

INAR

A CERTARA COMPANY

Adynovi® (rurioktokog alfa pegol)
stosowany w zapobieganiu krwawieniom
u dzieci w wieku od 12 do 18 lat
z ciężką hemofilią A (wrodzonym
niedoborem czynnika VIII) – analiza
ekonomiczna

Instytut Arcana

Ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Tel/Fax. +48 12 263 60 38

www.inar.pl

Kraków, marzec 2021



© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Takeda Pharma Sp. z o. o.	ul. Prosta 68, 00-838 Warszawa
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o. o.	Ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	marzec 2021	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Metodyka analizy• Wyszukiwanie i analiza danych• Zbieranie danych kosztowych• Budowa kalkulatora• Wykonanie obliczeń• Opracowanie dokumentu• Kontrola poprawności danych i obliczeń• Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych i użyteczności
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Zbieranie danych kosztowych• Budowa kalkulatora• Wykonanie obliczeń• Opracowanie dokumentu• Kontrola poprawności danych i obliczeń• Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych i użyteczności
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Takeda Pharma Sp. z o. o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	4
STRESZCZENIE	5
1. ANALIZA EKONOMICZNA.....	6
1.1. METODYKA.....	6
1.1.1. Cel analizy.....	6
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	6
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	8
1.1.4. Perspektywa	8
1.1.5. Horyzont czasowy.....	8
1.1.6. Dyskontowanie	9
1.1.7. Technika analityczna	9
1.2. MODEL.....	10
1.2.1. Opis i główne założenia modelu	10
1.2.2. Walidacja modelu.....	11
1.3. PARAMETRY MODELU	11
1.3.1. Koszty jednostkowe	11
1.3.1.1. Koszt rurioktokogu alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi®)	12
1.3.1.2. Koszt komparatora	13
1.3.2. Zużycie zasobów	14
1.3.2.1. Dawkowanie i zużycie FVIII w profilaktyce krwawień	14
[REDAKTOWANE]	15
1.3.3. Adherencja.....	16
1.4. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW MODELU	16
1.5. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	17
1.5.1. Analiza podstawowa	17
1.5.2. Analiza wrażliwości.....	18
1.5.2.1. Założenia analizy wrażliwości	18
1.5.2.2. Wyniki analizy wrażliwości.....	20
1.5.3. Analiza progowa.....	21
1.6. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH	21
1.7. OGRANICZENIA I DYSKUSJA	22
1.8. WNIOSKI KOŃCOWE	24
2. ZAŁĄCZNIKI	25
2.1. WYSZUKIWANIE ANALIZ EKONOMICZNYCH	25
2.2. WYSZUKIWANIE UŻYTECZNOŚCI	30
2.3. WARTOŚĆ PARAMETRÓW CUR DLA PORÓWNYWANYCH TERAPII	34
3. PIŚMIENNICTWO.....	36
4. SPIS TABEL	37
5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW	38
6. WSKAZANIE SPEŁNIENIA MINIMALNYCH WYMAGAŃ ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 08.01.2021 R. DOTYCZĄCYCH ANALIZY EKONOMICZNEJ	39

INDEKS SKRÓTÓW

CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i>)
CUR	Współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>)
FAS	Populacja objęta pełną analizą (ang. <i>Full analysis set</i>)
FVIII	Czynnik krzepnięcia VIII (ang. <i>Factor VIII</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (ang. <i>International Unit</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PEG	glikol polietylenowy
PICO	populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outomes</i>)
PPAS	Populacja objęta analizą zgodnie z zapisami protokołu badania (ang. <i>per-protocol analysis set</i>)
RSS	Instrument/umowa podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)
■	■
ww.	Wyżej wymieniony/wyżej wymienionych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności stosowania rurioktokogu alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi®) w profilaktyce spersonalizowanej u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

W analizie dokonano porównania wnioskowanej technologii z oktokogiem alfa (produkt leczniczy Advate®) tj. koncentratem czynnika krzepnięcia VIII stosowanym obecnie w profilaktyce krwawień w ramach ww. programu lekowego.

Metodyka i założenia

Ocena opłacalności stosowania rurioktokogu alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi®) w profilaktyce spersonalizowanej u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) została wykonana w ramach analizy minimalizacji kosztów. Analizę opracowano *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej. Przyjęto roczny horyzont czasowy.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W analizie rozważono wyłącznie koszty porównywanych koncentratów czynnika krzepnięcia VIII, tj. rurioktokogu alfa pegol (wnioskowany produkt leczniczy Adynovi®) oraz oktokogu alfa (produkt leczniczy Advate®) stosowanego w profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości poprzez modyfikację wartości kluczowych parametrów rozważanych w wariancie podstawowym.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [5].

Wyniki analizy i wnioski końcowe

Analiza minimalizacji kosztów przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego tj. NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną NFZ i pacjentów) wykazała, że zastosowanie rurioktokogu alfa pegol (tj. produktu leczniczego Adynovi®) w profilaktyce spersonalizowanej prowadzonej u pacjenta pediatrycznego w wieku 12-18 lat z ciężką hemofilią A [REDACTED]

Należy mieć jednak na względzie, iż wnioskowany produkt leczniczy Adynovi® stanowi pegylowany, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII o wydłużonym okresie półtrwania. Jest to niezwykle istotne dla pacjentów, gdyż umożliwia zmniejszenie częstości podań czynnika VIII w ramach profilaktyki krwawień pozwalające im na swobodniejsze prowadzenie aktywnego życia bez obaw o skuteczność i bezpieczeństwo leku w sytuacji zagrożenia ich zdrowia i życia. Zmniejszenie częstości podań jest szczególnie istotne w przypadku pacjentów z utrudnionym dostępem żylnym oraz złym stanem żył. Ponadto proponowane profilaktyczne zastosowanie produktu leczniczego Adynovi® ma charakter spersonalizowany, który uważany jest za najskuteczniejszą strategię profilaktyczną, dopasowaną do indywidualnych potrzeb pacjenta przy uwzględnieniu fenotypu krwawienia pacjenta, profilu farmakokinetycznego, wieku chorego, stanu jego stawów, rodzaju i intensywności aktywności fizycznej, prowadzonego stylu życia a także ryzyka krwawień związanego z powyższymi cechami oraz adherencji.

Wprowadzenie produktu leczniczego Adynovi® jako leku dostępnego w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” oznacza zatem udostępnienie dzieciom w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A koncentratu czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym okresie półtrwania w profilaktyce spersonalizowanej, co jest równoznaczne z zapewnieniem im bezpieczeństwa oraz jakości życia zbliżonej do jakości życia osób zdrowych.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności stosowania rurioktokogu alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi®) w profilaktyce spersonalizowanej u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) prowadzonej w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

W ramach analizy przeprowadzono porównanie ocenianej technologii z oktokogiem alfa (produkt leczniczy Advate®) tj. koncentratem czynnika krzepnięcia VIII stosowanym obecnie w profilaktyce spersonalizowanej w ramach ww. programu lekowego

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Takeda Pharma Sp. z o.o.*

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania rurioktokogu alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi®) w profilaktyce spersonalizowanej u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*).

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej [3]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Populację docelową w analizie stanowią dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) kwalifikujące się do profilaktyki krwawień z udziałem koncentratu czynnika krzepnięcia VIII w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej technologii medycznej oraz zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Adynovi® [4].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi rurioktokog alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi®) należący do grupy farmakoterapeutycznej – leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII. Rurioktokog alfa pegol jest pegylowanym, rekombinowanym ludzkim czynnikiem VIII o wydłużonym okresie półtrwania. Rurioktokog alfa pegol stanowi kowalencyjny koniugat oktokogu alfa, składającego się z 2332 aminokwasów z glikolem polietylenowym (PEG). Aktywność terapeutyczna rurioktokogu alfa pegol pochodzi od oktokogu alfa, który jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Oktokog alfa zostaje następnie kowalencyjnie sprzężony z odczynnikiem PEG. Reszta PEG sprzężona jest z produktem leczniczym oktokogu alfa w celu zwiększenia okresu półtrwania w osoczu [4].

Zgodnie z aktualnym *Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [5] oraz informacjami zamieszczonymi na stronie internetowej Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia [7] rurioktokog alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi®) nie jest

obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. W analizie założono wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Adynovi® w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” w profilaktyce spersonalizowanej u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII)”.

Szczegółowe informacje na temat technologii wnioskowanej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego [8] oraz analizie efektywności klinicznej [3].

