

AESTIMO

Analiza Ekonomiczna

Idelvion[®] (albutrepenonakog alfa)

w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B

Wersja 1.0
Kraków 2020

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]
[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 8 lipca 2020 r.

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	6
ANALIZA EKONOMICZNA	9
1 Cel analizy.....	10
2 Problem decyzyjny	10
2.1 Populacja	11
2.2 Oceniana interwencja	11
2.3 Komparatory	11
2.4 Efekty zdrowotne.....	12
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Idelvion oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	12
4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	17
4.1 Metodyka.....	17
4.1.1 Cel	17
4.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	17
4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	18
4.2.1 Źródła danych wtórnych.....	18
4.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	19
5 Metodyka analizy ekonomicznej	19
5.1 Strategia analityczna.....	19
5.2 Technika analityczna.....	20
5.3 Perspektywa analizy.....	21
5.4 Horyzont czasowy	21
5.5 Dyskontowanie	22
5.6 Schemat obliczeń w modelu	22
5.7 Analiza kosztów	22
5.7.1 Koszty leczenia z wykorzystaniem koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia	
IX	23
5.7.1.1 Ceny jednostkowe	23
5.7.1.2 Zużycie na rok leczenia	25

5.7.2	Koszty diagnostyki, monitorowania oraz kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego	29
5.7.3	Pozostałe kategorie kosztów	31
5.8	Walidacja modelu	32
5.8.1	Walidacja wewnętrzna modelu	32
5.8.2	Walidacja konwergencji	32
5.9	Zestawienie parametrów modelu	33
5.9.1	Analiza podstawowa.....	33
5.9.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	34
6	Wyniki analizy ekonomicznej.....	35
6.1	Zestawienie kosztów ponoszonych przez płatnika.....	35
6.2	Wyniki analizy podstawowej.....	36
6.3	Wyniki analizy progowej	37
6.4	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	38
6.4.1	Porównanie z lekiem BeneFIX (nonakog alfa).....	38
6.4.2	Porównanie z lekiem Rixubis (nonakog gamma)	39
6.4.3	Porównanie z lekiem Alprolix (eftrenonakog alfa).....	40
7	Ograniczenia analizy.....	40
8	Dyskusja.....	41
9	Wnioski końcowe	42
10	Załączniki.....	45
10.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	45
10.2	Wnioskowane zmiany w programie lekowym	46
	Spis Tabel	50
	Spis Wykresów	50
	Piśmiennictwo.....	51

Wykaz skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. adverse events)
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AUC	pole powierzchni pod krzywą (z ang. Area Under the Curve)
AW	Analiza wrażliwości
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. confidence interval)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
FIX	czynnik krzepnięcia IX
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. Health Technology Assessment)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NPLH	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne
pdFIX	osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX (z ang. Plasma-Derived Factor IX)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, komparatory, punkty końcowe (z ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome)
PPL	projekt programu lekowego
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
rFIX	rekombinowany czynnik krzepnięcia IX
rIX-FP	rekombinowane białko fuzyjne wiążące czynnik krzepnięcia IX z albuminą (z ang. Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin)
rFIXFc	rekombinowane białko fuzyjne wiążące czynnik krzepnięcia IX z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 (z ang. Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Fc)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. risk sharing scheme)
WFH	World Federation of Hemophilia
ZZP	Zakład Zamówień Publicznych

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych albutrepenonakogu alfa (produkt leczniczy Idelvion), stosowanego w leczeniu dzieci z ciężką postacią hemofilii B w ramach istniejącego programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

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

- Idelvion 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Idelvion 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Idelvion 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Idelvion 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

w ramach wykazu leków dostępnych w programie lekowym.

Metodyka

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (APD *Idelvion 2020*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową (P) analizy stanowili chorzy z ciężką postacią hemofilii B do ukończenia 18 roku życia, którzy:

[Redacted text]

Rozważana w analizie populacja jest zgodna z proponowanymi zapisami programu lekowego, w ramach którego wnioskuję się o refundację produktu leczniczego Idelvion.

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z albuminą (produkt leczniczy Idelvion) w leczeniu i profilaktyce (pierwotnej oraz wtórnej) krwawień u pacjentów z hemofilią B.

Jako komparatory (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto zastosowanie leków:

- Alprolix (eftrenonakog alfa) stosowanego w ramach programu lekowego B.94 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”;
- BeneFIX (nonakog alfa) stosowanego w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”;
- Rixubis (nonakog gamma) stosowanego w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów. Metodę tą przyjęto, w związku z brakiem badań randomizowanych umożliwiających bezpośrednie porównania ocenianych interwencji, a także brakiem

możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. Brak dostępnych dowodów naukowych wynika z tego, że hemofilia typu B ze względu na niewielką liczbę cierpiących na nią pacjentów ma status choroby rzadkiej. Dodatkowo rozważane wskazanie dotyczy populacji pediatrycznej, co również zawęża ilość dostępnych doniesień naukowych.

Ze względu na charakter analizy nie oceniano klinicznych punktów końcowych (O), zakładając równoważną efektywność porównywanych technologii.

Podkreślenia wymaga fakt, że pomimo przyjętego założenia o braku różnic w skuteczności między albutrepenonakiem alfa a rFIX produkt leczniczy Idelvion charakteryzuje się dłuższym czasem utrzymywania się w organizmie, co z kolei przekłada się na możliwość rzadszego podawania, mniejsze zużycie leku w porównaniu z rFIX oraz zwiększenie komfortu stosowania dla pacjentów, jak i ich rodzin.

W modelu przyjęto jednoroczny horyzont czasowy. Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia leków i ich administracji, koszty diagnostyki i monitorowania w programie oraz koszty kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego.

Oszacowanie rzeczywistego zużycia rFIX przypadającego na chorego leczonego w ramach programu lekowego było możliwe na podstawie danych sprawozdawczych NFZ opublikowanych w okresowym sprawozdaniu z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019

roku zawierających informacje o liczbie rozliczonych jednostek rozliczeniowych rFIX oraz liczbie osób objętych programem. Średnie roczne zużycie koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX w przeliczeniu na chorego na hemofilię B leczonego w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego w 2019 roku wyniosło 93 205 j.m.

Zaproponowana przez Wnioskodawcę cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Idelvion wynosi:

- [REDACTED] za opakowanie Idelvion 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- [REDACTED] za opakowanie Idelvion 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- [REDACTED] za opakowanie Idelvion 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- [REDACTED] za opakowanie Idelvion 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

[REDACTED]

W ramach walidacji przeprowadzonego modelowania, analizę uzupełniono o deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu, a także przeprowadzono porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami innych badań ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań ekonomicznych dotyczących stosowania albutrepenonakog alfa w rozważanym wskazaniu.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny

Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012).

Wyniki analizy ekonomicznej

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z ciężką hemofilią B w ramach wnioskowanego wskazania jest interwencją droższą od obecnie refundowanych komparatorów: leków Alprolix, BeneFIX oraz Rixubis. Wyznaczone w analizie dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Idelvion mogą być w rzeczywistości znacząco niższe ze względu na specyfikę warunków rynkowych, mianowicie fakt, że wybór leków wykorzystywanych do realizacji programu lekowego odbywa się w ramach postępowań przetargowych ogłaszanych przez Zakład Zamówień

Publicznych przy Ministrze Zdrowia, rzeczywista cena, po której dostarczany będzie lek Idelvion będzie regulowana w tychże postępowaniach.

[Redacted text]

W ramach analizy wrażliwości rozważano scenariusze, w których zmieniano wartości lub założenia dla następujących parametrów: cena jednostkowa leku Idelvion, dawkowanie leków Idelvion, BeneFIX i Rixubis, zmniejszenie zapotrzebowania na FIX (rIX-FP vs rFIX). Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność uzyskanych wyników – w każdym z rozważanych wariantów terapia lekiem Idelvion pozostawała bardziej kosztowna od komparatora.

Należy jednak podkreślić, że pomimo braku wykazania różnic w efektywności klinicznej, refundacja leku Idelvion i wiążące się z nią dodatkowe wydatki płatnika, prowadziłyby do uzyskania wymiernej korzyści klinicznej w postaci istotnego zmniejszenia częstości podań czynnika IX, przy zachowaniu pełnej ochrony przed krwawieniami. Ponieważ populację leczoną obecnie w programie stanowią głównie kilkuletnie dzieci, zmniejszenie częstości podań miałyby ogromny wpływ na poprawę jakości życia pacjentów, jak i ich rodzin.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania albutrepenonakogu alfa (produkt leczniczy Idelvion) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z ciężką postacią hemofilii B które:



Analiza została wykonana na zlecenie CSL Behring Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o refundację produktu leczniczego Idelvion w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Idelvion 2020*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Idelvion ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym dla leku Idelvion populację docelową stanowią pacjenci z ciężką postacią hemofilii B do ukończenia 18 roku życia, którzy:



Szczegółowy opis proponowanych zmian w programie lekowym przedstawiono w Załączniku 10.2 (str. 46).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją stanowi zastosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z albuminą – leku Idelvion (albutrepenonakog alfa) w leczeniu i profilaktyce (pierwotnej i wtórnej) krwawień u pacjentów z hemofilią B.

Ze względu na małą liczbę pacjentów z hemofilią B, choroba ta jest klasyfikowana jako rzadko występująca, dlatego w dniu 4 lutego 2010 r. produkt Idelvion uznano za lek sierocy (*EMA 2010*).

Idelvion (albutrepenonakog alfa) jest oczyszczonym białkiem wytwarzanym z zastosowaniem technologii rekombinowanego DNA opartej na genetycznym połączeniu rekombinowanej albuminy z rekombinowanym czynnikiem IX. Poprzez połączenie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z rekombinowaną albuminą wydłużono okres półtrwania produktu Idelvion.

Należy podkreślić, że u pacjentów po ukończeniu 18 roku życia wysoce prawdopodobne jest uzyskanie dodatkowej korzyści z terapii lekiem Idelvion, ponieważ u chorych dobrze kontrolowanych w schemacie raz w tygodniu możliwe jest wydłużenie okresów między podaniami do 10-14 dniowych, co z całą pewnością pozytywnie wpłynie na jakość ich życia.

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Idelvion 2020*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną

(komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (*AOTMiT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator, jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Większość z odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca jako terapię pierwszego wyboru, stosowaną w leczeniu profilaktycznym pacjentów z hemofilią B preparaty zawierające koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX, charakteryzujące się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Obecnie w Polsce w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” finansowaniem ze środków publicznych objęte są zarówno osoczopochodne, jak i rekombinowane koncentraty czynników krzepnięcia krwi. Należy jednak zauważyć, że wnioskowana interwencja zaliczana jest do koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi, w związku z czym prawdopodobnie zastępować będzie refundowane leki należące do tej grupy.

Z tego względu jako najbardziej właściwy komparator dla produktu leczniczego Idelvion należy przyjąć rekombinowane koncentraty czynnika krzepnięcia krwi IX. W Polsce lekami z tej grupy objętymi finansowaniem ze środków publicznych są produkty lecznicze BeneFIX (nonakog alfa), Rixubis (nonakog gamma) oraz Alprolix (eftrenonakog alfa) (*MZ 18/02/2020*).

Dobór komparatorów dla albutrepenonakogu alfa został omówiony szczegółowo w analizie problemu decyzyjnego (*APD Idelvion 2020*).

2.4 Efekty zdrowotne

Ze względu na przyjętą w analizie technikę analityczną w formie analizy minimalizacji kosztów (szczegóły opisano w rozdziale 5.2, str. 20), w analizie nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji.

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Idelvion oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Na chwilę obecną produkt leczniczy Idelvion (albutrepenonakog alfa) nie jest finansowany systemowo ze środków publicznych (*MZ 18/02/2020*).

Wnioskowane warunki refundacji leku Idelvion zakładają jego dostępność w ramach obecnie istniejącego programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”, stanowiącego załącznik B.15 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 18/02/2020). Proponowane zmiany w obowiązującym programie lekowym przedstawiono w Załączniku 10.2 (str. 46).

Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie następujących prezentacji leku Idelvion:

- Idelvion 250 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Idelvion 500 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Idelvion 1000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- Idelvion 2000 j.m., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;

W chwili obecnej w Polsce w ramach aktualnie obowiązujących programów lekowych „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” (Załączniki B.15 i B.94 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia) dostępne są:

- Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi IX: refundowane są dwa leki z tej grupy – Benefix i Rixubis;
- Rekombinowany czynnik krzepnięcia krwi IX o przedłużonym działaniu: refundowany jest jeden lek z tej grupy – Alprolix;

Wszystkie wymienione powyżej preparaty znajdują się we wspólnej grupie limitowej „1091.1, Factor IX coagulationis humanus Recombinate” (MZ 18/02/2020), w której podstawę limitu wyznacza preparat Rixubis (nonakog gamma), 3000 j.m., EAN: 05909991210144, a limit dla wszystkich produktów w tej grupie został obliczony w oparciu o ich zawartość wyrażoną w jednostkach międzynarodowych. Tymczasem w Raporcie AOTMiT opublikowanym w lutym 2020 r., dotyczącym m.in. dotychczasowego modelu finansowania koncentratów czynników krzepnięcia do zabezpieczenia krwawień i zabiegów dla subpopulacji pediatrycznej, analitycy Agencji słusznie zauważają, iż czynniki krzepnięcia o przedłużonym działaniu powinny być traktowane inaczej, niż standardowe czynniki rekombinowane IX, przytaczając m.in. opinie eksperckie wskazujące na istotność przedłużonego czasu działania, który powoduje zmniejszenie liczby iniekcji i częstości zakładania żylnych cewników centralnych (str. 24, AOTMiT 2020). W tym samym miejscu w Raporcie pojawia się też ważny komentarz: „(...) w celu właściwej oceny kosztu czynników o przedłużonym działaniu względem dotychczas stosowanych preparatów, zasadnym, z uwagi na

różną częstotliwość podawania czynników, wydaje się przed wszystkim porównywanie kosztu miesięcznego terapii zamiast porównywania samej ceny jednostkowej”. Zgodnie z nim, wydaje się, że w przypadku produktu Alprolix, limit finansowania powinien być wyznaczony w oparciu właśnie o miesięczne zużycie leku lub PDD, a nie o liczbę j.m. w opakowaniu, choć w rzeczywistości w przypadku czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu bardziej zasadne byłoby po prostu utworzenie odrębnej grupy limitowej.



Stosowanie wszystkich tych leków ma na celu zwiększenie osoczowego stężenia czynnika IX, co pozwala na tymczasowe wyrównanie niedoboru czynnika krzepnięcia, i przeciwdziała skłonności do krwawień. Należy jednak podkreślić różnice wynikające ze struktury chemicznej rozważanych preparatów. Produkty lecznicze BeneFIX i Rixubis zawierają rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (odpowiednio: nonakog alfa i nonakog gamma). Natomiast produkt Idelvion (albutrepenonakog alfa) jest oczyszczonym białkiem fuzyjnym wytwarzanym z zastosowaniem technologii rekombinowanego DNA – połączenie rekombinowanej albuminy z rekombinowanym czynnikiem IX. Albumina jest naturalnym, obojętnym nośnikiem białkowym w osoczu, z okresem półtrwania wynoszącym około 20 dni dlatego połączenie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z albuminą znacznie wydłuża jego okres półtrwania. Idelvion pozostaje w krążeniu w stanie niezmienionym do czasu aktywacji czynnika IX, po czym albumina się odłącza, uwalniając czynnik IX (FIXa), który potrzebny jest do procesu krzepnięcia. Różnice te mają odzwierciedlenie w przyjętym sposobie dawkowania tych leków – Idelvion jest podawany rzadziej oraz w mniejszej dawce niż leki BeneFIX i Rixubis. Również przedstawione w analizie klinicznej (AKL *Idelvion 2020*) zestawienie opisowe farmakokinetyki produktu Idelvion i preparatu Alprolix dowodzi, że rIX-FP charakteryzuje się korzystniejszym profilem farmakokinetycznym. Świadczy o tym wyższa wartość IR, wskazująca na to, że produkt Idelvion przy podaniu mniejszej dawki może uzyskać wysoką aktywność FIX. Ponadto rIX-FP względem rFIXFc charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania i wolniejszym klirensiem, więc dłużej utrzymuje się w organizmie. Z kolei objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej V_{ss} jest niższa dla produktu Idelvion, co oznacza, że lek ten dłużej utrzymuje się też w osoczu i ma mniejszą dystrybucję do tkanek – może to skutkować jego większą efektywnością w zapobieganiu krwawieniom (AKL *Idelvion 2020*). Z uwagi na odmienną formułę leku, produkt leczniczy Idelvion ma również nieco inne działanie terapeutyczne niż refundowane aktualnie leki Alprolix, BeneFIX i Rixubis. Dzięki

wydłużonemu czasowi działania lek Idelvion, jak wspomiano powyżej, wymaga rzadszego podawania, przez co prawdopodobnie będzie charakteryzować się wyższym *compliance*, w szczególności w porównaniu do terapii lekami BeneFIX i Rixubis, gdzie przy stosunkowo częstym dawkowaniu dużo łatwiej o pominięcie dawki. To z kolei może się przekładać na różnice w skuteczności terapii tymi lekami – spodziewany wyższy *compliance* terapii lekiem Idelvion w połączeniu z dłuższym okresem jego działania skutkować może niższą częstością występowania krwawień.

[REDACTED]

Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (*Ustawa 2011*), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produkt leczniczy Idelvion zostanie zakwalifikowany do bezpłatnego poziomu odpłatności, ze względu na zakładaną refundację w ramach programu lekowego. Proponowana w dokumentacji refundacyjnej cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Idelvion wynosi:

- [REDACTED] za opakowanie Idelvion 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- [REDACTED] za opakowanie Idelvion 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- [REDACTED] za opakowanie Idelvion 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- [REDACTED] za opakowanie Idelvion 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

[REDACTED]

Założenia dotyczące warunków refundacyjnych produktu leczniczego Idelvion w programie leczenia hemofilii podsumowano w Tabeli 1.

4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Do odnalezionych publikacji odniesiono się w Dyskusji (Rozdział 8, str. 41).

4.1 Metodyka

4.1.1 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.

4.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chorzy na hemofilię typu B w wieku poniżej 18 roku życia,
- Interwencja: substancja czynna albutrepenakog alfa,
- Komparator: dowolny refundowany w Polsce rekombinowany czynnik krzepnięcia IX w rozważanym wskazaniu,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów. Do analizy włączano publikacje w języku polskim i angielskim.

Kryteria wyłączenia badań:

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Komparator: inny niż określony w kryteriach włączania badań,
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- Język: inny niż określony w kryteriach włączania badań.

4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

4.2.1 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono dnia 08.07.2020, zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, w bazach informacji medycznej Embase oraz Pubmed. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie publikacji medycznych Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	"albutrepenonacog alfa" OR "rix-fp" OR "Idelvion" OR ("factor ix" AND "albumin")	183
2	"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"	860 669
3	#1 AND #2	7
Data przeszukania: 08.07.2020		

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie publikacji medycznych Embase.

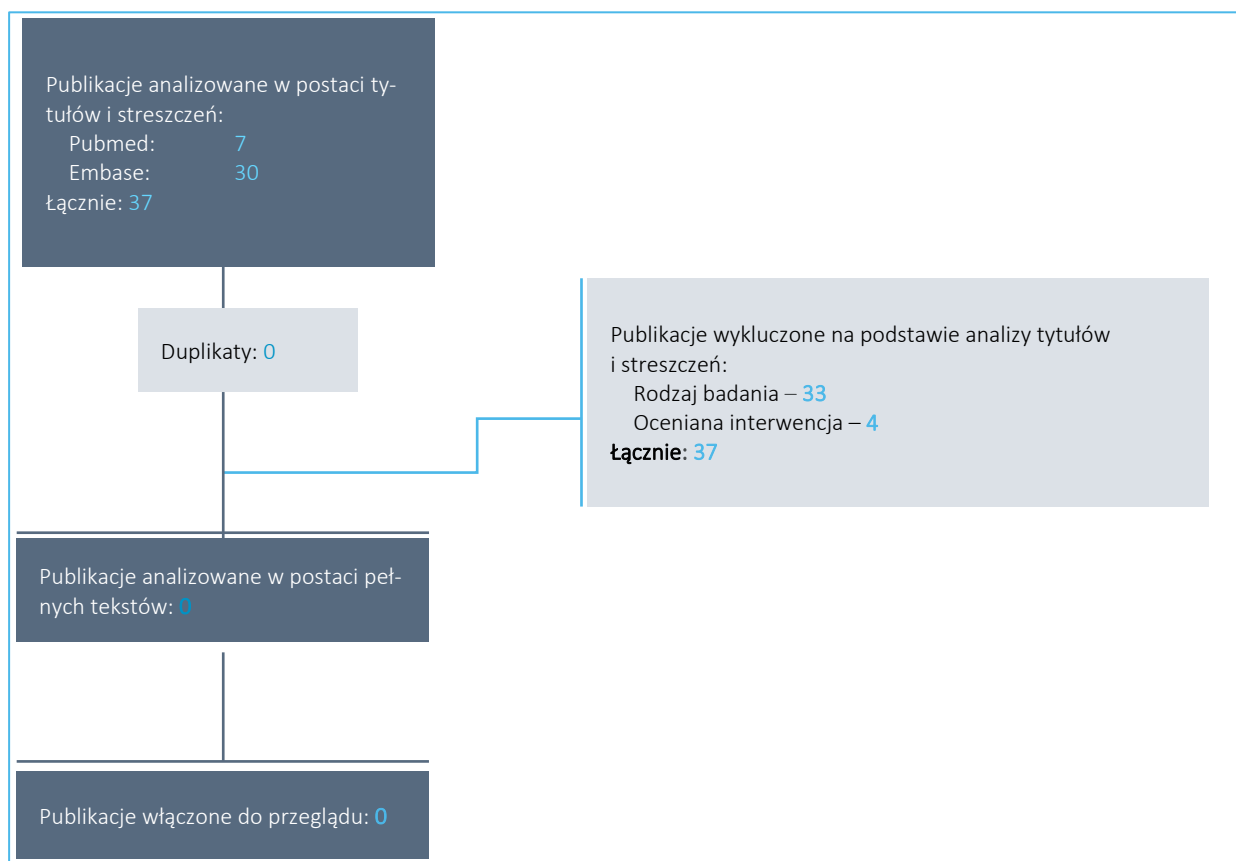
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	'albutrepenonacog alfa' OR 'rix-fp' OR 'idelvion' OR ('factor ix' AND 'albumin')	409
2	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 419 850
3	#1 AND #2	30
Data przeszukania: 27.04.2020		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 37 publikacji, które zostały podane analizie.

4.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 37 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Idelvion w rozważanym wskazaniu.

5 Metodyka analizy ekonomicznej

5.1 Strategia analityczna

W analizie dokonano porównania wnioskowanej interwencji – leku Idelvion (albutrepenonakog alfa) z aktualnie refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia IX: lekami BeneFIX (nonakog alfa), Rixubis (nonakog gamma) oraz Alprolix (eftrenonakog alfa).

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

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*).

5.2 Technika analityczna

Hemofilia typu B jest chorobą rzadką, a sam lek Idelvion ma status leku sierocznego (*EMA 2010*). W związku z tym na bazie dostępnych dowodów naukowych nie ma możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego uwzględniającego wnioskowaną interwencję i komparatory (tj. brak badań randomizowanych mających na celu bezpośrednie porównanie albutrepenonakogu alfa z którymkolwiek z komparatorów) do wykonania analizy ekonomicznej wybrano technikę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *cost-minimization analysis*).

W analizie założono brak różnic w profilu skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi strategiami leczenia – przyjęto, że wyniki zdrowotne dla stosowania porównywanych interwencji są sobie równe. Ze względu na przyjęte założenia w modelu uwzględniono jedynie koszty porównywanych interwencji.

Problem dostępności wysokiej jakości dowodów naukowych w rozważanym wskazaniu nie jest ograniczony jedynie do albutrepenonakogu alfa. Technikę analizy minimalizacji kosztów wykorzystano również w analizie ekonomicznej stanowiącej załącznik do wniosku refundacyjnego dla leku Alprolix (*AE Alprolix 2017*), motywując takie postępowanie niską wiarygodnością dostępnych doniesień klinicznych. Stanowi to również dodatkową walidację wyboru techniki analitycznej.

Podkreślenia wymaga fakt, że pomimo przyjętego założenia o braku różnic w skuteczności między albutrepenonakogiem alfa a standardowymi rFIX, produkt leczniczy Idelvion charakteryzuje się dłuższym czasem utrzymywania się w organizmie, co z kolei przekłada się na możliwość rzadszego podawania, mniejsze zużycie leku w porównaniu z rFIX oraz zwiększenie komfortu stosowania dla pacjentów. W związku

z czym prawdopodobne jest że przyjęte założenie o braku różnic w skuteczności między tymi terapiami jest podejściem konserwatywnym.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Idelvion, dla której koszty związane z porównywanymi interwencjami są równe.

Nie odnaleziono badania RCT, w którym dokonano bezpośredniego porównania pomiędzy wnioskowaną interwencją a dowolnym z komparatorów. Oznacza to, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w związku z czym w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 02/04/2012). Jednocześnie, ze względu na przyjętą technikę analityczną, wyniki powyższych obliczeń (ustalone ceny progowe) są równe wyznaczonym w przeprowadzonej analizie progowej (Rozdział 6.2, str. 36).

5.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za leki dostępne w ramach programu lekowego oraz minimalne wydatki pacjentów porównaniu z kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego, przyjętą perspektywę analizy uznano za równoważną perspektywie wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P) i w konsekwencji odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń z tej perspektywy.

5.4 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 założono, że porównywane opcje terapeutyczne nie 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.

5.5 Dyskontowanie

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

5.6 Schemat obliczeń w modelu

Na potrzeby analizy przygotowano arkusz kalkulacyjny w programie Microsoft Excel® 2010, w którym przeprowadzono obliczenia. Podstawą obliczeń było zidentyfikowanie kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie hemofilii typu B w rozważanej populacji docelowej. Zgodnie z przyjętym brakiem różnic w efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwie, przygotowany model ekonomiczny służy wyłącznie do analizy ponoszonych przez płatnika kosztów w trakcie przyjętego jednorocznego horyzontu czasowego.

5.7 Analiza kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z profilaktyką i leczeniem hemofilii typu B.

Koszty rocznej terapii albutrepenonakiem alfa porównano z rocznymi kosztami komparatorów, czyli terapii z wykorzystaniem nonakogu alfa (BeneFIX), nonakogu gamma (Rixubis) oraz eftrenonakogu alfa (Alprolix). Wyróżnione w modelu kategorie kosztów scharakteryzowano w poniższej tabeli.

Tabela 4. Kategorie kosztów leczenia hemofilii B uwzględnione w modelu ekonomicznym.

Kategoria kosztów	Uwzględnione koszty
Lekowe	Koszty wnioskowanej interwencji (albutrepenonakog alfa) oraz komparatorów (nonakog alfa, nonakog gamma, eftrenonakog alfa)
Kwalifikacja do programu lekowego	Koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie lekowym
Diagnostyka i monitorowanie	Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym

Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ, danych sprawozdawczych DGL NFZ, aktualnym rozporządzeniu Ministra Zdrowia (MZ 18/02/2020) oraz odnalezionych danych przetargowych.

Koszty kwalifikacji do programu lekowego oraz diagnostyki i monitorowania leczenia są nieróżniące – uwzględnienie tych kosztów nie wpływa na wyniki analizy ekonomicznej. Jednocześnie w analizie nie

uwzględniono kosztów indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z inhibitorem ze względu na fakt, że w ramach proponowanego programu lekowego nie przewidziano stosowania leku Idelvion w przypadku leczenia hemofilii powikłanej obecnością inhibitora. Pominięto również koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, co motywowane jest brakiem danych klinicznych pozwalających na wiarygodne porównanie ze sobą profili bezpieczeństwa uwzględnionych w analizie interwencji.

W niektórych przypadkach w dokumencie analizy podawane są wartości zaokrąglone kosztów bądź cen przyjętych w analizie. W modelu ekonomicznym w skoroszybie Microsoft Excel® używano wartości niezaokrąglonych.

5.7.1 Koszty leczenia z wykorzystaniem koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX

5.7.1.1 Ceny jednostkowe

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Idelvion w analizie założono realizację leczenia albutrepenonakiem alfa w ramach istniejącego programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”, finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. W ramach tego samego programu lekowego są już obecnie rozliczane dwa inne koncentraty rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX: leki BeneFIX (nonakog alfa) oraz Rixubis (nonakog gamma), będące komparatorami dla wnioskowanej interwencji. Trzeci z komparatorów, lek Alprolix (eftrepenonakog alfa) finansowany jest w ramach programu B.94 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. Wszystkie z wymienionych leków znajdują się we wspólnej grupie limitowej „1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinata”. [REDACTED]

Szczegółowo wnioskowane warunki refundacji albutrepenonakog alfa przedstawiono w Rozdziale 3 (str. 12). W poniższej tabeli zebrano kluczowe informacje dotyczące kosztów jednostkowych opakowań leku Idelvion.

Tabela 5. Warunki refundacji produktu leczniczego Idelvion.

Kategoria	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto (Limit finansowania)
Idelvion 250 j.m.	██████	██████	██████
Idelvion 500 j.m.	██████	██████	██████
Idelvion 1000 j.m.	██████	██████	██████
Idelvion 2000 j.m.	██████	██████	██████

Ceny produktu leczniczego Idelvion wyznaczono w oparciu o informacje od Wnioskodawcy na temat wnioskowanych warunków refundacji.

W ramach zakładanych warunków refundacji cena hurtowa brutto za jednostkę międzynarodową albutrepenakog alfa wynosi ██████ zł.

Ceny refundowanych standardowych krótko działających rekombinowanych czynników krzepnięcia IX, czyli leków BeneFIX i Rixubis, a także jedynego obecnie refundowanego czynnika długo działającego – leku Alprolix przedstawia kolejna tabela.

Tabela 6. Warunki refundacji produktów leczniczych BeneFIX, Rixubis i Alprolix (MZ 18/02/2020).

Kategoria	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
Alprolix 250 j.m.	1 161,00 zł	1 219,05 zł	703,08 zł
Alprolix 500 j.m.	2 322,00 zł	2 438,10 zł	1 406,16 zł
Alprolix 1000 j.m.	4 644,00 zł	4 876,20 zł	2 812,32 zł
Alprolix 2000 j.m.	9 288,00 zł	9 752,40 zł	5 624,64 zł
Alprolix 3000 j.m.	13 932,00 zł	14 628,60 zł	8 436,96 zł
BeneFIX 250 j.m.	667,44 zł	700,81 zł	700,81 zł
BeneFIX 500 j.m.	1 334,88 zł	1 401,62 zł	1 401,62 zł
BeneFIX 1000 j.m.	2 669,76 zł	2 803,25 zł	2 803,25 zł
BeneFIX 2000 j.m.	5 339,52 zł	5 606,50 zł	5 606,50 zł
Rixubis 250 j.m.	669,60 zł	703,08 zł	703,08 zł
Rixubis 500 j.m.	1 339,20 zł	1 406,16 zł	1 406,16 zł
Rixubis 1000 j.m.	2 678,40 zł	2 812,32 zł	2 812,32 zł
Rixubis 2000 j.m.	5 356,80 zł	5 624,64 zł	5 624,64 zł
Rixubis 3000 j.m. ¹⁾	8 035,20 zł	8 436,96 zł	8 436,96 zł

¹⁾ Podstawę limitu w grupie limitowej 1091.1, Factor IX coagulatonis humanus recombinante wyznacza prezentacja leku Rixubis 3000 j.m.

Zgodnie z obowiązującymi warunkami refundacji ceny za jednostkę międzynarodową poszczególnych rFIX wynoszą zgodnie z wysokością limitu finansowania:

- Alprolix: 2,8123 zł/j.m.
- BeneFIX: 2,8033 zł/j.m.
- Rixubis: 2,8123 zł/j.m.

Ceny podawane na Obwieszczeniu MZ nie uwzględniają ewentualnego instrumentu dzielenia ryzyka. Aby go uwzględnić w analizie, podjęto próbę oszacowania ceny obecnie refundowanych preparatów na podstawie ogłoszeń o przetargach na zakup rekombinowanego czynnika IX z przeznaczeniem na program lekowy publikowanych na stronie internetowej Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące odnalezionych przetargów.

Tabela 7. Wyniki przetargów na zakup rekombinowanego czynnika IX z przeznaczeniem na program lekowy.

Przetarg	Wybrany preparat	Data wyniku przetargu	Liczba j.m. zamówionych w ramach przetargu	Wartość zamówienia	Średnia cena za j.m.
ZZP-144/19	Rixubis	16.07.2019	40 000 j.m.	54 864 zł	1,3716 zł/j.m.
ZZP-160/19	BeneFIX	13.09.2019	8 880 000 j.m.	10 549 440 zł	1,1880 zł/j.m.
ZZP-167/19	Rixubis	27.08.2019	550 000 j.m.	754 380 zł	1,3716 zł/j.m.

W wariantcie podstawowym przyjęto ceny za jednostkę międzynarodową równe cenom z przetargów, to znaczy **1,1880 zł** dla leku BeneFIX oraz **1,3716 zł** dla leku Rixubis.

Dla leku Alprolix cenę za jednostkę międzynarodową przyjęto na poziomie równym limitowi finansowania, czyli **2,8123 zł**.

5.7.1.2 Zużycie na rok leczenia

Oszacowanie rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego na refundację rekombinowanego czynnika IX w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) było możliwe na podstawie danych sprawozdawczych NFZ opublikowanych w postaci Uchwały Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 marca 2020 roku w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 roku zawierających informacje o liczbie rozliczonych jednostek rozliczeniowych rFIX oraz liczbie osób objętych programem (*UR 6/2020/III*).

Tabela 8. Rzeczywiste zużycie rFIX w ramach programu lekowego w 2019 roku (UR 6/2020/III).

Produkt rozliczeniowy	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych [j.m.]	Liczba osób objętych programem	Średnie zużycie na osobę objętą programem [j.m.]
FACTOR IX COAGULATIONIS HUMANUS RECOMBINATE- P- POZAJELITOWO (PARENTERAL)- 1 J.M.	2 609 750	28	93 205

Średnie roczne zużycie koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX w przeliczeniu na chorego na hemofilię B leczonego w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego w 2019 roku wyniosło **93 205 j.m.** W analizie przyjęto założenie, że średnie zużycie na chorego w przypadku stosowania preparatów BeneFIX i Rixubis nie powinno się różnić, gdyż program lekowy nie różnicuje dawkowania ze względu na stosowany produkt leczniczy.

Oszacowanie rzeczywistego zużycia leków Idelvion oraz Alprolix w czasie leczenia pacjenta pediatrycznego chorego na hemofilię B jest utrudnione, ze względu na sposób podawania leku w przeliczeniu na masę ciała. W chwili obecnej, na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie średniej masy ciała chorego kwalifikującego się do terapii lekiem Idelvion. Poza tym przy takim oszacowaniu zużycia leku Idelvion, również problematyczne byłoby przyjęcie określonej dawki leku, ponieważ w ramach zaproponowanego programu lekowego podany jest dość szeroki zakres możliwych dawek (od 35 do 50 j.m./kg m.c. na tydzień). W związku z powyższymi niepewnościami, przeanalizowano dane dotyczące zużycia leku w badaniach klinicznych włączonych do AKL *Idelvion 2020*.

Na podstawie próby *PROLONG-9FP* możliwe było oszacowanie proporcji zużycia rFIX do zużycia leku Idelvion w populacji pediatrycznej chorych na ciężką hemofilię B. W badaniu *PROLONG-9FP* uwzględniono 27 chłopców w zakresie wiekowym od 1 do 11 lat. Zużycie preparatów rFIX stosowanych u pacjentów wcześniej wyniosło średnio 107,1 (SD: 93,34) j.m./kg na tydzień, natomiast średnie tygodniowe zużycie rFIX-FP w tej samej podgrupie chorych wyniosło 47,2 j.m./kg i było ponad dwukrotnie (2,27 razy) mniejsze niż średnie tygodniowe zużycie odnotowane w przypadku wcześniej stosowanych FIX (*Escobar 2017*). W publikacji *Kenet 2016* podano niedokładną wartość dotyczącą zużycia tygodniowego rIX-FP (tj. 47 j.m./kg), natomiast w doniesieniu konferencyjnym *Escobar 2017* podano dokładniejszą wartość średniego tygodniowego zużycia rFIX-FP (tj. 47,2 j.m./kg), w związku z czym w obliczeniach wykorzystano dokładniejsze dane pochodzące z abstraktu konferencyjnego *Escobar 2017*.

Tabela 9. Średnie tygodniowe zużycie leku, rIX-FP vs rFIX, badanie *PROLONG-9FP*.

Oceniany parametr	Idelvion	Wcześniejszy FIX
Średnie tygodniowe zużycie leku [na kg mc.]	47,2 j.m.	107,1 j.m.
Zmniejszenie zapotrzebowania na FIX (rIX-FP vs rFIX)	44,07% (= 47,2 / 107,1)	

Średnie tygodniowe zużycie leku Idelvion stanowi około **44,07%** zużycia rFIX.

Również lek Alprolix może być stosowany w większych odstępach czasowych u pacjentów, u których choroba jest dobrze opanowana – u takich pacjentów, można rozważać podawanie produktu w odstępach co 14 dni lub dłuższych (*ChPL Alprolix*). Rekomendowaną w charakterystyce produktu leczniczego dawką w ramach profilaktyki przy odstępach między dawkami wynoszącymi co najmniej 14 dni jest dawka 100 j.m./kg mc. Dla leku Idelvion dawka ta wynosi 75 j.m./kg mc. Oznacza to, że zgodnie z ChPL obu leków, w ramach terapii lekiem Idelvion zapotrzebowanie na rFIX jest mniejsze o 25%. Przyjmując ten stosunek oraz wyznaczając stosunek zużycia leku Idelvion względem rFIX na podstawie *Escobar 2017* można wyznaczyć stosunek zużycia leku Alprolix względem standardowych rFIX wynoszący **58,76%** (44,07% / 75,00%)

Dodatkowo w ramach szybkiego przeglądu baz danych odnaleziono publikację *Tortella 2018*, w której przedstawiono opis oraz wyniki retrospektywnego badania dwóch baz danych refundacyjnych z USA. Na podstawie danych 94 pacjentów leczonych lekiem Alprolix oraz 233 pacjentów leczonych standardowymi rFIX ustalono, że średniemu miesięcznemu zużyciu rFIX w wysokości 29 402 j.m. odpowiada zużycie leku Alprolix na poziomie 20 703 j.m., czyli około **70,41%** zużycia rFIX. Sytuację tą obrazuje poniższa tabela.

Tabela 10. Średnie miesięczne zużycie leku, Alprolix vs rFIX, badanie *Tortella 2018*.

Oceniany parametr	Alprolix	Wcześniejszy FIX
Średnie tygodniowe zużycie leku	20 703 j.m.	29 402 j.m.
Zmniejszenie zapotrzebowania na FIX (rIX-FP vs rFIX)	70,41% (= 29 703 / 29 703)	

W wariantcie podstawowym zdecydowano się skorzystać z jednego źródła – oszacowania z badania *PROLONG-9FP* (*Escobar 2017*) i przyjąć, że zużycie leku Idelvion wynosi 44% zużycia rFIX, a zużycie względne leku Alprolix wyznaczyć pośrednio przez stosunek dawek podanych w ChPL i tym samym przyjąć, że zużycie leku Alprolix wynosi 59% zużycia rFIX. Jest to podejście konserwatywne, gdyż korzystając z publikacji *Tortella 2018* można by ten stosunek oszacować na 70%, tym samym zwiększając

zapotrzebowanie na lek Alprolix, co w konsekwencji doprowadziłoby również do większych kosztów tego komparatora.

Znając średnie roczne zużycie rFIX na pacjenta (93 205 j.m., Tabela 8) oszacowane na podstawie rzeczywistych danych NFZ oraz zależność między zużyciem albutrepenonakogu alfa i eftrenonakogu alfa a standardowymi czynnikami rFIX obliczono średnie roczne zużycie tych leków w przeliczeniu na pacjenta.

Tabela 11. Średnie roczne zużycie poszczególnych czynników krzepnięcia IX na pacjenta.

Preparat	Zmniejszenie zapotrzebowania na rFIX względem standardowych preparatów	Średnie roczne zapotrzebowanie
BeneFIX (nonakog alfa)	100,00%	93 205 j.m.
Rixubis (nonakog gamma)	100,00%	93 205 j.m.
Alprolix (eftrenonakog alfa)	58,76%	54 769 j.m.
Idelvion (albutrepenonakog alfa)	44,07%	41 076 j.m.

Powyższe oszacowanie zużycia długodziałających czynników krzepnięcia na podstawie badania *PROLONG-9FP* może być obarczone niepewnością. Należy zauważyć, że w badaniu *PROLONG-9FP* w podgrupie FIX, 6 chorych otrzymywało pdFIX, co mogłoby być pewnym ograniczeniem w oszacowaniu stosunku zużycia rFIX do zużycia leku Idelvion na podstawie tego badania – w przypadku średniego zużycia pdFIX odbiegającego znacznie od rFIX wyniki dla tej grupy chorych mogłyby być zaniżone lub zawyżone w stosunku do rzeczywistego zużycia samego rFIX. Na podstawie oceny parametrów farmakokinetycznych tych leków można jednak wywnioskować, że nie ma różnic w średnim zużyciu rFIX oraz pdFIX, a nawet jeśli takie są to średnie zużycie pdFIX jest niższe niż rFIX. W badaniu *Santagostino 2012*, pdFIX charakteryzował się lepszymi wynikami ocenianych parametrów farmakokinetycznych niż rFIX (w szczególności: AUC [j.m.xh/dl] (w podgrupie rFIX równe 965 oraz w podgrupie pdFIX równe 1 070) oraz Vz [mL/kg] (w podgrupie rFIX równe 1,28 oraz w podgrupie pdFIX równe 0,98)), które mogą się przekładać na możliwość uzyskania zbliżonego stężenia FIX w osoczu przy zastosowaniu niższej dawki pdFIX w porównaniu do rFIX. Poza tym potwierdzeniem tej tezy są również wyniki obserwacyjnego badania *Polack 2015*, w którym w populacji chorych na umiarkowaną do ciężkiej hemofilii B średnie tygodniowe zużycie pdFIX było niższe niż rFIX (43,1 j.m./kg vs 51,5 j.m./kg). Podsumowując nie ma dowodów, że zużycie pdFIX jest wyższe niż rFIX, a nawet istnieją przesłanki, że jest ono niższe. Zatem w obserwowanej grupie chorych otrzymujących oba te leki, pdFIX może co najwyżej zaniżyć zużycie w stosunku do prawdziwego zużycia rFIX, a więc porównanie z tą grupą będzie podejściem konserwatywnym, gdyż może zmniejszać różnice w zużyciu czynników długodziałających względem standardowych.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie oszacowania rocznych kosztów ponoszonych przez płatnika na refundację poszczególnych leków w ramach leczenia chorego na ciężką hemofilię B.

Tabela 12. Koszt leczenia pacjenta chorego na hemofilię B za pomocą rekombinowanego czynnika IX.

Lek	Zużycie na pacjenta	Koszt jednostkowy [zł]	Roczny koszt na pacjenta
BeneFIX (nonakog alfa)	93 205 j.m.	1,188 zł/j.m.	110 728 zł
Rixubis (nonakog gamma)	93 205 j.m.	1,372 zł/j.m.	127 840 zł
Alprolix (eftrenonakog alfa)	54 769 j.m.	2,812 zł/j.m.	154 027 zł
Idelvion (albutrepenonakog alfa)	41 076 j.m.	██████████	██████████

5.7.2 Koszty diagnostyki, monitorowania oraz kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego

Ponieważ zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach aktualnego i wnioskowanego programu lekowego są zbieżne w analizie przejęto, że koszty diagnostyki, kwalifikacji i weryfikacji we wnioskowanym programie lekowym 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)”.

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

Tabela 13. Wycena świadczenia „Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (DGL 16/2020).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia
5.08.07.0000008	Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B	338,00 zł

Podsumowując zarówno w aktualnie obowiązującym programie lekowym jak i we wnioskowanym koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w programie wynosi 338 zł na pacjenta na rok, koszt ten naliczono w ramieniu każdej z ocenianych interwencji.

Na podstawie DGL 16/2020 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 ryczału rocznego na podstawie wyceny powyższych świadczeń.

Tabela 14. Wycena świadczenia „Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (DGL 16/2020).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Średnia roczna wycena świadczenia
5.08.08.0000021	Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Lokalne centra leczenia hemofilii	3 244,80 zł	4 326,40 zł
5.08.08.0000022	Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B –Regionalne centra leczenia hemofilii	5 408,00 zł	

W ramach sprawozdań rocznych z działalności NFZ (UR 6/2020/III) publikowane są również informacje dotyczące liczby rozliczonych jednostek powyższych świadczeń diagnostycznych oraz liczby pacjentów, u których został on rozliczony. Na podstawie tych danych można oszacować, że u przeciętnego pacjenta rozliczono średnio 0,63 jednostki rocznego ryczału, co odpowiada 7,53 miesiącom spędzonym na leczeniu w ramach programu lekowego. Szczegóły obliczeń przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Oszacowanie liczby miesięcy spędzonych na leczeniu w ramach programu lekowego rocznie.

Świadczenie	Liczba rozliczonych jednostek	Liczba osób objętych programem	Średnia liczba jednostek rozliczonych na pacjenta	Średnia liczba miesięcy spędzonych na leczeniu w ramach PL	Średnia ważona liczbą osób objętych programem
Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – Lokalne centra leczenia hemofilii	83	121	0,69	8,27 miesięcy	7,53 miesiąca
Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B –Regionalne centra leczenia hemofilii	131	220	0,59	7,13 miesięcy	

Założono, że czas ten będzie niezależny od zastosowanego preparatu. W związku z powyższym, średni roczny koszt świadczenia diagnostycznego równy 4 326,40 zł (Tabela 14) pomnożono przez część roku spędzoną w ramach programu lekowego ($0,63 = 7,53/12$), otrzymując tym samym wartość **2 716,33 zł**.

5.7.3 Pozostałe kategorie kosztów

W analizie nie uwzględniono dwóch kategorii kosztów, które standardowo uwzględnia się w analizach HTA, czyli kosztów administracji leków oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

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, co uzasadnia pominięcie kosztów podania leków.

Nieuwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych jest konsekwencją trudności w wiarygodnym porównaniu profili bezpieczeństwa ocenianych interwencji.

Porównanie bezpieczeństwa w badaniu oceniającym albutrepenonakog alfa (*PROLONG-9FP*), a próbami oceniającymi rFIX (*Monahan 2010*, *Shapiro 2005* oraz *Urański 2015*) jest utrudnione, z uwagi na sposób prezentacji wyników w każdym z tych badań.

W próbie *PROLONG-9FP* łącznie odnotowano 152 zdarzenia niepożądane u 26 (96,3%) pacjentów, większość o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za związane z terapią rIX-FP. Podobnie w próbie *Urański 2015*, zaznaczono, że nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, choć nie podano ogólnej liczby pacjentów ze zdarzeniami niepożdanymi. W obu badaniach nie stwierdzono zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, reakcji alergicznych, nie stwierdzono również przeciwciał hamujących aktywność rFIX.

Dla porównania, w próbie *Monahan 2010* nie przedstawiono szczegółowych informacji o bezpieczeństwie, podano tylko że u 2/25 (8%) chorych odnotowano zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem – łagodną wysypkę oraz reakcję alergiczną, potwierdzoną później jako związaną z wytworzeniem przeciwciał hamujących FIX o niskim mianie. W próbie *Shapiro 2005* również podano informacje o zdarzeniach niepożądanych związanych (lub o nieznanym związku) ze stosowanym leczeniem – ogółem, odnotowano 22 takie zdarzenia u 11/63 (17%) chorych. Wśród tych chorych było 5 (7,9% w całej populacji) z objawami alergii, przy czym u 2 (3,2% w całej populacji) z nich wykazano obecność przeciwciał hamujących aktywność FIX i zostali wykluczeni z badania – dla porównania, w próbie *PROLONG-9FP* żaden chory nie wytworzył przeciwciał hamujących aktywność FIX, ani żaden z pacjentów nie został wykluczony z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *PROLONG-9FP* odnotowano 6 zdarzeń uznanych za ciężkie (ang. *serious*), u 4 (14,8%) chorych, ale zdarzenia te nie były związane ze stosowanym leczeniem (wszystkie wynikały z przypadkowych

urazów), podobnie w próbie *Urański 2015* odnotowano 4 ciężkie zdarzenia niepożądane u 3 (13,0%) pacjentów, które nie były związane z leczeniem: po jednym przypadku krwotoku podskórnego, złamania kości ramiennej, infekcja związana z portem centralnym oraz krwotok do stawów. Dla porównania, w próbie *Shapiro 2005* odnotowano 4 ciężkie zdarzenia niepożądane u 3 (5%) osób, i wszystkie uznano za związane z leczeniem. W próbie *Monahan 2010* nie przedstawiono danych odnośnie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, lub ich braku.

W próbie *PROLONG-9FP* raportowano 48 zdarzeń u 5 (18,5%) pacjentów w miejscu podania leku – wszystkie te przypadki były bardzo łagodne, odnotowane podczas domowej administracji rIX-FP.

Podsumowując, nie istnieją dane kliniczne pozwalające na wiarygodne porównanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstości ich występowania w ocenianych interwencjach, w związku z czym w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

5.8 Walidacja modelu

5.8.1 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 wartości wejściowych
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 6.4 (str. 38).

5.8.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadza się w celu porównania wyników analizy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania albutrepenonakog alfa we wskazaniu

zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią B (Rozdział 4, str. 17). Niestety w ramach przeglądu nie odnaleziono publikacji spełniających predefiniowane kryteria włączenia, co uniemożliwiło przeprowadzenie walidacji konwergencji.

5.9 Zestawienie parametrów modelu

5.9.1 Analiza podstawowa

Poniższa tabela zawiera tabelaryczne zestawienie wszystkich parametrów modelu farmakoekonomicznego. Podane wartości dotyczą analizy podstawowej.

Tabela 16. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry ogólne		
Horyzont czasowy	1 rok	Założenie własne
Średni czas przebywania pacjenta w programie lekowym	7,53 miesięcy	Obliczenia własne na podstawie UR 6/2020/III
Koszty za jednostkę międzynarodową substancji		
BeneFIX	1,1880 zł	ZZP-160/19
Rixubis	1,3716 zł	ZZP-144/19, ZZP-167/19
Alprolix	2,8123 zł	MZ 18/02/2020
Koszty albutrepenonakogu alfa		
Limit finansowania Idelvion 250 j.m.	████████	Dane od Wnioskodawcy
Limit finansowania Idelvion 250 j.m.	████████	Dane od Wnioskodawcy
Limit finansowania Idelvion 250 j.m.	████████	Dane od Wnioskodawcy
Limit finansowania Idelvion 250 j.m.	████████	Dane od Wnioskodawcy
Cena za jednostkę międzynarodową Idelvion	████████	Obliczenia własne

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Roczne zużycie czynników krzepnięcia na pacjenta		
Standardowe czynniki (nonakog alfa i gamma)	93 205 j.m.	Obliczenia własne na podstawie UR 6/2020/III
Albutrepenonakog alfa	41 076 j.m.	Stosunek względem standardowych czynników na podstawie Escobar 2017
Eftrenonakog alfa	54 769 j.m.	Stosunek względem standardowych czynników na podstawie Escobar 2017 oraz ChPL Idelvion i ChPL Alprolix
Pozostałe koszty		
Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia w ramach programu lekowego	338,00 zł	DGL 16/2020
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym	4 326,40 zł	Obliczenia własne na podstawie DGL 16/2020
Roczny koszt diagnostyki i monitorowania	2 716,33 zł	Obliczenia własne – część ryczałtu rocznego naliczona w trakcie leczenia

5.9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Rozważane w deterministycznej analizie wrażliwości scenariusze przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w wariacie minimalnym	Wartość w wariacie maksymalnym	Źródło/komentarz
1	Zmniejszenia zapotrzebowania na lek Idelvion względem standardowych rFIX	44,07%	32,68%	46,69%	Założenie własne: do oszacowania wykorzystano minimalną i maksymalną dawkę leku Idelvion zgodną z ChPL oraz średnie tygodniowe zużycie rFIX z badania PROLONG-9FP
2	Koszty jednostkowe rFIX za j.m.	BeneFIX: 1,1880 zł Rixubis: 1,3716 zł	-	BeneFIX: 2,8032 zł Rixubis: 2,8123 zł	Ceny zgodne z MZ 18/02/2020
3	Zmniejszenia zapotrzebowania na lek Alprolix względem standardowych rFIX	58,76%	44,07%	70,41%	Założenie własne: w wariacie minimalnym przyjęto wartość jak dla leku Idelvion, a w wariacie maksymalnym alternatywne oszacowanie na podstawie Tortella 2018

Uwzględnione w analizie scenariusze pozwalają na ocenę przyjętych w ramach konstrukcji modelu założeń odnośnie zapotrzebowania na czynniki krzepnięcia, stanowiących jeden z głównych parametrów modelu.

6 Wyniki analizy ekonomicznej

6.1 Zestawienie kosztów ponoszonych przez płatnika

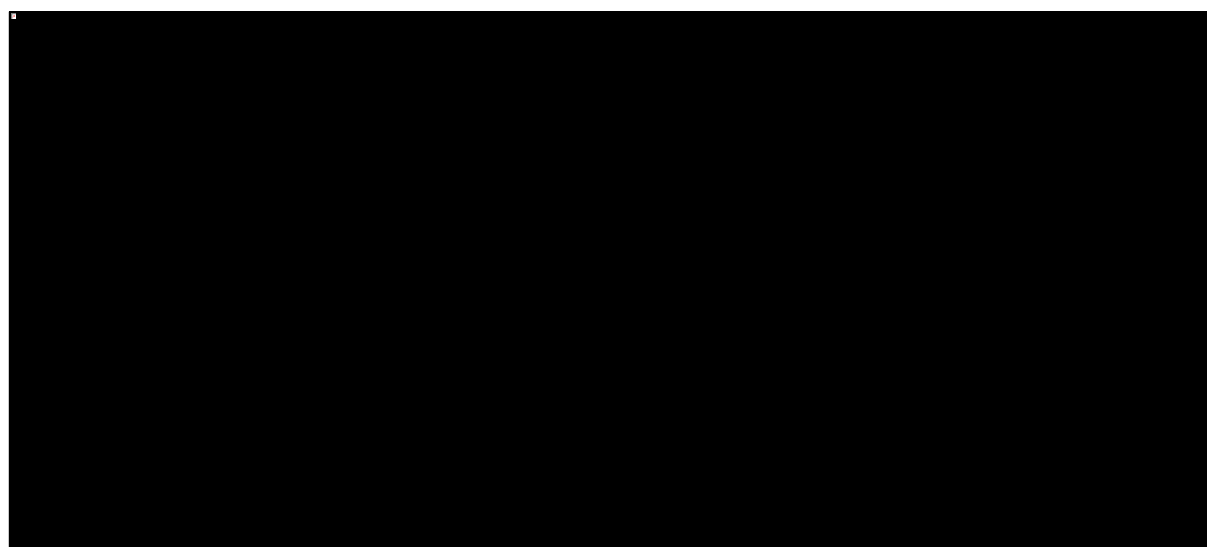
Zestawienie rocznych kosztów porównywanych interwencji przedstawia Tabela 18.

Tabela 18. Zestawienie rocznych kosztów porównywanych interwencji.

Kategoria kosztów	Idelvion (albutrepenakog alfa)	BeneFIX (nonakog alfa)	Rixubis (nonakog gamma)	Alprolix (eftrenonakog alfa)
Koszt leku	████████	████████	████████	████████
Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia	338 zł	338 zł	338 zł	338 zł
Koszt diagnostyki i monitorowania	2 716 zł	2 716 zł	2 716 zł	2 716 zł
Całkowity koszt	████████	████████	████████	████████

Najważniejszą z uwzględnionych kategorii kosztów stanowią koszty refundacji poszczególnych interwencji. W przypadku wnioskowanej interwencji są one 3-4 razy wyższe niż w przypadku komparatorów. Pozostałe kategorie kosztów nie generują inkrementalnych wydatków dla płatnika. Wydatki płatnika ponoszone na leczenie z wykorzystaniem poszczególnych interwencji przedstawiono na Wykres 2.

Wykres 2. Wydatki płatnika publicznego w podziale na kategorie kosztów.



6.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Idelvion, przy której inkrementalny koszt pomiędzy porównywanymi technologiami wynosi 0 zł.

W obliczeniach przyjęto, że cena poszczególnych opakowań leku Idelvion będzie ustalana na podstawie proporcji ilości substancji w danym opakowaniu (równoważnie przyjęto identyczne ceny za jednostkę międzynarodową substancji we wszystkich dostępnych prezentacjach).

W przypadku porównań z lekami BeneFIX i Rixubis przeprowadzono dwie równoległe analizy progowe. Ceny jednostkowe tych leków w wariantach podstawowym analizy ekonomicznej wyznaczono na podstawie odnalezionych postępowań przetargowych. Celem analizy progowej jest zaś ustalenie urzędowej ceny zbytu netto dla wnioskowanej interwencji, dlatego też przeprowadzono dodatkowe porównanie, w ramach którego ceny jednostkowe przyjęto na poziomie obecnie obowiązujących limitów finansowania, zgodnych z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 18/02/2020*)

Wyznaczone ceny hurtowe brutto, uwzględniające podatek VAT i marżę hurtową przedstawia poniższa tabela.

Tabela 20. Wyniki analizy progowej dla produktu leczniczego Idelvion.

	Idelvion 250 j.m.	Idelvion 500 j.m.	Idelvion 1000 j.m.	Idelvion 2000 j.m.
Porównanie względem leku BeneFIX (nonakog alfa) z wykorzystaniem cen efektywnych z przetargów	██████	██████	██████	██████
Porównanie względem leku BeneFIX (nonakog alfa) z wykorzystaniem cen zgodnych z Obwieszczeniem MZ	██████	██████	██████	██████
Porównanie względem leku Rixubis (nonakog gamma) z wykorzystaniem cen efektywnych z przetargów	██████	██████	██████	██████
Porównanie względem leku Rixubis (nonakog gamma) z wykorzystaniem cen zgodnych z Obwieszczeniem MZ	██████	██████	██████	██████
Porównanie względem leku Alprolix (eftrenonakog alfa) z wykorzystaniem cen zgodnych z Obwieszczeniem MZ	██████	██████	██████	██████

W analizie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, jednocześnie w związku z przeprowadzeniem analizy w formie minimalizacji kosztów, wyniki obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 02/04/2012), czyli wyznaczone na ich podstawie ceny progowe, są równe wyznaczonym w przeprowadzonej analizie progowej, przedstawionym w tabeli powyżej.

6.4 Deterministyczna analiza wrażliwości

Dla przejrzystości prezentacji wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w trzech podrozdziałach, po jednym na każdy komparator uwzględniony w analizie. Uwzględnione w analizie wrażliwości scenariusze analizy przedstawiono w Rozdziale 5.9.2 (str. 34).

6.4.1 Porównanie z lekiem BeneFIX (nonakog alfa)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) w porównaniu z lekiem BeneFIX (nonakog alfa).

Oszacowanie ceny komparatorów

Aby oszacować ceny jednostkowe komparatorów, czyli leków BeneFIX, Rixubis i Alprolix, przeszukano bazę danych przetargowych Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. Odnaleziono trzy postępowania przetargowe o znakach ZZZ-144/19, ZZZ-160/19 oraz ZZZ-167/19, w ramach których udzielono zamówienia publiczne na dostawę koncentratów rekombinowanych czynnika krzepnięcia IX i w których wybrano ofertę na dostawy leków BeneFIX (ZZZ-160/19) i Rixubis (ZZZ-144/19, ZZZ 167/19). Nie odnaleziono przetargu, w ramach którego do realizacji wybrano by lek Alprolix, dlatego też jego cenę oszacowania bezpośrednio na poziomie aktualnego limitu finansowania ogłoszonego w ramach obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 18/02/2020). Jest wysoce prawdopodobne, że podobnie jak dla leków BeneFIX i Rixubis, cena brutto proponowana przez producenta leku Alprolix w ramach odpowiedzi na postępowania przetargowe będzie niższa niż cena urzędowa. Również prawdopodobne jest to, że w ramach konkurencji pomiędzy poszczególnymi lekami ceny oferowane w przyszłych postępowaniach przetargowych mogą ulec obniżeniu, co doprowadzi do dezaktualizacji przyjętych założeń cenowych.

Stosunek zużycia długodziałających czynników krzepnięcia względem standardowych

W analizie przyjęto, że terapia długodziałającymi lekami Idelvion i Alprolix będzie wymagać mniejszej ilości czynnika krzepnięcia niż analogiczna terapia standardowymi czynnikami. Do oszacowania zmniejszenia zapotrzebowania wykorzystano w wariancie podstawowym dane z badania klinicznego *PRO-LONG-9FP* przedstawione w ramach publikacji *Escobar 2017*, w którym tygodniowe zapotrzebowania na czynnik krzepnięcia w populacji pediatrycznej spadło z 107,1 j.m./kg mc. podczas terapii standardowymi rFIX do 47,2 j.m./kg mc. podczas terapii czynnikami długodziałającymi. Przyjęcie stosunku z badania klinicznego może nie oddawać w pełni sytuacji w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, jednakże zdaniem autorów jest to najbardziej wiarygodne z odnalezionych oszacowań.

8 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu Idelvion (albutrepenonakog alfa) w ramach obowiązującego programu lekowego leczenia hemofilii typu B w populacji pediatrycznej. W rozważanej populacji chorych refundowane są obecnie trzy rekombinowane czynniki krzepnięcia IX, czyli leki BeneFIX (nonakog alfa), Rixubis (nonakog gamma) i Alprolix (eftrenonakog alfa), które przyjęto za komparatory dla wnioskowanej interwencji.

W analizie przyjęto technikę minimalizacji kosztów, w obliczu braku możliwości wiarygodnego wykazania różnic klinicznych pomiędzy porównywanymi interwencjami w ramach analizy klinicznej (*AKL Idelvion 2020*). Uwzględniono najważniejsze bezpośrednie koszty medyczne, związane z refundacją leków, kwalifikacją i weryfikacją leczenia, a także diagnostyką i monitorowaniem w ramach programu lekowego.

Szczegółowo do wyników analizy odniesiono się w kolejnym rozdziale, zawierającym wnioski końcowe (Rozdział 9, str. 42).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że wyniki analizy podstawowej są wysoce stabilne.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych. Niestety do wyników przeglądu nie włączono żadnej analizy ekonomicznej, co uniemożliwiło przeprowadzenie walidacji konwergencji. W ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Idelvion 2020*) odnaleziono dwie rekomendacje wydane przez zagraniczne agencje HTA: niemiecką *IQWiG* oraz francuską *HAS*, obie agencje pozytywnie oceniły możliwość refundacji albutrepenonakogu alfa. Nie odnaleziono jednak na portalach tych agencji dokumentów zawierających ocenę ekonomiczną leku Idelvion.

9 Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Idelvion (albutrepenonakog alfa) w ramach terapii i profilaktyki hemofilii typu B w populacji pediatrycznej wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego, w porównaniu do aktualnie refundowanych w tym wskazaniu leków BeneFIX, Rixubis i Alprolix. Jednocześnie warto zaznaczyć, że leki stosowane w profilaktyce hemofilii B są dostarczane na podstawie zleceń ogłoszonych w ramach postępowań przetargowych Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze

Zdrowia. Konieczność konkurowania leku Idelvion z komparatorami na etapie ofert przetargowych powinna ograniczyć rzeczywiste wydatki płatnika publicznego na refundację albutrepenonakogu alfa.

Ze względu na ograniczoną dostępność danych klinicznych, wynikającą bezpośrednio ze statusu hemofilii B, która ze względu na niską liczebność chorujących na nią pacjentów sklasyfikowana jest jako choroba rzadka, a także dodatkowego zawężenia w postaci ograniczenia się wyłącznie do populacji pediatrycznej, wyniki analizy klinicznej nie wykazały jednoznacznie wyższości ocenianej interwencji nad komparatorami (AKL *Idelvion 2020*). Należy przy tym podkreślić fakt, że dzięki unikatowej formulacji leku i połączeniu z albuminą lek Idelvion posiada znacząco wydłużony okres półtrwania, co pozwala na zwiększenie odstępu pomiędzy kolejnymi podaniami czynnika w ramach profilaktyki długoterminowej, w stosunku do standardowych rFIX. Przykładowo rekomendowana częstość podawania nonakogu alfa (lek BeneFIX) wynosi 3-4 dni, z uwagą, że w pewnych przypadkach, szczególnie u młodszych pacjentów, może być konieczne stosowanie jeszcze krótszych odstępów pomiędzy dawkami (*ChPL BeneFIX*). W przypadku leku Idelvion możliwe jest zastosowanie odstępów nawet 10-14 dniowych (*ChPL Idelvion*). Zwiększy to nie tylko komfort pacjentów, ale i z dużym prawdopodobieństwem przełoży się na ich dokładniejsze przestrzeganie zaleceń lekarza (tzw. *compliance*), co w konsekwencji może prowadzić do osiągnięcia dodatkowych efektów zdrowotnych u takich pacjentów. Jednocześnie, ponieważ populację leczoną obecnie w programie stanowią głównie kilkuletnie dzieci, zmniejszenie częstości podań miałyby ogromny wpływ na poprawę jakości życia nie tylko pacjentów, ale i ich rodzin.

W raporcie AOTMiT dotyczącym m.in. dotychczasowego modelu finansowania koncentratów czynników krzepnięcia do zabezpieczenia krwawień i zabiegów dla subpopulacji pediatrycznej, analitycy Agencji uważają, iż czynniki krzepnięcia o przedłużonym działaniu powinny być traktowane inaczej, niż standardowe czynniki rekombinowane IX, przytaczając opinie eksperckie wskazujące na istotność przedłużonego czasu działania, który powoduje zmniejszenie liczby iniekcji i częstości zakładania żylnych cewników centralnych (str. 24, *AOTMiT 2020*). Ponadto, pojawia się też komentarz: „(...) w celu właściwej oceny kosztu czynników o przedłużonym działaniu względem dotychczas stosowanych preparatów, zasadnym, z uwagi na różną częstotliwość podawania czynników, wydaje się przed wszystkim porównywanie kosztu miesięcznego terapii zamiast porównywania samej ceny jednostkowej”.



Wzrost wydatków płatnika wynika wyłącznie ze wzrostu kosztów lekowych, które odpowiadają za znaczącą część aktualnych oraz prognozowanych wydatków – jedynie około 3,1 tys. zł rocznie wynoszą wydatki na pozostałe uwzględnione w analizie kategorie kosztów (koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia oraz koszty diagnostyki i monitorowania). W ramach analizy ekonomicznej pominięto koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, ze względu na niemożliwość wiarygodnego porównania profili bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Ze względu na istotne koszty lekowe wszystkich porównywanych interwencji w wysokości ponad 100 tys. zł rocznie, można jednak uznać, że ich ewentualne uwzględnienie nie miałyby istotnego wpływu na wyniki analizy.

Podsumowując wyniki analizy, zaproponowane przez Wnioskodawcę warunki cenowe dotyczące leku Idelvion powodują, że zastąpienie zarówno terapii lekiem BeneFIX, Rixubis lub Alprolix przez terapię z udziałem leku Idelvion wygeneruje w skali jednego roku dodatkowe wydatki dla płatnika publicznego.



10 Załączniki

10.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> przygotowanie modelu ekonomicznego opis metodyki analizy przegląd systematyczny badań ekonomicznych analiza kosztów walidacja modelu przeprowadzenie obliczeń i opis wyników przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości opis ograniczeń analizy, dyskusja
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> przygotowanie modelu ekonomicznego
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> bieżące konsultacje
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Idelvion.	16
Tabela 2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie publikacji medycznych Pubmed.	18
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie publikacji medycznych Embase.	18
Tabela 4. Kategorie kosztów leczenia hemofilii B uwzględnione w modelu ekonomicznym.	22
Tabela 5. Warunki refundacji produktu leczniczego Idelvion.	24
Tabela 6. Warunki refundacji produktów leczniczych BeneFIX, Rixubis i Alprolix (MZ 18/02/2020).	24
Tabela 7. Wyniki przetargów na zakup rekombinowanego czynnika IX z przeznaczeniem na program lekowy.	25
Tabela 8. Rzeczywiste zużycie rFIX w ramach programu lekowego w 2019 roku (UR 6/2020/III).	26
Tabela 9. Średnie tygodniowe zużycie leku, rIX-FP vs rFIX, badanie PROLONG-9FP.	27
Tabela 10. Średnie miesięczne zużycie leku, Alprolix vs rFIX, badanie Tortella 2018.	27
Tabela 11. Średnie roczne zużycie poszczególnych czynników krzepnięcia IX na pacjenta.	28
Tabela 12. Koszt leczenia pacjenta chorego na hemofilię B za pomocą rekombinowanego czynnika IX.	29
Tabela 13. Wycena świadczenia „Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w programie Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (DGL 16/2020).	29
Tabela 14. Wycena świadczenia „Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” (DGL 16/2020).	30
Tabela 15. Oszacowanie liczby miesięcy spędzonych na leczeniu w ramach programu lekowego rocznie.	30
Tabela 16. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.	33
Tabela 17. Zestawienie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.	34
Tabela 18. Zestawienie rocznych kosztów porównywanych interwencji.	35
Tabela 19. Zestawienie wyników analizy podstawowej.	36
Tabela 20. Wyniki analizy progowej dla produktu leczniczego Idelvion.	38
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości – porównanie z lekiem BeneFIX.	39
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości – porównanie z lekiem Rixubis.	39
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości – porównanie z lekiem Alprolix.	40
Tabela 24. Wnioskowane zmiany w programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)”.	46

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych.	19
Wykres 2. Wydatki płatnika publicznego w podziale na kategorie kosztów.	35

Piśmiennictwo

- AE Alprolix 2017** Centrum HTA. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Alprolix (eftrenonakog alfa) w zapobieganiu krwawień wśród chorych na hemofilię B w ramach programu lekowego w warunkach polskich. Analiza ekonomiczna. Kraków, listopad 2016.
- AKL Idelvion 2020** ██████ i wsp. Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B. Analiza kliniczna. Wersja 1.0, Kraków 2020.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia w sprawie oceny dotychczasowego modelu finansowania koncentratów czynników krzepnięcia do zabezpieczenia krwawień i zabiegów dla subpopulacji pediatrycznej, leczenia nabytej hemofilii A i trombastenii Glanzmanna. Opracowanie nr WT.541.11.2019. Data ukończenia 18.02.2020 r.
- APD Idelvion 2020** ██████ i wsp. Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u dzieci z hemofilią B. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0, Kraków 2020.
- ChPL Alprolix** Charakterystyka produktu leczniczego Alprolix (eftrenonakog alfa).
- ChPL BeneFIX** Charakterystyka produktu leczniczego BeneFIX (nonakog alfa).
- ChPL Idelvion** Charakterystyka produktu leczniczego Idelvion (albutrepenonakog alfa).
- ChPL Rixubis** Charakterystyka produktu leczniczego Rixubis (nonakog gamma).
- DGL 16/2020** Zarządzenie nr 16/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.
- EMA 2010** Public summary of opinion on orphan designation Recombinant fusion protein linking human coagulation factor IX with human albumin for the treatment of haemophilia B. Dostęp on-line: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/03/WC500075161.pdf Data ostatniego dostępu: 30 kwietnia 2020
- Escobar 2017** Escobar M, Santagostino E, Lessinger C, Shapiro A, Oldenburg J, Pan-Petesh B, Seifert W. Prophylaxis with rIX-FP reduces consumption compared with previous FIX in both adult and pediatric patients. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress, Berlin 2017, abstract nr. PB952
- Kenet 2016** Voigt C, Li Y, Jacobs I, Santagostino E, Álvarez-Roman M-T, Chan A, Barnes C, Błatny J, Meunier S, Komrska V, Laws H-J, Morfini M, Blazek B. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children: Results of a phase 3 trial. Thromb Haemost 2016; 116(4):659-668
- Monahan 2010** Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, Ramirez ME, Kelly P, Roth DA. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. Haemophilia 2010; 16(3):460-468
- MZ 02/04/2012** 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, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- MZ 18/02/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.
- Polack 2015** Polack B, Calvez T, Chambost H, Rothschild C, Goudemand J, Claeysens S, Borel-Derlon A, Bardoulat I, Maurel F, Woronoff-Lemsi MC. EQOFIX: a combined economic and quality-of-life study of hemophilia B treatments in France. *Transfusion* 2015; 55(7):1787-1797
- Santagostino 2012** Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, Tiede A, Pabinger-Fasching I, Voigt C, Jacobs I, Morfini M. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood* 2012; 120(12):2405-2411
- Shapiro 2005** Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, John Pasi K, Heisel MA, Blanchette VS, Abshire TC, Hoots WK, Lusher JM, Negrier C, Rothschild C, Roth DA. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood* 2005; 105(2):518-525
- Tortella 2018** Tortella BJ, Alvir J, McDonald M, Spurden D, Fogarty PF, Chhabra A, Pleil AM. Real-World Analysis of Dispensed IUs of Coagulation Factor IX and Resultant Expenditures in Hemophilia B Patients Receiving Standard Half-Life Versus Extended Half-Life Products and Those Switching from Standard Half-Life to Extended Half-Life Products. *JMCP* 2018; 24(7): 643-653
- UR 6/2020/III** Uchwała Rady NFZ z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.
- Urański 2015** Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina FG, Oh MS, Chapman M, Pavlova BG, Valenta-Singer B, Abbuehl BE. Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial. *Haemophilia* 2015; 21(2):196-203
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Windyga 2008a** Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Zdziarska J, Zawilska K. W imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Polish guidelines for the management of inherited bleeding disorders caused by coagulation factor deficiency. Part II: Principles of management of hemophilia A and B complicated by inhibitors. *Acta Haematologica Polonica* 2008, 39(3): 565–579.
- ZZP-144/19** Ogłoszenie o wyniku postępowania o znaku ZZP-144/19 z dnia 16.07.2019 na dostawę koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do centrów leczenia hemofilii oraz do regionalnych centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia.
- ZZP-160/19** Ogłoszenie o wyniku postępowania o znaku ZZP-160/19 z dnia 13.09.2019 na dostawę koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do centrów leczenia hemofilii oraz do regionalnych centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia.
- ZZP-167/19** Ogłoszenie o wyniku postępowania o znaku ZZP-167/19 z dnia 27.08.2019 na dostawę koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do centrów leczenia hemofilii oraz do regionalnych centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia.