al-Mondhry HAB, Gut RZ, Cooper DL. (2016) Assessment of acquired hemophilia patient demographics in the United States: the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 27(7):761–769.
18. ██████████ Obizur w leczeniu krawawień w nabytej hemofilii A. HTA Consulting 2020.
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Obizur 500 jedn. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151111132783/anx_132783_pl.pdf.
20. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissing CA, Tiede A, Kessler CM. (2017) Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am. J. Hematol.* 92(7):695–705.

21. Ewenstein BM, Avorn J, Putnam KG, Bohn RL. (2002) Porcine factor VIII: pharmacoeconomics of inhibitor therapy. *Haemophilia* 8 Suppl 1:13–16; discussion 28–32.
22. Kim CH, Simmons SC, Bui CM, Jiang N, Pham HP. (2019) aPCC vs. rFVIIa for the treatment of bleeding in patients with acquired haemophilia - a cost-effectiveness model. *Vox Sanguinis* 114(1):63–72.
23. Kim CH, Simmons SC, Wang D, Najafzadeh P, Azad A, Pham HP. (2019) An economic analysis of different treatments for bleeding in patients with acquired haemophilia. *Vox Sanguinis*.

11. Spis tabel i rysunków

Tabela 1.	Średnia masa ciała pacjentów z populacji docelowej	15
Tabela 2.	Dawkowanie NovoSeven® i FEIBA® stosowanych w ramach rzutu leczenia (analiza podstawowa, dane NCK)	15
Tabela 3.	Dawkowanie OBI (dane literaturowe ogółem, analiza podstawowa)	17
Tabela 4.	Dawkowanie OBI (analiza wrażliwości)	17
Tabela 5.	Dawkowanie NovoSeven® i FEIBA® stosowanych w ramach rzutu leczenia (analiza wrażliwości, dane literaturowe)	18
Tabela 6.	Ilości BPA przewidywane do zakupu w kolejnych latach realizacji NPLH	19
Tabela 7.	Cena jednostkowa – susococog alfa	19
Tabela 8.	Cena jednostkowa – rFVIIa	20
Tabela 9.	Cena jednostkowa – aPCC	21
Tabela 10.	Wyniki analizy – wydatki na rzut leczenia epizodu krwawienia.....	24
Tabela 11.	Zestawienie cen progowych dla porównania OBI z pozostałymi preparatami uwzględnionymi w analizie	24
Tabela 12.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	25
Tabela 13.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – wydatki całkowite i inkrementalne	25
Tabela 14.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – cena progowa.....	26
Tabela 15.	Wyniki walidacji zewnętrznej – dawkowanie czynników omijających	28
Tabela 16.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	37
Tabela 17.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed oraz Cochrane	40
Tabela 18.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	42
Rysunek 1.	Schemat selekcji opublikowanych analiz ekonomicznych	41

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 16.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Analiza jest aktualna na dzień złożenia wniosku.	
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:		
1. analizę podstawową	Rozdz.5.1	str. 24
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5.2	str. 25
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.2	str. 42
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:		
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz.5.1	str. 24
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Nie dotyczy	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy	
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Nie dotyczy	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3	str. 13
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4	str. 23
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny stanowi nieodłączną część przeprowadzonej analizy.	
§ 5.3		
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdz. 1.2	str. 9

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 5.4		
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdz. 1.2, rozdz. 5.1	str. 9, 24
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i ka kulanje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 3.4.1 str. 18
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyn ków zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyn ków zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Nie dotyczy Nie dotyczy Nie dotyczy
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyn ków zdrowotnych.		Nie dotyczy
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Nie dotyczy
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 2.7	str. 12
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 5.2.1	str. 25
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 5.2.2	str. 25

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 2.2	11
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.3	11
§ 5.12		
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1	40
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 10	34
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.		

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej przeszukano bazę PubMed (w tym Medline) oraz bibliotekę Cochrane. Przeszukanie przeprowadzono dnia 21.01.2020 roku. Zastosowaną strategię przeszukania przedstawiono poniżej.

Tabela 17.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed oraz Cochrane

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Liczba wyników	
		Pubmed	Cochrane
#1	acquired	348 059	16 598
#2	hemophilia	29 275	1 621
#3	hemophilias	143	11
#4	haemophilias	63	28
#5	haemophilia	29 275	1 621
#6	"blood coagulation disorders"	15 929	381
#7	"blood coagulation disorder"	84	12
#8	"blood clotting disorder"	25	646
#9	"blood clotting disorders"	63	24
#10	"haemophilia A"	3 408	958
#11	"Haemophilia As"	30	31
#12	"Haemophilia classic"	202	0
#13	"Factor VIII deficiency"	402	26
#14	"Factor 8 deficiency"	244	0
#15	"Hemophilia A" [MeSH Terms]	20 318	370*
#16	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	44 096	2 593
#17	#1 AND #16	3 808	139

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Liczba wyników	
		Pubmed	Cochrane
#18	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 223 477	59 096
#19	#17 and #18	121	16
Data wyszukania: 21 stycznia 2020 roku			

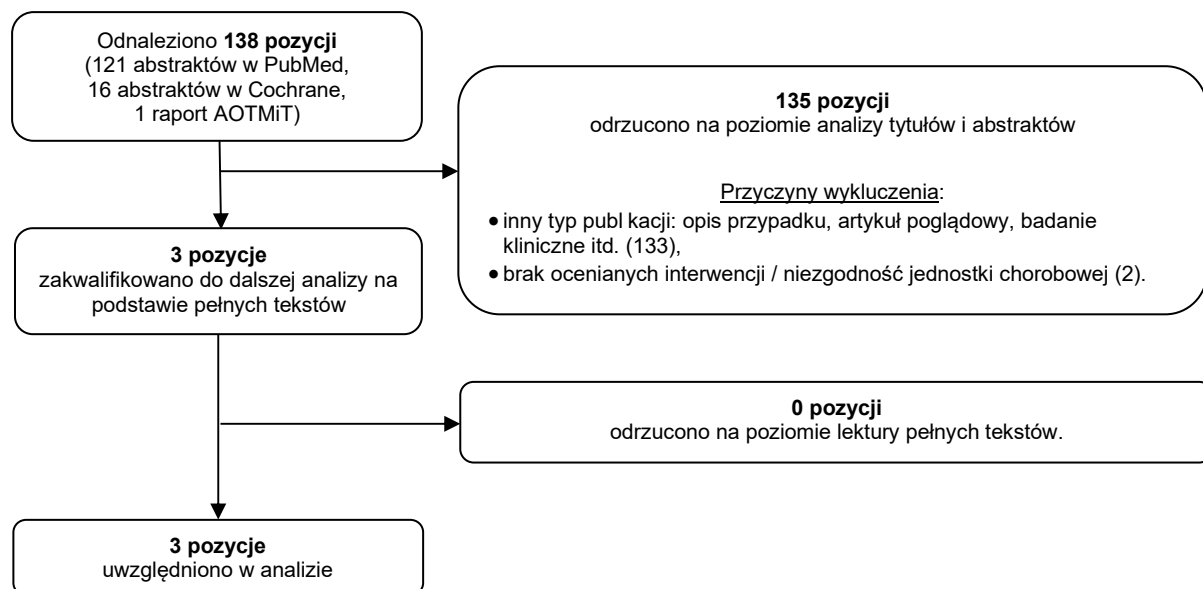
*Wynik dla zapytania: MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees

Do przeglądu włączone zostały analizy ekonomiczne dotyczące leczenia doraźnego krwawień w przebiegu hemofilii nabytej. W wyniku wyszukania odnaleziono 121 pozycji w bazie PubMed oraz 16 pozycji w bazie Cochrane. Po analizie abstraktów do analizy pełnotekstowej włączono 3 doniesienia. Na tym etapie nie wykluczono żadnych pozycji.

Dodatkowo w celu odnalezienia doniesień polskich przeszukano stroną internetową AOTMiT. W wyniku wyszukania odnaleziono jedno opracowanie dotyczące hemofilii nabytej. W odnalezionym raporcie nie oceniano interwencji uwzględnionych w niniejszej analizie – opracowanie dotyczyło stosowania rytuksymabu jako leczenia ratunkowego u pacjentów z hemofilią nabytą. Ze względu na odmienną problematykę decyzyjną, omawianego raportu nie uwzględniono w niniejszej analizie.

Kolejne etapy selekcji analiz ekonomicznych przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Schemat selekcji opublikowanych analiz ekonomicznych



A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 18.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Ewenstein 2002 [21]	Hemofilia nabyta	Sekwencje leczenia złożone z pFVIII, FVIII i rFVIIa/aPCC	Drzewo decyzyjne, CMA	Epizod krwawienia	USA	Sekwencje rozpoczynające się od pFVIII generują najmniejsze koszty leczenia.	-
Kim 2019 [22]	Hemofilia nabyta	rFVIIa, aPCC	Model Markowa, CEA	5 dni	USA, perspektywa świadczeniodawcy	<u>Koszty:</u> rFVIIa droższy niż aPCC <u>QALD:</u> rFVIIa 4,08; aPCC 4,09	-
Kim 2019a [23]	Hemofilia nabyta	rFVIIa, aPCC, rpFVIII	Model Markowa, CEA	6 dni	USA, perspektywa świadczeniodawcy	<u>Koszty:</u> najdroższy rFVIIa, najtańszy aPCC <u>QALD:</u> rpFVIII 4,89; rFVIIa 4,9; aPCC 4,91	-

QALD – dni życia skorygowane jakością (ang. *quality-adjusted life days*), CMA – analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*), CUA – analiza kosztów-efektywności (ang. *cost-effectiveness analysis*)