Komparator (C)

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Profilaktyka krwawień w populacji pediatrycznej z hemofilią A (w tym w populacji dzieci w wieku od 12 do 18 lat) prowadzona jest obecnie w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” [5]. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [5] w ramach ww. programu lekowego refundowane są następujące koncentraty czynnika krzepnięcia VIII:

- produkt leczniczy Advate® (zawierający oktokog alfa tj. rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII);
- produkt leczniczy Afstyla® (zawierający lonoktokog alfa tj. rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII);
- produkt leczniczy Beriate® (zawierający osoczopochodny czynnik krzepnięcia VIII);
- produkt leczniczy Elocta® (zawierający efmoroktokog alfa tj. rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII o przedłużonym okresie półtrwania);
- produkt leczniczy Immunate® (zawierający osoczopochodny czynnik krzepnięcia VIII i czynnik von Willebranda);
- produkt leczniczy NovoEight® (zawierający turoktokog alfa tj. rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII);
- produkt leczniczy Octanate® (zawierający osoczopochodny czynnik krzepnięcia VIII).

Należy podkreślić, iż o udostępnieniu pacjentom konkretnego produktu leczniczego w ramach prowadzonego programu lekowego decydują wyniki postępowań o udzielenie zamówienia publicznego przeprowadzanego w trybie przetargu nieograniczonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. A zatem w celu identyfikacji koncentratów czynnika krzepnięcia VIII stosowanych aktualnie w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” dokonano analizy wyników postępowań przetargowych z dostawami na 2021 rok organizowanych na potrzeby ww. programu lekowego. Zidentyfikowano dwa przetargi o znakach ZPP-198/19 i ZPP-74/20, w ramach których dokonano zakupu produktu leczniczego Advate®. Jest to jedyny koncentrat czynnika krzepnięcia VIII stosowany aktualnie w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

Biorąc zatem pod uwagę wyniki postępowań przetargowych oraz informacje uzyskane od Wnioskodawcy uznano, iż profilaktyka spersonalizowana z udziałem oktokogu alfa (produkt leczniczy Advate®) stanowi realną praktykę kliniczną stosowaną u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A objętych programem lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”, dlatego jest najbardziej adekwatną interwencją alternatywną dla ocenianej technologii w niniejszej analizie. Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowana technologia, możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym we wnioskowanym wskazaniu) [5], jak i zalecenia zawarte w Wytycznych HTA (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, jedyny stosowany lek we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego w Polsce) [1].

Mając na uwadze, iż do przetargu może być zgłoszony refundowany koncentrat czynnika krzepnięcia VIII w ramach analizy efektywności klinicznej [3] poszerzono listę wybranych komparatorów o dodatkowe produkty

lecznicze obecne na wykazie leków refundowanych do stosowania w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” tj. produkty lecznicze Afstyla®, Beriate®, Elocta®, Immunate®, NovoEight®, Octanate®.

Szczegółowa charakterystyka komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [8].

Efekty Zdrowotne (O)

Analizę minimalizacji kosztów poprzedziło przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej rurioktokogu alfa pegol stosowanego w profilaktyce krwawień w rozważanej populacji pacjentów [3]. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej rurioktokog alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi®) cechuje podobna skuteczność i bezpieczeństwo we wnioskowanym wskazaniu co produkt leczniczy Advate®.

Wynikiem przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów jest koszt inkrementalny wyrażający różnicę w kosztach technologii wnioskowanej (rurioktokog alfa pegol) i komparatora (oktokog alfa pegol) o porównywalnej efektywności klinicznej.

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

Zgodnie z Wytycznymi HTA opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została opracowana *de novo* na podstawie wcześniej wykonanej analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [3].

1.1.4. Perspektywa

Biorąc pod uwagę wnioskowany sposób finansowania rurioktokogu alfa pegol (lek dostępny w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”) niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia.

Z uwagi na brak współpłacenia pacjentów (świadczeniobiorców) za koncentraty FVIII ujęte w niniejszym opracowaniu, analizę przeprowadzono wyłącznie z perspektywy NFZ (perspektywa płatnika publicznego tożsama z perspektywą wspólną płatników: płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów).

1.1.5. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto roczny horyzont czasowy. Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatora. Założenie to jest zgodne z Wymaganiami minimalnymi [5] oraz Wytycznymi HTA [1].

1.1.6. Dyskontowanie

W niniejszej analizie ekonomicznej dyskontowanie nie zostało uwzględnione (roczne stopy dyskontowe na poziomie 0% zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych) z uwagi na horyzont czasowy nieprzekraczający jednego roku.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Wymaganiami minimalnymi [5] oraz Wytycznymi HTA [1].

1.1.7. Technika analityczna

Niniejsza analiza została poprzedzona analizą efektywności klinicznej przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [3]. Zgodnie z jej wynikami, rurioktokog alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi®) stosowany w profilaktyce spersonalizowanej cechuje podobna skuteczność i bezpieczeństwo, co oktokog alfa (produkt leczniczy Advate®).

Ze względu na brak możliwości wykazania istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie koncentratów FVIII porównywanych w ramach analizy efektywności klinicznej [3] zdecydowano, iż niniejsza analiza zostanie przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów, której wynikiem jest koszt inkrementalny wyrażający różnicę w kosztach technologii wnioskowanej (rurioktokog alfa pegol) i komparatora (oktokog alfa pegol) o porównywalnej efektywności klinicznej. Takie podejście jest przydatne ze względów praktycznych (o czym wspominali także analitycy AOTMiT w ramach analizy weryfikacyjnej dotyczącej wniosku o objęcie refundacją innego koncentratu FVIII [10]), gdyż koncentraty czynnika krzepnięcia VIII dostępne w ramach programu lekowego wybierane są na drodze przetargów prowadzonych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, a kryterium ceny jest jednym z podstawowych w procesie podejmowania decyzji przetargowych.

Dla rozważanego porównania zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust.3 ustawy o refundacji [2] (brak odnalezionych randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości rurioktokogu alfa pegol nad koncentratem FVIII stosowanym aktualnie w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”), stąd niniejsza analiza zawiera [5]:

1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (produkt leczniczy Adynovi®) wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY);
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (produkt leczniczy Advate®), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY);
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (produkt leczniczy Adynovi®), przy której współczynnik, o którym mowa w punkcie 1, nie jest wyższy od współczynnika, o których mowa w punkcie 2.

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, metodyką i założeniami) na wyniki i wnioski analizy podstawowej oceniono w deterministycznej analizie wrażliwości.

Przeprowadzono walidację wewnętrzną oszacowań w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych, wprowadzając skrajne wartości parametrów i testując powtarzalność wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu równoważnych danych.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania rurioktokogu alfa pegol w profilaktyce krwawień. Strategię, diagram i wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.1, a jego szczegółowy opis – w rozdziale 1.6.

Walidacja zewnętrzna oszacowań, odnosząca się do zgodności ich wyników z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie została przeprowadzona ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań

klinicznych oceniających skuteczność komparatora stosowanego w profilaktyce krwawień w porównaniu z ocenianą interwencją w tym wskazaniu.

1.2. Model

1.2.1. Opis i główne założenia modelu

Na potrzeby analizy ekonomicznej stworzono prosty arkusz kalkulacyjny *Microsoft® Office Excel®* pozwalający oszacować koszty stosowania porównywanych technologii medycznych w rocznym horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przyjęto, iż każdy pacjent w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A objęty jest profilaktyką spersonalizowaną o charakterze ciągłym prowadzoną w ramach programu lekowego z udziałem porównywanych koncentratów czynnika krzepnięcia VIII (rurioktokog alfa pegol w ramieniu interwencji i oktokog alfa w ramieniu komparatora).

dokonano kalkulacji rocznego zużycia porównywanych koncentratów czynnika krzepnięcia VIII, a następnie rocznych kosztów profilaktyki przypadających na poszczególnych pacjentów. Efektem przeprowadzonych obliczeń w każdym z porównywanych ramion terapeutycznych był uśredniony roczny koszt profilaktyki krwawień przypadający na pacjenta z rozważanej populacji, a końcowym wynikiem analizy - koszt inkrementalny wyrażający różnicę w kosztach technologii wnioskowanej (rurioktokog alfa pegol) i komparatora (oktokog alfa).

W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne porównywanych koncentratów czynnika krzepnięcia VIII.

Założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- spersonalizowana, ciągła profilaktyka krwawień stosowana w rozważanej populacji dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) z udziałem interwencji/komparatora w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” prowadzona jest w całym horyzoncie analizy (tj. cały rok);

[Redacted text block]

- koszt brutto 1IU komparatora wyznaczono w oparciu o zamieszczone na stronie internetowej Zakładu Zamówień Publicznych przy MZ [7] wyniki postępowań przetargowych z dostawami na 2021 rok

organizowanych na potrzeby programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”.

1.2.2. Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

W modelu istnieje możliwość weryfikacji oraz modyfikacji danych wejściowych oraz wszystkich obliczeń. W celu ujawnienia i korekty ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono jego walidację wewnętrzną poprzez:

- weryfikację poprawności wprowadzonych formuł matematycznych;
- wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wraz z analizą, czy uzyskane w ten sposób wyniki są prawidłowe;
- testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu tych samych danych do modelu.

Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność zastosowania wnioskowanej interwencji w profilaktyce spersonalizowanej w populacji dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A. Szczegółowe informacje na temat ww. wyszukiwania przedstawiono w rozdziałach 1.6 i 2.1.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność rozważanego w ramieniu komparatora koncentratu czynnika krzepnięcia FVIII w porównaniu z wnioskowaną interwencją.

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Koszty jednostkowe

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia. W analizie uwzględniono medyczne koszty bezpośrednie w postaci kosztów ponoszonych na koncentraty czynnika krzepnięcia VIII (oceniając interwencję tj. produkt leczniczy Adynovi® i komparator tj. stosowany w aktualnej praktyce produkt leczniczy Advate®) stosowane przez pacjentów z rozważanej populacji w profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. Nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do programu lekowego oraz kosztów monitorowania leczenia prowadzonego w jego ramach, gdyż są to koszty nieróżniące.

Należy podkreślić, iż w niniejszej analizie rozważono wyłącznie ponoszone przez płatnika publicznego (NFZ) koszty różniące porównywane technologie medyczne.



[Redacted text]

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów jednostkowych przyjęte w modelu.

1.3.1.1. Koszt rurioktokogu alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi®)

[Redacted table 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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.3.1.2. Koszt komparatora

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

W celu wyznaczenia kosztów oktokogu alfa stosowanego aktualnie w rozważanej populacji w ramach programu lekowego posłużono się zamieszczonymi na stronie internetowej ZPP przy Ministrze Zdrowia [7] danymi na temat oferowanej ceny brutto za 1 IU czynnika krzepnięcia VIII w poszczególnych przetargach [REDACTED]

[REDACTED] Zidentyfikowano dwa przetargi obejmujące dostawy produktu leczniczego Advate® w 2021 roku – postępowanie ZPP-74/20, które dotyczyło zaopatrzenia pacjentów uprzednio leczonych czynnikami osoczopochodnymi oraz postępowanie ZPP-198/19, które dotyczyło chorych wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (tj. stosujących wyłącznie czynniki rekombinowane). W poniższej tabeli zestawiono uwzględnione w analizie koszty jednostkowe brutto produktu leczniczego Advate®.

Tabela 2. Koszty jednostkowe brutto komparatora

Nazwa handlowa produktu leczniczego zakupionego na potrzeby programu lekowego	Postępowanie znak	Cena brutto za 1 IU w ramach postępowania/części [PLN/IU]	Uwagi
Advate®	ZPP-74/20	0,43	Postępowanie dotyczyło zaopatrzenia w czynnik krzepnięcia VIII pacjentów uprzednio leczonych czynnikami osoczopochodnymi
	ZPP-198/19	0,56	Postępowanie dotyczyło zaopatrzenia w czynnik krzepnięcia VIII pacjentów wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi

1.3.2. Zużycie zasobów

1.3.2.1. Dawkowanie i zużycie FVIII w profilaktyce krwawień

Profilaktyka krwawień u dzieci z hemofilią A prowadzona jest w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. W zapisach ww. programu określone są schematy dawkowania leków w ramach pierwotnej i wtórnej profilaktyki krwawień, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Schematy dawkowania koncentratów czynnika krzepnięcia VIII u dzieci z hemofilią A w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”

Rodzaj czynnika krzepnięcia VIII	Profilaktyka krwawień	
	Pierwotna	Wtórna
Osoczo pochodny		225-700 IU/kg m. c./28 dni
Rekombinowany	140-700 IU/kg m. c./28 dni	
Rekombinowany o przedłużonym działaniu		140-700 IU/kg m. c./28 dni

Dopuszczone zakresy dawek pozwalają na dopasowanie profilaktyki do indywidualnych potrzeb chorych, uwzględniając nie tylko ich wiek i masę ciała, ale również profil farmakokinetyczny oraz ryzyko krwawień związane z podejmowanymi aktywnościami fizycznymi.

Interwencja oceniana – rurioktokog alfa pegol

Spersonalizowana profilaktyka krwawień wnioskowana w odniesieniu do produktu leczniczego Adynovi®, uważana jest za najskuteczniejszą strategię profilaktyczną, gdyż dopasowana jest do indywidualnych potrzeb pacjenta z hemofilią A uwzględniając nie tylko fenotyp krwawienia pacjenta, ale również profil farmakokinetyczny, wiek chorego, stan jego stawów, rodzaj i intensywność aktywności fizycznej, prowadzony styl życia, a także ryzyko krwawień związane z powyższymi cechami oraz adherencję pacjenta. Schemat spersonalizowanego leczenia profilaktycznego powinien umożliwiać elastyczność wobec różnych okoliczności, w jakich znalazł się pacjent i zmian w stylu jego życia [15].

Biorąc pod uwagę zindywidualizowany charakter profilaktyki wnioskowany w odniesieniu do produktu leczniczego Adynovi® w niniejszej analizie uwzględniono tygodniowe zużycie rurioktokogu alfa pegol zaczerpnięte z badania PROPEL [9]. W powyższej próbie klinicznej oceniano skuteczność i bezpieczeństwo profilaktyki spersonalizowanej z udziałem rurioktokogu alfa pegol stosowanego w dwóch ramionach przy założeniu odmiennych docelowych poziomów aktywności czynnika VIII: 1-3% oraz 8-12%. Biorąc pod uwagę fakt, iż aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia w zakresie 1-3% stanowi poziom akceptowalny dla większości pacjentów z hemofilią (*Iorio 2017* [11]) uznano, iż uwzględnienie zużycia rurioktokogu alfa pegol wyznaczonego dla grupy pacjentów z ramienia badania PROPEL [9] o ww. docelowej aktywności FVIII będzie najlepiej odpowiadać aktualnej praktyce klinicznej. Ponadto zważywszy na fakt, iż do omawianego ramienia terapeutycznego badania PROPEL [9] włączono stosunkowo liczną grupę pacjentów z ciężką hemofilią A (115 pacjentów w populacji FAS (ang. *full analysis set*)) należy uznać, że uśrednione zużycie omawianego koncentratu FVIII jest wiarygodne (dla porównania w próbie CONTINUATION [12] dążono do uzyskania aktywności FVIII $\geq 3\%$ w grupie 6 pacjentów w wieku 12-18 lat objętych profilaktyką spersonalizowaną).

W oparciu o zaczerpniętą z badania PROPEL [9] tygodniową dawkę rurioktokogu alfa pegol (ramię o docelowej aktywności czynnika krzepnięcia VIII 1-3%, populacja FAS) dokonano kalkulacji jego zużycia przypadającego na 28 dni (tj. 4 tygodnie).

Tabela 4. Dawkowanie rurioktokogu alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi®) w profilaktyce spersonalizowanej uwzględnione w analizie podstawowej

Parametr	Wartość	Źródło danych
Średnia dawka/kg m. c./tydzień profilaktyki spersonalizowanej [IU/kg]	74,0	Badanie PROPEL [9]
Średnia dawka/kg m. c./28 dni profilaktyki spersonalizowanej [IU/kg]	296,0	Kalkulacje własne

Z uwagi na fakt, iż pacjenci z rozważanej populacji docelowej dotknięci ciężką hemofilią A wymagają ciągłej profilaktyki krwawień, w niniejszej analizie przyjęto, że profilaktyka spersonalizowana z udziałem rurioktokogu alfa pegol prowadzona jest cały rok (tj. przez 13,04 28-dniowych okresów (=365/28)).

Komparator – oktokog alfa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.3.3. Adherencja

W analizie przyjęto współczynnik adherencji na poziomie 100% (tj. pełne przestrzeganie zalecanego dawkowania). Powyższe założenie uzasadnione jest zarówno sposobem finansowania technologii uwzględnionych w niniejszej analizie (koncentraty FVIII dostępne w ramach programu lekowego, co wiąże się z prowadzeniem ścisłego monitorowania leczenia), jak i charakterem rozważanej jednostki chorobowej (ciężka hemofilia A wymagająca ciągłej profilaktyki krwawień, której zaprzestanie stanowi ryzyko dla zdrowia i życia pacjenta).

1.4. Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wykorzystane w modelu w ramach analizy podstawowej.

Tabela 7. Zestawienie parametrów wejściowych modelu – analiza podstawowa

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Komentarz/źródło danych
Interwencja – koszt brutto/1 IU [PLN]		
	0,43	Koszt zgodny z wynikiem postępowania przetargowego znak ZP-74/20, przeprowadzonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy MZ [7], dotyczącego zaopatrzenia w koncentrat FVIII pacjentów uprzednio leczonych czynnikami osoczopochodnymi
Komparator – koszt brutto/1IU [PLN]		
	0,56	Koszt zgodny z wynikiem postępowania przetargowego znak ZP-198/19, przeprowadzonego przez Zakład Zamówień Publicznych przy MZ [7], dotyczącego zaopatrzenia w koncentrat FVIII pacjentów wcześniej nieleczonych czynnikami osoczopochodnymi (tj. stosujących wyłącznie czynniki rekombinowane)
Interwencja – średnia dawka/kg /28 dni w ramach profilaktyki personalizowanej	296,00 IU/kg/28 dni	Wyznaczono na podstawie średniego tygodniowego zużycia rurioktokogu alfa pegol [IU/kg] w profilaktyce personalizowanej o docelowej aktywności FVIII 1-3% w populacji FAS w badaniu PROPEL [9]

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Komentarz/źródło danych
Czas stosowania interwencji/komparatora w profilaktyce krwawień	Cały rok tj. 13,04 28-dniowych okresów	Zgodnie z przyjętym horyzontem analizy. (13,04=365/28)
Stopy dyskontowe	Koszty 0% Efekty 0%	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Wymaganiami minimalnymi [5] i Wytycznymi HTA [1].
Horyzont czasowy w modelu	1 rok	Wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów (zgodnie z Wymaganiami minimalnymi [5] i Wytycznymi HTA [1]).

1.5. Wyniki analizy ekonomicznej

1.5.1. Analiza podstawowa

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej techniką minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) tożsamej z perspektywą wspólną tj. NFZ i pacjentów.

Tabela 8. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ/wspólna

Parametr	Interwencja	Komparator
Koszt całkowity [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów zastosowanie rurioktokogu alfa pegol (tj. produktu leczniczego Adynovi®) w profilaktyce spersonalizowanej prowadzonej u pacjenta pediatrycznego w wieku 12-18 lat z ciężką hemofilią A

1.5.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono, zgodnie z Wymaganiami minimalnymi [5], deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości kluczowych parametrów uwzględnionych w wariancie podstawowym.

Z uwagi na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów), a także prostotę modelu i ograniczoną dostępność danych odpowiednich do zdefiniowania rozkładów dla jego kluczowych parametrów, odstąpiono od przeprowadzania probabilistycznej analizy wrażliwości. Takie podejście jest zgodne z Wytycznymi HTA [1].

1.5.2.1. Założenia analizy wrażliwości

W tabeli poniżej zaprezentowano założenia uwzględnione w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Tabela 9. Założenia przyjęte w deterministycznej analizie wrażliwości

Parametr analizy wrażliwości	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Komentarz/uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Zużycie ruriotokogu alfa pegol o medianę dawki tygodniowej z badania PROPEL (populacja FAS)	Zużycie ruriotokogu alfa pegol wyznaczone w oparciu o średnią tygodniową dawkę z badania PROPEL w populacji FAS w profilaktyce spersonalizowanej	[REDACTED]	[REDACTED]
Zużycie ruriotokogu alfa pegol o medianę dawki tygodniowej z badania PROPEL (populacja FAS)	Zużycie ruriotokogu alfa pegol wyznaczone w oparciu o medianę tygodniowej dawki z badania PROPEL w populacji FAS w profilaktyce spersonalizowanej	[REDACTED]	Alternatywne wartości zużycia ruriotokogu alfa pegol (produktu leczniczego Adynovi®) wyznaczone w oparciu o jego tygodniowe dawki wyznaczone w badaniu PROPEL [9]. Zarówno wielkość dawki, jak i częstość podania koncentratu FVIII w ramach programu lekowego podlega dopasowaniu do indywidualnych potrzeb każdego

Parametr analizy wrażliwości	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	Komentarz/uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
	o docelowej aktywności FVIII 1-3% (74,0 IU/kg/tydzień): 296,0 IU/kg/28 dni	o docelowej aktywności FVIII 1-3% (66,2 IU/kg/tydzień): 264,8 IU/kg/28 dni	pacjenta objętego profilaktyką krwawień. Zbadanie wpływu na budżet zmian w dawkowaniu jest możliwe poprzez testowanie alternatywnych wartości zużycia ruriotokogu alfa pegol z badania PROPEL.
Zużycie ruriotokogu alfa pegol o średnią dawkę tygodniową z badania PROPEL (populacja PPAS)		Zużycie ruriotokogu alfa pegol wyznaczone w oparciu o średnią tygodniową dawkę z badania PROPEL w populacji PPAS w profilaktyce spersonalizowanej o docelowej aktywności FVIII 1-3% (75,3 IU/kg/tydzień): 301,2 IU/kg/28 dni	
Zużycie ruriotokogu alfa pegol o medianę dawki tygodniowej z badania PROPEL (populacja PPAS)		Zużycie ruriotokogu alfa pegol wyznaczone w oparciu o medianę tygodniowej dawki z badania PROPEL w populacji PPAS w profilaktyce spersonalizowanej o docelowej aktywności FVIII 1-3% (67,0 IU/kg/tydzień): 268,0 IU/kg/28 dni	
Masa ciała pacjentów większa o 5%			
Masa ciała pacjentów większa o 10%			

1.5.2.2. Wyniki analizy wrażliwości

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej w rocznym horyzoncie z perspektywy płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) tożsamej z perspektywą wspólną tj. NFZ i pacjentów.

Tabela 10. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ/wspólna

Parametr	Koszt - interwencja [PLN]	Koszt - komparator [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zużycie rurioktokogu alfa pegol w oparciu o medianę dawki tygodniowej z badania PROPEL (populacja FAS)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zużycie rurioktokogu alfa pegol w oparciu o średnią dawkę tygodniową z badania PROPEL (populacja PPAS)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zużycie rurioktokogu alfa pegol w oparciu o medianę dawki tygodniowej z badania PROPEL (populacja PPAS)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Masa ciała pacjentów większa o 5%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Masa ciała pacjentów większa o 10%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Deterministyczna analiza wrażliwości przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów generalnie wykazała stabilność wyników analizy podstawowej, zgodnie z którymi zastosowanie rurioktokogu alfa pegol (tj. produktu leczniczego Adynovi®) w profilaktyce spersonalizowanej prowadzonej u pacjenta pediatrycznego w wieku 12-18 lat z ciężką hemofilią A [REDACTED]

Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany wyniku analizy w porównaniu do wartości wyjściowych były:

- masa ciała pacjentów większa o 10%: [REDACTED]

1.5.3. Analiza progowa

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki analizy progowej przeprowadzonej dla wariantu podstawowego oraz wariantów uwzględnionych w deterministycznej analizie wrażliwości.

Tabela 11. Wyniki analizy progowej

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza podstawowa	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Zużycie rurioktokogu alfa pegol w oparciu o medianę dawki tygodniowej z badania PROPEL (populacja FAS)	[REDACTED]
Zużycie rurioktokogu alfa pegol w oparciu o średnią dawkę tygodniową z badania PROPEL (populacja PPAS)	[REDACTED]
Zużycie rurioktokogu alfa pegol w oparciu o medianę dawki tygodniowej z badania PROPEL (populacja PPAS)	[REDACTED]
Masa ciała pacjentów większa o 5%	[REDACTED]
Masa ciała pacjentów większa o 10%	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

1.6. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania rurioktokogu alfa pegol we wnioskowanym wskazaniu.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library,
- Embase.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. W procesie selekcji analiz ekonomicznych kierowano się następującymi kryteriami: wyszukiwano analizy ekonomiczne rozważające zastosowanie rurioktokogu alfa pegol w profilaktyce spersonalizowanej; nie wprowadzono przy tym ograniczeń dotyczących technologii opcjonalnej (komparatora), kraju ani języka. W pierwszej kolejności poszukiwano analiz ekonomicznych dotyczących rozważanej populacji tj. dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A. Na poszczególnych etapach

wyszukiwania wyłączało duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia: niezgodność ocenianej interwencji, nieadekwatny cel pracy, nieadekwatna populacja.

Strategie wyszukiwania oraz opis procesu selekcji prac w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących stosowania rurioktokogu alfa pegol w spersonalizowanej profilaktyce krwawień w populacji wnioskowanej tj. w populacji dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A. W związku z powyższym, zgodnie z Wymaganiami minimalnymi [5] wyszukiwanie rozszerzono na populację chorych w wieku 12 lat i powyżej z ciężką hemofilią A. W odniesieniu do populacji szerszej niż wskazana we wniosku odnaleziono jedną analizę ekonomiczną Benson 2021 [13]. Charakterystykę zidentyfikowanej analizy ekonomicznej przedstawiono w rozdziale 2.1.

1.7. Ograniczenia i dyskusja

W celu oceny opłacalności stosowania rurioktokogu alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi®) w profilaktyce spersonalizowanej u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) posłużono się prostym modelem skonstruowanym w programie *Microsoft Office Excel 2016* uwzględniającym w ramieniu komparatora oktokog alfa stosowany aktualnie w profilaktyce krwawień w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”. [REDACTED]

[REDACTED] Wykorzystano aktualne dane kosztowe rozważanych koncentratów czynnika krzepnięcia VIII [REDACTED]

[REDACTED] Analiza odzwierciedla zatem możliwie najpełniej polskie warunki kliniczne i kosztowe profilaktyki krwawień w rozważanej populacji chorych i należy ją uznać za wiarygodną.

Uwzględnionym w niniejszej analizie parametrem o potencjalnej zmienności jest masa ciała dzieci z ciężką hemofilią A. Ma na to wpływ nie tylko trwający wzrost i rozwój dzieci w wieku od 12 do 18 lat, ale również ich tryb życia związany ściśle z wrodzonym niedoborem czynnika VIII i jego następstwami a obecnie również i trwającą pandemią. A zatem zmiana masy ciała rozważanych pacjentów w czasie różni się od obserwowanej wśród dzieci z populacji ogólnej. W związku z powyższym celem ukazania wpływu zmiany masy ciała na wyniki niniejszej analizy w ramach deterministycznej analizy wrażliwości przyjęto arbitralne wzrosty masy ciała poszczególnych pacjentów z rozważanej populacji [REDACTED]



Z uwagi na brak zidentyfikowanych opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność rozważanego w ramieniu komparatora oktokogu alfa w porównaniu z rurioktokogiem alfa pegol stosowanymi w profilaktyce krwawień przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było możliwe.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących stosowania rurioktokogu alfa pegol w spersonalizowanej profilaktyce krwawień w populacji wnioskowanej tj. w populacji dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A, a następnie, z uwagi na brak odnalezionych analiz, w populacji szerszej tj. chorych w wieku 12 lat i powyżej z ciężką hemofilią A. W odniesieniu do poszerzonej populacji pacjentów zidentyfikowano analizę ekonomiczną *Benson 2021* [13] porównującą turoktokog alfa pegol z innymi koncentratami FVIII o przedłużonym okresie półtrwania (w tym rurioktokogiem alfa pegol) w profilaktyce i leczeniu krwawień, wykonaną z perspektywy brytyjskiego płatnika publicznego (UK NHS). W ramach analizy *Benson 2021* [13] uwzględniono koszty koncentratów FVIII o przedłużonym okresie półtrwania, koszty konsultacji lekarskich, hospitalizacji, fizjoterapii oraz badań diagnostycznych. Z uwagi na fakt, iż koszty jednostkowe stosowanych w Wielkiej Brytanii porównywanych koncentratów FVIII (w tym rurioktokogu alfa pegol) nie są publicznie dostępne, autorzy analizy *Benson 2021* [13] założyli jednakowe koszty 28-dniowej profilaktyki krwawień wszystkich uwzględnionych interwencji



Z uwagi na przyjętą w niniejszej analizie technikę analityczną (tj. technikę minimalizacji kosztów) brak jest możliwości odniesienia jej wyników do prognozy opłacalności kosztowej.

1.8. Wnioski końcowe

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów zastosowanie rurioktokogu alfa pegol w profilaktyce spersonalizowanej [REDACTED]

[REDACTED] Należy mieć jednak na względzie, iż wnioskowany produkt leczniczy Adynovi® stanowi pegylowany, rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII o wydłużonym okresie półtrwania. Jest to niezwykle istotne dla pacjentów, gdyż umożliwia zmniejszenie częstości podań czynnika VIII w ramach profilaktyki krwawień pozwalające im na swobodniejsze prowadzenie aktywnego życia bez obaw o skuteczność i bezpieczeństwo leku (dowodzone w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej [3]) w sytuacji zagrożenia ich zdrowia i życia. Zmniejszenie częstości podań jest szczególnie istotne w przypadku pacjentów z utrudnionym dostępem żylnym oraz złym stanem żył. Ponadto proponowane profilaktyczne zastosowanie produktu leczniczego Adynovi® o charakterze spersonalizowanym, uważane jest za najskuteczniejszą strategię profilaktyczną, dopasowaną do indywidualnych potrzeb pacjenta przy uwzględnieniu fenotypu krwawienia pacjenta, profilu farmakokinetycznego, wieku chorego, stanu jego stawów, rodzaju i intensywności aktywności fizycznej, prowadzonego stylu życia a także ryzyka krwawień związanego z powyższymi cechami oraz adherencji [15]. Profilaktyka spersonalizowana stała się standardem w populacji dzieci z hemofilią A w Polsce dopiero od początku 2020 roku. Zastosowano przy tym zmienione kryteria przetargowe uwzględniające wycenę kosztu terapii z udziałem koncentratu czynnika krzepnięcia VIII, a nie tylko koszt za jego jednostkę (IU). Mając na uwadze zmienność zużycia FVIII w ramach profilaktyki spersonalizowanej wynikającą ze zmienności np. masy ciała pacjentów, ale też ich zapotrzebowania na FVIII uzależnionego od wielu czynników (m.in. aktywności fizycznej czy stylu życia), należy mieć na względzie wpływ ww. czynników na koszty terapii z udziałem koncentratów FVIII w kolejnych postępowaniach przetargowych.

Wprowadzenie produktu leczniczego Adynovi® jako leku dostępnego w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” oznacza zatem udostępnienie dzieciom w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A koncentratu czynnika krzepnięcia VIII o przedłużonym okresie półtrwania w profilaktyce spersonalizowanej, co jest równoznaczne z zapewnieniem im bezpieczeństwa oraz jakości życia zbliżonej do jakości życia osób zdrowych.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Tabela 12. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"rurioctocog alfa pegol" OR "SHP660" OR "ADYNOVI" OR "ADYNOVATE" OR "BAX 855" [Supplementary Concept]	21

Data wyszukiwania: 25.02.2021 r.

Tabela 13. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie The Cochrane Library

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'rurioctocog alfa pegol' OR shp660 OR adynovi OR adynovate OR 'bax 855'	24

Data wyszukiwania: 25.02.2021 r.

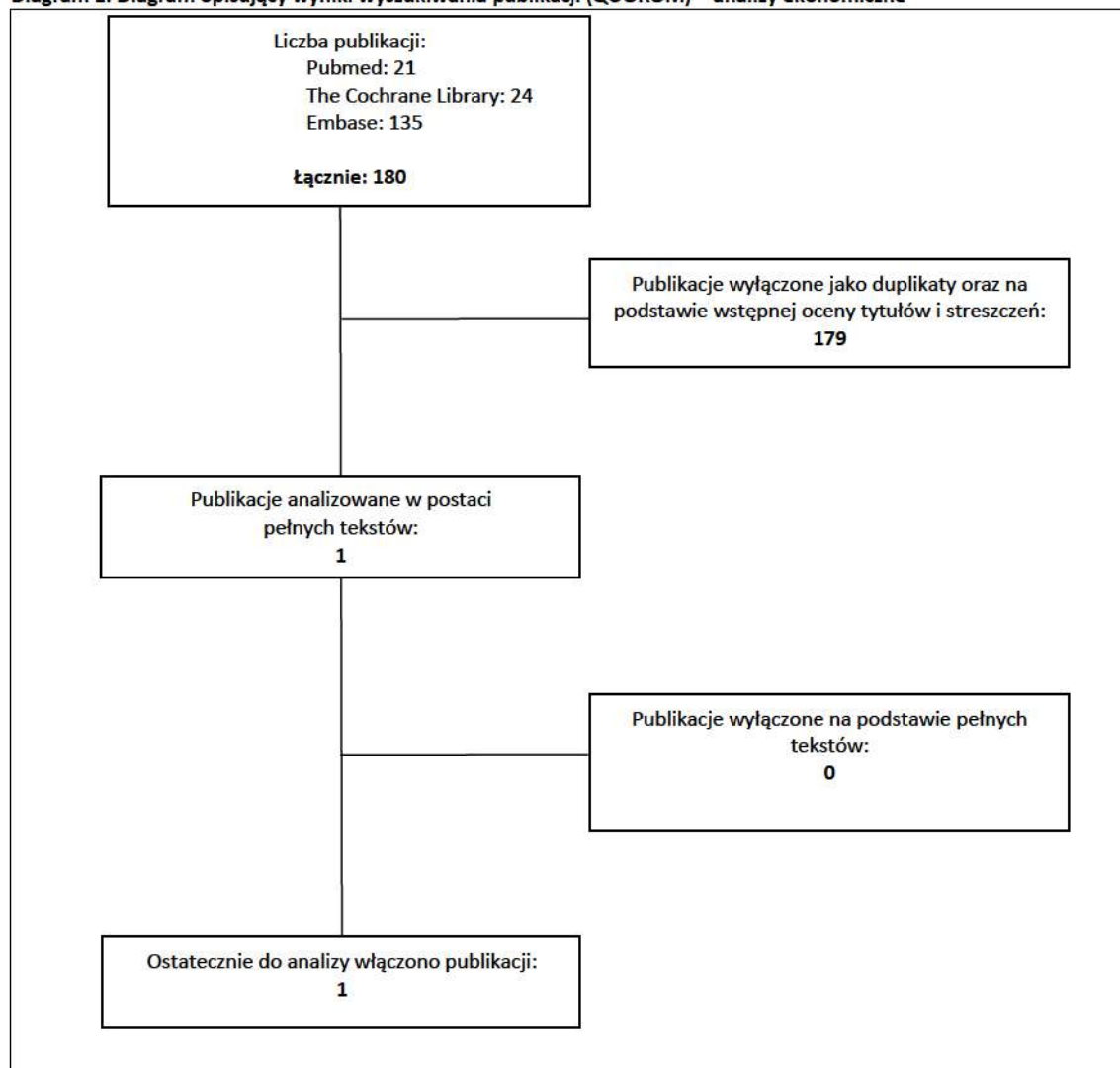
Tabela 14. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Adynovate/exp OR 'rurioctocog alfa pegol' OR shp660 OR adynovi OR adynovate OR bax855	135

Data wyszukiwania: 25.02.2021 r.

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

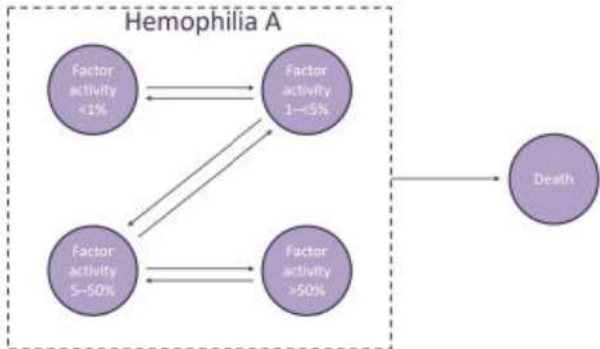
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących stosowania rurioktokogu alfa pegol w spersonalizowanej profilaktyce krwawień w populacji wnioskowanej tj. w populacji dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A. W związku z powyższym, zgodnie z Wymaganiami minimalnymi [5] wyszukiwanie rozszerzono na populację chorych w wieku 12 lat i powyżej z ciężką hemofilią A. W odniesieniu do populacji szerszej niż wskazana we wniosku odnaleziono jedną analizę ekonomiczną Benson 2021 [13], której charakterystykę zamieszczono w tabeli poniżej.

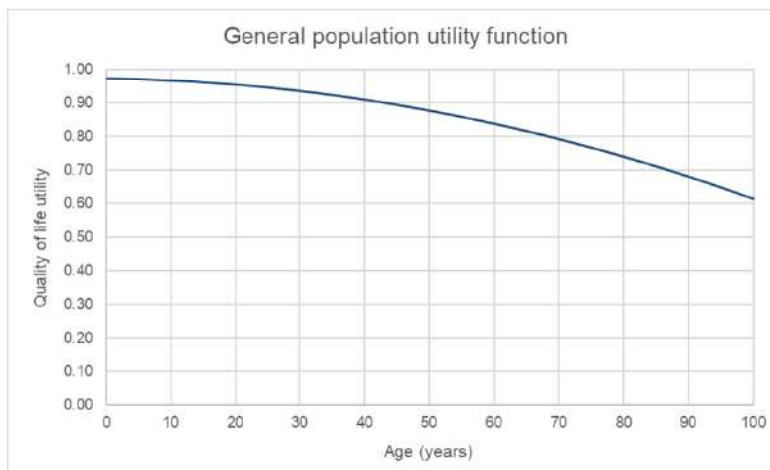
Tabela 15. Charakterystyka analiz ekonomicznych

<i>Benson 2021 [13]</i>	
Populacja	Dzieci w wieku od 12 lat i dorośli z ciężką hemofilią A
Porównywane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Turoktokog alfa pegol • Rurioktokog alfa pegol

Benson 2021 [13]															
	<ul style="list-style-type: none"> • Efmoroktokog alfa • Damoktokog alfa pegol 														
Charakterystyka populacji uwzględniona w modelu	Populacja zgodna z badaniem <i>Pathfinder 2</i> dotyczącym stosowania turoktokogu alfa pegol u uprzednio leczonych dzieci w wieku od 12 lat i dorosłych z ciężką hemofilią A														
Rodzaj analizy	Koszty-użyteczność (CUA)														
Typ modelu	Model decyzyjny oparty o farmakodynamikę i farmakokinetykę														
Schemat modelu	 <p>Figure 1 Health states in the model.</p> <p>Stany zdrowia w modelu odpowiadały poszczególnym przedziałom aktywności FVIII u pacjentów (ciężka HA <1% FVIII, umiarkowana HA 1-<5% FVIII, łagodna HA 5-50% FVIII, normalna aktywność >50% FVIII). Pacjenci mogli zatem zmieniać kategorię o zdefiniowanym poziomie aktywności FVIII, jak również przejść do stanu absorbującego „zgon”. Śmiertelność w modelu przyjęto jako tożsamą ze śmiertelnością dla mężczyzn w populacji ogólnej Wielkiej Brytanii.</p>														
Perspektywa	Płatnik publiczny właściwy dla Wielkiej Brytanii (NHS)														
Horyzont	70-letni														
Dyskontowanie	Koszty i efekty zdrowotne: 3,5%														
Długość cyklu modelu	28 dni														
Korekta do połowy cyklu	Brak informacji														
Użyteczności	<p>Wartości użyteczności stanów zdrowia związane z hemofilią A zostały zaczerpnięte z badania <i>Hoxer et al.</i> W analizie podstawowej przyłożono je do wartości bazowych dla populacji mieszkańców Wielkiej Brytanii.</p> <table border="1" data-bbox="581 1612 1364 1869"> <thead> <tr> <th>Stany zdrowia</th> <th>Średnia (SD) wartość użyteczności EQ-5D</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Umiarkowana HA (stan bazowy)</td> <td>0,70 (0,21)</td> </tr> <tr> <td>Umiarkowana HA + spontaniczne krwawienia</td> <td>0,68 (0,21)</td> </tr> <tr> <td>Umiarkowana HA + krwawienia związane z urazami</td> <td>0,44 (0,25)</td> </tr> <tr> <td>Ciężka HA</td> <td>0,64 (0,22)</td> </tr> <tr> <td>Łagodna HA</td> <td>0,82 (0,21)</td> </tr> <tr> <td>Wartość użyteczności w populacji ogólnej mieszkańców Wielkiej Brytanii</td> <td>0,94 (0,15)</td> </tr> </tbody> </table>	Stany zdrowia	Średnia (SD) wartość użyteczności EQ-5D	Umiarkowana HA (stan bazowy)	0,70 (0,21)	Umiarkowana HA + spontaniczne krwawienia	0,68 (0,21)	Umiarkowana HA + krwawienia związane z urazami	0,44 (0,25)	Ciężka HA	0,64 (0,22)	Łagodna HA	0,82 (0,21)	Wartość użyteczności w populacji ogólnej mieszkańców Wielkiej Brytanii	0,94 (0,15)
Stany zdrowia	Średnia (SD) wartość użyteczności EQ-5D														
Umiarkowana HA (stan bazowy)	0,70 (0,21)														
Umiarkowana HA + spontaniczne krwawienia	0,68 (0,21)														
Umiarkowana HA + krwawienia związane z urazami	0,44 (0,25)														
Ciężka HA	0,64 (0,22)														
Łagodna HA	0,82 (0,21)														
Wartość użyteczności w populacji ogólnej mieszkańców Wielkiej Brytanii	0,94 (0,15)														

Benson 2021 [13]

Wartość użyteczności w modelu została obliczona jako funkcja wartości użyteczności populacji ogólnej mieszkańców Wielkiej Brytanii dla danego wieku (wykres poniżej), użyteczności stanu zdrowia i użyteczności związanych z wystąpieniem epizodów krwawienia.



W oparciu o dane z tabeli powyżej w modelu uwzględniono obniżenia użyteczności związane ze stanami zdrowia:

- Łagodna hemofilia A (5-50% FVIII): -0,12 (=0,94-0,82),
- Umiarkowana hemofilia A (1-5% FVIII): -0,24 (=0,94-0,70),
- Ciężka hemofilia A (<1% FVIII): -0,30 (=0,94-0,64)

oraz związane z występowaniem krwawień:

- Pourazowych: -0,26 (=0,70-0,44),
- Spontanicznych: -0,02 (=0,70-0,68).

Dane kliniczne

- Parametry kliniczne dotyczące aktywności FVIII i ABR pochodziły z badania *Pathfinder 2*.
- Efektywność była modelowana zgodnie z parametrami farmakokinetycznymi poszczególnych leków.
- Informacje na temat dawkowania poszczególnych leków pochodziły z charakterystyk produktów leczniczych.
- Dystrybucja masy ciała pacjentów z populacji w modelu była zgodna ze średnimi zaczerpniętymi z badania dotyczącego zdrowia mieszkańców Anglii.

Koszty jednostkowe, zużyte zasoby

Uwzględniono następujące koszty:

- koszt turoktokogu alfa pegol (z uwagi na brak dostępu do kosztów jednostkowych pozostałych koncentratów FVIII, obliczono poprzez założenie parytetu w stosunku do turoktokogu alfa pegol),
- koszty konsultacji lekarskich, hospitalizacji, fizjoterapii, badań diagnostycznych (MRI, RTG, USG) i testów (koagulogram).

Koszty w modelu są właściwe dla Wielkiej Brytanii i zostały wyrażone w funtach brytyjskich [GBP]. Przyjęto jednakowe koszty 28-dniowej profilaktyki krwawień wszystkich uwzględnionych interwencji.

Benson 2021 [13]

Analiza wrażliwości	Deterministyczna analiza wrażliwości
Wyniki	Autorzy analizy odstąpili od prezentacji wyniku analizy w postaci ICER z uwagi na przyjęte przez nich ujednoczone koszty profilaktyki krwawień.

2.2. Wyszukiwanie użyteczności

W celu zidentyfikowania publikacji przedstawiających dane na temat wartości użyteczności dotyczącej profilaktyki krwawień w hemofilii A przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej Medline (przez PubMed).

Przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się w przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia.

W ramach przeglądu systematycznego uwzględniono zdefiniowane poniżej kryteria włączenia i wyłączenia.

Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego:

- populacja: dzieci w wieku od 12 do 18 lat z hemofilią A;
- metodyka: badanie pierwotne lub wtórne, w ramach którego przedstawiono ocenę użyteczności stanów zdrowia w hemofilii A za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- punkty końcowe: średnie wartości użyteczności dotyczące pacjentów objętych profilaktyką krwawień;
- język publikacji: angielski;
- rok publikacji: bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia publikacji z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, w szczególności prace, w których włączono wyłącznie dzieci w wieku poniżej 12 lat lub dorosłych, pacjentów z hemofilią nabytą, powikłaną inhibitorem czynnika krzepnięcia VIII lub hemofilią B;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, w szczególności: opisy pojedynczych przypadków, prace poglądowe, ocena jakości życia w skalach nieodpowiadających użytecznościom,
- język publikacji: inny niż zdefiniowany kryteriami włączenia.

W tabeli poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności.

Tabela 16. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	Hemophilia A [Mesh]	20 929
#2	Hemophilia[tiab] OR haemophilia[tiab] OR hemophilias[tiab] OR haemophilias[tiab]	21 102
#3	antihemophilic factor deficiency, congenital[tiab] OR blood clotting factor 8 deficiency[tiab] OR blood clotting factor VIII deficiency[tiab] OR clotting factor 8 deficiency, congenital[tiab] OR congenital antihaemophilic factor deficiency[tiab] OR congenital antihaemophilic globulin deficiency[tiab] OR congenital antihemophilic factor deficiency[tiab] OR congenital antihemophilic globulin deficiency[tiab] OR congenital blood clotting factor 8 deficiency[tiab] OR congenital blood clotting factor VIII deficiency[tiab] OR congenital clotting factor 8 deficiency[tiab] OR factor VIII deficiency[tiab] OR Factor 8 deficiency[tiab] OR Factor 8 Deficiency, Congenital[tiab] OR Factor VIII Deficiency, Congenital[tiab] OR Deficiency, Factor VIII[tiab] OR ahf deficiency[tiab] OR ahg deficiency[tiab]	456
#4	#1 OR #2 OR #3	27 122
#5	prophylaxis OR prevention OR preventive therapy OR prophylaxis therapy	2 722 197

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#6	QoL OR Quality of Life OR QALY OR Quality Adjusted Life Years OR HRQOL OR health related quality of life OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities	4 036 371
#7	#4 AND #5 AND #6	1 184

Data wyszukiwania: 18.03.2021

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki przeprowadzonego wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności

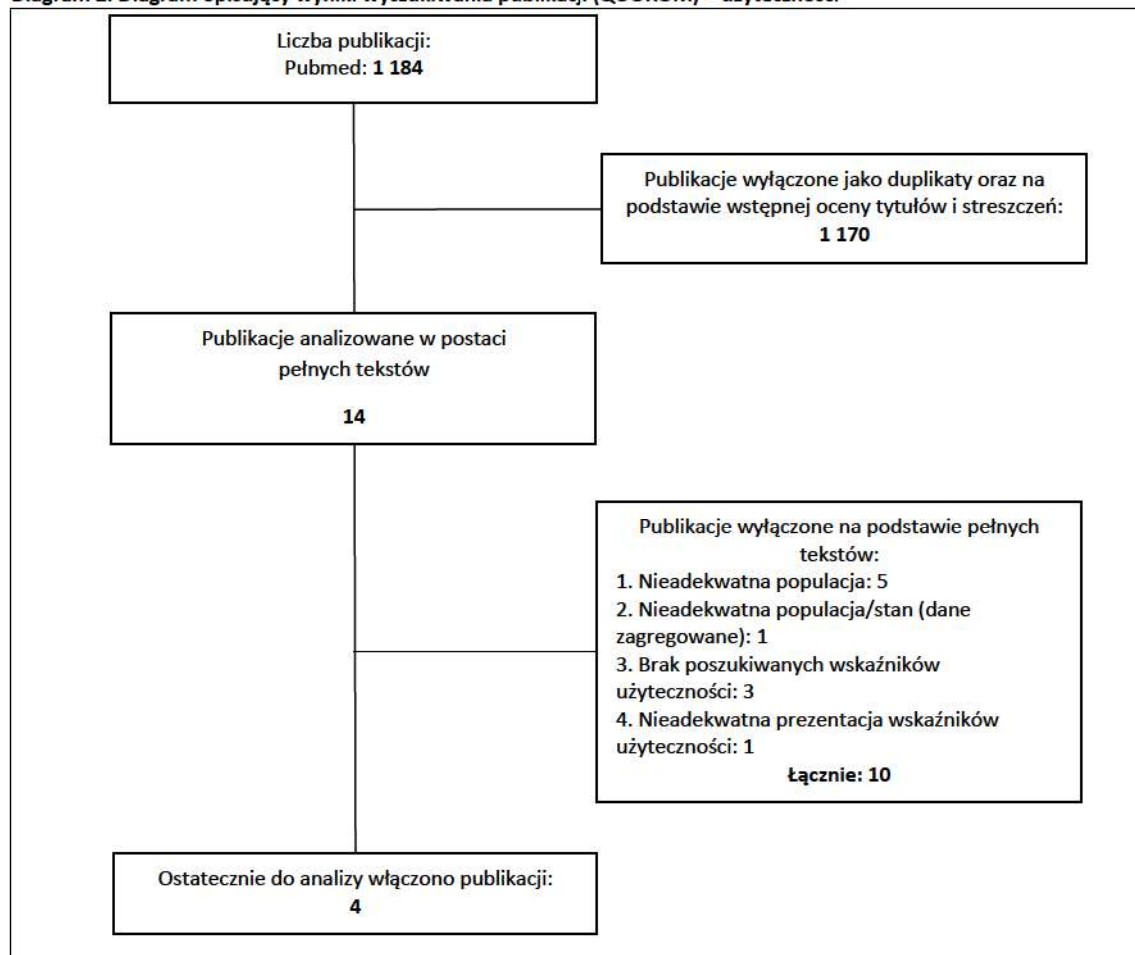


Tabela 17. Charakterystyka publikacji włączonych do analizy w ramach wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności) przystające do poszukiwanych w analizie	Czy uwzględniono w analizie?
<i>Oldenburg 2021</i> [16]	Ocena jakości życia i stanu zdrowia dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat z hemofilią A bez z inhibitorów	Przeprowadzenie oceny jakości życia za pomocą kwestionariuszy: EQ-5D-5L, EQ-VAS i Haem-A-QoL	94 pacjentów w wieku 12-76 lat z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem objętych badaniem NCT02476942	Średnia wartość użyteczności dotycząca pacjentów stosujących profilaktykę (n=47) wynosiła 0,9 Metoda pomiaru jakości życia: kwestionariusz EQ-5D-5L	Nie. Dane na temat użyteczności w stanie profilaktyka dotyczyły zagregowanej populacji, w której pacjenci w wieku od 12 do 18 lat stanowili niewielką próbę (n=6).
<i>Soucie 2017</i> [17]	Ocena wpływu charakterystyki pacjentów z ciężką hemofilią A na ich jakość życia mierzoną dwoma metodami	Przeprowadzenie oceny jakości życia za pomocą dwóch kwestionariuszy: EQ-5D i SF-6D	1859 pacjentów z ciężką hemofilią A w wieku ≥14 lat objętych opieką w ośrodkach leczenia hemofilii w USA w latach 2005-2011	Średnia wartość użyteczności dotycząca pacjentów objętych profilaktyką ciągłą (n=722) wynosiła 0,82 Metoda pomiaru jakości życia: kwestionariusz EQ-5D	Nie. Podana w badaniu wartość użyteczności obejmuje wszystkich pacjentów włączonych do badania – niezależnie od wieku. Wykazano istotność statystyczną w użyteczności wyznaczonej przy użyciu kwestionariusza EQ-5D w zależności od wieku, brak jednak informacji na temat użyteczności pacjentów objętych profilaktyką ciągłą w grupie wiekowej od 14 do 20 lat, a także nie podano, jaki odsetek pacjentów z tej grupy objęty był profilaktyką ciągłą.
<i>Manco-Johnson 2017</i> [18]	Prezentacja wyników randomizowanego badania klinicznego SPINART (dotyczących m.in. jakości życia)	Randomizowane, prospektywne badanie kliniczne typu open-label fazy 3b/4 przeprowadzone w okresie III 2008-XI 2013.	Pacjenci z ciężką hemofilią A w wieku 12-50 lat, bez inhibitora FVIII, objęci profilaktyką krwawień (ramię profilaktyki w badaniu)	Średnia wartość użyteczności dotycząca pacjentów włączonych do ramienia profilaktyki (wartość wyjściowa): 0,81 (SD 0,10) Średni wzrost użyteczności od wartości wyjściowej do wartości po 3 latach prowadzonej profilaktyki: 0,06 (SD 0,15) Metoda pomiaru jakości życia: kwestionariusz EQ-5D	Nie. Dane na temat użyteczności w stanie profilaktyka dotyczyły niewielkiej próby pacjentów (n=42).



Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności) przystające do poszukiwanych w analizie	Czy uwzględniono w analizie?
Miners 2002 [19]	Ocena efektywności kosztowej profilaktyki i jakości życia pacjentów z hemofilią	Model Markowa z dożywotnim horyzontem czasowym oraz analiza danych dotyczących oceny jakości życia przeprowadzonej przez pacjentów z ciężką oraz łagodną/umiarkowaną hemofilią	Model Markowa: 100 pacjentów z hemofilią objętych opieką w Wielkiej Brytanii Analiza danych dotyczących oceny jakości życia: 249 pacjentów z ciężką oraz łagodną/umiarkowaną postacią hemofalii	Roczna wartość użyteczności dotycząca pacjentów objętych profilaktyką wyraża się wzorem: Użyteczność = $1,05 + (-0,006 \times \text{wiek})$ Wzór wyznaczono w oparciu o badania jakości życia pacjentów z hemofilią wykorzystujące kwestionariusz EQ-5D.	Tak

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
3. ██████████ Adynovi® (rurioctokog alfa pegol) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) - analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana. Kraków 2021. Praca nieopublikowana.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Adynovi® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_pl.pdf].
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
6. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2020 r.
7. Ogłoszenia o przetargach i konkursach. Strona internetowa Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia. [<http://www.zpprzymz.pl/przetargi/>] Ostatni dostęp: 01.03.2021 r.
8. ██████████ Adynovi® (rurioctokog alfa pegol) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków 2021. Praca nieopublikowana.
9. Klamroth R, Windyga J, Radulescu V, Collins PW, Stasyshyn O, Ibrahim HM, Engl W, Tangada SD, Savage W, Ewenstein BM. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: Results from the phase 3 PROPEL study. *Blood*. 2020 Nov 4;blood.2020005673. doi: 10.1182/blood.2020005673.
10. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Afstyla (lonoctocog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”. Analiza weryfikacyjna. Nr:OT.4331.51.2019.
11. Iorio A, Iserman E, Blanchette V et al. Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement. *Haemophilia* 2017; 1-10.
12. Chowdary P, Mullins ES, Konkle BA, et al. Long-term safety and efficacy results from the phase 3b, open-label, multicentre Continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2020;26(4):e168-e178.
13. Benson G, Morton T, Thomas H, Lee XY. Long-term outcomes of previously treated adult and adolescent patients with severe hemophilia A receiving prophylaxis with extended half-life FVIII treatments: an economic analysis from a United Kingdom Perspective. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2021;13 39–51.
14. ██████████ Adynovi® (rurioctokog alfa pegol) stosowany w zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku od 12 do 18 lat z ciężką hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Kraków 2021. Praca nieopublikowana.
15. Petrini P, Valentino LA, Gringeri A, Re WM, Ewenstein B. Individualizing prophylaxis in hemophilia: a review. *Expert RevHematol* 2015; 8: 237–246.
16. Oldenburg J, Tran H, Peyvandi F et al. Health-related quality of life and health status in adolescent and adult people with haemophilia A without factor VIII inhibitors–A non-interventional study. *Haemophilia* 2021. <https://doi.org/10.1111/hae.14270>
17. Soucie JM, Grosse SD, Siddiqi A-E-A et al. The effects of joint disease, inhibitors and other complications on health-related quality of life among males with severe haemophilia A in the United States. *Haemophilia* 2017, 1-7.
18. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2017;15: 2115-2124.
19. Miners, A. H., Sabin, C. A., Tolley, K. H., and Lee, C. A. Cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals with severe haemophilia. *Pharmacoeconomics* 2002; 20 (11): 759-774.

4. SPIS TABEL

[REDAKTOWANE]	12
Tabela 2. Koszty jednostkowe brutto komparatora	13
Tabela 3. Schematy dawkowania koncentratów czynnika krzepnięcia VIII u dzieci z hemofilią A w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)”	14
Tabela 4. Dawkowanie rurioktokogu alfa pegol (produkt leczniczy Adynovi®) w profilaktyce spersonalizowanej uwzględnione w analizie podstawowej	15
[REDAKTOWANE]	15
[REDAKTOWANE]	16
Tabela 7. Zestawienie parametrów wejściowych modelu – analiza podstawowa	16
Tabela 8. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ/wspólna	17
Tabela 9. Założenia przyjęte w deterministycznej analizie wrażliwości	18
Tabela 10. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ/wspólna	20
Tabela 11. Wyniki analizy progowej	21
Tabela 12. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed	25
Tabela 13. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie The Cochrane Library	25
Tabela 14. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase	25
Tabela 15. Charakterystyka analiz ekonomicznych	26
Tabela 16. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed	30
Tabela 17. Charakterystyka publikacji włączonych do analizy w ramach wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia	32
[REDAKTOWANE]	34
Tabela 19. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 08.01.2021 r. dotyczących analizy ekonomicznej	39

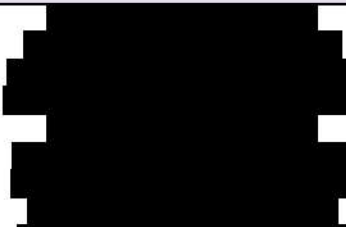
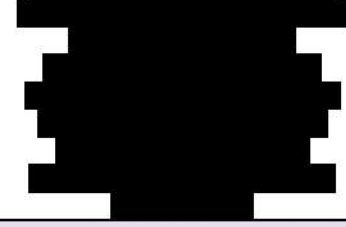
5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	26
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	31

6. WSKAZANIE SPEŁNIENIA MINIMALNYCH WYMAGAŃ ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 08.01.2021 R. DOTYCZĄCYCH ANALIZY EKONOMICZNEJ

Tabela 19. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 08.01.2021 r. dotyczących analizy ekonomicznej

Wymaganie	Miejsce w analizie/komentarz
§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	Poziom i sposób finansowania w ramach programu lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D 67)” zgodny z zapisami Ustawy o refundacji [2], ceny technologii opcjonalnej – zgodne z wynikami postępowań przetargowych na dostawy koncentratów FVIII na 2021 r. (patrz rozdział 1.3.1.2)
§5.1. Analiza ekonomiczna (...) zawiera:	
1) analizę podstawową	Rozdział 1.5.1
2) analizę wrażliwości	Rozdział 1.5.2
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdziały 1.6, 2.1
§5.2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku (...)	Rozdziały 1.5.1, 2.2
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Nie dotyczy – patrz rozdział 1.1.7
3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2	Nie dotyczy – patrz rozdział 1.1.7
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 – patrz rozdział 1.1.7
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdział 1.4
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdziały 1.2.1, 1.3
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do 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, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	Rozdziały 1.5.1, 1.5.2.2

Wymaganie	Miejsce w analizie/komentarz
§5.4.	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, 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.	Rozdział 1.5.3
§5.5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
§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 wyników 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	Rozdział 2.2
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Rozdział 2.2
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.	Rozdział 2.2
§5.7.	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	Rozdział 1.1.6
§5.8.	
Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	Rozdział 2.2
§5.9. Analiza wrażliwości zawiera:	
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5	Rozdział 1.5.2.1
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1	Rozdział 1.5.2.1
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdziały 1.5.2.2, 1.5.3

Wymaganie	Miejsce w analizie/komentarz
§5.10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdziały 1.1.4, 1.5
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§5.11.	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 1.1.5
§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.	Rozdziały 2.1, 2.2
§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	Rozdział 3
2) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii	