

Analiza ekonomiczna Analiza wpływu na budżet płatnika

Idelvion[®] (albutrepenonakog alfa)

w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią B

Wykonawca

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

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę CSL Behring sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 22 września 2021 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	9
ANALIZA EKONOMICZNA	17
1 Cel analizy.....	18
2 Problem decyzyjny.....	18
2.1 Populacja	18
2.2 Oceniana interwencja	18
2.3 Komparatory	20
2.4 Efekty zdrowotne.....	21
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Idelvion i wnioskowane warunki objęcia finansowaniem w ramach NPLH	21
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	24
3.1 Metodyka.....	24
3.1.1 Cel	24
3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	24
3.2 Wyszukiwanie danych źródłowych.....	24
3.2.1 Źródła danych wtórnych.....	25
3.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	25
3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....	26
4 Metodyka analizy minimalizacji kosztów	27
4.1 Strategia analityczna.....	27
4.2 Technika analityczna	27
4.3 Perspektywa analizy.....	29
4.4 Horyzont czasowy	29
4.5 Dyskontowanie	29
5 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu).....	30
5.1 Charakterystyka populacji docelowej	30
5.2 Zużycie leków w przeliczeniu na masę ciała.....	33
5.2.1 Zużycie albutrepenonakogu alfa.....	33
5.2.2 Zużycie eftrenonakogu alfa	42
5.3 Analiza kosztów.....	53

5.3.1	Koszty albutrepenonakogu alfa	54
5.3.2	Koszty komparatorów	55
6	Walidacja modelu	57
6.1	Walidacja wewnętrzna modelu	57
6.2	Walidacja konwergencji	57
6.3	Walidacja zewnętrzna	58
7	Zestawienie parametrów modelu	58
8	Wyniki analizy podstawowej	59
8.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	60
8.2	Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz analizy progowej	60
8.2.1	Populacja: dzieci chore na ciężką hemofilię B	60
8.2.1.1	Analiza bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka (bez RSS)	60
8.2.1.2	Analiza z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka (z RSS)	62
8.2.2	Populacja: dorośli chorzy na ciężką hemofilię B	63
8.2.2.1	Analiza bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka (bez RSS)	63
8.2.2.2	Analiza z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka (z RSS)	64
8.3	Analiza wrażliwości	66
8.3.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	66
9	Dyskusja	76
10	Wnioski końcowe	77
11	Ograniczenia analizy	78
	ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	80
1	Cel analizy	81
2	Metodyka	81
2.1	Porównywane scenariusze	83
2.2	Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych	83
2.3	Perspektywa analizy	86
2.4	Horyzont czasowy	86
3	Populacja docelowa	87
3.1	Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej	87
3.2	Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej	89
3.3	Oszacowanie liczebności populacji docelowej – prognoza ekspercka	94

3.4	Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	95
3.5	Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	95
4	Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów	96
5	Analiza kosztów	98
6	Podsumowanie danych wejściowych modelu	100
7	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia	101
8	Wyniki analizy wpływu na budżet.....	102
8.1	Wariant podstawowy.....	103
8.1.1	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	103
8.1.2	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	104
8.2	Analiza wrażliwości	105
8.2.1	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	110
8.2.2	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	114
9	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	119
10	Aspekty etyczne i społeczne.....	119
11	Dyskusja i ograniczenia	121
12	Wnioski końcowe	123
13	Załączniki.....	125
13.1	Wyniki badania ankietowego.....	125
13.2	Dodatkowe dane wykorzystane w analizie wrażliwości.....	125
13.2.1	Zmiana ceny leku Idelvion	125
13.2.2	Zużycie leków w przeliczeniu na masę ciała	126
13.2.3	Masa ciała chorych.....	127
13.2.4	Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów	128
13.2.5	Oszacowanie liczebności populacji docelowej	128
13.3	Warunki refundacji eftrenonakogu alfa.....	132
13.4	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	132
	Spis Tabel	133
	Spis Wykresów	135
	Piśmiennictwo.....	137

Wykaz skrótów

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

IgG	Immunoglobulina G
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
IR	Odzysk przyrostowy (z ang. <i>Incremental Recovery</i>)
ITI	Indukcja tolerancji immunologicznej (z ang. <i>Immune Tolerance Induction</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (z ang. <i>International Unit</i>)
MRT	Średni czas obecności leku (z ang. <i>Mean Residence Time</i>)
MTPs	Pacjenci leczeni wcześniej w bardzo niewielkim stopniu (z ang. <i>Minimally Treated Patients</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCK	Narodowe Centrum Krwi
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPLH	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pdFIX	Osoczopochodny czynnik krzepnięcia IX (z ang. <i>Plasma Derived Factor IX</i>)
PL	Program lekowy
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTPs	Pacjenci wcześniej leczeni (z ang. <i>Previously Treated Patients</i>)
PUPs	Pacjenci wcześniej nieleczeni (z ang. <i>Previously Untreated Patients</i>)
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
rFIX	Rekombinowany czynnik krzepnięcia IX (z ang. <i>Recombinant Factor IX</i>)
rFIX-Fc	rekombinowany czynnik krzepnięcia IX połączony z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 (Alprolix)
rFIX-FP	rekombinowany czynnik krzepnięcia IX połączony z albuminą (z ang. <i>recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin</i>) - Idelvion
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SHL	czynnik IX o standardowym działaniu (ang. <i>standard half-life factor IX</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
UR	Uchwała Rady

WFH *World Federation of Hemophilia*

ZZP Zakład Zamówień Publicznych

Streszczenie

Analiza ekonomiczna

Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania produktu leczniczego Idelvion (albutrepenonakog alfa, rekombinowane białko fuzyjne krzepnięcia IX z albuminą, z ang. *recombinant factor IX with recombinant human albumin*, rFIX-FP) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią typu B, u których zasadne jest stosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym okresie półtrwania (rFIX EHL).

Lek Idelvion będzie finansowany w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) w Module 4, który umożliwi stosowanie nowych leków i leków do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych (NPLH 2020).

Metodyka

Ocenianą interwencją jest lek Idelvion (albutrepenonakog alfa) rekombinowane białko fuzyjne krzepnięcia IX z albuminą (z ang. *recombinant factor IX with recombinant human albumin*, rFIX-FP). Populację docelową dla tej interwencji stanowią chorzy na ciężką hemofilię B ze wszystkich grup wiekowych (dzieci i dorośli), u których zasadne jest stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia IX o przedłużonym okresie półtrwania.

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy klinicznej (przegląd systematyczny dowodów naukowych), w której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo interwencji

oraz technologii alternatywnych. Komparatory wybrano w oparciu o aktualną polską praktykę oraz badania kliniczne włączone do analizy efektywności klinicznej.

Uwzględniając zalecenia towarzystw naukowych, refundację w ramach polskich programów lekowych oraz zalecenia ekspertów AOT-MiT jako komparator dla ocenianej interwencji Idelvion (albutrepenonakog alfa) uznano rekombinowany czynnik IX krzepnięcia przynajmniej drugiej generacji o przedłużonym działaniu: lek Alprolix (eftrepenonakog alfa).

W związku z ograniczoną jakością dowodów naukowych wynikającą ze specyfiki populacji docelowej (choroba rzadka) i brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego albutrepenonakogu alfa z komparatorem, na potrzeby wykonania analizy ekonomicznej wybrano technikę minimalizacji kosztów.

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

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

Zużycie leków oszacowano na podstawie badań prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.

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

Cena jednostkowa komparatora w wariacie bez RSS została przyjęta z obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 20/08/2021), natomiast w wariacie z RSS cena jednostkowa została ustalona na poziomie ceny zaproponowanej dla produktu Alprolix w najnowszym przetargu na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa - w ramach programu MZ (ZZP-81/21).

Proponowana przez Wnioskodawcę jednostkowa cena hurtowa brutto za IU albutrepenonakog alfa w wariacie z RSS wyniosła [REDAKTOWANO] (maksymalna cena przetargowa), a w wariacie bez RSS pochodzi z obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 20/08/2021) i jest równa 8,96 zł/IU brutto.

Dla kluczowych parametrów modelu takich jak zużycie przeprowadzono analizę wrażliwości.

Niniejszą analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- 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 (MZ 08/01/2021).

- Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

Wyniki

Analiza podstawowa (bez RSS)

Populacja dzieci

Zastąpienie terapii eftrenonakiem alfa przez terapię z udziałem leku Idelvion wygeneruje w skali 1 roku **dotatkowe wydatki** w wysokości **212 263 zł/pacjenta** w wariacie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Progowa cena zbytu netto za 1 IU albutrepenonakogu alfa wynosi 4,78 zł/IU.

Populacja dorosłych

Zastąpienie terapii eftrenonakiem alfa przez terapię z udziałem leku Idelvion wygeneruje w skali 1 roku **dotatkowe wydatki** w wysokości **502 147 zł/pacjenta** w wariacie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Progowa cena zbytu netto za 1 IU albutrepenonakogu alfa wynosi 5,31 zł/IU.

Analiza podstawowa (z RSS)

Populacja dzieci

Zastąpienie terapii eftrenonakiem alfa przez terapię z udziałem leku Idelvion wygeneruje w skali 1 roku [REDAKTOWANO] w wysokości [REDAKTOWANO] w wariacie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka

Progowa cena zbytu netto za 1 IU albutrepenonakogu alfa wynosi [REDACTED].

Populacja dorosłych

Zastąpienie terapii eftrenonakiem alfa przez terapię z udziałem leku Idelvion wygeneruje w skali 1 roku [REDACTED] w wysokości [REDACTED] w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka

Progowa cena zbytu netto za 1 IU albutrepenonakogu alfa wynosi [REDACTED]

Analiza wrażliwości

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

Wnioski końcowe

Preparat Idelvion jest rekombinowanym czynnikiem IX, który dodatkowo charakteryzuje się specyficzną budową, na którą składa się połączenie z rekombinowaną albuminą. Taka budowa leku odpowiada za prawie pięciokrotne wydłużenie czasu jego półtrwania w organizmie. Dzięki temu można wydłużyć odstęp czasowy pomiędzy kolejnym podaniem czynnika i zmniejszyć zużycie (*Lyseng-Williamson KA 2017*). Według dawkowania wskazanego w charakterystyce produktu leczniczego możliwe jest wydłużenie przerw między podaniami nawet do 21 dni u pacjentów powyżej 18 roku życia (*ChPL Idelvion*).

W porównaniu do eftrenonakogu alfa, produkt Idelvion charakteryzuje się co najmniej podobną skutecznością kliniczną, porównywalnym profilem farmakokinetycznym i równie przewidywalnym profilem bezpieczeństwa. Zasadnym wydaje się więc jego włączenie do Narodowego

Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023. Co więcej uwzględnienie preparatu w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów wymagających wdrożenia leczenia rFIX o przedłużonym działaniu z powodu częstych krwawień, braku lub słabego dostępu naczyniowego prowadzącego do zakładania portów naczyniowych, braku lub słabej odpowiedzi na leczenie rFIX, lub źle utrzymującym się najniższym stężeniem osiąganym przez rFIX przed podaniem kolejnej dawki.

Analiza wpływu na budżet płatnika

Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (MZ, Ministerstwo Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu leku Idelvion (albutrepenonakog alfa, rekombinowane białko fuzyjne krzepnięcia IX z albuminą, z ang. *recombinant factor IX with recombinant human albumin*, rFIX-FP) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z ciężką hemofilią typu B w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH).

Metodyka

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z albuminą – leku Idelvion (albutrepenonakog alfa). Populację docelową dla tej interwencji stanowią chorzy na ciężką hemofilię B ze wszystkich grup wiekowych (dzieci i dorośli), u których zasadne jest stosowanie rekombinowanych czynników krzepnięcia IX o przedłużonym okresie półtrwania.

Jako komparator dla wnioskowanej interwencji w analizie wpływu na budżet przyjęto zastosowanie eftrenonakogu alfa (Alprolix) w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne.

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- istniejącym – stanowiącym przedłużenie stanu aktualnego, w którym nie zmienia

się status finansowania obecnie refundowanych technologii, natomiast produkt leczniczy Idelvion nie podlega finansowaniu ze środków budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) w populacji chorych na ciężką hemofilię B; przyjęto stopniowy wzrost liczebności populacji (wyznaczony w oparciu o dane epidemiologiczne) oraz stałe udziały poszczególnych technologii medycznych;

- oraz nowym – przedstawiającym sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) produktu leczniczego Idelvion we wnioskowanym wskazaniu (prognozowane wprowadzenie finansowania: styczeń 2022 r.); wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Idelvion spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające z zastąpienia technologii opcjonalnej aktualnie stosowanej w danym wskazaniu przez terapię albutrepenonakogiem alfa.

Biorąc pod uwagę datę złożenia analiz do Narodowego Centrum Krwi oraz przewidywany czas trwania procedury wnioskowania, w analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika w horyzoncie dwóch pierwszych lat finansowania albutrepenonakogu alfa w ramach programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne”, przy założeniu, że prawdopodobną datą wprowadzenia finansowania w ramach NPLH wnioskowanej technologii jest styczeń 2022 roku tj. I rok obejmuje okres 01-12.2022 r., a II rok – 01-12.2023 r.

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

Oszacowanie epidemiologiczne liczebności populacji docelowej wykonano w oparciu o liczbę aktualnie leczonych dzieci w ramach programu lekowego B.15, dane literaturowe dotyczące udziału chorych wymagających zmiany terapii z rFIX (standardowy rekombinowany czynnik krzepnięcia) na rFIX EHL (o wydłużonym czasie półtrwania), aktualną liczbę dorosłych chorych na hemofilię B otrzymujących leczenie rFIX oraz udział osób z ciężką hemofilią B. Następnie oszacowanie epidemiologiczne liczebności populacji docelowej zostało skorygowane przez prognozę ekspercką. Populacja docelowa oszacowana w wariantcie podstawowym analizy odzwierciedla pełne zapotrzebowanie na leczenie za pomocą rFIX EHL w Polsce. Zużycie leków zostało zaczerpnięte z badań klinicznych prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, ponieważ badania typu „real-life” najpewniej odwzorowują warunki zbliżone do codziennej praktyki klinicznej.

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

- koszty koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX stosowanych w zapobieganiu krwawieniom:
 - Idelvion (albutrepenakog alfa);
 - Alprolix (eftrenonakog alfa);

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

Cenę jednostkową brutto substancji czynnej eftrenonakog alfa ustalono w wariantcie bez RSS na poziomie cen z Obwieszczenia Ministra Zdrowia (4,41 zł/IU), a w wariantcie z RSS (██████████) zaczerpnięto z najnowszego przetargu na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa – w ramach programu MZ (MZ 20/08/2021, ZPP-81/21). Cena leku Idelvion w wariantcie z RSS (maksymalna cena przetargowa) została dostarczona przez wnioskodawcę: ██████████ (brutto). Natomiast w wariantcie bez RSS pochodzi z aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych: 8,96 zł/IU (MZ 20/08/2021). Zgodnie z propozycją Wnioskodawcy w wariantcie z RSS uwzględniono możliwą najwyższą cenę leku Idelvion, jaka może zostać zaproponowana w przetargu na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w ramach programu MZ, natomiast w przypadku leku Alprolix cena została zaczerpnięta z już opublikowanego przetargu i jest to aktualnie najniższa zaproponowana cena.

Założono, że w scenariuszu aktualnym chorzy będą otrzymywać produkt leczniczy Alprolix w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (100% udziałów w rynku). W scenariuszu nowym w tym programie będzie również dostępny (od stycznia 2022 roku) produkt leczniczy Idelvion. W scenariuszu nowym analizy podstawowej założono, że lek Idelvion przejmie ██████████ udziałów w rynku – ██████████

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu związanych w szczególności z dawkowaniem leków, masą ciała chorych, liczebnością populacji docelowej oraz strukturą liczby leczonych w scenariuszu nowym. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w ramach analizy wrażliwości testowano także wpływ zmiany ceny produktu Idelvion na całkowite i inkrementalne wydatki płatnika.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przeprowadzono obliczenia w wariantach skrajnych (wchodzących w skład analizy wrażliwości):

- o maksymalne inkrementalne wydatki płatnika (w którym przyjęto zużycie leków oszacowane na podstawie treści programu lekowego B.15);
- o najniższe wydatki inkrementalne (bez RSS: w którym założono zużycie leków z retrospektywnego badania *real-life Rampotas 2020* lub *Sun 2021*; z RSS: w którym założono alternatywną liczebność populacji docelowej).

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia 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 (MZ 08/01/2021). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2019.

Wyniki

Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z prognozą ekspercką w wariantcie podstawowym analizy przyjęto, że roczna liczebność populacji docelowej **dzieci** (wymagających zmiany terapii na rFIX EHL) wynosi **w pierwszym roku ■ chorych a w drugim roku ■ chorych**. Natomiast liczebność populacji docelowej obejmująca **dorosłych** chorych na ciężką hemofilię B wyniesie **■ chorych rocznie**.

Analiza podstawowa bez RSS

Prognozowane **wydatki** płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych dwóch latach (scenariusz nowy) wynoszą **odpowiednio 10,4 mln zł oraz 10,7 mln zł** w wariantcie bez RSS.

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Idelvion w ramach NPLH, wydatki płatnika publicznego **zwiększą się** w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio **3,57 mln zł oraz 3,69 mln zł** w pierwszych dwóch latach.

Analiza podstawowa (z RSS)

Prognozowane **wydatki** płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych dwóch latach (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio **■ oraz ■** w wariantcie z RSS.

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Idelvion w ramach NPLH, wydatki płatnika publicznego **■** w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio **■** **oraz ■** w pierwszych dwóch latach.

Wysoce prawdopodobne jest, że w rzeczywistości płatnik publiczny nie zostanie obciążony dodatkowymi kosztami, ponieważ lek Idelvion będzie zakupywany w wyniku przetargu organizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, a przetarg wygrywa oferent z najkorzystniejszymi warunkami.

Analiza wrażliwości: wyniki wariantów skrajnych (bez RSS)

Z perspektywy płatnika publicznego **najniższe wydatki inkrementalne** odnotowano w wariantcie V analizy wrażliwości, w którym założono zużycie leków z retrospektywnego badania *real-life Rampotas 2020*. W tym wariantcie w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Idelvion w ramach NPLH dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą

- w I roku – 1,19 mln zł;
- w II roku – 1,22 mln zł.

Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Idelvion będą równe:

- w I roku – 5,1 mln zł;
- w II roku – 5,3 mln zł.

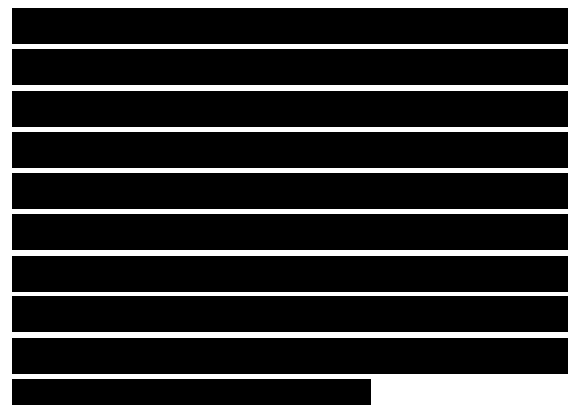
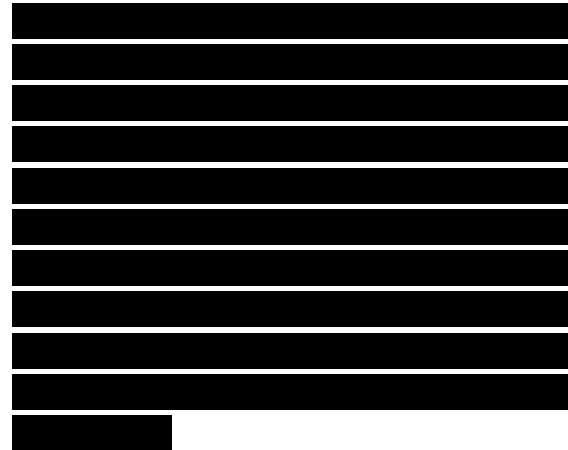
Z perspektywy płatnika publicznego **największe wydatki inkrementalne** odnotowano w wariantcie IV analizy wrażliwości, w którym przyjęto zużycie leków oszacowane na podstawie treści programu lekowego B.15. W tym wariantcie w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Idelvion w ramach NPLH wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą:

- w I roku – 9,68 mln zł;
- w II roku – 9,93 mln zł.

Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Idelvion będą równe

- w I roku – 19,1 mln zł;
- w II roku – 19,6 mln zł.

Analiza wrażliwości: wyniki wariantów skrajnych (z RSS)



Wnioski końcowe

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Idelvion (albutrepenonakog alfa) w leczeniu hemofilii typu B w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) w ramach Modułu 4, który umożliwia stosowanie nowych leków i leków do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych (NPLH 2020).

Preparat Idelvion będący rekombinowanym czynnikiem IX dodatkowo charakteryzujący się specyficzną budową, na którą składa się połączenie z rekombinowaną albuminą. Taka budowa leku odpowiada za prawie pięciokrotne wydłużenie czasu jego półtrwania w organizmie. Dzięki temu można wydłużyć odstęp czasowy pomiędzy kolejnym podaniem czynnika i zmniejszyć zużycie (*Lyseng-Williamson KA 2017*). Zgodnie z dawkowaniem wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego możliwe jest wydłużenie czasu pomiędzy dawkami leku do 21 dni w populacji chorych powyżej 18 roku życia (*ChPL Idelvion*).

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Idelvion przy proponowanej cenie uwzględniającej instrument dzielenia ryzyka, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] lek Idelvion będzie zakupowany w wyniku przetargu organizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, a przetarg wygrywa oferent z najkorzystniejszymi warunkami.

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

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania produktu leczniczego Idelvion (albutrepenonakog alfa, rekombinowane białko fuzyjne krzepnięcia IX z albuminą, z ang. *recombinant factor IX with recombinant human albumin*, rFIX-FP) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią typu B.

Populację docelową dla tej interwencji stanowią chorzy na ciężką hemofilię B ze wszystkich grup wiekowych, u których zasadne jest stosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym okresie półtrwania (rFIX EHL).

Lek Idelvion będzie finansowany w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) w Module 4, który umożliwia stosowanie preparatów o przedłużonym działaniu w leczeniu hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych (*NPLH 2020*).

Analiza została wykonana na zlecenie pomiotu odpowiedzialnego, firmy CSL Behring.

2 Problem decyzyjny

2.1 Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z ciężką postacią hemofilii B ze wszystkich grup wiekowych (dzieci i dorośli), u których leczenie standardowymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia jest niewystarczające.

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją stanowi zastosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z albuminą –leku Idelvion (albutrepenonakog alfa) w leczeniu krwawień u pacjentów z ciężką 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, a nawet można rozważyć dalsze wydłużenie przerw w leczeniu do 21 dni, co z całą pewnością pozytywnie wpłynie na jakość ich życia.

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Idelvion APD 2021*).

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

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

Podgrupa pacjentów chorych na hemofilię A	Dawkowanie
Populacja ogólna	Dla długotrwałej profilaktyki krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B, zazwyczaj stosowane są dawki od 35 do 50 j.m. / kg raz w tygodniu. Niektórzy pacjenci, którzy są dobrze kontrolowani w schemacie raz w tygodniu mogą być leczeni dawką do 75 j.m./kg w odstępach 10-14 dniowych. U pacjentów powyżej 18 roku życia można rozważyć dalsze wydłużanie przerw w leczeniu
Profilaktyka	Po wystąpieniu epizodów krwawienia w trakcie profilaktyki, pacjenci powinni jak tylko możliwe trzymać się dawkowania zalecanego w profilaktyce z dwiema dawkami IDELVIONU podanymi w odstępie co najmniej 24 godzin, ale dłuższym niż uznawany za odpowiedni dla pacjenta.
Dzieci i młodzież	W przypadku długofalowej profilaktyki zalecany schemat dawkowania to 35 do 50 j.m./kg raz w tygodniu. W przypadku młodzieży w wieku 12 lat i powyżej zalecenia dotyczące dawkowania są takie same, jak dla dorosłych
<u>Krwotok</u> Niewielkie lub umiarkowane krwawienie do stawów, mięśni (z wyjątkiem mięśnia biodrowo-lędźwiowego) lub z jamy ustnej	Wymagany poziom czynnika IX (% lub j.m./dl: 30-60 Częstotliwość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni): Pojedyncza dawka powinna być wystarczająca w przypadku większości krwawień. Podanie dawki podtrzymującej po 24-72 godzinach może być potrzebne przy utrzymującym się krwawieniu.
<u>Znacznym krwotok</u> Krwawienia zagrażające życiu, krwawienie do mięśni głębokich, włącznie z mięśniem biodrowo-lędźwiowym	Wymagany poziom czynnika IX (% lub j.m./dl: 60-100 Częstotliwość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni): powtarzać przez pierwszy tydzień co 24-72 godziny, a następnie stosować raz w tygodniu dawkę podtrzymującą, do ustąpienia krwawienia i zagojenia rany.
Wystąpienie krwawienia lub zabieg chirurgiczny	Wymagany poziom czynnika IX (% lub j.m./dl: 50-80 (poziom przed- i pooperacyjny) Częstotliwość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni): Pojedyncza dawka powinna być wystarczająca w przypadku większości małych zabiegów chirurgicznych. W razie potrzeby można podać po 24-72 godzinach dawkę podtrzymującą, do ustąpienia krwawienia i zagojenia rany.
<u>Małe zabiegi chirurgiczne</u> (Włączając nieskomplikowaną ekstrakcję zęba)	
<u>Duże zabiegi chirurgiczne</u>	Wymagany poziom czynnika IX (% lub j.m./dl: 60-100 (poziom przed- i pooperacyjny) Częstotliwość dawkowania (godziny)/czas trwania leczenia (dni): Powtarzać co 24-72 godziny przez pierwszy tydzień, a następnie 1-2 razy w tygodniu podawać dawkę podtrzymującą, do ustąpienia krwawienia i zagojenia rany.

Podczas stosowania produktu leczniczego Idelvion możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Produkt zawiera śladowe ilości białka chomika. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksja. Rozpoczęcie podawania czynnika IX powinno się odbywać, w zależności od oceny lekarza prowadzącego, pod nadzorem medycznym, w warunkach umożliwiających odpowiednie leczenie reakcji alergicznych. W przypadku wystąpienia wstrząsu należy zastosować standardowe postępowanie medyczne w terapii wstrząsu. (*ChPL Idelvion*).

Aktualnie produkt leczniczy Idelvion (albutrepenonakog alfa) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)”

- w module pierwotnej profilaktyki krwawień w populacji dzieci od 1. dnia życia z zachowaniem ciągłości leczenia do ukończenia 18. roku życia z ciężką postacią hemofilii B o poziomie aktywności czynników krzepnięcia IX równym lub poniżej 1% poziomu normalnego oraz u dzieci z ciężką postacią hemofilii B nowozdiagnozowanych, wcześniej nie leczonych czynnikami osoczopochodnymi (ludzkimi), u których wystąpiło nie więcej niż jedno krwawienie dostawowe, rozpoczęta do 3. roku życia.
- oraz wtórnej profilaktyki krwawień u dzieci od 1. dnia życia do ukończenia 18. roku życia, chorych na hemofilię B, po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów.

Poza tym w ramach programu lekowego czynnik IX krzepnięcia o przedłużonym działaniu może być stosowany u dzieci, u których konieczne jest założenie centralnego dostępu żylnego (*MZ 20/08/2021*).

2.3 Komparatory

Realizacja zapotrzebowania na rekombinowane czynniki IX krzepnięcia stosowane w ramach programu lekowego oraz Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne odbywa się za pośrednictwem przetargu centralnego dla ludzkich czynników krzepnięcia rekombinowanych osobno dla pierwszej generacji i osobno dla wszystkich innych rekombinowanych czynników co najmniej drugiej generacji. W związku z czym albutrepenonakog alfa, będący czynnikiem trzeciej generacji będzie mógł uczestniczyć wyłącznie w przetargu na czynniki krzepnięcia co najmniej drugiej generacji tj. leki BeneFIX, Rixubis lub Alprolix

Idelvion jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX. Wydłużenie okresu półtrwania produktu Idelvion i zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową osiągnięto poprzez połączenie z rekombinowaną albuminą. Albumina jest naturalnym, obojętnym nośnikiem białkowym w osoczu, z okresem półtrwania wynoszącym około 20 dni. Genetyczne połączenie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z albuminą wydłuża okres półtrwania czynnika IX.

Spośród zarejestrowanych rFIX o przedłużonym czasie działania jedynie Idelvion i Alprolix podlegają refundacji w ramach obecnego programu lekowego, mają ustalone ceny urzędowe i podlegały ocenie AOTMiT.

Podsumowując, rozważając technologie alternatywne możliwe do zastosowania w ramach Modułu 4 Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne wśród preparatów czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu po uwzględnieniu powyższych argumentów jako komparator dla ocenianej interwencji uznano eftrenonakog alfa (Alprolix).

2.4 Efekty zdrowotne

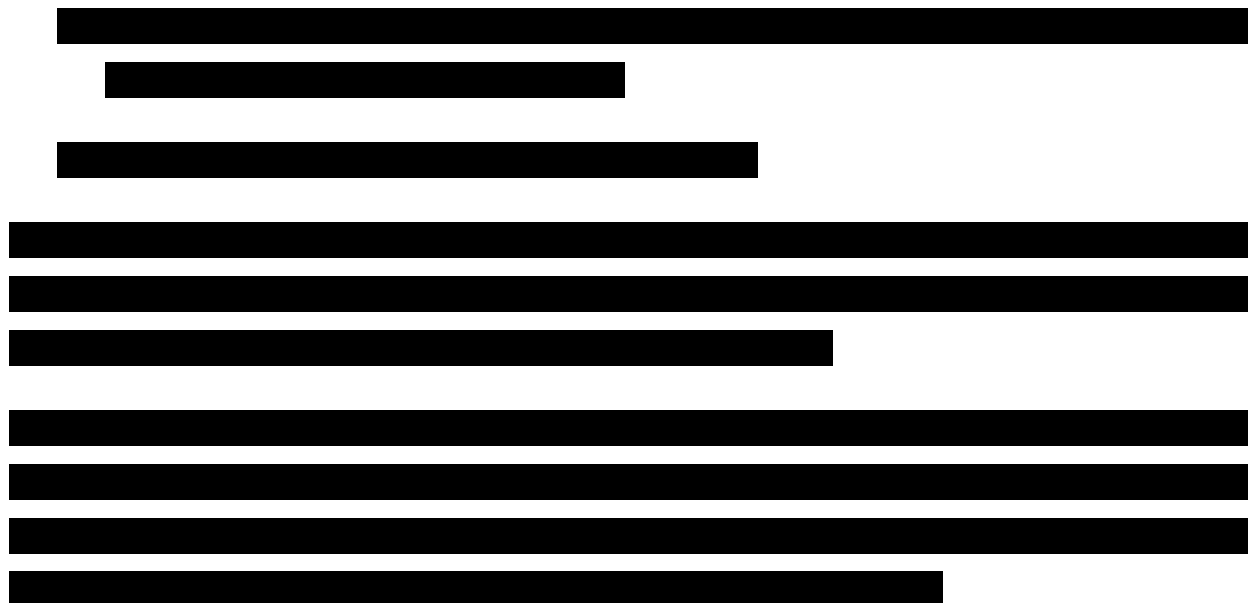
Ze względu na przyjętą w analizie technikę analityczną w formie analizy minimalizacji kosztów (szczegóły opisano w rozdziale 4.2), w analizie nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji.

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Idelvion i wnioskowane warunki objęcia finansowaniem w ramach NPLH

Obecnie leczenie lekiem Idelvion (albutrepenonakog alfa) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) (MZ 20/08/2021).

Aktualnie na liście leków refundowanych znajdują się następujące prezentacje leku Idelvion:

- Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m. (EAN 05909991326180);
- Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m. (EAN 05909991326197);
- Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m. (EAN 05909991326166);
- Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m. (EAN 05909991326173).



Podsumowanie wnioskowanych warunków objęcia finansowaniem leku Idelvion w ramach NPLH

Założenia dotyczące warunków objęcia finansowaniem w ramach NPLH produktu leczniczego Idelvion w leczeniu hemofilii B podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem w ramach NPLH produktu leczniczego Idelvion w terapii dzieci i dorosłych chorych na hemofilię w ramach NPLH.

Cena zbytu netto za IU	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto	8,96 zł/IU
Kategoria dostępności refundacyjnej	[REDACTED]
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku, analizę ekonomiczną przeprowadzono w następujących wariantach:

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

3 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 9).

3.1 Metodyka

3.1.1 Cel

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

3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chorzy na hemofilię typu B,
- Interwencja: substancja czynna albutrepenonakog alfa,
- Komparator: 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.

3.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

3.2.1 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono dnia 20.09.2021 r., zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Pubmed oraz Cochrane Library. 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 4. 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")	195
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"	958 343
3	#1 AND #2	8
Data przeszukania: 20.09.2021 r.		

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie publikacji medycznych Cochrane Library.

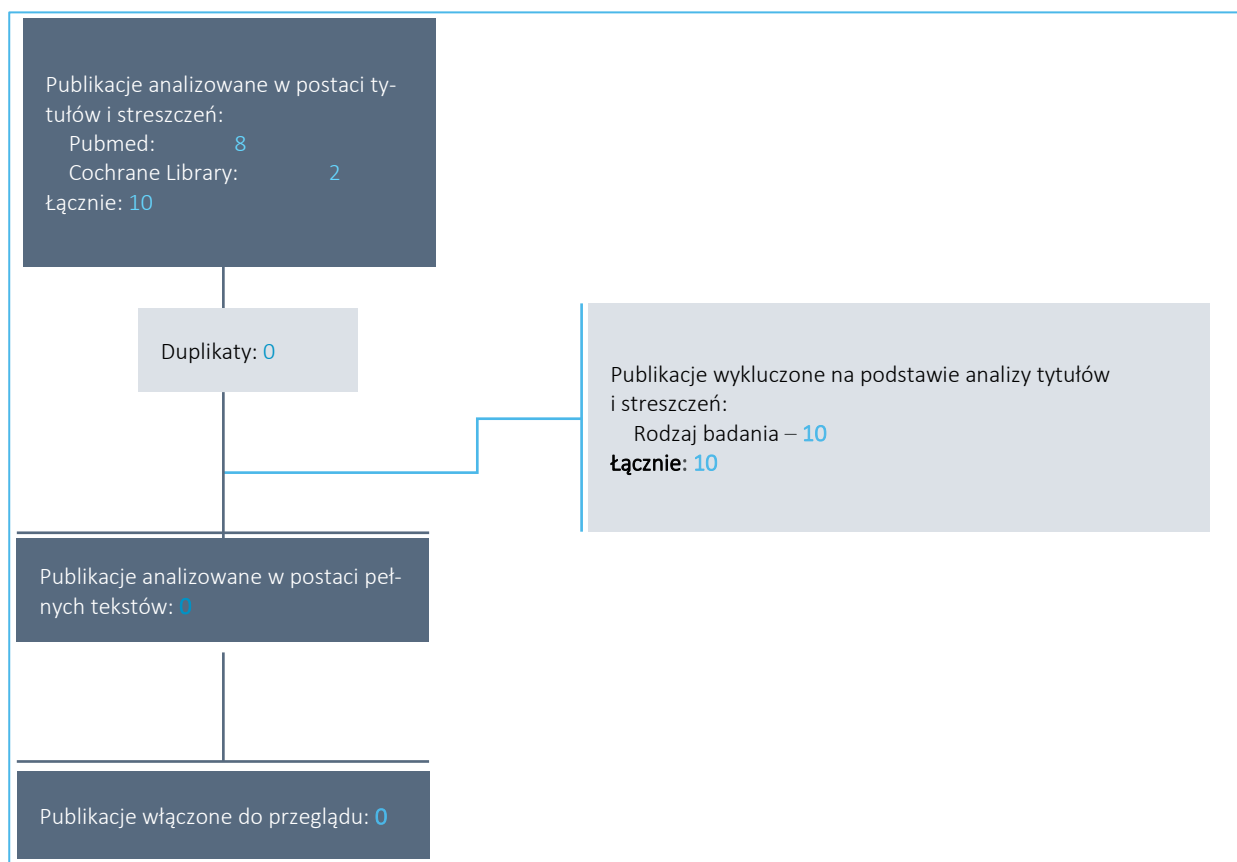
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	"albutrepenonacog alfa" OR "rix-fp" OR "Idelvion" OR ("factor ix" AND "albumin")	22
2	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	82 311
3	#1 AND #2	2
Data przeszukania: 20.09.2021 r.		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 10 publikacji, które zostały poddane analizie.

3.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 10 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.

3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Uzupełniając systematyczne wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania albutrepenonakogu alfa w leczeniu chorych na ciężką postać hemofilii typu B.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Idelvion uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*Idelvion APD 2021*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE);*
- *European Network For Health Technology Assessment (EUnetHTA)*

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania albutrepenonakogu alfa odnaleziono na dwóch stronach: IQWiG i HAS. W zidentyfikowanych zagranicznych rekomendacjach refundacyjnych dotyczących leku Idelvion nie zostały przedstawione opracowania ekonomiczne (*IQWiG 2016, HAS 2016*).

Data ostatniego dostępu: 17.09.2021 r.

4 Metodyka analizy minimalizacji kosztów

4.1 Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- analizy problemu decyzyjnego, w ramach której poddano analizie wytyczne oraz praktykę kliniczną leczenia oraz wybrano komparator (*Idelvion APD 2021*);
- analizy klinicznej, w której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania albutrepenonakogu alfa w porównaniu z komparatorami w oparciu o dowody naukowe najwyższej jakości (*Idelvion AK 2021*).

Niniejszą analizę oparto na analizie problemu decyzyjnego (wybór komparatorów) oraz analizie klinicznej (dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa). W ramach niniejszej analizy przeprowadzono porównanie kosztów terapii z zastosowaniem leku Idelvion (albutrepenonakog alfa) z lekiem Alprolix (eftrenonakog alfa). Analiza ekonomiczna została przeprowadzona *de novo* w oparciu o wnioski z wcześniej przygotowanych analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej. Zadbano by model ekonomiczny był edytowalny pod względem danych wejściowych.

4.2 Technika analityczna

W związku z ograniczoną jakością dowodów naukowych i brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego albutrepenonakogu alfa z komparatorem (eftrenonakog alfa) w zakresie skuteczności klinicznej dla wszystkich grup wiekowych populacji docelowej (brak badań randomizowanych mających na

celu bezpośrednio porównanie albutrepenonakog alfa z komparatorem) do wykonania analizy ekonomicznej wybrano technikę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *cost-minimization analysis*).

Wykazano wysoką skuteczność kliniczną albutrepenonakogu alfa w profilaktyce i leczeniu krwawień u dzieci, nastolatków i dorosłych chorych na ciężką postać hemofilii B. Lek charakteryzuje się dobrym i przewidywalnym profilem bezpieczeństwa, z niskim ryzykiem pojawienia się inhibitorów. W większości przypadków lek Idelvion charakteryzował się podobną skutecznością i bezpieczeństwem, oraz profilem farmakokinetycznym co lek Alprolix, również zużycie leku Idelvion było niższe, zarówno w przypadku zastosowania profilaktycznego, jak również zastosowania doraźnego. Wobec powyższego na podstawie dostępnych danych w analizie założono, że produkt Idelvion jest nie gorszy niż lek Alprolix (eftrenonakog alfa). Biorąc pod uwagę profil skuteczności i bezpieczeństwa albutrepenonakogu alfa oraz eftrenonakogu alfa – przyjęto, że wyniki zdrowotne dla stosowania porównywanych interwencji są sobie równe. Ze względu na przyjęte założenia w modelu uwzględniono jedynie koszty porównywanych interwencji.

Podsumowując zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Analiza podstawowa zawiera:

- zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (albutrepenonakog alfa) oraz technologii opcjonalnej.

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

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Idelvion, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero (MZ 08/01/2021).

Ponieważ wnioskowane warunki obejmują instrumenty dzielenia ryzyka wyniki analizy zostały przedstawione:

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

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 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 (MZ 08/01/2021).

4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) oraz wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych uwzględnionych w analizie ze środków publicznych analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego tj. Ministerstwa Zdrowia (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).

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

4.4 Horyzont czasowy

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

4.5 Dyskontowanie

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

5 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu)

5.1 Charakterystyka populacji docelowej

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

Populacja dzieci

Średnią masę ciała dzieci chorych na hemofilię B w Polsce oszacowano na podstawie danych dotyczących wagi chorych na hemofilię B leczonych rekombinowanym czynnikiem IX w ramach Programu Lekowego B.15 pochodzących z SMPT zamieszczonych w analizie weryfikacyjnej dla leku Idelvion (AWA Idelvion 2020).

Tabela 6. Dane z raportu SMPT pacjentów leczonych rekombinowanym czynnikiem IX (uwzględniono wiek i wagę) – data pobrania danych: 09.11.2020 r. (AWA Idelvion 2020).

Wiek (lata)	Waga (kg)
8	23,0
2	12,7
3	16,7
7	35,0
6	24,5
10	35,0
4	18,0
5	29,8
8	29,5
10	30,0
6	17,3
1	10,0
6	17,4
7	24,0
1	10,8
5	20,0
12	34,0

Wiek (lata)	Waga (kg)
8	21,0
3	17,0
8	30,0
9	37,6
9	50,
2	37,5
6	19,5
3	18,3
5	18,0
11	44,3
11	41,0
6	20,0
6	21,3
9	60,0
3	15,4
Średnia waga	26,2

W raporcie SMPT przedstawiono dane o 32 chorych leczonych w ramach programu lekowego za pomocą rekombinowanego czynnika IX krzepnięcia. Najmłodszy pacjent był w wieku 1 roku i ważył odpowiednio 10 kg i 10,8 kg, natomiast najstarszy uwzględniony w raporcie chory miał 12 lat i ważył 34 kg. Największa waga równa 60 kg została odnotowana u 9 letniego chorego, a najniższa u 1-rocznego dziecka (10 kg). Średnią masę ciała w populacji chorych na hemofilię B otrzymujących leczenie rFIX w ramach programu lekowego oszacowano na 26,2 kg. Założono, że średnia masa ciała dzieci leczonych w programie lekowym B.15 nie będzie różnić się od masy ciała dzieci chorych na hemofilię B kwalifikujących się do leczenia lekiem Idelvion w ramach NPLH. W związku z czym w analizie podstawowej przyjęto, że średnia masa ciała dzieci chorych na hemofilię B wynosi **26,2 kg**.

Populacja dorosłych

W celu ustalenia średniej masy ciała dorosłych chorych na hemofilię B wykonano szybki przegląd charakterystyk pacjentów z badań klinicznych oraz z badań klinicznych prowadzonych w rzeczywistej praktyce kli-

nicznej oceniających stosowanie albutrepenonakogu alfa oraz eftrenonakogu alfa w zapobieganiu krwawieniom. W poniższej tabeli przedstawiono zidentyfikowane dane dotyczące masy ciała chorych włączanych do badań klinicznych.

Tabela 7. Masa ciała dorosłych chorych na hemofilię B.

Źródło	Interwencja	Liczebność (N)	Średni wiek (mediana wieku)	Średnia masa ciała (mediana masy ciała)
<i>Santagostino 2016 (badanie PRO-LONG-9FPb)</i>	Profilaktyka rFIX-FP	40*	31,6 lat	69,6 kg
<i>Powell 2013 (badanie B-LONG)</i>	Profilaktyka tygodniowa rFIX-Fc	63**	(28,0 lat)	(70,2 kg)
	Profilaktyka indywidualna rFIX-Fc	29	(33,0 lat)	(76,0 kg)
	Średnia ważona [^]	92	-	(72,0 kg)
	Profilaktyka rFIX-FP – podgrupa z ciężką HB	54 ^{^^}	23,2 lat (23,5 lat)	67,8 kg (70,5 kg)
<i>Oldenburg 2020</i>	Profilaktyka rFIX-FP – podgrupa dorosłych (> 12 lat)	67	31,4 lat (26,0 lat)	76,8 kg (75,0 kg)
<i>Hermans 2020</i>	Profilaktyka rFIX-FP- podgrupa Włochy	49***	28,0 lat	60,4 kg
	Profilaktyka rFIX-FP- podgrupa Belgia	10	33,4 lat	66,4 kg
	Profilaktyka rFIX-FP- podgrupa Wielka Brytania	25***	33,8 lat	70,5 kg
	Średnia ważona [^]	84***	30,4 lat	64,1 lat
<i>O'Donovan 2021</i>	Profilaktyka rFIX-Fc	28	(44 lat)	(83 kg)
<i>Brennan 2020</i>	Profilaktyka rFIX-Fc	32	(31 lat)	(88 kg)

[^] średnia ważona, oszacowanie własne;

^{^^} podgrupa zawierała pacjentów pediatrycznych, zakres wieku wynosił 2,0-64,0 lat;

* w analizie uwzględniono 7 pacjentów w wieku 12-17 lat;

** do badania włączano chorych w wieku ≥ 12 lat;

*** w analizie uwzględniono 11 pacjentów pediatrycznych: 10 w Włoch oraz 1 z Wielkiej Brytanii.

Założono, że charakterystyka pacjentów włączonych do badań klinicznych przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej będzie najbardziej odpowiadać charakterystyce pacjentów chorych na hemofilię B w Polsce. W związku z czym w analizie podstawowej przyjęto średnią masę ciała dla dorosłych chorych na ciężką hemofilię B równą **83,0 kg** z badania *O'Donovan 2021*. Do badania *O'Donovan 2021* włączono 28 dorosłych (≥ 18 lat) chorych na ciężką hemofilię B z Irlandii, którzy uprzednio otrzymywali terapię SHL rekombinowanym FIX i zostali przełączeni na leczenie profilaktyczne rFIX-Fc. Mediana wieku w tej podgrupie wynosiła 44 lata (zakres: 18-70 lat) a mediana masy ciała była równa 83 kg (zakres: 56-120). Wydaje się, że charakterystyka populacji chorych z badania *O'Donovan 2021* jest zbliżona do populacji chorych w Polsce, która będzie się kwalifikowała do podania leku Idelvion w ramach NPLH. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant zakładający przyjęcie alternatywnej masy ciała w populacji dorosłych chorych na ciężką hemofilię B. (Załącznik 13.2.3).

5.2 Zużycie leków w przeliczeniu na masę ciała

5.2.1 Zużycie albutrepenonakogu alfa

Roczne zużycie albutrepenonakogu alfa stosowanego w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B możliwe było do oszacowania na podstawie dawkowania z charakterystyki produktu leczniczego, aktualnie obowiązującego programu lekowego zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B oraz danych z badań klinicznych.

Charakterystyka produktu leczniczego

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego *ChPL Idelvion*, dla długotrwałej profilaktyki krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii B, zazwyczaj stosowane są dawki od 35 do 50 IU/kg raz w tygodniu. Niektórzy pacjenci, którzy są dobrze kontrolowani w schemacie raz w tygodniu mogą być leczeni dawką do 75 IU/kg w odstępach 10-14 dniowych. U pacjentów powyżej 18 roku życia można rozważyć dalsze wydłużanie przerw w leczeniu do 21 dni. W przypadku długofalowej profilaktyki u dzieci i młodzieży zalecany schemat dawkowania to 35 do 50 IU/kg raz w tygodniu. U młodzieży w wieku 12 lat i powyżej zalecenia dotyczące dawkowania są takie same, jak dla dorosłych (*ChPL Idelvion*)

Tabela 8. Roczne zużycie albutrepenonakogu alfa wg *ChPL Idelvion*.

Dawka na podanie [IU/kg]	Częstość podań na rok	Roczne zużycie [IU /kg/ rok]	
Dzieci (0 do <12 lat)			
35,0	1 raz w tygodniu; tj. 52 podań na rok	1 820,0	
42,5	1 raz w tygodniu tj. 52 podań na rok	2 210,0	
50,0	1 raz w tygodniu; tj. 52 podań na rok	2 600,0	
Młodzież (> 12 lat) i dorośli			
35,0	1 raz w tygodniu; tj. 52 podań na rok	1 820,0	
42,5	1 raz w tygodniu tj. 52 podań na rok	2 210,0	
50,0	1 raz w tygodniu; tj. 52 podań na rok	2 600,0	
Przy dobrej kontroli w schemacie 1 raz w tygodniu	75,0	co 12 dni tj. 30 podań na rok*	2 275,0
	75,0	co 10 dni tj. 36 podań na rok	2 730,0
	75,0	co 14 dni tj. 26 podań na rok	1 560,0
Możliwe dawkowanie u pacjentów powyżej 18 roku życia	100,0	co 21 dni tj. 17,3 podań na rok	1 733,3

* odstęp między dawkami wynosi od 10 do 14 dni, średnio 12 dni.

Roczne zużycie albutrepenonakogu alfa oszacowane na podstawie dawkowania wskazanego w *ChPL Idelvion* u dzieci wyniosło od 1 820 do 2 600 IU/kg/rok, natomiast u młodzieży i dorosłych od 1 560 do 2 730 IU/kg/rok.

Program lekowy (MZ 20/08/2021)

W programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” w pierwotnej i wtórnej profilaktyce krwawień czynnik IX rekombinowany o przedłużonym działaniu należy podawać odpowiednio w dawce 120-480 IU/kg na 28 dni (4 tygodnie) oraz 120-400 IU/kg na 28 dni (4 tygodnie).

Tabela 9. Roczne zużycie czynnika IX o przedłużonym działaniu wg aktualnie obowiązującego programu lekowego „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) (MZ 20/08/2021).

Dawka na podanie [IU/kg]	Częstość podań na rok	Roczne zużycie [IU /kg/ rok]
Profilaktyka pierwotna		
120	Dawka na 28 dni (4 tygodnie)	1 560,0
300	Dawka na 28 dni (4 tygodnie)	3 900,0
480	Dawka na 28 dni (4 tygodnie)	6 240,0
Profilaktyka wtórna		
120	Dawka na 28 dni (4 tygodnie)	1 560,0
260	Dawka na 28 dni (4 tygodnie)	3 380,0
400	Dawka na 28 dni (4 tygodnie)	5 200,0

Średnie roczne zużycie czynnika IX rekombinowanego o przedłużonym działaniu oszacowane na podstawie dawkowania wskazanego w treści aktualnie obowiązującego programu leczenia B.15 wynosi od 1 560 do 6 240 IU/kg/rok.

Badania kliniczne

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy klinicznej włączono następujące publikacje mające na celu ocenę skuteczności albutrepenonakogu alfa, w zapobieganiu krwawieniom u dzieci i dorosłych z ciężką hemofilią B, które zawierały dane dotyczące zużycia:

- w populacji pediatrycznej: badanie *PROLONG-9FP* (*Kenet 2016, Escobar 217*), fazę wydłużoną do próby *PROLONG-9FP* - badanie *PROLONG-9FPc* (*Kenet 2020*);

- w populacji pacjentów w wieku powyżej 12 lat lub mieszanej dzieci i dorosłych: *badanie PROLONG-9FPb (Santagostino 2016)*, fazę wydłużoną do próby *PROLONG-9FP* - badanie *PROLONG-9FPc (Mancuso 2020)*.

W prospektywnym badaniu *PROLONG-9FP* kryteria selekcji pacjentów oparto na wytycznych Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*Committee on Medicinal Products for Human Use – CHMP 2009*). Ogółem, w badaniu uwzględniono chłopców w wieku 0-11 lat z umiarkowaną do ciężkiej (definiowaną przez aktywności FIX na poziomie ≤ 2 IU/dl) hemofilią B, leczonych wcześniej produktami FIX. Chorych uwzględnionych w badaniu dzielono na dwie podgrupy – dzieci poniżej 6 roku życia oraz dzieci w wieku 6-11 lat. Pacjenci z pierwszej grupy musieli mieć > 50 dni ekspozycji na wcześniejsze leczenie, natomiast starsze dzieci - > 150 dni ekspozycji. Do próby *PROLONG-9FPc* włączano pacjentów, którzy ukończyli badanie *PROLONG-9FP* lub takich, którzy przeszli operację z zastosowaniem rFIX-FP, którą nie sklasyfikowano jako nagłą (*nonemergency*; badacze podali, że ostatecznie tą drogą nie włączono żadnego chorego). Pozostałe kryteria były zgodnie z kryteriami próby *PROLONG-9FP*, a dodatkowo wymagano braku tworzenia się formacji przeciwciał hamujących aktywność FIX (*FIX inhibitor formation*) w wywiadzie tak rodzinnym, jak i osobistym.

W poniższej tabeli przedawiono skróconą wyjściową charakterystykę populacji włączonej do badań *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPc*.

Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badań *PROLONG-9FP* i *PROLONG-9FPc*.

Parametr	<i>PROLONG-9FP</i>			<i>PROLONG-9FPc</i>
	Pacjenci < 6 r.ż. N = 12	Pacjenci w wieku 6-11 lat N = 15	Ogółem N = 27	Pacjenci w wieku 0-11 lat (n = 14)
Wiek [lata]				
Średnia (SD)	3,2 (1,70)	8,1 (1,41)	5,9 (2,93)	mediana 7,0 (zakres: 2-11)*
Masa ciała [kg]				
Średnia (SD)	16,0 (3,81)	31,4 (9,73)	24,6 (10,87)	28,6 (14,6)
Wcześniejszy schemat leczenia, n (%)				
Podanie doraźne (<i>on-demand</i>)	1 (8,3%)	2 (13,3%)	3 (11,1%)	bd.
Profilaktyka	11 (91,7%)	13 (86,7%)	24 (88,9%)	bd.
Nieleczeni	0	0	0	bd.
Wcześniejszy preparat FIX, n (%)				
rFIX	10 (83,3%)	11 (73,3%)	21 (77,8%)	bd.
pdFIX	2 (16,7%)	4 (26,7%)	6 (22,2%)	bd.

* u 7 dzieci w wieku < 6 lat mediana wynosiła 4,0 (zakres: 2-5), a u 17 w wieku ≥ 6 i < 12 lat mediana wynosiła 9,0 (zakres: 6-11);

W trakcie badania *PROLONG-9FP* uczestnicy utrzymywali przepisany cotygodniowy schemat leczenia bez zmian odstępu między kolejnymi dawkami. Średnie tygodniowe zużycie leku wyniosło 47 IU/kg (w doniesieniu *Escobar 2017* przedstawiono dokładniejszą wartość, 47,2 IU/kg) i było ponad dwukrotnie (2,27 razy) mniejsze niż średnie tygodniowe zużycie odnotowane w przypadku wcześniej stosowanych FIX (107,1 IU/kg). Mediana tygodniowego zużycia rFIX-FP wyniosła 47,2 (IQR: 40,6; 55,8) IU/kg. Dla wcześniejszego zużycia rFIX-FP (*Escobar 2017*) oraz FIX przedstawiono również dane w podziale na grupy wiekowe pacjentów – wśród chorych < 6 r. ż. zużycie FIX było 1,7 razy wyższe niż u chorych w wieku 6-11 lat: 138,7 (SD: 123,83) vs 80,3 (SD: 47,25), przy czym zużycie rFIX-FP utrzymywało się na podobnym poziomie: 49,1 vs 45,6 IU/kg.

W fazie wydłużonej *PROLONG-9FPc* średnie miesięczne zużycie leku na profilaktykę wynosiło 212,4 IU/kg w cotygodniowym schemacie, 198,6 IU/kg w profilaktyce podawanej co 10 dni oraz 154,5 IU/kg w profilaktyce podawanej co 14 dni (*Kenet 2020*). Informacje o zużyciu rFIX-FP w trakcie badań zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 11. Średnie tygodniowe zużycie leku, rFIX-FP badania *PROLONG-9FP* i *Oldenburg 2020*.

Badanie	Grupa wiekowa	Oceniany parametr	rFIX-FP	Roczne zużycie rFIX-FP [IU/kg]*
<i>PROLONG-9FP</i>	< 11 lat	Średnie tygodniowe zużycie leku (SD) [IU/kg]	47,2 (bd.)	2 454,4
			Mediana: 47,2 (IQR: 40,6; 55,8)	
<i>PROLONG-9FPc</i>	< 11 lat	Średnie miesięczne zużycie leku (SD) [IU/kg]	Dawka co 7 dni (n =21)	212,4 (34,4)
			Dawka co 10 dni (n =8)	198,6 (44,8)
			Dawka co 14 dni (n = 8)	154,5 (11,3)
			Średnia ważona	196,9
				2 761,2
				2 581,8
				2 008,5
				2 559,7

* oszacowanie własne.

W ramach wyszukiwania odnaleziono 2 badania przeprowadzające ocenę leku albutrepenonakog alfa w szerszej populacji, obejmującej zarówno dzieci w wieku 12 lat lub więcej, jak i osoby dorosłe (populacja mieszana), w których przedstawiono zużycie albutrepenonakogu alfa stosowanego w zapobieganiu krwawieniom: próbę *PROLONG-9FPb* (publikacja *Santagostino 2016*), w której leczenie kontynuowało część chorych z próby *PROLONG-9FPa*) oraz próbę *PROLONG-9FPc*, dla której w publikacji *Mancuso 2020* opisano fazę wydłużoną do badania *PROLONG-9FPb* w podgrupie dzieci w wieku 12 lat lub więcej oraz osób dorosłych.

W zidentyfikowanych badaniach uwzględniono chłopców i mężczyzn w wieku 12-65 lat z umiarkowaną do ciężkiej (definiowaną przez aktywności FIX na poziomie ≤ 2 IU/dl lub 2%) hemofilią B, leczonych wcześniej produktami FIX. W poniższej tabeli przedstawiono skróconą charakterystykę badań.

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badań oceniających pacjentów w populacji mieszanej, Idelvion (*albutrepenakog alfa*).

Oceniany parametr	PROLONG-9FPb			PROLONG-9FPc
	Profilaktyka	On demand + profilaktyka	Łącznie	
Liczba chorych	40	23	63	59
Wiek, średnia (zakres) [lata]	31,6 (SD: 15,2)	35,3 (SD: 11,1)	33,0 (SD: 13,9)	36,1 (13-63)
Pacjenci < 18 r.ż., n (%)	7 (17,5%*)	0 (0,0%)	7 (11,1%*)	5 (8,5%)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	69,6 (14,4)	75,1 (20,7)	71,6 (17,0)	bd.
Udział chorych w ciężkim lub umiarkowanym stadium		100%		100%

* pacjenci wcześniej uwzględnieni w próbie PROLONG-9FPa;

^^ przedstawiono informacje dla podgrupy pacjentów w wieku ≥ 12 lat, wśród 42 pacjentów, którzy byli leczeni profilaktyką przed i w trakcie badania 76% chorych miało ciężką hemofilię B, 19% umiarkowaną, a 5% łagodną;

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące zużycia rFIX-FP stosowanego w leczeniu profilaktycznym chorych na hemofilię B w wieku co najmniej 12 lat.

Tabela 13. Średnie zużycie leku, rFIX-FP w badaniach PROLONG-9FPb i PROLONG-9FPc.

Badanie	Grupa wiekowa	Oceniany parametr	rFIX-FP	Roczne zużycie rFIX-FP [IU/kg]*	
PROLONG-9FPb (Santagostino 2016)	Dzieci ≥ 12 lat + dorośli	Mediana miesięcznego zużycia leku (zakres) [IU/kg]	co 7 dni	194,7 (167,4-215,0)	2 531,1
			co 14 dni	162,3 (158,6-164,2)	2 109,9
Faza wydłużona badania PROLONG-9FPb – próba PROLONG-9FPc (Mancuso 2020)	Dzieci ≥ 12 lat + dorośli	Średnie zużycie miesięczne (SD) [IU/kg]	co 7 dni (n=21)	206,4 (43,39)	2 683,2
			co 10 dni (n=15)	212,3 (26,26)	2 759,9
			co 14 dni (n= 40)	158,0 (17,92)	2 054,0
			co 21 dni (n = 11)	146,9 (5,53)	1 909,7
			Średnia ważona	177,6	2 309,3

* oszacowanie własne.

W badaniu PROLONG-9FPb miesięczna mediana zużycia leku odpowiednio w grupie otrzymującej profilaktykę co 14 dni oraz co 7 dni wyniosła odpowiednio 162,3 IU/kg (IQR: 158,6; 164,2) oraz 194,7 IU/kg (IQR: 167,4; 215,0). Dodatkowo w badaniu PROLONG-9FPc odnaleziono informacje na temat zużycia leku u chorych w wieku powyżej 12 lat w fazie wydłużonej badania PROLONG-9FPb (Mancuso 2020). Badacze podali, że większość pacjentów była zdolna do przyjmowania terapii z dłuższymi odstępami między kolejnymi dawkami, a więc co 7, 10, 14 i 21 dni, średnie zużycie miesięczne w tych podgrupach wyniosło kolejno 206,4 IU/kg/mies., 212,3 IU/kg/mies., 158,0 IU/kg/mies. oraz 146,9 IU/kg/mies.

Retrospektywne badania kliniczne

W wyniku szybkiego niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu zidentyfikowano 3 badania retrospektywne prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w których raportowano zużycie czynnika IX rekombinowanego o przedłużonym działaniu (produkty leczniczy Idelvion): *Oldenburg 2020*, *Rampotas 2020* oraz *Hermans 2020*.

Do badania *Oldenburg 2020* włączono retrospektywnie chorych na hemofilię B (w kryteriach włączenia nie sprecyzowano stopnia jej ciężkości) z wybranych niemieckich ośrodków, którzy byli leczeni rFIX-FP przez co najmniej 8 tygodni. Włączano tak pacjentów nieleczonych, jak i poddanych terapii FIX, a w ostatnim przypadku uwzględnienie w analizie wymagało co najmniej 8 tygodni wcześniejszego leczenia.

Tabela 14. Skrócona wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do *Oldenburg 2020*.

Parametr	0-11 lat (n = 14)	> 12 lat (n = 67)
Wiek [lata]		
Średnia (SD)	4,6 (2,3); mediana 4,0 (zakres: 2,0-10,0)	31,4 (14,4); mediana 26,0 (zakres: 12,0-76,0)
Masa ciała [kg]		
Średnia (SD)	22,6 (12,7); mediana 16,5 (zakres: 12,0-48,7)	76,8 (12,2); mediana 75,0 (zakres: 43,0-125,0)
Stopień ciężkości, n (%)		
Ciężki	45 (67,2%)	9 (64,3%)
Umiarkowany	22 (32,8%)*	5 (35,7%)*
Wcześniejszy schemat leczenia, n (%)		
Podanie dorażne (<i>on-demand</i>)	4 (28,6%)	12 (17,9%)
Profilaktyka	6 (42,9%)	53 (79,1%)
Nieleczeni	4 (28,6%)	2 (3%)
Wcześniejszy preparat FIX, n (%)		
rFIX	9 (64,3%)**	42 (62,7%)**
pdFIX	1 (7,1%)	23 (34,3%)

* stopień umiarkowany lub łagodny

** nonakog alfa.

W próbie *Oldenburg 2020* podano, że w podgrupie dzieci w wieku 0-11 lat średnia tygodniowa dawka rFIX-FP stosowana w ramach leczenia profilaktycznego wyniosła 45,0 IU/kg (zakres: 29-91; n = 12). Zużycie to było o około połowę mniejsze niż dla wcześniej stosowanych rFIX i pdFIX, odpowiednio 94,2 IU/kg (zakres: 57-136, n = 5) i 83,5 IU/kg (n = 1). Biorąc pod uwagę tylko pacjentów z danymi dla zużycia wcześniejszych

FIX (n = 6) było podobnie: średnia tygodniowa dawka rFIX-FP wyniosła 51,1 IU/kg względem 92,4 IU/kg dla wszystkich wcześniejszych FIX.

Tabela 15. Średnie tygodniowe zużycie rFIX-FP z badania *Oldenburg 2020*.

Grupa wiekowa	Średnie tygodniowe zużycie leku (zakres) [IU/kg]^	Roczne zużycie rFIX-FP [IU/kg]*
Dzieci < 11 lat	45,0 (29-91)	2 340,0
Dzieci ≥ 0 lat + dorośli	44,2 (21-91)	2 298,4
Dzieci ≥ 12 lat + dorośli	44,1 (21-82)	2 293,2

^ podano informacje uwzględniając dla rFIX-FP 12 pacjentów, dla rFIX 5 chorych, a dla pdFIX 1 pacjenta; uwzględniając tylko pacjentów z danymi na temat zużycia wcześniejszych FIX średnie tygodniowe zużycie rFIX-FP wynosiło 43,2 IU/kg vs 94,2 IU/kg dla rFIX (n = 5) i 90,9 IU/kg vs 83,5 IU/kg vs pdFIX (n = 1) oraz 51,1 IU/kg vs 92,4 IU/kg dla wszystkich wcześniejszych FIX

* oszacowanie własne.

W próbie *Oldenburg 2020* podano, że biorąc pod uwagę wszystkich 72 chorych leczonych rFIX-FP w ramach profilaktyki średnia dawka wyniosła 44,2 IU/kg/tydzień (zakres: 21-91). Z kolei w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 12 lat średnia tygodniowa dawka rFIX-FP stosowana w ramach leczenia profilaktycznego wyniosła 44,1 IU/kg, a w podgrupie chorych w wieku poniżej 11 lat – 45,0 IU/kg.

Badanie *Rampotas 2020* było jednośrodkowym, retrospektywnym badaniem kohortowym, w którym analizowano dane dzieci oraz dorosłych, będących pacjentami ośrodka *Oxford Haemophilia & Thrombosis Centre*. Głównym celem badania było potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa niższych dawek czynników EHL-FIX, zgodnie z praktyką stosowaną w Wielkiej Brytanii. Wyniki zostały przedstawione w populacji mieszanej (dzieci oraz dorosłych). Wszyscy chorzy otrzymywali uprzednio terapię czynnikiem SHL-FIX. Pacjenci włączeni do badania zostali przydzieleni do terapii lekiem Idelvion (rekombinowany czynnik IX połączony z rekombinowaną albuminą) lub Alprolix (rekombinowany czynnik IX, białko fuzyjne Fc). Badacze analizowali dane chorych, którzy przeszli z leczenia czynnikiem o standardowym działaniu na badane interwencje w okresie od 1 stycznia 2016 r. do 1 czerwca 2019 r. W badaniu *Rampotas 2020* łącznie oceniono 20 przypadków, w tym 7 chorych otrzymujących Idelvion oraz 13 przyjmujących Alprolix. Leczenie przerwało 3 pacjentów otrzymujących Idelvion oraz 1 pacjent przyjmujący Alprolix, u którego wystąpił rumień. Wszyscy pacjenci, u których przerwano leczenie, wrócili na stosowaną wcześniej terapię SHL-FIX. Mediana wieku w grupie leczonych lekiem Idelvion wynosiła 45 lat (IQR 16,5; 54,5). Chorzy otrzymywali odpowiednio Idelvion (albutrepenonakog alfa) lub Alprolix (eftrenonakog alfa) w postaci wlewu dożylnego co 7 dni. Mediana dawki albutrepenonakogu alfa wynosiła 20,2 IU/kg (IQR 15,38; 23,0).

Badanie *Hermans 2020* miało na celu retrospektywną analizę kart medycznych chorych na hemofilię B, którzy otrzymywali leczenie profilaktyczne za pomocą rIX-FP co najmniej 8 tygodni w centrach leczenia hemofilii we Włoszech, Belgii oraz Wielkiej Brytanii. W poniższej tabeli przedstawiono skróconą charakterystykę chorych włączonych do badania *Hermans 2020*.

Tabela 16. Skrócona wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do *Hermans 2020*.

Parametr	Włochy (n = 49)	Belgia (n = 10)	Wielka Brytania (n = 25)
Wiek [lata]			
Średnia (SD) [^]	28 (15,1)	33,4 (17,3)	33,8 (16,4)
Masa ciała [kg]			
Średnia (SD)	60,4 (20,3)	66,4 (5,3)	70,5 (15,8)
Stopień ciężkości, n (%)			
Ciężki	48 (98%)	7 (70%)	23 (92%)
Umiarkowany/ łagodny	1 (2%)	3 (30%)	2 (8%)
Wcześniejszy schemat leczenia, n (%)			
Podanie dorażne (<i>on-demand</i>)	5 (10,2%)	3 (30%)	3 (12%)
Profilaktyka	44 (89,8%)	7 (70%)	22 (88%)
Wcześniejszy preparat FIX, n (%)			
pdFIX	8 (16,3%)	0 (0%)	1 (4%)
nonakog alfa	41 (83,7%)	10 (100%)	24 (96%)

[^] 11 dzieci zostało uwzględnionych w analizie (wiek <11 lat), 10 z Włoch oraz 1 z Wielkiej Brytanii..

Średni czas leczenia (\pm SD) rFIX-FP w badaniu wynosił 46,3 (\pm 34,7) tygodnie we Włoszech, 19,2 (\pm 11,3) tygodni w Belgii oraz 29,7 (\pm 18,1) tygodni w Wielkiej Brytanii, a analizowany czas wcześniejszego leczenia FIX wynosił 52 tygodnie we wszystkich krajach. Większość dorosłych pacjentów (61/73, tj. 83,6%) otrzymywało rFIX-FP w schemacie co 7-12 dni, 12,3% co dwa tygodnie a pozostali (2,7%) co 15 dni. W populacji pediatrycznej rozkład częstości dawek był zbliżony: 90% otrzymywało lek co 7 dni lub rzadziej, a 4 dzieci co 14-15 dni. Średnie tygodniowe zużycie (\pm SD) w czasie leczenia profilaktycznego rFIX-PD wyniosło 38,6 (\pm 16,5) IU/kg/tydz. we Włoszech, 30,3 (\pm 11,5) IU/kg/tydz. w Belgii oraz 29,2 (\pm 8,5) IU/kg/tydz. w Wielkiej Brytanii oraz 44,1 IU/kg/tydz. w populacji pediatrycznej. Natomiast biorąc pod uwagę wyłącznie dorosłych chorych średnie tygodniowe zużycie wyniosło 39,7 IU/kg/tydz.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie zużycia rFIX-FP stosowanego w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię B w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Tabela 17. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej: zużycie rFIX-FP w zapobieganiu krwawieniom u chorych na ciężką hemofilię B.

Źródło	Parametr dotyczący zużycia z badania	Zużycie roczne – oszacowanie własne (IU/kg/rok)
<i>Rampotas 2020</i>	Mediana dawki w czasie profilaktyki co 7 dni: 20,2 IU/kg	1 050,4
<i>Hermans 2020</i>	Średnie tygodniowe zużycie (\pm SD)	Włochy: 2 007,2
	Włochy (n =44): 38,6 (\pm 16,5) IU/kg/tydz	Belgia: 1 575,6
	Belgia (n =7): 30,3 (\pm 11,5) IU/kg/tydz	Wielka Brytania: 1 518,4

Źródło	Parametr dotyczący zużycia z badania	Zużycie roczne – oszacowanie własne (IU/kg/rok)
	Wielka Brytania (n = 22): 29,2 (± 8,5) IU/kg/tydz Średnia ważona: 35,0 IU/kg/tydz Dzieci (<11 lat): 44,1 IU/kg/tydz Dorośli (≥ 12 lat): 39,7 IU/kg/tydz	Średnia ważona: 1 818,5 Dzieci (<11 lat): 2 293,2 Dorośli (≥ 12 lat): 2 064,4
<i>Oldenburg 2020</i>	Średnie tygodniowe zużycie leku (zakres): Dzieci < 11 lat : 45,0 (29-91) IU/kg/tydz Dzieci ≥ 0 lat + dorośli : 44,2 (21-91) IU/kg/tydz Dzieci ≥ 12 lat + dorośli : 44,1 (21-82) IU/kg/tydz	Dzieci < 11 lat: 2 340,0 Dzieci ≥ 0 lat + dorośli: 2 298,4 Dzieci ≥ 12 lat + dorośli: 2 293,2

W zidentyfikowanych badaniach retrospektywnych roczne zużycie rFIX-FP wyniosło od 1 638 do 2 964 IU/kg/rok w przeliczeniu na chorego. Różnice w zużyciu wynikają przede wszystkim ze zróżnicowanych populacji pod względem wieku i stopnia ciężkości chorych oraz przyjętych praktyk klinicznych, które są nieco odmienne w różnych krajach.

Zużycie przyjęte w analizie podstawowej

Najodpowiedniejszym źródłem danych dotyczących zużycia rFIX-FP w leczeniu profilaktycznym chorych na ciężką hemofilię B są badania kliniczne obrazujące rzeczywistą praktykę kliniczną. Dane z badań z praktyki „real-life” najpewniej odwzorowują warunki zbliżone do codziennej praktyki klinicznej, przykładowo lekarze często w swojej praktyce mają do czynienia z niejednorodną grupą pacjentów, która może odbiegać od ściśle określonej kryteriami włączenia i wykluczenia populacji z badań klinicznych. W ramach szybkiego wyszukiwania zidentyfikowano trzy retrospektywne badania kliniczne w których raportowano zużycie czynnika IX rekombinowanego o przedłużonym działaniu (produkt leczniczy Idelvion): *Oldenburg 2020*, *Rampotas 2020* oraz *Hermans 2020*. Spośród zaprezentowanych źródeł danych dotyczących zużycia albutrepenonaku alfa w analizie podstawowej wykorzystano dane przedstawione w retrospektywnym badaniu klinicznych prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej: *Hermans 2020*. Do próby *Hermans 2020* włączono chorych na hemofilię B (92,8% miało ciężką postać hemofilii B) z ośrodków leczenia hemofilii we Włoszech, Belgii oraz Wielkiej Brytanii. Łącznie w ramach badania przeanalizowano dane dotyczące leczenia 73 dorosłych oraz 11 dzieci. Chorzy uprzednio otrzymywali leczenie profilaktyczne (73/84) lub na żądanie (11/84) za pomocą pdFIX lub nonakogu alfa. Do badania zostali włączani wyłącznie pacjenci przyjmujący leczenie profilaktyczne w różnych schematach dawkowania rFIX-FP przez okres co najmniej 8 tygodni. Pozostałe odnalezione badania charakteryzowały się małą liczbą prób (w badaniu *Rampotas 2020* włączono jedynie 7 chorych) lub wyższym udziałem chorych w umiarkowanym lub łagodnym stadium hemofilii B (33,3 % wszystkich chorych w badaniu *Oldenburg 2020*).

Podsumowując badanie *Hermans 2020* uznano za odpowiednie źródło danych dotyczących zużycia leku Idelvion, ponieważ było dużą, międzynarodową retrospektywną próbą obrazującą rzeczywistą praktykę kliniczną w populacji chorych na hemofilię B (93% z ciężką postacią hemofilii B). Zużycie rFIX-FP w populacji dzieci wynosiło 44,1 IU/kg/tydz., natomiast w populacji młodzieży (≥ 12 lat) i dorosłych wynosiło 39,7 IU/kg/tydz.

Tabela 18. Analiza podstawowa – zużycie albutrepenonakogu alfa w rzeczywistej praktyce klinicznej (*Hermans 2020*)

	Populacja pediatryczna (< 11 lat)	Populacji młodzieży (≥ 12 lat) i dorosłych
Średnie tygodniowe zużycie	44,1 IU/kg/tydz.	39,7 IU/kg/tydz.
Średnie zużycie roczne*	2 293,2 IU/kg/rok	2 064,4 IU/kg/rok

* oszacowanie własne (zakładając, że rok ma 52 tygodnie).

Roczne zużycie albutrepenonakogu alfa w populacji chorych na ciężką hemofilię B wynosi 2 293,2 IU/kg/rok w populacji dzieci oraz 2 064,4 IU/kg/rok w populacji dorosłych (≥ 12 lat).

Ze względu na dość szerokie zakresy dawkowania z pozostałych źródeł alternatywne zużycie albutrepenonakogu alfa testowano w ramach analizy wrażliwości (Rozdział 8.3, Rozdział 13.2.).

5.2.2 Zużycie eftrenonakogu alfa

Roczne zużycie eftrenonakogu alfa w zapobieganiu krwawieniom u chorych z hemofilią B możliwe były do oszacowania na podstawie dawkowania z charakterystyki produktu leczniczego, aktualnie obowiązującego programu lekowego zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B oraz danych z badań klinicznych.

Charakterystyka produktu leczniczego

W poniższej tabeli przedstawiono schematy dawkowania eftrenonakogu alfa w profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią B wskazane w charakterystykach produktów leczniczych (*ChPL Alprolix*).

Tabela 19. Dawkowanie eftrenonakogu alfa na podstawie charakterystyki produktu leczniczego *ChPL Alprolix*.

Substancja czynna	Dawkowanie w profilaktyce krwawień u dzieci chorych na hemofilię B
eftrenonakog alfa	<p><u>Dorośli:</u></p> <p>W przypadku profilaktyki długotrwałej przeciwko krwawieniu, zalecane schematy początkowe obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 IU/kg mc. co tydzień, dostosowanie dawki na podstawie indywidualnej odpowiedzi, lub

Substancja czynna	Dawkowanie w profilaktyce krwawień u dzieci chorych na hemofilię B
	<ul style="list-style-type: none"> 100 IU/kg mc. co 10 dni, dostosowanie odstępu pomiędzy dawkami na podstawie indywidualnej odpowiedzi. Niektórym pacjentom, u których choroba jest dobrze opanowana na podstawie schematu podawania produktu co 10 dni, można podawać produkt w odstępach co 14 dni lub dłuższych. <p>Największa zalecana dawka w profilaktyce wynosi 100 IU/kg.</p> <p>Dzieci i młodzież:</p> <p>U dzieci w wieku poniżej 12 lat mogą być wymagane większe dawki lub częstsze podawanie, przy czym zalecana dawka początkowa wynosi 50-60 IU/kg co 7 dni. U młodzieży w wieku 12 lat i więcej zalecenia dotyczące dawkowania są takie same jak dla dorosłych.</p> <p>Największa zalecana dawka w profilaktyce wynosi 100 IU/kg.</p>

Na podstawie dawkowanie z charakterystyki produktu leczniczego przedstawionego w powyższej tabeli oszacowano roczne zużycia leków w profilaktyce krwawień u chorych z ciężką hemofilią B.

Tabela 20. Roczne zużycie eftrenonakogu alfa na podstawie charakterystyki produktu leczniczego *ChPL Alprolix*.

Dawka na podanie [IU/kg]	Częstość podań na rok	Roczne zużycie [IU /kg/ rok]
Dzieci (0 do <12 lat)		
50,0	1 raz w tygodniu; tj. 52 podań na rok	2 600,0
55,0	1 raz w tygodniu; tj. 52 podań na rok	2 860,0
60,0	1 raz w tygodniu; tj. 52 podań na rok	3 120,0
Młodzież (> 12 lat) i dorośli		
50,0	1 raz w tygodniu; tj. 52 podań na rok	2 600,0
100,0	Co 10 dni tj. tj. 36 podań na rok	3 640,0
100,0	Co 14 dni tj. tj. 26 podań na rok	2 600,0

Na podstawie analizy dawkowania z charakterystyki produktu leczniczego dla substancji czynnej eftrenonakogu alfa oszacowano, że roczne zużycie w przypadku profilaktyki krwawień u pacjenta chorego na hemofilię B w populacji dzieci wynosi od 2 600 do 3 120 IU/kg, a w populacji młodzieży i dorosłych od 2 600 do 3 640 IU/kg.

Program lekowy (MZ 20/08/2021)

W programie lekowym „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67)” w pierwotnej i wtórnej profilaktyce krwawień czynnik IX rekombinowany o przedłużonym działaniu należy podawać odpowiednio w dawce 120-480 IU/kg na 28 dni (4 tygodnie) oraz 120-400 IU/kg na 28 dni (4 tygodnie).

Tabela 21. Roczne zużycie czynnika IX o przedłużonym działaniu wg aktualnie obowiązującego programu lekowego „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) (MZ 20/08/2021).

Dawka na podanie [IU/kg]	Częstość podań na rok	Roczne zużycie [IU /kg/ rok]
Profilaktyka pierwotna		
120	Dawka na 28 dni (4 tygodnie)	1 560,0
300	Dawka na 28 dni (4 tygodnie)	3 900,0
480	Dawka na 28 dni (4 tygodnie)	6 240,0
Profilaktyka wtórna		
120	Dawka na 28 dni (4 tygodnie)	1 560,0
260	Dawka na 28 dni (4 tygodnie)	3 380,0
400	Dawka na 28 dni (4 tygodnie)	5 200,0

Średnie roczne zużycie czynnika IX rekombinowanego o przedłużonym działaniu oszacowane na podstawie dawkowania wskazanego w treści aktualnie obowiązującego programu leczenia B.15 wynosi od 1 560 do 6 240 IU/kg/rok.

Badania kliniczne

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy klinicznej włączono następujące badania mające na celu ocenę skuteczności eftrenonakogu alfa w profilaktyce krwawień u dzieci i dorosłych z ciężką hemofilią B, które zawierały dane dotyczące zużycia:

- w populacji pediatrycznej: badania *Kids B-LONG* opisane w publikacji *Fischer 2017* oraz fazę wydłużoną badania *Kids B-LONG* - badanie *B-YOND* (*Pasi 2019*);
- w populacji pacjentów w wieku powyżej 12 lat: badania *B-LONG* opisanego w publikacjach *Powell 2013* oraz fazę wydłużoną badania *Kids B-LONG* - badanie *B-YOND* (*Pasi 2019*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 2 badania kliniczne, oceniające rekombinowany IX czynnik krzepnięcia krwi – preparat Alprolix (eftrenonakog alfa) w populacji dzieci ≤ 12 lat, w których przedstawiono dane dotyczące zużycia eftrenonakogu alfa: badania *Kids B-LONG* (publikacja *Fischer 2017*) oraz fazę wydłużoną badania *Kids B-LONG* - badanie *B-YOND* (opisane w *Pasi 2019*).

Próba *Kids B-LONG* była prospektywnym, jednoramiennym badaniem klinicznym III fazy, prowadzonym w 16 ośrodkach na całym świecie. W badaniu oceniono skuteczność, bezpieczeństwo oraz parametry farmakokinetyczne terapii preparatem Alprolix w populacji dzieci < 12 lat, cierpiących na hemofilię typu B.

Uczestnicy tego badania, wraz z uczestnikami bliźniaczego badania oceniającego młodzież i dorosłe osoby (próba *B-LONG*) mieli możliwość, po zakończeniu próby, uczestniczyć w fazie wydłużonej – badaniu *B-YOND*. W badaniu *Kids B-LONG* uwzględniono ogółem 30 pacjentów (po 15 w podgrupach wiekowych < 6 lat oraz 6-11 lat), z czego 23 (76,7%, 9 w wieku < 6 lat oraz 14 w wieku 6-11 lat) po zakończeniu badania wzięło udział w próbie *B-YOND*. W badaniu *Kids B-LONG* uwzględniono dzieci w wieku < 12 lat i ogółem mediana wieku wyniosła 5,0 (IQR: 2,0; 8,0) lat: 2,0 (IQR: 2,0; 4,0) lat w podgrupie dzieci < 6 lat oraz 8,0 (IQR: 7,0; 9,0) lat w podgrupie dzieci w wieku 6-11 lat. W grupie chorych zakwalifikowanych do badania *B-YOND*, która w ramach badania *Kids B-LONG* była kwalifikowana w podgrupie < 6 lat, mediana wieku wyniosła 4,0 (zakres: 3-5) lat, natomiast wśród pacjentów, którzy w ramach badania *Kids B-LONG* byli kwalifikowani w podgrupie 6-11 lat, mediana wieku w badaniu *B-YOND* wyniosła 9,5 (zakres: 7-12 lat).

W badaniu *Kids B-LONG* pacjenci otrzymywali w ramach leczenia profilaktycznego rFIX-Fc (Alprolix), w postaci dożylnego wlewu – początkowo w dawce 50-60 IU/kg, raz w tygodniu. Kolejne dawki mogły być modyfikowane w zależności od profilu pacjenta, przy czym maksymalna dawka jaką mógł otrzymać pacjent wynosiła 100 IU/kg, natomiast maksymalna częstość administracji leczenia została ustalona na 2 podania w tygodniu. Pacjenci kontynuowali leczenie w ramach próby *B-YOND* i w ramach tego badania wyróżniono trzy grupy leczenia profilaktycznego – grupę z profilaktyką cotygodniową, gdzie podawano rFIX-Fc w dawce 20-110 IU/kg co tydzień, grupę z profilaktyką indywidualną w której stosowano dawkę około 100 IU/kg rFIX-Fc co 8-16 dni (dawkowanie ustalone indywidualnie na podstawie profilu pacjenta), oraz grupę z profilaktyką zmodyfikowaną, gdzie badacze mieli możliwość jeszcze dokładniejszego ustalenia dawkowania indywidualnie dla danego pacjenta (ale dawka w przypadku pacjentów w wieku < 12 lat nie mogła przekroczyć 100 IU/kg).

Informacje o zużyciu leku w trakcie badania przedstawiono w próbie *Kids B-LONG* i zostały one podsumowane w tabeli poniżej. Autorzy badania zaznaczyli, że mediana czasu pozostawiania pacjentów w badaniu wyniosła 49,4 (IQR: 47,6; 50,0) tygodni: w podgrupie chorych < 6 lat mediana ta wyniosła 48,0 (IQR: 37,0; 50,0) tygodni, natomiast w podgrupie chorych 6-11 lat 50,0 (IQR: 48,3; 50,5) tygodni. Ogółem, całkowita liczba infuzji w badaniu wyniosła 1464 (661 w grupie < 6 lat oraz 803 w grupie 6-11 lat), natomiast całkowita ekspozycja na rFIX-Fc wyniosła 26,1 pacjento-lat (12,1 w grupie < 6 lat, 14,0 w grupie 6-11 lat).

Tabela 22. Zużycie leku w badaniu *Kids B-LONG*; Alprolix (rFIX-Fc).

Oceniany parametr	< 6 lat (n = 15)	6-11 lat (n = 15)	ogółem (n = 30)
Przeciętna tygodniowa dawka profilaktyczna, mediana (IQR) [IU/kg]	59,4 (53,0; 64,8)	57,8 (51,7; 65,0)	58,6 (52,3; 64,8)
Przeciętna tygodniowa dawka profilaktyczna w ciągu ostatnich 3 miesięcy [^] , mediana (IQR) [IU/kg]	60,4 (55,6; 65,2)	61,6 (54,0; 66,7)	61,0 (54,1; 65,9)
Zużycie roczne oszacowane na podstawie przeciętnej tygodniowej dawki profilaktycznej [IU/kg]*:			
przeciętnej tygodniowej dawki profilaktycznej	3 088,8	3 005,6	3 047,2
przeciętnej tygodniowej dawki profilaktycznej z ostatnich 3 miesięcy	3 140,8	3 203,2	3 172,0

[^] mierzona u 28 chorych, którzy uczestniczyli w badaniu przynajmniej 6 miesięcy;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Mediana przeciętnej tygodniowej dawki preparatu Alprolix stosowanej ogółem u chorych uczestniczących w badaniu *Kids B-LONG* wyniosła 58,6 (IQR: 52,3; 64,8) IU/kg i była zbliżona w obu wyróżnionych podgrupach dzieci: 59,4 (IQR: 53,0; 64,8) IU/kg wśród pacjentów w wieku < 6 lat, oraz 57,8 (IQR: 51,7; 65,0) IU/kg w grupie pacjentów w wieku 6-11 lat. Obliczona przeciętna dawka była zbliżona, gdy wykorzystano dane jedynie z ostatnich 3 miesięcy, co świadczy o stabilności dawkowania ustalonych schematów.

Tabela 23. Zużycie leku w badaniu *B-YOND* w populacji pediatrycznej; Alprolix (rFIX-Fc).

Oceniany parametr	Profilaktyka tygodniowa < 6 lat (n = 13)	Profilaktyka tygodniowa 6-11 lat (n = 10)	Profilaktyka indywidualna 6-11 lat (n = 5)	Profilaktyka tygodniowa lub indywidualna 0-11 lat (n = 28)
Przeciętna tygodniowa dawka profilaktyczna, mediana (IQR) [IU/kg]	64,6 (53,7; 69,0)	60,0 (52,1; 62,5)	67,7 (64,3; 67,9)	63,51*
Przeciętny odstęp między dawkami, mediana	7,0	7,0	10,2	Nd.
Roczne zużycie: oszacowanie własne [IU/kg]	3 359,2	3 120,0	3 520,4	3 302,6*

* oszacowanie własne, średnia ważona liczebnością populacji.

W badaniu *B-YOND* mediana przeciętnej tygodniowej dawki preparatu Alprolix w czasie stosowania profilaktyki tygodniowej wyniosła 64,6 (53,7; 69,0) IU/kg wśród pacjentów w wieku < 6 lat, oraz 60,0 (52,1; 62,5) IU/kg w grupie pacjentów w wieku 6-11 lat.

Dane dotyczące zużycia rFIX-Fc w populacji młodzieży i dorosłych (pacjenci w wieku ≥ 12 lat) chorych na ciężką postać hemofilii B (stężenie endogennego czynnika krzepnięcia IX ≤ 2 j.m./dL) zidentyfikowano w wielośrodkowym, otwartym (ang. *open label*) badaniu nierandomizowanym *B-LONG* opisanym w publikacji *Powell 2013* oraz w fazie wydłużonej tej próby - badanie *B-YOND* (opisanej w pracy *Pasi 2019*).

Podczas badania *B-LONG* uczestnicy zostali podzieleni na cztery grupy. Grupa I: cotygodniowe leczenie profilaktyczne (N=63; eftrenonakog alfa w dawce 50 j.m./kg raz w tygodniu, dawka mogła być dostosowywana

w razie konieczności; grupa II: profilaktyka z dostosowywanymi odstępami pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku (N=29; eftrenonakog alfa w dawce 100 j.m./kg co 10 dni, odstępy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami leku mogły być dostosowywane w razie konieczności); grupa III: leczenie doraźne w przypadku wystąpienia epizodu krwawienia (N=27; dawka eftrenonakogu alfa w przypadku wystąpienia krwawienia wynosiła 20-100 j.m./kg; dawka mogła być dostosowywana w zależności od nasilenia krwawienia); grupa IV: leczenie eftrenonakogiem alfa w ramach opieki okołoperacyjnej (N=12, z czego 8 pacjentów przyjmowało I, II lub III schemat leczenia; eftrenonakog alfa w dawce 40-100 j.m./kg, dostosowywanej w zależności od typu zabiegu operacyjnego). Dawka w grupie I odstępy pomiędzy wstrzyknięciami leku w grupie II mogły być dostosowywane w trakcie badania w sposób pozwalający na utrzymanie stężenia czynnika krzepnięcia o 1-3 j.m./dL powyżej poziomu wyjściowego lub wyższego w razie potrzeby. W badaniu *B-YOND* wzięli udział pacjenci w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią hemofilii B, leczeni wcześniej czynnikami krzepnięcia IX, którzy ukończyli udział w badaniu *B-LONG*. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące zużycia eftrenonakog alfa w badaniu *B-LONG* (grupa I) oraz *B-YOND* w populacji chorych w wieku powyżej 12 lat.

Tabela 24. Zużycie leku w badaniu *B-YOND* w populacji młodzieży i dorosłych; Alprolix (rFIX-Fc).

Źródło	Oceniany parametr	Przeciętna tygodniowa dawka profilaktyczna, mediana (zakres) [IU/kg]	Roczne zużycie: oszacowanie własne [IU/kg]
<i>B-LONG</i> (Powell 2013)	Profilaktyka tygodniowa średnio (n = 61)	45,2 (25,0-74,3)	2 350,4
	Profilaktyka tygodniowa ostatnie 6 miesięcy (n = 61)	40,7 (21,3-82,7)	2 116,4
	Profilaktyka tygodniowa ostatnie 3 miesiące (n = 61)	40,5 (16,7-87,6)	2 106,0
<i>B-YOND</i> (Pasi 2019)	Profilaktyka tygodniowa (n=51))	48,5 (39,9-61,1)	2 522,0
	Profilaktyka indywidualna (n = 31)	50,8 (47,3-70,1)	2 641,6
	Profilaktyka modyfikowana (n=17)	68,2 (43,8-100,1)	3 546,4
	Średnia ważona*	52,6	2 735,4

* oszacowanie własne, średnia ważona liczebnością populacji.

W próbie *B-LONG* mediana przeciętnej tygodniowej dawki preparatu Alprolix stosowanego w ramach leczenia profilaktycznego w schemacie co 7 dni u chorych uczestniczących w badaniu *B-LONG* wyniosła 45,2 (25,0-74,3) IU/kg. Obliczone przeciętna dawka, gdy wykorzystano dane jedynie z ostatnich 3 miesięcy (dawka: 40,7 IU/kg) i 6 miesięcy (40,5 IU/kg) były zbliżone, co świadczy o stabilności dawkowania ustalonych schematów. W badaniu *B-YOND* mediana przeciętnej tygodniowej dawki preparatu Alprolix w czasie stosowania profilaktyki i wyniosła 48,5 (39,9-61,1) do 68,2 (43,8-100,1) w zależności od przyjętego schematu dawkowania.

Retrospektywne badania kliniczne

W wyniku szybkiego niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu zidentyfikowano 8 badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w których raportowano zużycie czynnika IX rekombinowanego o przedłużonym działaniu (produkty leczniczy Alprolix) w leczeniu hemofilii B: *Keepanasseril 2017, Wang 2018, Brennan 2020, Rampotas 2020, Traets 2020, O'Donovan 2021, Shapiro 2020 i Sun 2021*.

W poniższej tabeli przedstawiono skróconą charakterystykę chorych ze zidentyfikowanych badań retrospektywnych.

Tabela 25. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej *Keepanasseril 2017, Wang 2018, Brennan 2020, Rampotas 2020, Traets 2020, O'Donovan 2021, Shapiro 2020, Sun 2021*: charakterystyka chorych otrzymujących lek Alprolix.

Parametr	<i>Keepanasseril 2017</i>	<i>Wang 2018</i>	<i>Rampotas 2020</i>	<i>O'Donovan 2021</i>	<i>Traets 2020</i>	<i>Brennan 2020</i>	<i>Shapiro 2020</i>	<i>Sun 2021</i>
Liczba pacjentów ogółem	17	19, w tym 11 (57,9%) w wieku ≥ 12 lat	13	28	15, w tym 33% dzieci (<18 lat)	Dorośli: 32 Dzieci: 32	Dorośli: 39 Dzieci (<18 lat): 25	Dorośli: 24 Dzieci (≥ 6 lat, < 18 lat): 8
Średni wiek (SD) lub mediana wieku (zakres)	Bd.	Bd.	38 (26-46)	Mediana: 44 (18-70)	39 (17-51)	Dorośli (mediana): 31 (26; 44) / Dzieci (mediana): 41 (20; 60)	22 (2-78)	38 (13-35)
Średnia masa ciała (SD)	Bd.	Bd.	Bd.	83 kg (56-120 kg)	Bd.	Dorośli (mediana): 88 (73; 104) / Dzieci (mediana): 41 (20; 60)	Bd.	Bd.
Średni czas obserwacji (zakres)	6 miesięcy	Bd.	Bd.	2 lata	16 miesięcy	6 miesięcy	Mediana: 2,7 (0,5-5,0) lat	Median: 1,7 lat
Liczba pacjentów z ciężką hemofilią	17 (100%)	18 (94,7%)	13 (100%)	28 (100%)	15 (100%)	53 (83%)	38 (59%)	Dorośli: 14 (58%) Dzieci: 4 (50%)
Zmiana z SHL na EHL		Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

W liście *Keepanasseril 2017* przedstawiono wstępne dane dotyczące zużycia czynników krzepnięcia VIII i IX o przedłużonym działaniu z centrów medycznych w Kanadzie. Mediana tygodniowego zużycia leku Alprolix w populacji chorych na ciężką hemofilię B wyniosła 53 IU/kg/tydz.

Badanie *Wang 2018* było retrospektywną próbą kliniczną, w której uwzględniono dzieci oraz dorosłych, z hemofilią A lub B, otrzymujących rekombinowane czynniki krzepnięcia krwi (odpowiednio VIII oraz IX) połączone z domeną Fc ludzkiej immunoglobuliny G1. Badanie prowadzono na podstawie rekordów jednego ośrodka (*Children's Hospital Los Angeles Haemostasis and Thrombosis Centre*). Do badania zakwalifikowano dane o 19 pacjentach chorych na hemofilię B (12 chorych w wieku 0-18 lat oraz 7 chorych w wieku powyżej 18 lat), w stopniu ciężkim (18 z 19 chorych) lub umiarkowanym (1 z 19 chorych). Mediana wskaźnika zużycia rFIX-Fc wyniosła 52 IU/kg/tydzień (zakres: 47-102 IU/kg/tydz.).

Badanie *Rampotas 2020* było jednoośrodkowym, retrospektywnym badaniem kohortowym. W badaniu analizowano dane dzieci oraz dorosłych, będących pacjentami ośrodka *Oxford Haemophilia & Thrombosis Centre*. Głównym celem badania było potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa niższych dawek czynników EHL-FIX, zgodnie z praktyką stosowaną w Wielkiej Brytanii. Wyniki zostały przedstawione w populacji mieszanej (dzieci oraz dorosłych). Wszyscy chorzy otrzymywali uprzednio terapię czynnikiem SHL-FIX. Pacjenci włączeni do badania zostali przydzieleni do terapii niskimi dawkami leku Idelvion (rekombinowany czynnik IX połączony z rekombinowaną albuminą) lub Alprolix (rekombinowany czynnik IX, białko fuzyjne Fc). Badacze analizowali dane chorych, którzy przeszli z leczenia czynnikiem o standardowym działaniu na badane interwencje w okresie od 1 stycznia 2016 r. do 1 czerwca 2019 r. W badaniu *Rampotas 2020* łącznie oceniono 20 przypadków, w tym 7 chorych otrzymujących Idelvion oraz 13 przyjmujących Alprolix. Leczenie przerwało 3 pacjentów otrzymujących Idelvion oraz 1 pacjent przyjmujący Alprolix, u którego wystąpił rumień. Wszyscy pacjenci, u których przerwano leczenie, wrócili na stosowaną wcześniej terapię SHL-FIX. Mediana wieku w grupie w grupie przyjmujących Alprolix wyniosła 38 lat (IQR 26; 46). Chorzy otrzymywali Alprolix (eftrenonakog alfa) w postaci wlewu dożylnego co 7 dni, mediana dawki eftrenonakogu alfa wyniosła 31,5 IU/kg (IQR 28,16; 38,15).

W ramach badania *O'Donovan 2021* retrospektywnie przeanalizowano dane 28 dorosłych (≥ 18 lat) chorych na ciężką hemofilię B z okresu dwóch lat, u których zmieniono terapię ze standardowych rFIX na rFIX-Fc o przedłużonym działaniu. Analizowana podgrupa pacjentów stanowiła 90% dorosłej populacji chorych na ciężką hemofilię B w Irlandii. Chorzy otrzymywali leczenie profilaktyczne rFIX-Fc w schemacie co 7 dni ($n = 22$), co 10 dni ($n = 1$), co 14 dni ($n = 4$) lub dwa razy w tygodniu ($n = 1$). Mediana zużycia rFIX Fc w analizowanej populacji wyniosła 57 (40-86) IU/kg/tydz.

Badanie *Traets 2020* miało na celu ocenę wpływu przejścia ze standardowych rFIX na rFIX-Fc na farmakokinetykę, zużycie, częstość infuzji oraz ABR w populacji chorych na ciężką hemofilię B. W tym celu przeanalizowano retrospektywnie dane 15 chorych na hemofilię B z ośrodka *Van Creveldkliniek* w Utrecht, (Holan-

dia) z okresu 24 miesięcy przed zmianą terapii oraz 16 miesięcy po zmianie, dane pochodziły z okresu między 2016 a 2018 rokiem. Średnie roczne zużycie rFIX-Fc wyniosło 2 182 (1 527-2 836) IU/kg/rok w przeliczeniu na chorego.

W kolejnym retrospektywnym badaniu włączono 64 chorych na hemofilię B, którzy co najmniej przez 3 miesiące otrzymywali lek Alprolix – dane pochodziły z krajowej bazy danych *Australian Bleeding Disorders Registry* (data ekstrakcji danych: 1 czerwiec 2019 rok). Do badania włączono chorych spełniających następujące kryteria (wg kolejności ważności): chorzy biorący udział w fazach wydłużonych do badań klinicznych dla leków Adynovate, Elocate lub Alprolix, chorzy u których wlewy były wykonywane poprzez port infuzyjny lub wkłucie centralne (terapia EHL umożliwia uniknięcie tych procedur), chorzy z częstymi krwawieniami pomimo przestrzegania zaleceń oraz pacjenci u których zastosowanie EHL spowodowałoby poprawę jakości zdrowia. Mediana rzeczywistego zużycia leku Alprolix w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia profilaktycznego wyniosła 54,1 IU/kg/tydzień (*Brennan 2020*).

W ramach pracy *Shapiro 2020* wykonano wieloośrodkowy, retrospektywny przegląd kart pacjentów z hemofilią B, którzy otrzymywali leczenie profilaktyczne rFIX-Fc lub leczenie na żądanie przez co najmniej 6 miesięcy w sześciu stanach Stanów Zjednoczonych. W podgrupie chorych na ciężką hemofilię B (n = 38) mediana tygodniowej dawki rFIX-Fc odpowiednio podczas pierwszej i ostatniej infuzji wyniosła 53,5 (IQR: 50,0; 70,0) IU/kg/tydz. oraz 55,0 (IQR: 50,0; 87,0) IU/kg/tydz.

Celem badania *Sun 2021* była charakterystyka zmian w zakresie m.in. zużycia leków i częstości krwawień związanych z przełączeniem chorych na hemofilię B z leczenia profilaktycznego czynnikami krzepnięcia IX o standardowym czasie działania na terapię rFIX-Fc. Do badania włączono retrospektywnie 32 chorych na umiarkowaną lub ciężką hemofilię B z Kanady, którzy zostali przełączeni na leczenie rFIX-Fc w latach 2016-2017. Populacja była następnie obserwowana prospektywnie przez 24 miesiące. Średnie roczne zużycie rFIX-Fc w populacji pediatrycznej (n = 5) wyniosło 3 091 IU/kg/rok oraz w populacji dorosłych (n = 19) - 3 582 IU/kg/rok (*Sun 2021*).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie zużycia rFIX-Fc stosowanego w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię B w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Tabela 26. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej: zużycie rFIX-Fc w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B.

Źródło	Parametr dotyczący zużycia z badania	Zużycie roczne – oszacowanie własne (IU/kg/rok)
<i>Keepanasseril 2017</i>	Mediana tygodniowego zużycia: 53 IU/kg/tydz.	2 756,0

Źródło	Parametr dotyczący zużycia z badania	Zużycie roczne – oszacowanie własne (IU/kg/rok)
Wang 2018	Mediana zużycia tygodniowego: 52 IU/kg/tydz.	2 704,0
Rampotas 2020	Mediana dawki w czasie profilaktyki co 7 dni: 31,5 IU/kg	1 638,0
O'Donovan 2021	Mediana zużycia w czasie profilaktyki: 57 IU/kg/tydz.	2 964,0
Traets 2020	Średnie roczne zużycie w przeliczeniu na pacjenta: 2 182 (1 527-2 836) IU/kg/rok	2 182,0
Brennan 2020	Mediana rzeczywistego zużycia w profilaktyce: 51,4 (41,8;59,4) IU/kg/tydz.	2 672,8
Shapiro 2020	Mediana rzeczywistego zużycia w profilaktyce (1 podanie vs ostatnie podanie): Ogółem (n = 53 vs n= 54): 55,0 (IQR: 50,0; 70,0) IU/kg/tydz. vs 52,0 (IQR: 50,0; 76,0) IU/kg/tydz. Ciężka (n = 38 vs n= 38): 53,5 (IQR: 50,0; 70,0) IU/kg/tydz. vs 55,0 (IQR: 50,0; 87,0) IU/kg/tydz. Umiarkowana (n = 10 vs n= 11): 55,0 (IQR: 40,0; 100,0) IU/kg/tydz. vs 57,0 (IQR: 35,0; 60,0) IU/kg/tydz. Łagodna (n = 5 vs n= 5): 50,0 (IQR: 45,0; 50,0) IU/kg/tydz. vs 47,0 (IQR: 40,0; 50,0) IU/kg/tydz.	Ogółem: 2 860,0 vs 2 704,0 Ciężka: 2 782,0 vs 2 860,0 Umiarkowana: 2 860 vs 2 964 Łagodna: 2600 vs 2 444
Sun 2021	Średnie roczne zużycie (± SD) w populacji pediatrycznej: 3 091 (±493) IU/kg/rok Mediana rocznego zużycia (zakres) w populacji pediatrycznej: 3 300 (2 781-3 387) IU/kg/rok Średnie roczne zużycie (± SD) w populacji dorosłych: 3 582 (±1 526 IU/kg/rok Mediana rocznego zużycia (zakres) w populacji dorosłych: 3 326 (2 712-4 125) IU/kg/rok	Dzieci: 3 091 Dorośli: 3 582

Roczne zużycie rFIX-Fc wyniosło od 1 638 do 3 582 IU/kg/rok w przeliczeniu na chorego w zależności od stopnia ciężkości hemofilii B i wieku pacjentów.

Zużycie przyjęte w analizie podstawowej

Najodpowiedniejszym źródłem danych dotyczących zużycia rFIX-Fc w leczeniu profilaktycznym chorych na ciężką hemofilię B są badania kliniczne obrazujące rzeczywistą praktykę kliniczną. W ramach szybkiego wyszukiwania zidentyfikowano siedem retrospektywnych badań klinicznych w których raportowano zużycie czynnika IX rekombinowanego o przedłużonym działaniu (produkty leczniczy Alprolix): *Keepanasseril 2017*, *Wang 2018*, *Brennan 2020*, *Rampotas 2020*, *Traets 2020*, *O'Donovan 2021*, *Shapiro 2020*, *Sun 2021*.

W toku wyboru źródła danych do analizy podstawowej w pierwszej kolejności poszukiwano dane dotyczące zużycia rFIX-Fc w populacji chorych na ciężką hemofilię B, zwracając szczególną uwagę na udział chorych w ciężkim stopniu, liczebność próby, strukturę wieku, stosowane schematy leczenia profilaktycznego oraz czas obserwacji.

Spośród zaprezentowanych źródeł danych dotyczących zużycia eftrenonakogu alfa w analizie podstawowej wykorzystano dane przedstawione w retrospektywnym badaniu klinicznym prowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: *Shapiro 2020*. W ramach pracy *Shapiro 2020* wykonano wielośrodkowy, retrospektywny przegląd kart pacjentów z hemofilią B, którzy otrzymywali leczenie profilaktyczne rFIX-Fc lub leczenie na żądanie przez co najmniej 6 miesięcy w sześciu stanach Stanów Zjednoczonych. Do badania włączono łącznie dane 64 chorych na hemofilią B, w tym dzieci w wieku < 12 lat stanowiły 20% (13 z 64), młodzież 19% (12 z 64) a pozostali chorzy byli dorośli (61% tj. 39/64). Ogólnie chorzy z ciężką hemofilią stanowili 59% pacjentów, ale wyniki dotyczące zużycia rFIX-Fc przedstawiono zarówno w populacji ogólnej jak i wyłącznie w podgrupie chorych z ciężką hemofilią B. Mediana czasu obserwacji dla wszystkich pacjentów wynosiła 2,7 lat (zakres: 0,5-5,0 lat) – było to możliwe ponieważ część chorych (n = 7) zaczęła otrzymywać leczenie rFIX-Fc w ramach badań klinicznych *Kids B-LONG*, *B-LONG* lub *B-YOND*. W podgrupie chorych na ciężką hemofilią B (n = 38) mediana tygodniowej dawki rFIX-Fc odpowiednio podczas pierwszej i ostatniej infuzji wyniosła 53,5 (IQR: 50,0; 70,0) IU/kg/tydz. oraz 55,0 (IQR: 50,0; 87,0) IU/kg/tydz.

Pozostałe odnalezione badania charakteryzowały się małą liczną próbą (w badaniu *Rampotas 2020* włączono 13 chorych, w badaniu *Wang 2018* – 19 chorych, w próbie *Traets 2020* - 15 pacjentów, w *Keepanasseril 2017* – 17 chorych, a w badaniu *Sun 2021* – 32 chorych) lub brakiem danych o zużyciu rFIX-Fc w populacji chorych z ciężką hemofilią B (w pracy *Brennan 2020* zużycie rFIX-Fc raportowano w podgrupie chorych na hemofilią B w której 83% chorych było w ciężkim stadium, a w pracy *Sun 2021* – 56% chorych miało ciężką hemofilią B). Dane dotyczące zużycia rFIX-Fc w populacji chorych na ciężką hemofilią B zostały przedstawione natomiast w badaniu *O'Donovan 2020*, jednak w porównaniu do *Shapiro 2020* w znacznie mniej licznej grupie pacjentów (28 chorych vs 38 chorych) obejmującej wyłącznie dorosłych chorych (≤18 lat). Również w badaniu *Keepanasseril 2017* przedstawiono dane dotyczące zużycia leku Alprolix w populacji chorych na ciężką hemofilią B, ale były to wstępne wyniki z krótkiego okresu obserwacji w małej populacji (n = 17). Szczególną uwagę należy zwrócić na badanie *Sun 2021*, w którym jako jedynym raportowano zużycie rFIX-Fc w podziale na podgrupy dorosłych i dzieci. Jednak ze względu na brak danych o zużyciu w podgrupie chorych na ciężką hemofilią B, dane te wykorzystano wyłącznie w analizie wrażliwości.

Podsumowując badanie *Shapiro 2020* uznano za odpowiednie źródło danych dotyczących zużycia leku Alprolix, ponieważ było dużą, retrospektywną próbą obrazującą rzeczywistą praktykę kliniczną w populacji chorych na ciężką hemofilią B, charakteryzującą się długim okresem obserwacji. Największym ograniczeniem badania *Shapiro 2020* jest brak oddzielnych danych o zużyciu w podgrupie dzieci i dorosłych. Z drugiej strony populacja docelowa w badaniu *Shapiro 2020* charakteryzowała się zróżnicowaną strukturą wiekową, w związku z czym otrzymane zużycie można uznać za wartość uśrednioną dla podgrupy dzieci i dorosłych

z ciężką hemofilią B. Dane o zużyciu eftrenonakogu alfa w podziale na dzieci i dorosłych zidentyfikowano w badaniu *Sun 2021*, ale w populacji mieszanej chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilią B. Poza tym w badaniu *Sun 2021* średnie zużycie eftrenonakogu alfa jest wyższe niż odnotowane w badaniu *Shapiro 2020*. Wobec czego przyjęcie zużycia eftrenonakogu alfa z badania *Shapiro 2020* w analizie podstawowej jest podejściem konserwatywnym. W analizie podstawowej zużycie eftrenonakogu alfa oszacowano jako średnią z median tygodniowego zużycia w czasie pierwszego i ostatniego podania w podgrupie chorych na ciężką hemofilią B (n=38) i wyniosło 54,3 IU/kg/ tydzień.

Tabela 27. Analiza podstawowa - zużycie eftrenonakogu alfa w rzeczywistej praktyce klinicznej (*Shapiro 2020*)

	Pierwsze podania	Ostatnie podanie
Liczba chorych	38	38
Średnie tygodniowe zużycie	53,5 IU/kg/tydz.	55,0 IU/kg/tydz.
Średnie tygodniowe zużycie	54,3 IU/kg/tydz.	
Średnie zużycie roczne*	2 821,0 IU/kg/rok	

* oszacowanie własne (zakładając, że rok ma 52 tygodnie)

Roczne zużycie eftrenonakogu alfa w populacji chorych na ciężką hemofilią B wynosi 2 821,0 IU/kg/rok.

Dodatkowo zużycie rFIX-Fc w podziale na podgrupy dorosłych i dzieci chorych na hemofilią B testowano w ramach analizy wrażliwości (Rozdział 8.3): na podstawie badań *B-YOND* oraz *Sun 2021* (Załącznik 13.2.2).

5.3 Analiza kosztów

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

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

- z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (z RSS);
- bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (bez RSS);
- w wariantcie z RSS:
 - cena jednostkowa substancji czynnej albutrepenonakog alfa została dostarczona przez wnioskodawcę: ██████████ brutto – jest to możliwa najwyższa cena leku Idelvion, jak może zostać zaproponowana w przetargu na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa - w ramach programu MZ;
 - ceny jednostkowa substancji czynnej eftrenonakog alfa została ustalona na poziomie ceny zaproponowanej dla produktu Alprolix w najnowszym przetargu na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa - w ramach programu MZ: 2,27 zł/IU brutto (ZPP-81/21) – jest to aktualnie najniższa zaproponowana cena dla leku Alprolix;
- w wariantcie bez RSS:
 - cena jednostkowa substancji czynnej albutrepenonakog alfa pochodzi z aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych: 8,96 zł/IU brutto (MZ 20/08/2021);
 - ceny jednostkowa substancji czynnej eftrenonakog alfa ustalono poziomie cen z Obwieszczenia Ministra Zdrowia: 4,41 zł/IU brutto (MZ 20/08/2021).
- w analizie uwzględniono wyłącznie koszty substancji czynnych. Wszystkie potencjalne pozostałe koszty związane np. z podaniem leków, monitorowaniem leczenia, leczeniem zdarzeń niepożądanych są nieróżniące, wobec czego nie wpływają na wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet płatnika;
- szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym będącym załącznikiem do analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet płatnika.

5.3.1 Koszty albutrepenonakogu alfa

W oszacowaniu całkowitego kosztu albutrepenonakogu alfa uwzględniono:

- Cenę hurtową brutto leku Idelvion (Rozdział 2.5) – w wariantcie z RSS wyniosła ██████████ oraz w wariantcie bez RSS równą 8,96 zł/IU;

- Cena jednostkowa substancji czynnej albutrepenonakog alfa w wariantcie z RSS jest to możliwa najwyższa cena jaka może zostać zaproponowana w przetargu na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa - w ramach programu MZ. Ponieważ w przetargu wygrywa oferent z najkorzystniejszymi warunkami cenowymi finalnie cena leku Idelvion będzie konkurencyjna i dostosowana do bieżących warunków;
- Zużycie leku Idelvion (Rozdział 5.2.1) – w wariantcie podstawowym w zapobieganiu krwawieniom u chorych na ciężką hemofilię B uwzględniono zużycie z badań klinicznych prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej: *Hermans 2020*;
- Masę ciała chorych (Rozdział 5.1) – w populacji pediatrycznej oszacowana na podstawie danych NFZ dotyczących wagi chorych na hemofilię B leczonych rekombinowanym czynnikiem IX w ramach Programu Lekowego B.15 pochodzących z SMPT zamieszczonych w analizie weryfikacyjnej dla leku Idelvion (*AWA Idelvion 2020*), natomiast w populacji dorosłych zaczerpnięto z badania *O'Donovan 2021*.

W poniższej tabeli przedstawiono roczny koszt finansowania w ramach NPLH albutrepenonakogu alfa w przeliczeniu na chorego na ciężką hemofilię B.

Tabela 28. Roczny koszt finansowania w ramach NPLH albutrepenonakogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię B (PPP/PPP+P).

Populacja	Roczne zużycie (IU/kg/pacj./rok)	Masa ciała (kg)	Roczne zużycie (IU/pacj./rok)	Koszt jednostkowy brutto (zł/IU)		Koszt całkowity (zł)	
				Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
Dzieci	2 293,2	26,21	60 096,17	8,96	■	538 377,57	■
Dorośli	2 064,4	83,00	171 345,20	8,96	■	1 535 013,11	■

Z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt finansowania w ramach NPLH albutrepenonakogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię B wynosi 538 378 zł (dzieci) i 1 535 013 zł (dorośli) w wariantcie bez RSS oraz ■ (dzieci) i ■ (dorośli) w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS.

5.3.2 Koszty komparatorów

W oszacowaniu całkowitego kosztu eftrenonakogu alfa uwzględniono:

- w wariantcie z RSS cena jednostkowa substancji czynnej eftrenonakog alfa równa 2,27 zł/IU brutto została ustalona na poziomie ceny zaproponowanej dla leku Alprolix w najnowszym przetargu na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą

do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa - w ramach programu MZ (ZZP-81/21) - jest to aktualnie najniższa zaproponowana cena dla leku Alprolix;

- w wariantcie bez RSS cenę jednostkową substancji czynnej eftrenonakog alfa równą 4,41 zł/IU ustalono na poziomie ceny hurtowej brutto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 20/08/2021, szczególności w Rozdziale 13.3);
- zużycie leku Alprolix (Rozdział 5.2.2) – w wariantcie podstawowym w zapobieganiu krwawieniom u chorych na ciężką hemofilię B uwzględniono zużycie z badań klinicznych prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej: *Shapiro 2020*;
- masę ciała chorych (Rozdział 5.1) – w populacji pediatrycznej oszacowana na podstawie danych NFZ na podstawie danych dotyczących wagi chorych na hemofilię B leczonych rekombinowanym czynnikiem IX w ramach Programu Lekowego B.15 pochodzących z SMPT zamieszczonych w analizie weryfikacyjnej dla leku Idelvion (*AWA Idelvion 2020*), natomiast w populacji dorosłych zaczerpnięto z badania *O'Donovan 2021*.

W poniższej tabeli przedstawiono roczny koszt finansowania w ramach NPLH eftrenonakogu alfa w przeliczeniu na chorego na ciężką hemofilię B.

Tabela 29. Roczny koszt finansowania w ramach NPLH eftrenonakogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię B (PPP/PPP+P).

Populacja	Roczne zużycie (IU/kg/pacj./rok)	Masa ciała (kg)	Roczne zużycie (IU/pacj./rok)	Koszt jednostkowy brutto (zł/IU)		Koszt całkowity (zł)	
				Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
Dzieci	2 821,0	26,21	73 927,83.	4,41	2,27	326 114,88	167 816,18
Dorośli	2 821,0	83,00	234 143,00	4,41	2,27	1 032 865,65	531 504,61

Z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt finansowania w NPL:H eftrenonakogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię B wynosi 326 115 zł (dzieci) i 1 032 866 zł (dorośli) w wariantcie bez RSS oraz 167 816 zł (dzieci) i 531 505 zł (dorośli) w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS.

6 Walidacja modelu

6.1 Walidacja wewnętrzna modelu

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

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych;
- analizy kodu programu pod kątem błędów syntaktycznych (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft® Office Excel 2019);
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy.

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

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

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 8.3.

6.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania albutrepenonakogu alfa w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B, którego wyniki przedstawiono w Rozdziale 3. Ze względu na brak analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu analiz ekonomicznych walidacja konwergencji nie była możliwa.

6.3 Walidacja zewnętrzna

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (AOTMiT 2016).

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

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

7 Zestawienie parametrów modelu

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej minimalizacji kosztów. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 4).

Tabela 30. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej CMA.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej
Koszt jednostkowy brutto za IU albutrepenakogu alfa (bez RSS) (Rozdział 2.5)	8,96 zł/IU (MZ 20/08/2021)
Propozycja RSS (Rozdział 2.5)	
Masa ciała chorych (Rozdział 5.1)	Dzieci: 26,21 kg Dorośli: 83,00 kg Prognozowana masa ciała chorych – w populacji pediatrycznej oszacowana na podstawie danych NFZ dotyczących wieku chorych stosujących FIX w ramach programu, natomiast w populacji dorosłych zaczerpnięto z badania O'Donovan 2021
Zużycie leku Idelvion (albutrepenakog alfa) (Rozdział 5.2.1)	Albutrepenakog alfa: <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci: 2 293,2 IU/kg/rok (Hermans 2020);

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej
	<ul style="list-style-type: none"> populacja dorosłych: 2 064,4 IU/kg/rok (<i>Hermans 2020</i>); (Rozdział 5.2)
Zużycie leku Alprolix (eftrenonakog alfa) (Rozdział 5.2.2)	Eftrenonakog alfa: <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci 2 821,0 IU/kg/rok (<i>Shapiro 2020</i>); populacja dorosłych: 2 821,0 IU/kg/rok (<i>Shapiro 2020</i>); (Rozdział 5.2)
Koszt jednostkowy brutto za IU eftrenonakogu alfa (PPP/PPP+P) (Rozdział 5.3)	Bez RSS: 4,41 zł/IU (MZ 20/08/2021) Z RSS: 2,27 zł/IU (ZZP-81/21)
Horyzont czasowy (Rozdział 4.4)	1 rok
Dyskontowanie (Rozdział 4.5)	Brak dyskontowania
Perspektywa analizy (Rozdział 4.3)	W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8 Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021), w ramach analizy podstawowej przedstawiono dla porównania albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa:

- oszacowanie różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej,
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Idelvion, przy której powyższa różnica kosztów wynosi 0 – w niniejszej analizie jest to najwyższa cena netto za IU albutrepenonakog alfa, przy której koszt terapii lekiem Idelvion nie jest wyższy niż koszt terapii eftrenonakogiem alfa.

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

8.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym. Ponieważ horyzont analizy ekonomicznej nie przekracza okresu jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów. Uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów, w związku z czym perspektywa płatnika publicznego jest równoważna z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P = PPP). Wyniki przedstawiono zarówno w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka jak i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 31. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym (PPP/PPP+P, z RSS, bez RSS).

Kategoria kosztów	Roczna koszty terapii (zł/pacj./rok)	
	albutrepenonakog alfa	eftrenonakog alfa
Populacja dzieci chorych na ciężką hemofilię B		
Łącznie	Bez RSS	538 378
	z RSS	██████████
Populacja dorosłych chorych na ciężką hemofilię B		
Łącznie	Bez RSS	1 535 013
	z RSS	██████████

8.2 Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz analizy progowej

8.2.1 Populacja: dzieci chore na ciężką hemofilię B

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

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego lek Idelvion lub lek Alprolix w leczeniu ciężkiej hemofilii B oraz inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia albutrepenonakogu alfa eftrenonakogiem alfa.

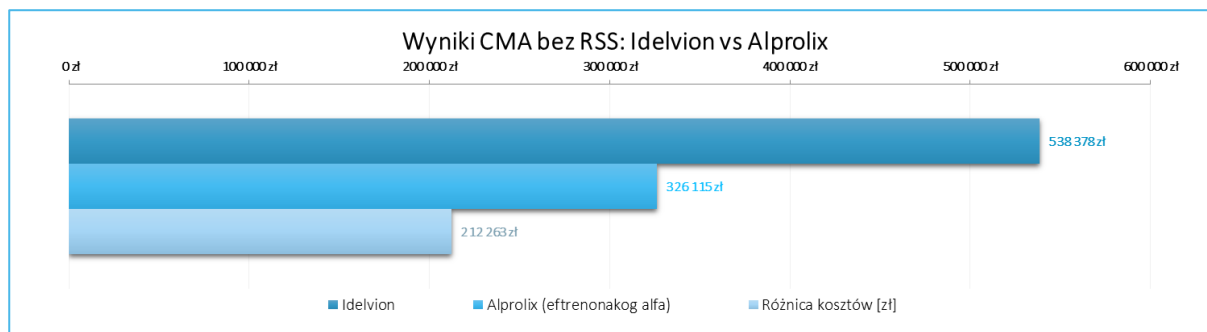
Tabela 32. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (populacja dzieci, PPP/PPP+P, bez RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa cena netto leku Idelvion [zł/IU]
Idelvion (albutrepenonakog alfa)	538 378	212 263	4,78

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa cena netto leku Idelvion [zł/IU]
Alprolix (eftrenonakog alfa)	326 115		

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zobrazowano również na poniższym wykresie.

Wykres 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (populacja dzieci, PPP/PPP+P, bez RSS).



Zastąpienie terapii eftrenonakiem alfa przez terapię z udziałem leku Idelvion wygeneruje w skali 1 roku dodatkowe wydatki w wysokości 212 263 zł/pacjenta w wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy progowej ceny produktu Idelvion (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Wyniki analizy progowej: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (populacja dzieci, PPP/PPP+P, bez RSS).

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [zł/opak.]
Idelvion 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	4 780,00
Idelvion 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	9 560,00
Idelvion 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	1 195,00
Idelvion 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	2 390,00

Progowa cena zbytu netto za 1 IU albutrepenonakog alfa wynosi 4,78 zł/IU – jest to najwyższa cena netto za IU albutrepenonakog alfa, przy której koszt terapii lekiem Idelvion nie jest wyższy niż koszt terapii Alprolix w wariantcie analizy bez RSS.

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

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego lek Idelvion lub lek Alprolix w leczeniu ciężkiej hemofilii B oraz inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia albutrepenonakogu alfa eftrenonakogiem alfa.

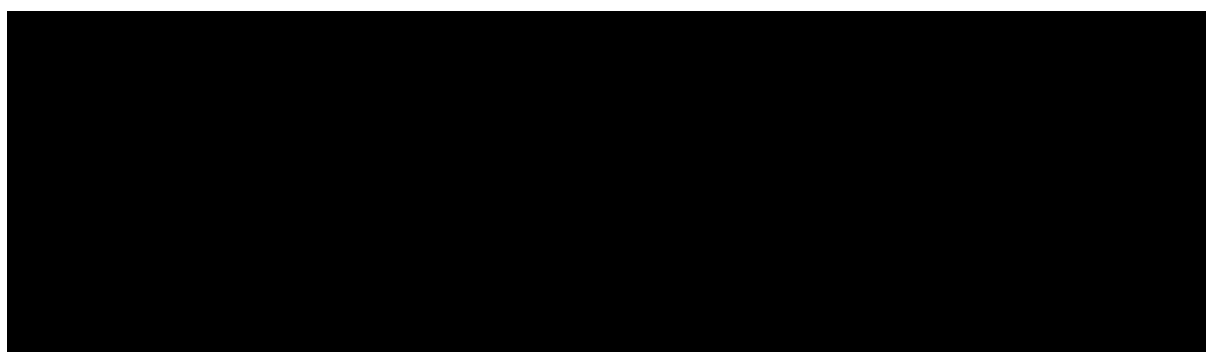
Zgodnie z propozycją Wnioskodawcy w wariantcie z RSS uwzględniono możliwą najwyższą cenę leku Idelvion, jaka może zostać zaproponowana w przetargu na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w ramach programu MZ, natomiast w przypadku leku Alprolix cena została zaczerpnięta z już opublikowanego przetargu i jest to aktualnie najniższa zaproponowana cena. W przetargu wygrywa oferent z najkorzystniejszymi warunkami cenowymi wobec czego finalnie cena leku Idelvion będzie konkurencyjna i dostosowana do bieżących warunków.

Tabela 34. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (populacja dzieci, PPP/PPP+P, z RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa cena netto leku Idelvion [zł/IU]
Idelvion (albutrepenonakog alfa)	■■■■■	■■■■■	■■■
Alprolix (eftrenonakog alfa)	167 816		

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zobrazowano również na poniższym wykresie.

Wykres 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (populacja dzieci, PPP/PPP+P, z RSS).



Zastąpienie terapii eftrenonakogiem alfa przez terapię z udziałem leku Idelvion wygeneruje w skali 1 roku ■■■■■ w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka

Wyniki analizy progowej ceny produktu Idelvion (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Wyniki analizy progowej: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).

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

Progowa cena zbytu netto za 1 IU albutrepenonakog alfa wynosi ██████████ – jest to najwyższa cena netto za IU albutrepenonakog alfa, przy której koszt terapii lekiem Idelvion nie jest wyższy niż koszt terapii Alprolix w wariacie analizie z RSS.

8.2.2 Populacja: dorośli chorzy na ciężką hemofilię B

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

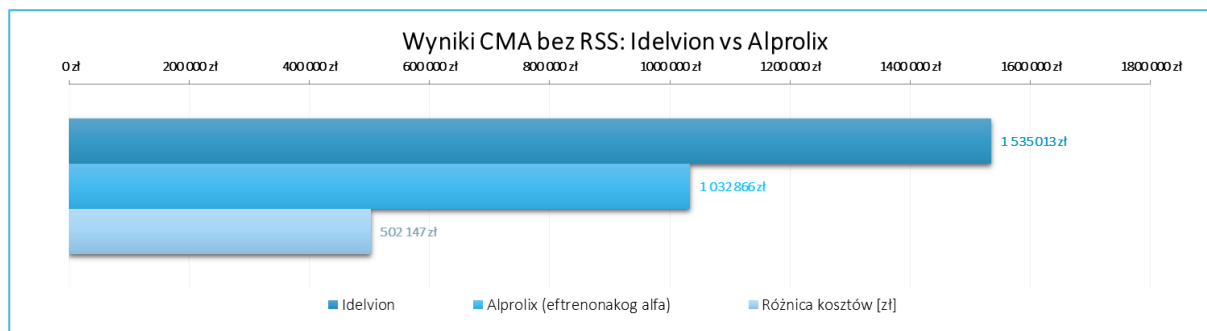
W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego lek Idelvion lub lek Alprolix w leczeniu ciężkiej hemofilii B oraz inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia albutrepenonakogu alfa eftrenonakogiem alfa.

Tabela 36. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (dorośli, PPP/PPP+P, bez RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa cena netto leku Idelvion [zł/IU]
Idelvion (albutrepenonakog alfa)	1 535 013	502 147	5,31
Alprolix (eftrenonakog alfa)	1 032 866		

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zobrazowano również na poniższym wykresie.

Wykres 4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (dorośli, PPP/PPP+P, bez RSS).



Zastąpienie terapii eftrenonakogiem alfa przez terapię z udziałem leku Idelvion wygeneruje w skali 1 roku dodatkowe wydatki w wysokości 502 147 zł/pacjenta w wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy progowej ceny produktu Idelvion (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Wyniki analizy progowej: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (dorośli, PPP/PPP+P, bez RSS).

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [zł/opak.]
Idelvion 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	5 310,00
Idelvion 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	10 620,00
Idelvion 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	1 327,50
Idelvion 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;	2 655,00

Progowa cena zbytu netto za 1 IU albutrepenonakog alfa wynosi 5,31 zł/IU – jest to najwyższa cena netto za IU albutrepenonakog alfa, przy której koszt terapii lekiem Idelvion nie jest wyższy niż koszt terapii Alprolix w wariantcie analizy bez RSS.

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

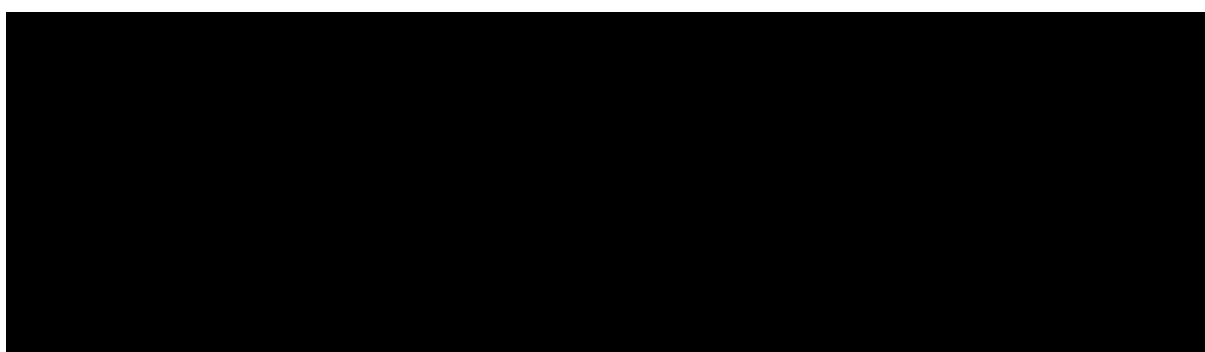
W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego lek Idelvion lub lek Alprolix w leczeniu ciężkiej hemofilii B oraz inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia albutrepenonakogu alfa eftrenonakogiem alfa.

Tabela 38. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: albutrepenakog alfa vs eftrenakog alfa (dorośli, PPP/PPP+P, z RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa cena netto leku Idelvion [zł/IU]
Idelvion (albutrepenakog alfa)	██████████	██████████	██
Alprolix (eftrenakog alfa)	531 505		

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zobrazowano również na poniższym wykresie.

Wykres 5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: albutrepenakog alfa vs eftrenakog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).



Zastąpienie terapii eftrenakogiem alfa przez terapię z udziałem leku Idelvion wygeneruje w skali 1 roku ██████████ w wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka

Wyniki analizy progowej ceny produktu Idelvion (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Wyniki analizy progowej: albutrepenakog alfa vs eftrenakog alfa (dorośli, PPP/PPP+P, z RSS).

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

Progowa cena zbytu netto za 1 IU albutrepenakog alfa wynosi ██████████ – jest to najwyższa cena netto za IU albutrepenakog alfa, przy której koszt terapii lekiem Idelvion nie jest wyższy niż koszt terapii Alprolix w wariancie analizy z RSS.

8.3 Analiza wrażliwości

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

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

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

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

8.3.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

Tabela 40. Zestawienie założeń analizy wrażliwości CMA.

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
Zużycie leków w zapobieganiu krwawieniom	<p>Zużycie leków zostało zaczerpnięte z badań klinicznych prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, ponieważ badania typu „real-life” najpewniej odwzorowują warunki zbliżone do codziennej praktyki klinicznej.</p> <p>Albutrepenonakog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci: 2 293,2 IU/kg/rok (<i>Hermans 2020</i>); populacja dorosłych: 2 064,4 IU/kg/rok (<i>Hermans 2020</i>); <p>Eftrenonakog alfa:</p>	<p>Zużycie leków oszacowane w oparciu o pozostałe zidentyfikowane źródła danych: badania kliniczne, charakterystyki produktów leczniczych oraz aktualnie obowiązującego programu lekowego z MZ 20/08/2021.</p> <p>(1) Zużycie leków obliczone na podstawie średniego dawkowania w charakterystykach produktów leczniczych:</p> <p>Albutrepenonakog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci 2 210,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL Idelvion</i>: dzieci (0 do <12 lat))

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
	<ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci 2 821,0 IU/kg/rok (<i>Shapiro 2020</i>); populacja dorosłych: 2 821,0 IU/kg/rok (<i>Shapiro 2020</i>); <p>(Rozdział 5.2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> populacja dorosłych: 2 210,0 IU/kg/rok (<i>ChPL Idelvion</i> : młodzież (> 12 lat) i dorośli) <p>Eftrenonakog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci 2 860,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL Alprolix</i>) populacja dorosłych 2 600,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL Alprolix</i>) <p>Wariant I</p> <p>(2) Zużycie na podstawie programu lekowego B.15: (Dawkowanie zgodne z: Czynniki IX rekombinowany, czynniki IX rekombinowany o przedłużonym działaniu w pierwotnej profilaktyce krwawień)</p> <p>Albutrepenonakog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci 3 900 IU/kg/rok populacja dorosłych: 3 900 IU/kg/rok <p>Eftrenonakog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci 3 900 IU/kg/rok populacja dorosłych 3 900 IU/kg/rok <p>Wariant II</p> <p>(3) W ramach wyszukiwania badań zidentyfikowano jedną retrospektywną próbę, w której bezpośrednio porównywano zużycie leku Idelvion i Alprolix – badanie- <i>Rampotas 2020</i>. Zużycie leków z badania <i>real-life Rampotas 2020</i>:</p> <p>Albutrepenonakog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci: 1 050,4 IU/kg/rok (średnia dawka z podgrupy otrzymującej lek Idelvion) populacja dorosłych: 1 050,4 IU/kg/rok (średnia dawka z podgrupy otrzymującej lek Idelvion) <p>Eftrenonakog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci: 1 638,0 IU / kg/rok (średnia dawka z podgrupy otrzymującej lek Alprolix) populacja dorosłych: 1 638,0 IU / kg/rok (średnia dawka z podgrupy otrzymującej lek Alprolix) <p>Wariant III</p> <p>(4) Zużycie oszacowane na podstawie faz wydłużonych badań klinicznych: <i>PROLONG-9FPc, B-YOND</i></p> <p>Albutrepenonakog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci: 2 559,7 IU/kg/rok (<i>Kenet 2020</i>, średnia wazona, < 12 lat) populacja dorosłych: 2 309,3 IU/kg/rok (<i>Mancuso 2020</i>, średnia wazona, ≥12 lat) <p>Eftrenonakog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci: 3 302,6 IU/kg/rok (<i>Pasi 2019</i>, średnia wazona, < 12 lat) populacja dorosłych: 2 735,4 IU / kg/(<i>Pasi 2019</i>, średnia wazona, ≥12 lat)

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
		<p>Wariant IV</p> <p>(5) Alternatywne zestawienie zużycia eftrenonakogu alfa na podstawie badania <i>Sun 2021</i> prowadzonego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniu <i>Sun 2021</i> przedstawiono zużycie leku oddzielnie w grupie dzieci (≥ 6 lat < 12 lat) i dorosłych (≥ 12 lat), w łącznej populacji chorych z umiarkowaną i ciężką hemofilią B.. Zużycie albutrepenonakogu alfa bez zmian w stosunku do analizy podstawowej.</p> <p>Albutrepenonakog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci: 2 293,2 IU/kg/rok (<i>Hermans 2020</i>); populacja dorosłych: 2 064,4 IU/kg/rok (<i>Hermans 2020</i>); <p>Eftrenonakog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci: 3 091 IU/kg/rok (<i>Sun 2021</i>, średnie roczne zużycie, ≥ 6 lat < 12 lat) populacja dorosłych: 3 582 IU/kg/rok (<i>Sun 2021</i>, średnie roczne zużycie, ≥ 12 lat) <p>Wariant V (<i>AE Rozdział 5.2, Rozdział 13.2.2</i>)</p>
Masa ciała dorosłych chorych	<p>Przyjęto średnią masę ciała dla dorosłych chorych na ciężką hemofilią B równą 83 kg z badania <i>O'Donovan 2021</i>. Mediana wieku chorych w tym badaniu wynosiła 44 lata (18-70 lat), do badania włączono wyłącznie chorych z ciężką hemofilią B (<i>Rozdział 5.1</i>)</p>	<p>W ramach analizy wrażliwości testowano minimalną i maksymalną masę ciała dorosłych chorych z badań klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Maksymalna masa ciała: 88 kg (<i>Brennan 2020</i>) <p>Wariant VI</p> <ul style="list-style-type: none"> Minimalna masa ciała: 70,5 kg (<i>Hermans 2020</i>) <p>Wariant VII (<i>Rozdział 13.2.3</i>)</p>

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości:

Analiza podstawowa

- I. Zużycie oszacowane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych;
- II. Zużycie na podstawie programu lekowego B.15;
- III. Zużycie leków z badania *real-life Rampotas 2020*;
- IV. Zużycie oszacowane na podstawie faz wydłużonych badań klinicznych: *PROLONG-9FPc, B-YOND*;
- V. Alternatywne zużycie eftrenonakogu alfa z badania *real-life Sun 2021*;
- VI. Maksymalna masa ciała dorosłych chorych;
- VII. Minimalna masa ciała dorosłych chorych.

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

- całkowitych kosztów porównywanych strategii:
 - Idelvion (albutrepenakog alfa) vs Alprolix (eftrenonakog alfa);
- inkrementalnego kosztu terapii lekiem Idelvion,
- ceny jednostkowej zbytu netto produktu Idelvion, przy których koszt inkrementalny osiąga wartość 0 zł. – w niniejszej analizie jest to najwyższa cena netto za IU albutrepenakog alfa, przy której koszt terapii lekiem Idelvion nie jest wyższy niż koszt terapia komparatorami.

Wyniki analizy wrażliwości bez RSS

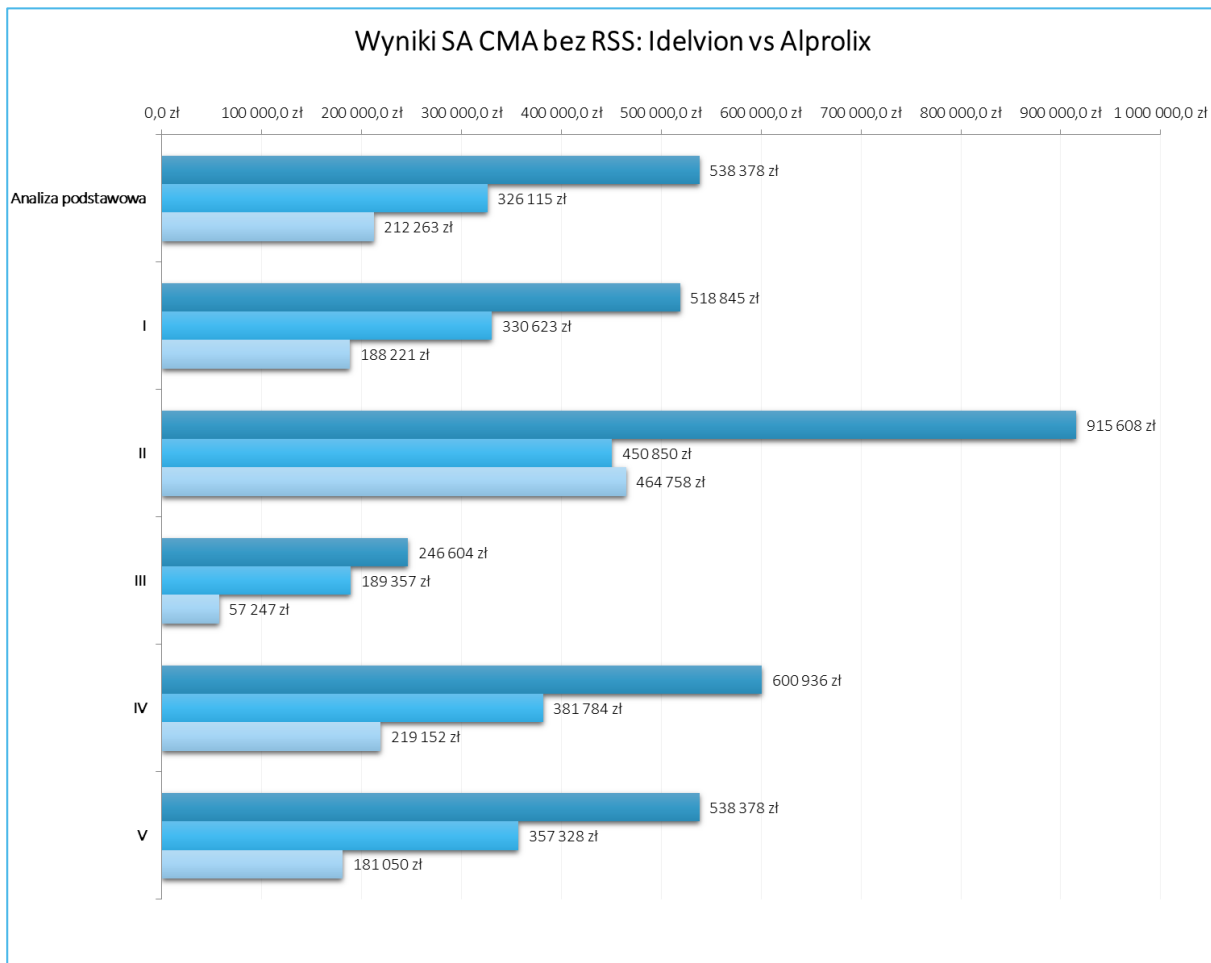
Tabela 41. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów bez RSS (PPP/ PPP+P).

Wariant analizy wrażliwości	Terapia	Koszt terapii [zł]	Różnica kosztów [zł]	Idelvion: cena netto progowa [zł/IU]
Dzieci chore na ciężką hemofilię B				
Analiza podstawowa	Idelvion (albutrepenakog alfa)	538 378	-	-
	Alprolix (eftrenonakog alfa)	326 115	212 263	4,78
I. Zużycie oszacowane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych	Idelvion (albutrepenakog alfa)	518 845	-	-
	Alprolix (eftrenonakog alfa)	330 623	188 221	5,03
II. Zużycie na podstawie programu lekowego B.15	Idelvion (albutrepenakog alfa)	915 608	-	-
	Alprolix (eftrenonakog alfa)	450 850	464 758	3,89
III. Zużycie leków z badania <i>real-life Rampotas 2020</i>	Idelvion (albutrepenakog alfa)	246 604	-	-
	Alprolix (eftrenonakog alfa)	189 357	57 247	6,06
IV. Zużycie oszacowane na podstawie faz wydłużonych badań klinicznych: <i>PROLONG-9FPc, B-YOND</i>	Idelvion (albutrepenakog alfa)	600 936	-	-
	Alprolix (eftrenonakog alfa)	381 784	219 152	5,01
V. Alternatywne zużycie eftrenonakogu alfa z badania <i>real-life Sun 2021</i>	Idelvion (albutrepenakog alfa)	538 378	-	-
	Alprolix (eftrenonakog alfa)	357 328	181 050	5,24

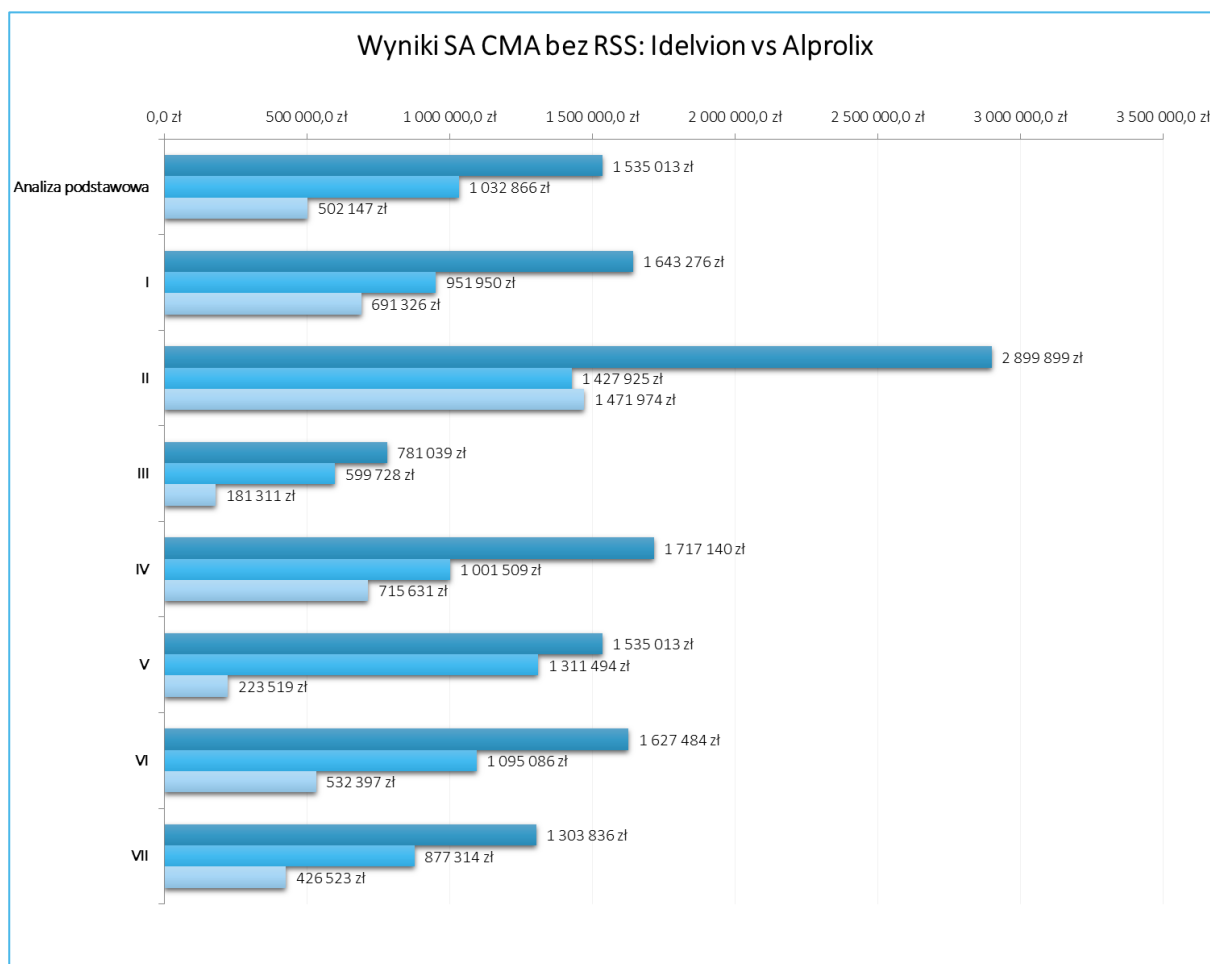
Wariant analizy wrażliwości	Terapia	Koszt terapii [zł]	Różnica kosztów [zł]	Idelvion: cena netto progowa [zł/IU]
Dorośli chorzy na ciężką hemofilię B				
Analiza podstawowa	Idelvion (albutrepenonakog alfa)	1 535 013	-	-
	Alprolix (eftrenonakog alfa)	1 032 866	502 147	5,31
I. Zużycie oszacowane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych	Idelvion (albutrepenonakog alfa)	1 643 276	-	-
	Alprolix (eftrenonakog alfa)	951 950	691 326	4,57
II. Zużycie na podstawie programu lekowego B.15	Idelvion (albutrepenonakog alfa)	2 899 899	-	-
	Alprolix (eftrenonakog alfa)	1 427 925	1 471 974	3,89
III. Zużycie leków z badania <i>real-life Rampotas 2020</i>	Idelvion (albutrepenonakog alfa)	781 039	-	-
	Alprolix (eftrenonakog alfa)	599 728	181 311	6,06
IV. Zużycie oszacowane na podstawie faz wydłużonych badań klinicznych: <i>PROLONG-9FPC, B-YOND</i>	Idelvion (albutrepenonakog alfa)	1 717 140	-	-
	Alprolix (eftrenonakog alfa)	1 001 509	715 631	4,60
V. Alternatywne zużycie eftrenonakogu alfa z badania <i>real-life Sun 2021</i>	Idelvion (albutrepenonakog alfa)	1 535 013	-	-
	Alprolix (eftrenonakog alfa)	1 311 494	223 519	6,74
VI. Maksymalna masa ciała dorosłych chorych	Idelvion (albutrepenonakog alfa)	1 627 484	-	-
	Alprolix (eftrenonakog alfa)	1 095 086	532 397	5,31
VII. Minimalna masa ciała dorosłych chorych	Idelvion (albutrepenonakog alfa)	1 303 836	-	-
	Alprolix (eftrenonakog alfa)	877 314	426 523	5,31

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

Wykres 6. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów w wariancie bez RSS (dzieci, PPP/PPP+P).



Wykres 7. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów w wariancie bez RSS (dorośli, PPP/PPP+P).



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

- w populacji dzieci od -50,76% do -23,29%;
- w populacji dorosłych od -50,76% do -14,68%;

proponowanej ceny dla leku Idelvion bez uwzględniania RSS.

Wyniki analizy wrażliwości z RSS

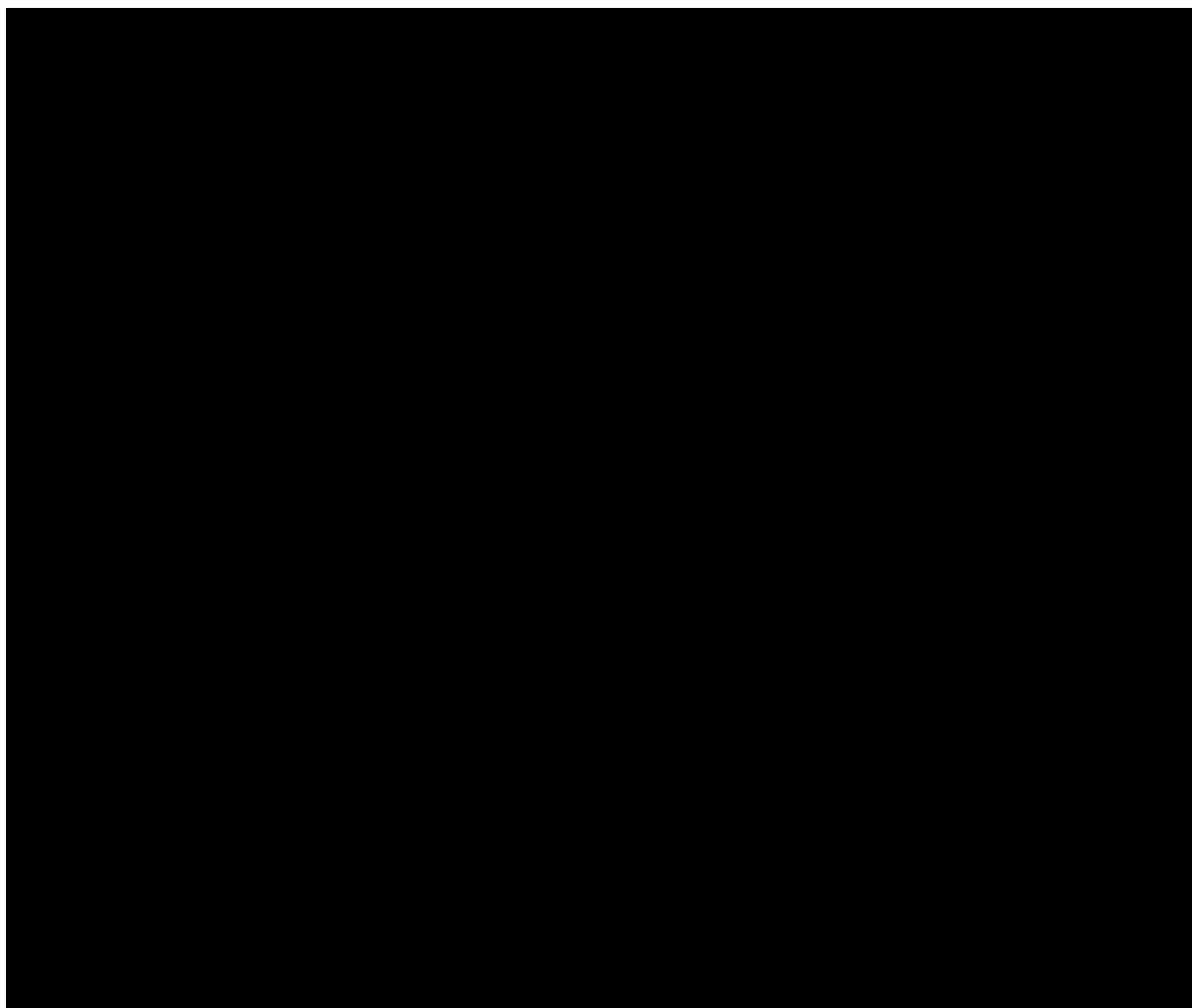
Tabela 42. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów z RSS (PPP/ PPP+P).

Wariant analizy wrażliwości	Terapia	Koszt terapii [zł]	Różnica kosztów [zł]	Idelvion: cena netto progowa [zł/IU]
Dzieci chore na ciężką hemofilię B				
Analiza podstawowa	Idelvion (albutrepenakog alfa)	████████	-	-
	Alprolix (eftrepenakog alfa)	167 816	████████	████
I. Zużycie oszacowane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych	Idelvion (albutrepenakog alfa)	████████	-	-
	Alprolix (eftrepenakog alfa)	170 136	████████	████
II. Zużycie na podstawie programu lekowego B.15	Idelvion (albutrepenakog alfa)	████████	-	-
	Alprolix (eftrepenakog alfa)	232 004	████████	████
III. Zużycie leków z badania <i>real-life Rampotas 2020</i>	Idelvion (albutrepenakog alfa)	████████	-	-
	Alprolix (eftrepenakog alfa)	97 442	████████	████
IV. Zużycie oszacowane na podstawie faz wydłużonych badań klinicznych: <i>PROLONG-9FPc, B-YOND</i>	Idelvion (albutrepenakog alfa)	████████	-	-
	Alprolix (eftrepenakog alfa)	196 463	████████	████
V. Alternatywne zużycie eftrepenakogu alfa z badania <i>real-life Sun 2021</i>	Idelvion (albutrepenakog alfa)	████████	-	-
	Alprolix (eftrepenakog alfa)	183 878	████████	████
Dorośli chorzy na ciężką hemofilię B				
Analiza podstawowa	Idelvion (albutrepenakog alfa)	████████	-	-
	Alprolix (eftrepenakog alfa)	531 505	████████	████
I. Zużycie oszacowane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych	Idelvion (albutrepenakog alfa)	████████	-	-
	Alprolix (eftrepenakog alfa)	170 136	████████	████
II. Zużycie na podstawie programu lekowego B.15	Idelvion (albutrepenakog alfa)	████████	-	-
	Alprolix (eftrepenakog alfa)	232 004	████████	████
III. Zużycie leków z badania <i>real-life Rampotas 2020</i>	Idelvion (albutrepenakog alfa)	████████	-	-
	Alprolix (eftrepenakog alfa)	97 442	████████	████
IV. Zużycie oszacowane na podstawie faz wydłużonych badań klinicznych: <i>PROLONG-9FPc, B-YOND</i>	Idelvion (albutrepenakog alfa)	████████	-	-
	Alprolix (eftrepenakog alfa)	196 463	████████	████

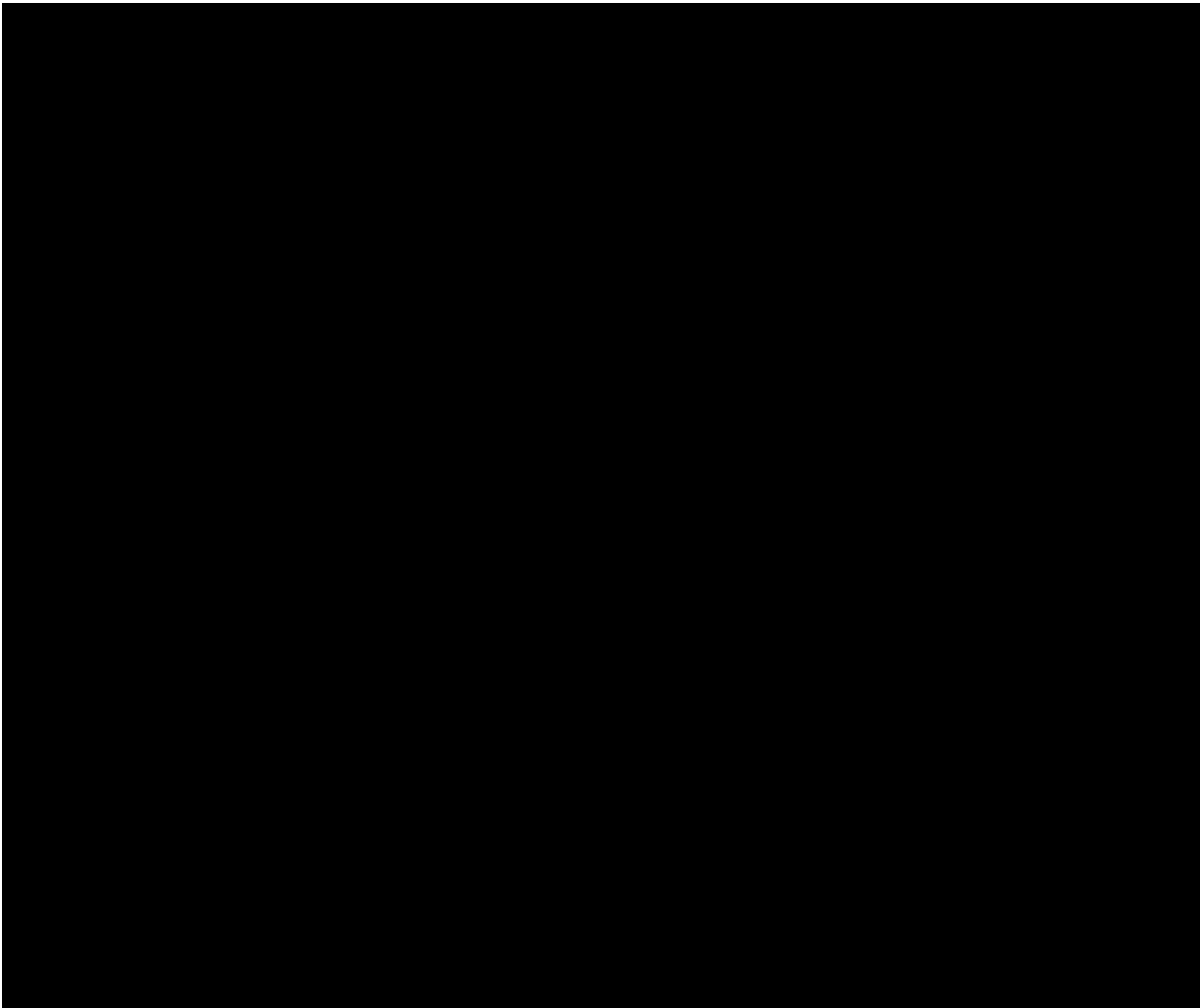
Wariant analizy wrażliwości	Terapia	Koszt terapii [zł]	Różnica kosztów [zł]	Idelvion: cena netto progowa [zł/IU]
V. Alternatywne zużycie eftrenonakog alfa z badania <i>real-life Sun 2021</i>	Idelvion (albutrepenonakog alfa)	██████████		
	Alprolix (eftrenonakog alfa)	183 878	██████████	██████████
VI. Maksymalna masa ciała dorosłych chorych	Idelvion (albutrepenonakog alfa)	██████████	-	
	Alprolix (eftrenonakog alfa)	167 816	██████████	██████████
VII. Minimalna masa ciała dorosłych chorych	Idelvion (albutrepenonakog alfa)	██████████	-	
	Alprolix (eftrenonakog alfa)	167 816	██████████	██████████

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

Wykres 8. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów w wariacie z RSS (dzieci, PPP/PPP+P).



Wykres 9. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów w wariancie z RSS (dorośli, PPP/PPP+P).



W ramach analizy wrażliwości ceny progowe netto terapii porównywanych z lekiem Idelvion stanowiły w porównaniu do terapii eftrenonakiem alfa:

- w populacji dzieci [REDACTED]
- w populacji dorosłych [REDACTED]

proponowanej ceny dla leku Idelvion z uwzględnienia RSS.

9 Dyskusja

Analizę przeprowadzono w celu oceny opłacalności finansowania produktu leczniczego Idelvion (albutrepenonakog alfa, rekombinowane białko fuzyjne krzepnięcia IX z albuminą, z ang. *recombinant factor IX with recombinant human albumin, rFIX-FP*) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią typu B. Populację docelową dla tej interwencji stanowią chorzy na ciężką hemofilią B ze wszystkich grup wiekowych, u których zasadne jest stosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym okresie półtrwania. Lek Idelvion będzie finansowany w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) w Module 4, który umożliwi stosowanie nowych leków do leczenia hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych (*NPLH 2020*).

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. Zgodnie z dawkowaniem wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego u pacjentów powyżej 18 roku życia można rozważyć wydłużenie przerw w leczeniu nawet do 21 dni (*ChPL Idelvion*).

Jako komparator dla ocenianej interwencji przyjęto lek Alprolix, który obok leku Idelvion jest rFIX o przedłużonym czasie działania, jest on refundowany w ramach programu lekowego B.15, ma ustaloną cenę urzędową i podlegał ocenie AOTMiT.

Do wykonania analizy ekonomicznej wybrano technikę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *cost-minimization analysis*) - w analizie założono, że produkt Idelvion jest nie gorszy niż lek Alprolix (eftrenonakog alfa). Biorąc pod uwagę profil skuteczności i bezpieczeństwa albutrepenonakogu alfa oraz eftrenonakogu alfa – przyjęto, że wyniki zdrowotne dla stosowania porównywanych interwencji są sobie równe. Ze względu na przyjęte założenia w modelu uwzględniono jedynie koszty porównywanych interwencji.

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

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem chorych na ciężką hemofilią B w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne. Uwzględniono wyłącznie koszty substancji czynnych tj. albutrepenonakogu alfa oraz eftrenonakogu alfa. Wszystkie

pozostałe koszty związane np. z podaniem leków, monitorowaniem leczenia, leczeniem zdarzeń niepożądanych są nieróżniące, wobec czego nie wpływają na wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet płatnika. W kosztach uwzględnionych w niniejszej analizie ekonomicznej pacjent nie partycypuje, w związku z czym perspektywy PPP oraz PPP+P są sobie tożsame. Ponieważ wnioskowane warunki obejmują instrumenty dzielenia ryzyka wyniki analizy zostały przedstawione w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) oraz bez uwzględniania proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).

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

W niniejszej analizie ekonomicznej w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka, w której oceniono koszty leczenia w przeliczeniu na jednego pacjenta wykazano, że wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Idelvion w ramach NPLH spowoduje dodatkowe wydatki płatnika publicznego w porównaniu do terapii eftrenonakogu alfa, w skali 1 roku będą one wynosić [REDACTED] pacjenta w populacji dzieci oraz [REDACTED] pacjenta w populacji dorosłych z uwzględnieniem RSS. W niniejszej analizie przeprowadzono również analizę progową w ramach której oszacowano, że progowa cena zbytu netto za 1 IU albutrepenonakogu alfa dla tego porównania w wariantcie z RSS wynosi [REDACTED] w populacji dzieci i [REDACTED] w populacji dorosłych.

Niniejszą analizę przeprowadzono według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzenia 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 (MZ 08/01/2021), co zapewniło wysoką jakość przeprowadzonych oszacowań.

10 Wnioski końcowe

Idelvion jest rekombinowanym czynnikiem krzepnięcia IX. Wydłużenie okresu półtrwania produktu Idelvion i zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową osiągnięto poprzez połączenie z rekombinowaną albuminą. Albumina jest naturalnym, obojętnym nośnikiem białkowym w osoczu, z okresem półtrwania wynoszącym około

20 dni. Genetyczne połączenie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX z albuminą wydłuża okres półtrwania czynnika IX. albutrepenonakog alfa jest unikalną technologią, która stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów (ang. *unmet needs*) – umożliwia zmniejszenie częstości podawania wlewów leku. W charakterystyce produktu leczniczego wskazano, że możliwe jest wydłużenie przerw w leczeniu nawet do 21 dni w populacji pacjentów powyżej 18 roku życia (*ChPL Idelvion*).

Uwzględnienie leku Idelvion w „Narodowym Programie Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” w pełnym zakresie rejestracyjnym (w populacji dzieci oraz dorosłych) umożliwi dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii ciężkiej hemofilii B, która pozwala na długotrwałą kontrolę krwawień przy zastosowaniu mniejszych dawek leku czynnika IX krzepnięcia krwi.

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

11 Ograniczenia analizy

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

- Brak jest badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących albutrepenonakog alfa z komparatorem (eftrenonakog alfa), które stanowiły bezpośrednie komparatory dla wnioskowanej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów.
- Cena leku Idelvion w wariantcie z RSS jest to możliwa najwyższa cena jaka może zostać zaproponowana w przetargu na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w ramach programu MZ. W przetargu wygrywa oferent z najkorzystniejszymi warunkami cenowymi wobec czego finalnie cena leku Idelvion będzie konkurencyjna i dostosowana do bieżących warunków.
- Cena leku Alprolix w wariantcie z RSS została ustalona na poziomie ceny zaproponowanej dla leku Alprolix w najnowszym przetargu na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa -

w ramach programu MZ (ZZP-81/21) i jest to aktualnie najniższa zaproponowana cena dla leku Alprolix.

- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych – istniejące dane kliniczne nie pozwalają na wiarygodne porównanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstości ich występowania w ocenianych interwencjach, jednakże można założyć, że w tym zakresie nie występują istotne różnice między porównywanymi terapiami.
- Pomimo tego, że zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX oszacowano na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych, w rzeczywistości średnie zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia może być inne od przyjętego w analizie. Może być to spowodowane nieco odmienną charakterystyką populacji docelowej np. zmiany w stosowanych dawkach leków, co będzie miało odzwierciedlenie w zużyciu. Jednakże w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto dawkowanie leków z badań z rzeczywistej praktyki klinicznej, programu lekowego oraz charakterystyki produktów leczniczych.
- Dane kliniczne wykorzystywane w analizę w populacji dzieci pochodzą w większości z badań klinicznych, gdzie populacja dzieci chorych na hemofilię B obejmowała pacjentów w wieku od 0 do 12 lat. Podobnie do oszacowań w populacji dorosłych pacjentów chorych na hemofilię B w większości korzystano z badań, w których populację docelową stanowili młodzież i dorośli chorzy na hemofilię B tzn. włączano osoby w wieku od 12 lat. Każdorazowo zostało to zaznaczone w opisie analizy

ANALIZA

WPŁYWU

NA BUDŻET PŁATNIKA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (MZ, Ministerstwo Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu leku Idelvion (albutrepenonakog alfa, rekombinowane białko fuzyjne krzepnięcia IX z albuminą, z ang. *recombinant factor IX with recombinant human albumin*, rFIX-FP) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią typu B, w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH).

Aktualnie na liście leków refundowanych znajdują się następujące prezentacje leku Idelvion:

- Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m. (EAN 05909991326180);
- Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m. (EAN 05909991326197);
- Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m. (EAN 05909991326166);
- Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m. (EAN 05909991326173).

Analiza została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, firmy CSL Behring.

2 Metodyka

Przeprowadzona analiza obejmowała następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia lekiem Idelvion w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie zużycia leków rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu (rFIX EHL) w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu nowym;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. sytuację, w której lek Idelvion nie jest finansowany w ramach budżetu NPLH) oraz nowym (stan po wprowadzeniu finansowania leczenia lekiem Idelvion w ramach NPLH);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej;

- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę finansowania produktu Idelvion.

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

Liczebność populacji docelowej dzieci oszacowano w oparciu o rzeczywistą liczbę pacjentów leczonych w Programie lekowym 2018 i 2019 roku oraz dane literaturowe (*Statystyki NFZ 2021, Peyvandi 2019*), Natomiast wielkość populacji docelowej dorosłych chorych prognozowano korzystając z rzeczywistej liczby pacjentów leczonych NPLH oraz danych literaturowych (*NPLH 2020, WFH 2020, Peyvandi 2019*). Ostatecznie epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej zostało zweryfikowane przez ekspertkę kliniczną z dziedziny hematologii.

Dla uproszczenia opisu część wyników w niniejszym dokumencie przedstawiono w postaci wartości zaokrąglonych, dokładne wartości są przedstawione w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analiz. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2019.

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu (Rozdział 8.2).

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących wytycznych przeprowadzania analiz HTA:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*);
- 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 (*MZ 08/01/2021*).

2.1 Porównywane scenariusze

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

- **Scenariusz istniejący** stanowi przedłużenie (na I II rok horyzontu czasowego) stanu aktualnego, w którym obecnie refundowane technologie medyczne pozostaną refundowane, natomiast produkt leczniczy Idelvion nie podlega finansowaniu ze środków w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) w populacji chorych na ciężką hemofilię B. Przyjęto stopniowy wzrost liczebności populacji (wyznaczony w oparciu o dane epidemiologiczne) oraz stałe udziały poszczególnych technologii medycznych.
- **Scenariusz nowy** przedstawia sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) produktu leczniczego Idelvion we wnioskowanym wskazaniu (prognozowane wprowadzenie finansowania: styczeń 2022 r.). Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Idelvion spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające z zastąpienia technologii opcjonalnej aktualnie stosowanej w danym wskazaniu przez terapię albutrepenonakogiem alfa.

2.2 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych

Obecnie leczenie lekiem Idelvion (albutrepenonakog alfa) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) (MZ 20/08/2021).

Aktualnie na liście leków refundowanych znajdują się następujące prezentacje leku Idelvion:

- Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 j.m. (EAN 05909991326180);
- Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 j.m. (EAN 05909991326197);
- Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 j.m.(EAN 05909991326166);
- Idelvion, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.m. (EAN 05909991326173).

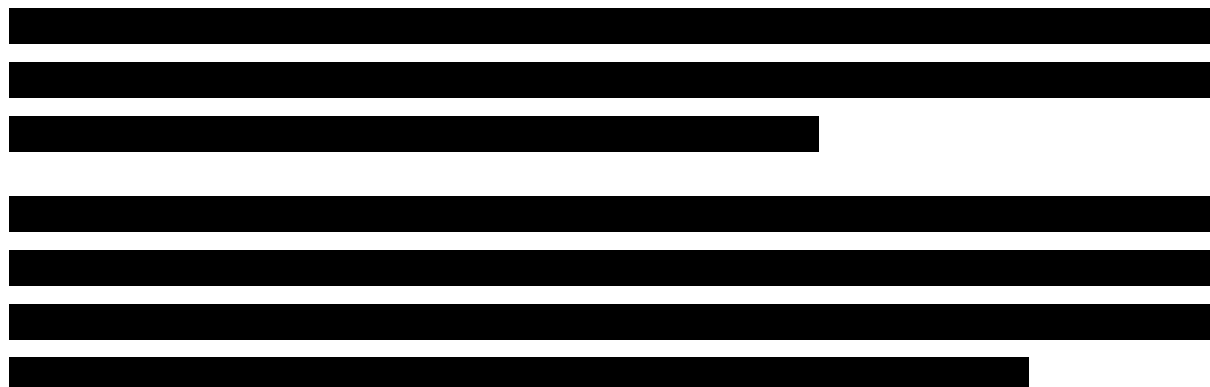
Tabela 43. Warunki refundacji leku Idelvion (albutrepenonakog alfa) w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego B.15 (MZ 20/08/2021).

Nazwa i dawka leku	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Idelvion, 1000 IU	05909991326180	8 532,00	8 958,60	2 803,25	bezpłatny
Idelvion, 2000 IU	05909991326197	17 064,00	17 917,20	5 606,50	bezpłatny
Idelvion, 250 IU	05909991326166	2 133,00	2 239,65	700,81	bezpłatny
Idelvion, 500 IU	05909991326173	4 266,00	4 479,30	1 401,63	bezpłatny

Podsumowując cena hurtowa brutto za opakowanie jednostkowe produktu Idelvion wynosi:

- 8 958,60zł za opakowanie Idelvion 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- 17 917,20 zł za opakowanie Idelvion 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- 2 239,65 zł za opakowanie Idelvion 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- 4 479,30 zł za opakowanie Idelvion 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;

Instrument dzielenia ryzyka



Podsumowanie wnioskowanych warunków objęcia finansowaniem leku Idelvion w ramach NPLH

Założenia dotyczące warunków objęcia finansowaniem w ramach NPLH produktu leczniczego Idelvion w leczeniu hemofilii B podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 44. Wnioskowane warunki finansowaniem w ramach NPLH produktu leczniczego Idelvion w terapii dzieci i dorosłych chorych na hemofilię w ramach NPLH.

Cena zbytu netto za IU	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto	8,96 zł/IU
Kategoria dostępności refundacyjnej	[REDACTED]
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku, analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono w następujących wariantach:

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

2.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) oraz wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych uwzględnionych w analizie ze środków publicznych analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego tj. Ministerstwa Zdrowia (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).

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

2.4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet jest zdefiniowany jako perspektywa czasowa, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanej interwencji.

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

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, zakładając finansowanie leku Idelvion ze środków publicznych począwszy od stycznia 2022 roku w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne. Horyzont czasowy analizy mieści się w okresie obowiązywania aktualnego NPLH, którego budżet został ustalony na lata 2019-2023.

Podsumowując w analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika w horyzoncie dwóch pierwszych lat finansowania albutrepenonakogu alfa w ramach programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne”, przy założeniu, że prawdopodobną datą wprowadzenia finansowania wnioskowanej technologii jest styczeń 2022 roku tj. I rok obejmuje okres 01-12.2022 r., a II rok – 01-12.2023 r.

3 Populacja docelowa

3.1 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej

Częstość występowania hemofilii w Polsce ogółem wynosi 1:12 3000 mieszkańców (*MZ 2018*). U około 30-50% polskich chorych mutacja występuje spontanicznie, a wywiad rodzinny jest negatywny (*Windyga 2016*). Z kolei, częstość występowania hemofilii B w Polsce wynosi 1:100 000 osób (*Tatara 2014*) i jest ona wykrywana u 1 na 30 000 męskich noworodków (*Windyga 2008*).

Najnowsze dane dotyczące liczby pacjentów chorych na hemofilię B w Polsce odnaleziono w następujących źródłach danych:

- *MZ 2018* – dane Instytutu Hematologii i Transfuzjologii z 2018 roku;
- *NPLH 2020* – dane z „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na latach 2012-2018” za 2017 rok;
- *AWA Idelvion 2020* – dane dotyczące programu lekowego z bazy NFZ za lata 2016-2019 oraz z Instytut Matki i Dziecka za lata 2014-2020, dane z Narodowe Centrum Krwi z lat 2015-2019.

Na podstawie danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (aktualnych na marzec 2018 r.) łączna liczba osób z hemofilią B (dzieci i dorosłych) w Polsce wynosiła 399 osób (*MZ 2018*). Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Liczba chorych na hemofilię B w Polsce wykazana w bazie danych prowadzonej przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (*MZ 2018*).

Hemofilia B	Hemofilia B powikłana inhibitorem	Nosicielki hemofilii B
399	4	24

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów, którzy przynajmniej raz przyjęli lek w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na latach 2019-2023” (*NPLH 2020*).

Tabela 9. Łączna liczba chorych, którzy w 2017 r. przynajmniej raz pobrali koncentrat czynnika krzepnięcia lub desmopresynę w ramach "Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023".

Rok	Podział wg wieku	Hemofilia B, n
2017	Dorośli	193
	Dzieci	54
	Dorośli i dzieci	247

W analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Idelvion przedstawiono liczbę chorych przyjmujących koncentrat czynnika krzepnięcia w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”. Poniższe dane w tabeli pochodzą z bazy NFZ (*AWA Idelvion 2020*).

Tabela 10. Liczba chorych, którzy otrzymali koncentrat czynnika krzepnięcia w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” w latach 2016-2019.

Subpopulacja	2016	2017	2018	2019
Pacjenci z hemofilią B leczeni czynnikiem IX osoczopochodnym	40	38	34	33
Pacjenci z hemofilią B leczeni czynnikiem IX rekombinowanym	18	19	23	28

Narodowe Centrum Krwi przedstawiło dane dotyczące liczby pacjentów stosujących czynnik osoczopochodny i rekombinowany w latach 2015-2019 oraz w okresie styczeń-sierpień 2020 roku (*AWA Idelvion 2020*).

Tabela 11. Liczba pacjentów stosujących czynnik osoczopochodny i rekombinowany w poszczególnych latach w ramach programów lekowych „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.

Subpopulacja	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Pacjenci z hemofilią B leczeni czynnikiem IX osoczopochodnym	31	22	29	21	30	16
Pacjenci z hemofilią B leczeni czynnikiem IX rekombinowanym	23	28	25	37	30	33

Informacje dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” przedstawił również Instytut Matki i Dziecka. Zagregowane dane przedstawia tabela poniżej (*AWA Idelvion 2020*).

Tabela 12. Zestawienie liczby pacjentów leczonych czynnikiem IX rekombinowanym, którzy rozpoczęli leczenie do 31 grudnia 2014 r w Instytucie Matki i Dziecka.

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020 (do 6.11)
Liczba pacjentów	11	14	18	20	24	28	34

Objawy hemofilii zależą od stopnia niedoboru czynnika niezbędnego do krzepnięcia krwi, w poniższej tabeli zaprezentowano rozkład chorych na hemofilię B w Polsce ze względu na stopień ciężkości tego schorzenia.

Tabela 45. Rozkład chorych na hemofilię B w Polsce ze względu na stopień ciężkości tego schorzenia.

Źródło	Rok	Chorzy na hemofilię B							
		Powikłana inhibitorem		Łagodna		Umiarkowana		Ciężka	
		n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Windyga 2006</i>	1 styczeń 2004 r.	bd	bd	56	14,81	81	21,43	176	46,56
<i>NFZ 59/2011/DGL</i>	Nie sprecyzowano	bd	bd	bd	bd	bd	bd	179	49,31
<i>NFZ 2005</i>	Nie sprecyzowano*	3	0,89	84	24,85	77	22,78	174	51,48
<i>Zdziarska 2011</i>	Na dzień 17 sierpień 2009 r.	3	0,89	93	27,51	84	24,85	177	52,37
<i>Zdziarska 2011</i>	Na dzień 17 sierpień 2009 r.**	6	1,78	23	6,80	37	10,95	68	20,12
<i>NPLH 2013</i>	Na dzień 1 lipca 2011 r.	3	0,79	119	31,48	83	21,96	184	48,68
<i>WFH 2017</i>	2011 r.	bd	bd	99	25,65	88	22,80	199	51,55
<i>AOTM-OT-4351-6/2012, AOTM-OT-4351-27/2014</i>	Do lipca 2012 r. (dzieci < 18 r.ż.)	bd	bd	30	23,08	30	23,08	70	53,85
<i>WFH 2017</i>	2012 r.	bd	bd	104	27,59	85	22,55	188	49,87
<i>NPLH 2014</i>	Na dzień 13 wrzesień 2013 r.	4	1,06	105	27,78	85	22,49	184	48,68
<i>WFH 2017</i>	2013 r.	bd	bd	108	28,13	87	22,66	189	49,22
<i>WFH 2017</i>	2014 r.	bd	bd	129	31,77	87	21,43	190	46,80
<i>NPLH 2017</i>	Na dzień 18 listopad 2015 r.	4	0,96	134	32,13	89	21,34	190	45,56
<i>WFH 2017</i>	2015 r.	bd	bd	135	32,22	89	21,24	195	46,54
<i>WFH 2018</i>	2018 r.	394	1,1***	bd.	15,64	bd.	30,02	bd.	29,74
<i>WFH 2020</i>	2019 r.	-	-	bd.	33,01	bd.	31,42	bd.	34,47

* wersja dokumentu zaktualizowana na 1 czerwca 2010 roku;

** baza danych HemoRec;

*** obliczono na podstawie dostępnych danych.

Najnowsze dane dotyczące udziału chorych na ciężką hemofilię B przedstawiono w międzynarodowym opracowaniu przygotowanym przez *World Federation of Hemophilia* w 2020 rok. W opracowaniu *WFH 2020* udział chorych na ciężką hemofilię B wśród wszystkich chorych na hemofilię B w państwach z wysokim przychodem (n=34) wynosi 34,47% (*WFH 2020*).

3.2 Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej

Populację docelową dla produktu leczniczego *Idelvion* stanowią pacjenci z ciężką hemofilią B we wszystkich grupach wiekowych, u których leczenie standardowymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia jest niewystarczające.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano oddzielnie dla dwóch grup wiekowych chorych, u których leczenie standardowymi rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia jest niewystarczające:

- dzieci chore na ciężką hemofilię B;
- dorośli chorzy na ciężką hemofilię B.

Populacja docelowa dzieci chorych na ciężką hemofilię B

W chwili obecnej w Polsce leczenie dzieci chorych na ciężką hemofilię B, które wymagają podania rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu zaplanowane jest w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) (MZ 20/08/2021). Jednakże ze względu utrudniony dostęp do rekombinowanych czynników krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu w ramach programu lekowego B.15, chorzy Ci są kwalifikowani do leczenia w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne z finansowanego budżetu Ministerstwa Zdrowia.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w następujących etapach:

1. ustalenie aktualnej liczby dzieci leczonych rFIX w ramach programu lekowego B.15 oraz prognoza na kolejne lata;
2. ustalenie udziału chorych wymagających zmiany terapii z rFIX na rFIX o przedłużonym działaniu.

Etap 1: liczba chorych na hemofilię B otrzymujących leczenie rFIX oraz prognoza na kolejne lata

Zgodnie ze statystykami Narodowego Funduszu Zdrowia w 2020 roku leczenie rFIX w ramach programu lekowego B.15 otrzymało 33 chorych oraz w latach 2018-2019 rocznie 4-5 nowych pacjentów otrzymywało terapię rFIX (*Statystyki NFZ 2021, UR NFZ 2021*).

W związku z czym do podstawowego oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano rzeczywiste dane NFZ z lat 2018-2020. Start finansowania leku Idelvion w Narodowym Programie Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne zaplanowano na styczeń 2022 roku.

Tabela 46. Liczba chorych otrzymujących rFIX w programie lekowym B.15.^

2018 rok *		2019 rok*		2020 rok*		2021 rok^		2022 rok^		2023 rok^	
01-06.	07-12.	01-06.	07-12.	01-06.	07-12.	01-06.	07-12.	01-06.	07-12.	01-06.	07-12.
22	24	26	28	31	33	35	38	40	42	44	47

* Statystyki NFZ 2021, UR NFZ 2021;

[^] oszacowanie własne - na podstawie Statystyk NFZ z lat 2018-2019 oszacowano, że rocznie nowych 4,5 chorych otrzymuje rFIX w programie lekowym, B.15;

^{^^} w tabeli znajdują się wartości zaokrąglone, w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do wniosku są dokładne wartości

Zakładając coroczny przyrost liczby chorych równy ok. 4,5 chorych w pierwszych dwóch latach finansowania leku Idelvion w NPLH leczenie rFIX będzie otrzymywało 42 i 47 pacjentów.

Etap 2: udziału chorych wymagających zmiany terapii z rFIX na rFIX EHL

Część z pacjentów leczonych za pomocą rFIX w programie lekowym z powodu częstych krwawień, braku lub słabego dostępu naczyniowego prowadzącego do zakładania portów naczyniowych, braku lub słabej odpowiedzi na leczenie rFIX, lub źle utrzymującym się najniższym stężeniem osiąganym przez rFIX przed podaniem kolejnej dawki (z ang. *trough level*) wymaga wdrożenia leczenia rFIX o przedłużonym działaniu (z ang. *Extended Half-Life*).

Ze względu na trudności z dostępnością rFIX EHL w ramach programu lekowego będą oni leczeni w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne finansowanego z budżetu Ministerstwa Zdrowia.

Zgodnie z danymi pochodzącymi z badania rzeczywistej praktyki klinicznej w 33 centrach leczenia hemofilii w Europie w blisko 43% ośrodków 10%-40% pacjentów, a w 19% ośrodków większość pacjentów (80-100%) zostało przełączonych z leczenia standardowymi rFIX na leczenie rFIX EHL. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki badania *Peyvandi 2019*.

Tabela 47. Udział chorych na hemofilię B, którzy zostają przełączeni na terapię rFIX EHL (*Peyvandi 2019*).

Udział ośrodków	Udział pacjentów przełączonych na rFIX EHL		
	Min	Max	Średnio [^]
14,00%	1,00%	10,00%	5,50%
43,00%	10,00%	40,00%	25,00%
14,00%	40,00%	60,00%	50,00%
10,00%	60,00%	80,00%	70,00%
19,00%	80,00%	100,00%	90,00%
Średnia ważona udziałem ośrodków*	31,24%	54,00%	42,62%

[^] oszacowanie własne, średnia z zakresu podanego w badaniu;

* oszacowanie własne.

Na podstawie rzeczywistych danych dotyczących leczenia chorych na hemofilię B oszacowano, że średnio na leczenie rFIX EHL będzie przełączane 42,62% chorych dzieci, którzy otrzymywali leczenie standardowymi rFIX. Mając na uwadze szczególne potrzeby populacji dzieci chorych na hemofilię B, przyjęto

założenie, że dostęp do leczenia rFIX EHL w populacji pediatrycznej w Polsce jest zbliżony do standardów z krajów europejskich z których pochodzą dane w badaniu *Peyvandi 2019*.

Liczebność populacji docelowej

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie liczby dzieci chorych na ciężką hemofilię B, które będą kwalifikowały się do podania rFIX EHL w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne z budżetu Ministerstwa Zdrowia.

Tabela 48. Oszacowanie liczebności populacji docelowej: dzieci chore na ciężką hemofilię B

Kategoria	I rok	II rok
Liczba chorych leczonych w ramach programu lekowego B.15	42	47
Udział chorych przełączanych z rFIX na rFIX EHL (<i>Peyvandi 2019</i>)		42,6%
Liczebność populacji docelowej	18	20

Liczebność populacji docelowej obejmująca dzieci chore na ciężką hemofilię B wyniesie w pierwszym roku 18 chorych a w drugim roku 20 chorych.

Populacja docelowa dorosłych chorych na ciężką hemofilię B

Do leczenia rFIX EHL w ramach NPLH kwalifikować się będą dorośli chorzy na ciężką hemofilię B. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w następujących etapach:

1. ustalenie aktualnej liczby dorosłych chorych na hemofilię B otrzymujących leczenie rFIX oraz prognoza na kolejne lata;
2. ustalenie udziału chorych na ciężką hemofilię B;
3. ustalenie udziału chorych wymagających zmiany terapii z rFIX na rFIX EHL.

Etap 1: liczba chorych na hemofilię B otrzymujących leczenie rFIX oraz prognoza na kolejne lata

Aktualnie w Polsce dorośli chorzy na hemofilię B otrzymują leczenie w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne – założono, że do NPLH zakwalifikowani są wszyscy chorzy na hemofilię B wymagający leczenia czynnikami krzepnięcia. W 2017 roku łącznie 193 dorosłych chorych na hemofilię B pobrało co najmniej raz koncentrat czynnika krzepnięcia lub desmopresynę w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018” (*NPLH 2020*). Założono, że liczba dorosłych chorych na hemofilię B jest stała w czasie.

Etap 2: udział chorych na ciężką hemofilię B

Udział chorych na ciężką hemofilię B zaczerpnięto z opracowania przygotowanego przez *World Federation of Hemophilia* w 2020 rok. W opracowaniu *WFH 2020* udział chorych na ciężką hemofilię B wśród wszystkich chorych na hemofilię B w państwach z wysokim przychodem (n=34) wynosi 34,47% (*WFH 2020*).

Etap 3: udziału chorych wymagających zmiany terapii z rFIX na rFIX EHL

Podobnie jak w przypadku populacji dzieci, przyjęto, że część z pacjentów leczonych za pomocą rFIX wymaga wdrożenia leczenia rFIX EHL, z powodu częstych krwawień, braku lub słabego dostępu naczyniowego prowadzącego do zakładania portów naczyniowych, braku lub słabej odpowiedzi na leczenie rFIX, lub źle utrzymującym się najniższym stężeniem osiąganym przez rFIX przed podaniem kolejnej dawki (z ang. *trough level*). Na podstawie rzeczywistych danych dotyczących leczenia chorych na hemofilię B oszacowano, że średnio na leczenie rFIX EHL będzie przełączane od średnio 31,24% do 54,00% chorych, którzy otrzymywali leczenie standardowymi rFIX (Tabela 47). W polskich warunkach dostęp do leczenia rFIX EHL dla dorosłych chorych na hemofilię B wydaje się być trudniejszy niż w większości rozwiniętych krajów europejskich (np. Niemcy, Francja, Włochy, Wielka Brytania) z których pochodziły dane w pracy *Peyvandi 2019*. W związku z czym przyjęto, że na leczenie rFIX EHL będzie przełączane 31,24% dorosłych chorych, którzy otrzymywali leczenie standardowe rFIX.

Liczebność populacji docelowej – podsumowanie oszacowania epidemiologicznego

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie liczby dorosłych chorych na ciężką hemofilię B, którzy będą kwalifikowali się do podania rFIX EHL w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne.

Tabela 49. Oszacowanie liczebności populacji docelowej: dorośli chorzy na ciężką hemofilię B

Kategoria	I rok	II rok
Liczba dorosłych chorych na hemofilię B otrzymujących leczenie w ramach NPLH	193	193
Udział chorych na ciężką hemofilię B (<i>WHF 2020</i>)		34,47%
Liczba dorosłych chorych na ciężką hemofilię B otrzymujących leczenie w ramach NPLH	67	67
Udział chorych przełączanych z rFIX na rFIX EHL (<i>Peyvandi 2019</i>)		31,2%
Liczebność populacji docelowej	21	21

Liczebność populacji docelowej obejmująca dorosłych chorych na ciężką hemofilię B wyniesie 21 chorych rocznie.

3.3 Oszacowanie liczebności populacji docelowej – prognoza ekspercka

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

Tabela 50.

Populacja	Populacja pediatryczna		Populacja dorosłych	
	I rok	II rok	I rok	II rok
[Redacted]	■	■	■	■
[Redacted]		■		■

Populacja	Populacja pediatryczna		Populacja dorosłych	
	I rok	II rok	I rok	II rok
	█	█	█	█

W analizie podstawowej przyjęto, że liczebność populacji chorych na hemofilię B, którzy otrzymają leczenie rFIX EHL w ramach Modułu 4 NPLH wynosi:

- w populacji dzieci:
 - I rok: █ pacjentów;
 - II rok: █ pacjentów;
- w populacji dorosłych:
 - I rok: █ pacjentów;
 - II rok: █ pacjentów.

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

Maksymalną liczebność populacji wszystkich pacjentów, u których możliwe jest zastosowanie wnioskowanej technologii, określono w oparciu o wskazania do stosowania produktu Idelvion zawarte w charakterystyce produktu leczniczego tj. chorzy na hemofilię B (wrodzony niedobór czynnika IX). W związku z czym szacowana roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których możliwe jest zastosowanie produktu leczniczego Idelvion zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym równoważna jest z liczbą wszystkich chorych na hemofilię B w Polsce.

Zgodnie z najnowszą aktualizacją Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne z dnia 24.01.2020 (*NPLH 2020*), w której powołano się na bazę danych prowadzoną przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii, liczebność populacji osób chorych na hemofilię B w Polsce wynosi około **399** pacjentów.

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

Aktualnie produkt leczniczy Idelvion jest refundowany w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) (*MZ 20/08/2021*). Zakup rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX na potrzeby programu lekowego odbywa się w drodze przetargów publicznych organizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy ministrze Zdrowia. W żadnym z przetargów

Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia na zakup koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji produkt leczniczy z 2020 roku produkt Idelvion nie został wybrany (ZZP-160/19, ZZP-167/19, ZZP-144/19). Informację tę potwierdzają dane Narodowego Centrum Krwi z dnia 27.11.2020 r. pismem znak NCK-WPZ/1238/138-MZ/KB/20 za lata 2015-2020 (AWA *Idelvion 2020*). W związku z czym liczba chorych stosujących wnioskowaną technologię w ramach NPLH jest równa zero.

4 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej przedstawiono w Rozdziale 3.2. oraz Rozdziale 3.3. Prognozy rocznej liczebności populacji w wariantie podstawowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Liczebność populacji docelowej w analizie podstawowej.

Populacja docelowa	I rok	II rok
Dzieci	█	█
Dorośli	█	█

W wariantie podstawowym, roczna liczebność populacji docelowej dzieci wynosi █ chorych w I roku oraz █ chorych w II roku horyzontu czasowego, natomiast liczebność populacji docelowej obejmująca dorosłych chorych na ciężką hemofilię B wyniesie █.

Scenariusz istniejący

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

Produkt leczniczy Alprolix jest jedynym preparatem rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu, który mógłby uczestniczyć w przetargach dla koncentratów rekombinowanych czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji. W związku z czym założono, że w scenariuszu aktualnym chorzy będą otrzymywać produkt leczniczy Alprolix (100% udziałów w rynku).

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

Tabela 52. Struktura liczby leczonych w scenariuszu istniejącym – analiza podstawowa

Interwencja	Procentowy udział terapii		Liczba leczonych	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Dzieci chore na ciężką hemofilię B				
Idelvion (albutrepenakog alfa)	0%	0%	0	0
Alprolix (eftrenonakog alfa)	100%	100%	█	█
Dorośli chorzy na ciężką hemofilię B				
Idelvion (albutrepenakog alfa)	0%	0%	0	0
Alprolix (eftrenonakog alfa)	100%	100%	█	█

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym produkt leczniczy Idelvion będzie dostępny w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (od stycznia 2022 roku). W scenariuszu nowym analizy podstawowej założono, że lek Idelvion przejmie █ udziałów w rynku – █

Tabela 53. Struktura liczby leczonych w scenariuszu nowym – analiza podstawowa

Interwencja	Procentowy udział terapii		Liczba leczonych	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Dzieci chore na ciężką hemofilię A				
Idelvion (albutrepenakog alfa)	█	█	█	█
Alprolix (eftrenonakog alfa)	█	█	█	█
Dorośli chorzy na ciężką hemofilię A				
Idelvion (albutrepenakog alfa)	█	█	█	█
Alprolix (eftrenonakog alfa)	█	█	█	█

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których założono █

5 Analiza kosztów

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

- analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego; PPP). Jednakże ze względu na fakt, że wszystkie zidentyfikowane w analizie koszty ponoszone są przez płatnika publicznego – przedstawione oszacowania kosztów oraz wyniki analizy ekonomicznej są wspólne zarówno dla perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP = PPP+P);
- w analizie uwzględniono koszty koncentratów rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX:
 - Idelvion (albutrepenonakog alfa);
 - Alprolix (eftrenonakog alfa);
- analiza została przeprowadzona w następujących wariantach:
 - z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (z RSS);
 - bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (bez RSS);
- w wariantcie z RSS
 - cena jednostkowa substancji czynnej albutrepenonakog alfa została dostarczona przez wnioskodawcę: ██████████ brutto – jest to możliwa najwyższa cena leku Idelvion, jak może zostać zaproponowana w przetargu na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa - w ramach programu MZ;
 - cena jednostkowa substancji czynnej eftrenonakog alfa została ustalona na poziomie ceny zaproponowanej dla produktu Alprolix w najnowszym przetargu na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa - w ramach programu MZ: 2,27 zł/IU brutto (ZZP-81/21) – jest to aktualnie najniższa zaproponowana cena dla leku Alprolix;
- w wariantcie bez RSS
 - cena hurtowa brutto substancji czynnej albutrepenonakog alfa pochodzi z aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych: 8,96 zł/IU (MZ 20/08/2021);

- cenę jednostkową brutto substancji czynnej eftrenonakog alfa ustalono poziomie cen z Obwieszczenia Ministra Zdrowia: 4,41 zł/IU (*MZ 20/08/2021*, szczegóły w Rozdziale 13.3);
- zużycie albutrepenonakogu alfa oraz eftrenonakogu alfa oszacowano na podstawie danych z badań klinicznych prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej: *Hermans 2020* i *Shapiro 2020*, szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w analizie ekonomicznej w rozdziale 5.3;
- masę ciała chorych – w populacji pediatrycznej oszacowana na podstawie danych NFZ dotyczących wieku chorych stosujących rFIX w ramach programu lekowego w 2020 roku, natomiast w populacji dorosłych zaczerpnięto z badania *O'Donovan 2020*, szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w analizie ekonomicznej w rozdziale 5.1;
- zgodnie z treścią ustawy refundacyjnej, obowiązująca w przyjętym horyzoncie analizy (2022-2023), wysokość marży hurtowej wynosi 5% urzędowej ceny zbytu (*Ustawa 2011*);
- w analizie uwzględniono wyłącznie koszty substancji czynnych. Wszystkie ewentualne pozostałe koszty związane np. z podaniem leków, monitorowaniem leczenia, leczeniem zdarzeń niepołączonych są nieróżniące, wobec czego nie wpływają na wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet płatnika;
- szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym będącym załącznikiem do analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet płatnika;

Opis analizy kosztów przedstawiono w rozdziale 5.3 w analizie ekonomicznej.

W poniższej tabeli przedstawiono roczny koszt finansowania albutrepenonakogu alfa oraz eftrenonakogu alfa w przeliczeniu na chorego na ciężką hemofilię B leczonego w ramach NPLH.

Tabela 54. Roczny koszt refundacji albutrepenonakogu alfa i eftrenonakogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię B (PPP/PPP+P).

Populacja	Roczne zużycie (IU/kg/pacj./rok)	Masa ciała(kg)	Roczne zużycie (IU/pacj./rok)	Koszt jednostkowy brutto (zł/IU)		Koszt całkowity (zł)	
				Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
Idelvion (albutrepenonakog alfa)							
Dzieci	2 293,2	26,21	60 096,17	8,96	■	538 377,57	■
Dorośli	2 064,4	83,00	171 345,20	8,96	■	1 535 013,11	■
Alprolix (eftrenonakog alfa)							
Dzieci	2 821,0	26,21	73 927,83	4,41	2,27	326 114,88	167 816,18
Dorośli	2 821,0	83,00	234 143,00	4,41	2,27	1 032 865,65	531 504,61

Z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt refundacji albutrepenonakogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilią B wynosi 538 378 zł (dzieci) i 1 535 013 zł (dorośli) w wariantcie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] (dzieci) i [REDAKTOWANE] (dorośli) w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS. Natomiast koszt refundacji eftrepenonakogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilią B wynosi 326 115 zł (dzieci) i 1 032 866 zł (dorośli) w wariantcie bez RSS oraz 167 816 zł (dzieci) i 531 505 zł (dorośli) w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS. Zgodnie z propozycją Wnioskodawcy w wariantcie z RSS uwzględniono możliwą najwyższą cenę leku Idelvion, jaka może zostać zaproponowana w przetargu na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w ramach programu MZ, natomiast w przypadku leku Alprolix cena została zaczerpnięta z już opublikowanego przetargu i jest to aktualnie najniższa zaproponowana cena.

6 Podsumowanie danych wejściowych modelu

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie, których dokonano obliczeń w analizie podstawowej. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 2 w BIA).

Tabela 55. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Liczebność populacji docelowej (Rozdział 3.3)	I rok: Dzieci: [REDAKTOWANE] Dorośli: [REDAKTOWANE] II rok: Dzieci: [REDAKTOWANE] Dorośli: [REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Udziały terapii w scenariuszu istniejącym (Rozdział 4)	Scenariusz istniejący: Idelvion – 0% Alprolix – 100%	Założenie własne
Udziały terapii w scenariuszu nowym (Rozdział 4)	Scenariusz nowy: Idelvion – [REDAKTOWANE] Alprolix – [REDAKTOWANE]	Założenie własne
Koszt jednostkowy brutto za IU albutrepenonakogu alfa (bez RSS) (Rozdział 2.2)	8,96 zł/IU	MZ 20/08/2021
Propozycja RSS (Rozdział 2.2)	[REDAKTOWANE]	Propozycja wnioskodawcy

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Masa ciała chorych (Rozdział 5)	Dzieci: 26,21 kg Dorośli: 83,00 kg	Prognozowana masa ciała chorych – w populacji pediatrycznej oszacowana na podstawie danych NFZ dotyczących wieku chorych stosujących FIX w ramach programu, natomiast w populacji dorosłych zaczerpnięto z badania <i>O'Donovan 2021</i>
Zużycie leku Idelvion (albutrepenonakog alfa) (szczegółowy opis w analizie ekonomicznej w rozdziale: Rozdział 5.2.1)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja dzieci: 2 293,2 IU/kg/rok (<i>Hermans 2020</i>); ▪ populacja dorosłych: 2 064,4 IU/kg/rok (<i>Hermans 2020</i>) 	Spośród zaprezentowanych źródeł danych dotyczących zużycia albutrepenonakogu alfa w analizie podstawowej wykorzystano dane przedstawione w badaniach klinicznych prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej: <i>Hermans 2020</i> . W analizie podstawowej roczne zużycie albutrepenonakogu alfa oszacowano na podstawie raportowanego w badaniu <i>Hermans 2020</i> średniego zużycia leku w populacji dzieci (< 11 lat) oraz w populacji młodzieży (≥ 12 lat) i dorosłych chorych na ciężką hemofilię B.
Zużycie leku Alprolix (szczegółowy opis w analizie ekonomicznej w rozdziale: Rozdział 5.2.2)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja dzieci 2 821,0 IU/kg/rok (<i>Shapiro 2020</i>); ▪ populacja dorosłych: 2 821,0 IU/kg/rok (<i>Shapiro 2020</i>); 	Do analizy podstawowej jako źródło zużycia eftrenonakogu alfa wybrano badania kliniczne prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej: <i>Shapiro 2020</i> . W analizie podstawowej zużycie eftrenonakogu alfa oszacowano jako średnią z median tygodniowego zużycia w czasie pierwszego i ostatniego podania w podgrupie chorych na ciężką hemofilię B (n=38)
Koszt jednostkowy brutto za IU eftrenonakogu alfa (PPP/PPP+P) (Rozdział 5)	Bez RSS: 4,41 zł/IU Z RSS: 2,27 zł/IU	Bez RSS: Cenę jednostkową substancji czynnej eftrenonakogu alfa ustalono poziomem cen z Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 20/08/2021) Z RSS: Cena brutto zaproponowana w najnowszym przetargu na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w ramach programu MZ – jest to aktualnie najniższa zaproponowana cena dla leku Alprolix
Horyzont czasowy (Rozdział 2.4)	2 letni okres obejmujący (I rok) 01-12.2022 oraz (II rok) 01-12.2023 r.	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016
Perspektywa analizy (Rozdział 0)	W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Ministerstwo Zdrowia)	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016

7 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

W 2019 roku kwota refundacji NFZ przeznaczona na rekombinowane czynniki krzepnięcia IX stosowane w ramach programu lekowego B.15 „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B” wyniosła 3 917 706,70 zł (*Statystyki NFZ 2021*). Upraszczająco przyjęto, że w przypadku dostępności rFIX EHL w populacji dzieci udział chorych na ciężką hemofilię B kwalifikujących się na przełączenie z terapii rFIX

na rFIX EHL będzie odzwierciedlał aktualny udział wydatków z budżetu programu lekowego B.15. Zgodnie z danymi literaturowymi średnio na leczenie rFIX EHL przełączane jest 42,62% chorych, którzy otrzymywali leczenie standardowymi rFIX (*Peyvandi 2019*). Wydatki na rFIX EHL przeznaczone na leczenie dzieci chorych na hemofilię B wyniosłyby co najmniej 1,7 mln zł.

W tym samym roku całkowite koszty poniesione na zakup wszystkich stosowanych w leczeniu chorych w ramach *NPLH 2020* wyniosły 283 118 224,43 zł, a w 2020 roku wyniosły 356 507 392,50 zł (*NPLH 2020*). Około 9% (193/2 098) wszystkich dorosłych chorych leczonych w ramach NPLH w 2017 roku stanowili pacjenci chorzy na hemofilię B. Natomiast zgodnie z założeniami przyjętymi w podstawowym oszacowaniu liczebności populacji docelowej dorośli chorzy na ciężką hemofilię B, którzy wymagają zmiany terapii z rFIX na rFIX EHL stanowią 11,0% (34% x 31%) wszystkich chorych na hemofilię B. Przyjęto, że udział pacjentów dorosłych chorych na ciężką hemofilię B w NPLH będzie odzwierciedlał aktualny udział wydatków z budżetu NPLH na rFIX EHL. W związku z powyższym wydatki na rFIX EHL w ramach NPLH 2020 w 2019 roku wyniosłyby około 2,8 mln zł, a w 2020 roku około 3,5 mln zł.

8 Wyniki analizy wpływu na budżet

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

Analiza wpływu na budżet płatnika została wykonana zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (*MZ 08/01/2021*). W związku z czym w ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono:

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku braku systemowej refundacji albutrepenonakog alfa w ramach NPLH (scenariusz istniejący), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Idelvion;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku realizacji NPLH albutrepenonakiem alfa (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Idelvion;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach nowym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Idelvion.

8.1 Wariant podstawowy

8.1.1 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym (PPP=PPP+P) w horyzoncie dwóch pierwszych lat finansowania leku Idelvion w ramach NPLH przy założeniu, że prawdopodobną datą wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii jest styczeń 2022 roku.

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP=PPP+P, bez RSS).

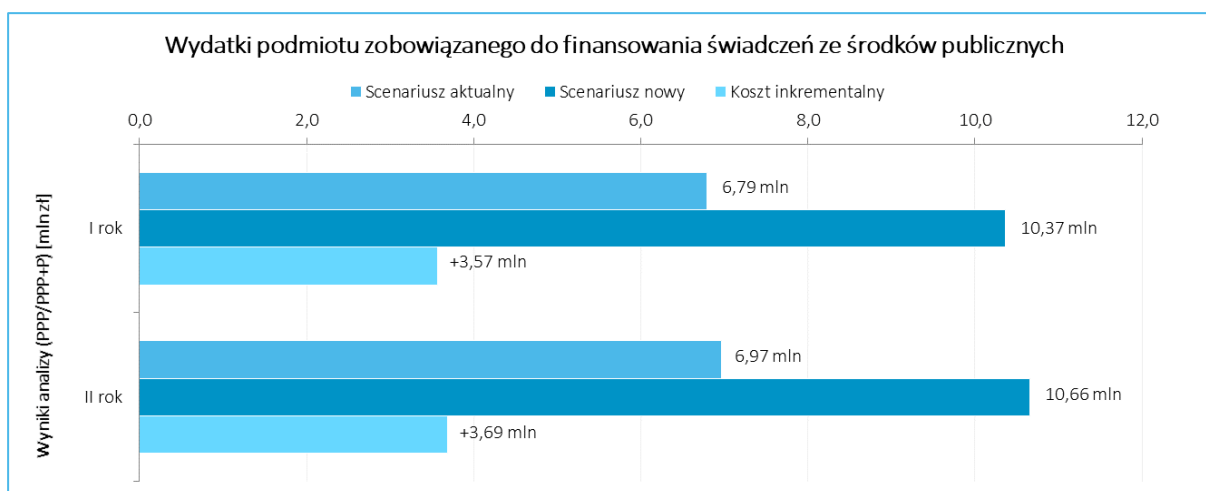
Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków	
			[zł]	[%]
I rok				
ŁĄCZNIE	10 366 953	6 794 903	3 572 051	52,6%
<u>Idelvion (albutrepenonakog alfa)</u>	<u>10 366 953</u>	<u>0</u>	<u>10 366 953</u>	<u>0%</u>
Alprolix (eftrenonakog alfa)	0	6 794 903	-6 794 903	-100%
II rok				
ŁĄCZNIE	10 655 370	6 969 607	3 685 763	52,9%
<u>Idelvion (albutrepenonakog alfa)</u>	<u>10 655 370</u>	<u>0</u>	<u>10 655 370</u>	<u>0%</u>
Alprolix (eftrenonakog alfa)	0	6 969 607	-6 969 607	-100%

Prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych dwóch latach (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio **10,4 mln zł** oraz **10,7 mln zł** w wariantcie bez RSS.

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Idelvion w ramach NPLH, wydatki płatnika publicznego **zwiększą się** w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio **3,6 mln zł** oraz **3,7 mln zł** w pierwszych dwóch latach.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 10. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (PPP/PPP+P, bez RSS).



Zmiana wydatków płatnika publicznego w pierwszych dwóch latach horyzontu czasowego, w wariacie podstawowym analizy bez RSS wynosi +53% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

8.1.2 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie podstawowym (PPP=PPP+P) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w horyzoncie dwóch pierwszych lat finansowania leku Idelvion w ramach NPLH przy założeniu, że prawdopodobną datą wprowadzenia finansowania wnioskowanej technologii jest styczeń 2022 roku.

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP=PPP+P, z RSS).

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków	
			[zł]	[%]
I rok				
ŁĄCZNIE				
Idelvion (albutrepenonakog alfa)				
Alprolix (eftrenonakog alfa)				
II rok				
ŁĄCZNIE				
Idelvion (albutrepenonakog alfa)				
Alprolix (eftrenonakog alfa)				

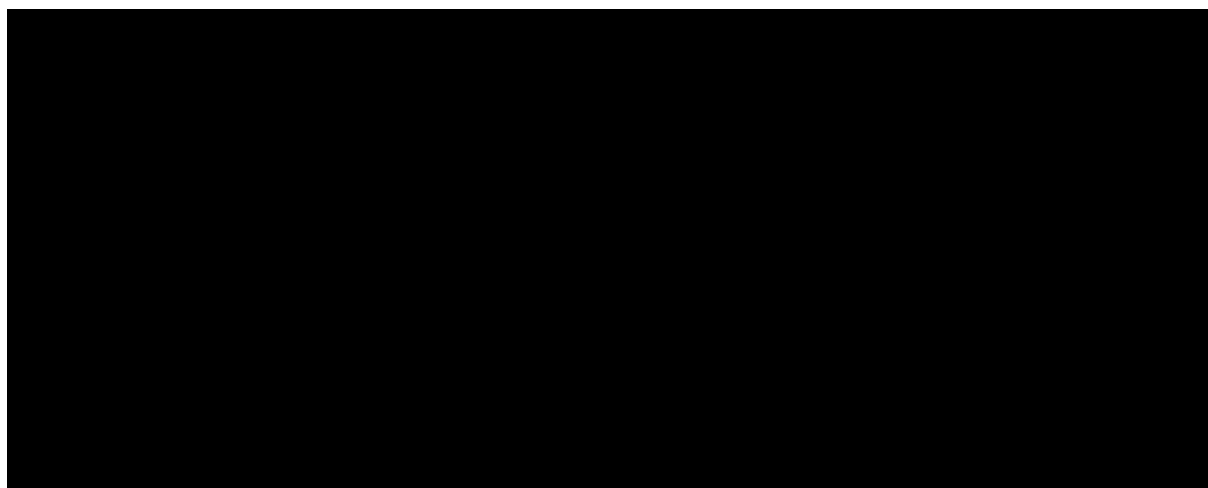
Prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych dwóch latach (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [REDACTED] oraz [REDACTED] w wariancie z RSS.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu finansowaniem produktu Idelvion w ramach NPLH, wydatki płatnika publicznego [REDACTED] w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [REDACTED] oraz [REDACTED] w pierwszych dwóch latach.

W wariancie z RSS uwzględniono najwyższą możliwą cenę leku Idelvion, jak może zostać zaproponowana w ramach oferty przetargowej. Wysoce prawdopodobne jest, że w rzeczywistości płatnik publiczny nie zostanie obciążony dodatkowymi kosztami, ponieważ lek Idelvion będzie zakupywany w wyniku przetargu organizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, a przetarg wygrywa oferent z najkorzystniejszymi warunkami.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 11. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (PPP/PPP+P, z RSS).



8.2 Analiza wrażliwości

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

Tabela 58. Zestawienie założeń analizy wrażliwości BIA

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy wrażliwości
Cena netto leku Idelvion	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę Bez RSS: 7,90 zł/IU Z RSS: ██████████ (najwyższa możliwa cena jaka może zostać zaproponowana w ramach oferty przetargowej)	Cena zbytu netto leku Idelvion zwiększona o 5% względem ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę Bez RSS: 8,30 zł/IU Z RSS: ██████████ Wariant I
		Cena zbytu netto leku Idelvion zmniejszona o 5% względem ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę Bez RSS: 7,51 zł/IU Z RSS: ██████████ Wariant II
Zużycie leków w zapobieganiu krwawieniom	Zużycie leków zostało zaczerpnięte z badań klinicznych prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, ponieważ badania typu „real-life” najpewniej odwzorowują warunki zbliżone do codziennej praktyki klinicznej. Albutrepenonakog alfa: <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci: 2 293,2 IU/kg/rok (<i>Hermans 2020</i>); populacja dorosłych: 2 064,4 IU/kg/rok (<i>Hermans 2020</i>); Eftrenonakog alfa: <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci 2 821,0 IU/kg/rok (<i>Shapiro 2020</i>); populacja dorosłych: 2 821,0 IU/kg/rok (<i>Shapiro 2020</i>); (AE Rozdział 5.2)	Zużycie leków oszacowane w oparciu o pozostałe zidentyfikowane źródła danych: badania kliniczne, charakterystyki produktów leczniczych oraz aktualnie obowiązującego programu lekowego z MZ 20/08/2021. (1) Zużycie leków obliczone na podstawie średniego dawkowania w charakterystykach produktów leczniczych: Albutrepenonakog alfa: <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci 2 210,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL Idelvion</i>: dzieci (0 do <12 lat)) populacja dorosłych: 2 210,0 IU/kg/rok (<i>ChPL Idelvion</i> : młodzież (> 12 lat) i dorośli) Eftrenonakog alfa: <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci 2 860,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL Alprolix</i>) populacja dorosłych 2 600,0 IU/kg/pacjent/rok (<i>ChPL Alprolix</i>) Wariant III (2) Zużycie na podstawie programu lekowego B.15: (Dawkowanie zgodne z: Czynniki IX rekombinowany, czynniki IX rekombinowany o przedłużonym działaniu w pierwotnej profilaktyce krwawień) Albutrepenonakog alfa: <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci 3 900 IU/kg/rok populacja dorosłych: 3 900 IU/kg/rok Eftrenonakog alfa: <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci 3 900 IU/kg/rok populacja dorosłych 3 900 IU/kg/rok Wariant IV (3) W ramach wyszukiwania badań zidentyfikowano jedną retrospektywną próbę, w której bezpośrednio porównywano zużycie leku Idelvion i Alprolix – badanie- <i>Rampotas 2020</i> . Zużycie leków z badania <i>real-life Rampotas 2020</i> :

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy wrażliwości
		<p>Albutrepenonakog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci: 1 050,4 IU/kg/rok (średnia dawka z podgrupy otrzymującej lek Idelvion) populacja dorosłych: 1 050,4 IU/kg/rok (średnia dawka z podgrupy otrzymującej lek Idelvion) <p>Eftrenonakog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci: 1 638,0 IU / kg/rok (średnia dawka z podgrupy otrzymującej lek Alprolix) populacja dorosłych: 1 638,0 IU / kg/rok (średnia dawka z podgrupy otrzymującej lek Alprolix) <p style="text-align: center;">Wariant V</p> <p>(4) Zużycie oszacowane na podstawie faz wydłużonych badań klinicznych: PROLONG-9FPc, B-YOND</p> <p>Albutrepenonakog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci: 2 559,7 IU/kg/rok (<i>Kenet 2020</i>, średnia ważona, < 12 lat) populacja dorosłych: 2 309,3 IU/kg/rok (<i>Mancuso 2020</i>, średnia ważona, ≥12 lat) <p>Eftrenonakog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci: 3 302,6 IU/kg/rok (<i>Pasi 2019</i>, średnia ważona, < 12 lat) populacja dorosłych: 2 735,4 IU / kg/(<i>Pasi 2019</i>, średnia ważona, ≥12 lat) <p style="text-align: center;">Wariant VI</p> <p>(5) Alternatywne zestawienie zużycia eftrenonakogu alfa na podstawie badania <i>Sun 2021</i> prowadzonego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniu <i>Sun 2021</i> przedstawiono zużycie leku oddzielnie w grupie dzieci (≥6 lat < 12 lat) i dorosłych (≥12 lat), w łącznej populacji chorych z umiarkowaną i ciężką hemofilią B.. Zużycie albutrepenonakogu alfa bez zmian w stosunku do analizy podstawowej.</p> <p>Albutrepenonakog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci: 2 293,2 IU/kg/rok (<i>Hermans 2020</i>); populacja dorosłych: 2 064,4 IU/kg/rok (<i>Hermans 2020</i>); <p>Eftrenonakog alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja dzieci: 3 091 IU/kg/rok (<i>Sun 2021</i>, średnie roczne zużycie, ≥6 lat < 12 lat) populacja dorosłych: 3 582 IU/kg/rok (<i>Sun 2021</i>, średnie roczne zużycie, ≥12 lat) <p style="text-align: center;">Wariant VII</p> <p style="text-align: center;">(AE Rozdział 5.2, Rozdział 13.2.2)</p>
Masa ciała chorych	Przyjęto średnią masę ciała dla dorosłych chorych na ciężką hemofilię B równą 83 kg z badania <i>O'Do-</i>	<p>W ramach analizy wrażliwości testowano minimalną i maksymalną masę ciała dorosłych chorych z badań klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Maksymalna masa ciała: 88 kg (<i>Brennan 2020</i>)

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy wrażliwości
	<p><i>novan 2021</i>. Mediana wieku chorych w tym badaniu wynosiła 44 lata (18-70 lat), do badania włączono wyłącznie chorych z ciężką hemofilią B (AE Rozdział 5.1)</p>	<p>Wariant VIII</p> <ul style="list-style-type: none"> Minimalna masa ciała: 70,5 kg (<i>Hermans 2020</i>) <p>Wariant IX (Rozdział 13.2.3)</p>
<p>Udziały terapii w scenariuszu nowym</p>	<p>Założenie własne</p> <p>W scenariuszu nowym produkt leczniczy Idelvion będzie dostępny w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (od stycznia 2022 roku).</p> <p>Scenariusz nowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Idelvion – █████ Alprolix – █████ <p>Sytuacja taka może mieć miejsce, gdy w ramach przetargu na dostawę rekombinowanego czynnika IX przynajmniej drugiej generacji na potrzeby Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne za najkorzystniejszą zostanie wybrana oferta z lekiem Idelvion.</p> <p>(Rozdział 4)</p>	<p>Wariant, w którym założono: współdzielenie udziałów w rynku przez komparatory w scenariuszu nowym (udziały po █████ dla leków Idelvion i Alprolix)-założenie to jest prawdopodobne, ponieważ leki te są równie skuteczne, a ich cena jest zbliżona.</p> <p>Scenariusz nowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Idelvion █████ Alprolix █████ <p>Wariant X (Rozdział 13.2.4)</p>
<p>Liczebność populacji docelowej</p>	<p>Liczebność populacji docelowej oszacowano oddzielnie dla podgrupy dzieci i dorosłych chorych na ciężką hemofilię B.</p> <p>Oszacowanie liczebności populacji docelowej dzieci wykonano w oparciu o liczbę aktualnie leczonych dzieci w ramach programu lekowego B.15 oraz danych literaturowych dotyczących udziału chorych wymagających zmiany terapii z rFIX na rFIX o przedłużonym działaniu oraz opinii ekspercką:</p> <ul style="list-style-type: none"> I rok: █████ pacjentów II rok: █████ pacjentów. <p>Oszacowanie liczebności populacji docelowej dorosłych wykonano w oparciu o aktualną liczbę dorosłych chorych na hemofilię B otrzymujących leczenie rFIX (wykonano prognoza na kolejne lat), udział wśród tych chorych osób z ciężką hemofilią B, danych literaturowych dotyczących udziału chorych wymagających zmiany terapii z rFIX na rFIX o przedłużonym działaniu oraz opinii ekspercką. Założono brak przyrostu liczby chorych w kolejnych latach.</p> <ul style="list-style-type: none"> I rok: █████ pacjentów II rok: █████ pacjentów. <p>Populacja docelowa oszacowana w wariancie podstawowy analizy odzwierciedla pełne zapotrzebowanie na leczenie za pomocą rFIX EHL.</p> <p>(Rozdział 3.3)</p>	<p>Finansowanie terapii chorych na ciężką hemofilią B za pomocą rFIX EHL odbywać się będzie w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne z budżetu Ministerstwa Zdrowia, którego aktualny budżet został ustalony na lata 2019-2023. Ponieważ horyzont czasowy analizy mieści się w okresie obowiązywania budżetu <i>NPLH 2020</i> w ramach analizy wrażliwości wykonano alternatywne oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględniające założenia <i>NPLH 2020</i>.</p> <p>(1) Oszacowanie liczebności populacji docelowej zakładając, że 54% zapotrzebowania na zakup rFIX zostanie przeznaczony na zakup rFIX EHL (<i>Peyvandi 2019</i>):</p> <p>Dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> I rok: █████ pacjentów II rok: █████ pacjentów. <p>Dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> I rok: █████ pacjentów II rok: █████ pacjentów. <p>Ze względu na ograniczone dane oraz dynamicznie zmieniający się rynek rFIX nie jest możliwa realistyczna prognoza ilości kupowanych rFIX w kolejnych latach, czego potwierdzeniem są różnice między prognozami i rzeczywistymi zakupami w ramach <i>NPLH</i> w ubiegłych latach. (<i>NPLH 2020</i>)</p> <p>Wariant XI</p> <p>(2) Udział chorych na ciężką hemofilię B wymagających rFIX EHL wśród wszystkich chorych leczonych w ramach <i>NPLH 2020</i> w 2017 roku wyniósł 9%. Dorosli chorzy na ciężką hemofilię B, którzy wymagają</p>

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy wrażliwości
		<p>zmiany terapii z rFIX na rFIX EHL stanowią 0,98% (9,10% x 10,77%) wszystkich chorych na hemofilię B</p> <p>Założono, że ok. 0,98% udziału całego budżetu <i>NPLH 2020</i> przeznaczanego na zakup leków zostanie przeznaczone na zakup rFIX EHL.</p> <p>Dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ I rok: ■ pacjentów ▪ II rok: ■ pacjentów. <p>Dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ I rok: ■ pacjentów ▪ II rok: ■ pacjentów. <p style="text-align: right;">Wariant XII (Rozdział 13.2.5)</p>

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów analizy wrażliwości:

Analiza podstawowa

- I. Cena leku Idelvion zwiększona o 5%;
- II. Cena leku Idelvion zmniejszona o 5%;
- III. Zużycie oszacowane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych;
- IV. Zużycie na podstawie programu lekowego B.15;
- V. Zużycie leków z badania *real-life Rampotas 2020*;
- VI. Zużycie oszacowane na podstawie faz wydłużonych badań klinicznych: *PROLONG-9FPc*, *B-YOND*;
- VII. Alternatywne zużycie eftrenonakogu alfa z badania *real-life Sun 2021*;
- VIII. Maksymalna masa ciała dorosłych chorych;
- IX. Minimalna masa ciała dorosłych chorych;
- X. Alternatywne udziały terapii stosowanych w scenariuszu nowym: 50% Idelvion, 50% Alprolix;
- XI. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia IX;
- XII. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o planowany budżet na zakup leków w ramach *NPLH 2020*.

8.2.1 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

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

Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości BIA bez RSS (PPP/PPP+P).

Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica kosztów [zł]
Analiza podstawowa	I rok	RAZEM	10 366 953	6 794 903	3 572 051
		Idelvion	10 366 953	0	10 366 953
		Alprolix	0	6 794 903	-6 794 903
	II rok	RAZEM	10 655 370	6 969 607	3 685 763
		Idelvion	10 655 370	0	10 655 370
		Alprolix	0	6 969 607	-6 969 607
I. Cena leku Idelvion zwiększona o 5%	I rok	RAZEM	10 885 301	6 794 903	4 090 398
		Idelvion	10 885 301	0	10 885 301
		Alprolix	0	6 794 903	-6 794 903
	II rok	RAZEM	11 188 138	6 969 607	4 218 531
		Idelvion	11 188 138	0	11 188 138
		Alprolix	0	6 969 607	-6 969 607
II. Cena leku Idelvion zmniejszona o 5%	I rok	RAZEM	9 848 606	6 794 903	3 053 703
		Idelvion	9 848 606	0	9 848 606
		Alprolix	0	6 794 903	-6 794 903
	II rok	RAZEM	10 122 601	6 969 607	3 152 994
		Idelvion	10 122 601	0	10 122 601
		Alprolix	0	6 969 607	-6 969 607
III. Zużycie oszacowane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych	I rok	RAZEM	10 810 603	6 412 866	4 397 737
		Idelvion	10 810 603	0	10 810 603
		Alprolix	0	6 412 866	-6 412 866

Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica kosztów [zł]
IV. Zużycie na podstawie programu lekowego B.15	II rok	RAZEM	11 088 555	6 589 986	4 498 569
		Idelvion	11 088 555	0	11 088 555
		Alprolix	0	6 589 986	-6 589 986
	I rok	RAZEM	19 077 535	9 393 875	9 683 660
		Idelvion	19 077 535	0	19 077 535
		Alprolix	0	9 393 875	-9 393 875
V. Zużycie leków z badania <i>real-life Rampotas 2020</i>	II rok	RAZEM	19 568 039	9 635 401	9 932 638
		Idelvion	19 568 039	0	19 568 039
	I rok	Alprolix	0	9 635 401	-9 635 401
		RAZEM	5 138 216	3 945 427	1 192 789
VI. Zużycie oszacowane na podstawie faz wydłużonych badań klinicznych: PROLONG-9FPc, B-YOND	II rok	Idelvion	5 138 216	0	5 138 216
		Alprolix	0	3 945 427	-3 945 427
		RAZEM	5 270 325	4 046 869	1 223 457
	I rok	Idelvion	5 270 325	0	5 270 325
		Alprolix	0	4 046 869	-4 046 869
		RAZEM	11 590 380	6 916 466	4 673 914
VII. Alternatywne zużycie eftrenonakogu alfa z badania <i>real-life Sun 2021</i>	II rok	Idelvion	11 590 380	0	11 590 380
		Alprolix	0	6 916 466	-6 916 466
		RAZEM	11 912 310	7 120 993	4 791 317
	I rok	Idelvion	11 912 310	0	11 912 310
		Alprolix	0	7 120 993	-7 120 993
		RAZEM	10 366 953	8 344 108	2 022 845
VII. Alternatywne zużycie eftrenonakogu alfa z badania <i>real-life Sun 2021</i>	II rok	Idelvion	10 366 953	0	10 366 953
		Alprolix	0	8 344 108	-8 344 108
	I rok	RAZEM	10 655 370	8 535 534	2 119 836
		Idelvion	10 655 370	0	10 655 370
		Alprolix	0	8 535 534	-8 535 534

Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica kosztów [zł]
VIII. Maksymalna masa ciała dorosłych chorych	I rok	RAZEM	10 829 307	7 106 007	3 723 300
		Idelvion	10 829 307	0	10 829 307
		Alprolix	0	7 106 007	-7 106 007
	II rok	RAZEM	11 117 723	7 280 711	3 837 012
		Idelvion	11 117 723	0	11 117 723
		Alprolix	0	7 280 711	-7 280 711
IX. Minimalna masa ciała dorosłych chorych	I rok	RAZEM	9 211 070	6 017 142	3 193 928
		Idelvion	9 211 070	0	9 211 070
		Alprolix	0	6 017 142	-6 017 142
	II rok	RAZEM	9 499 487	6 191 847	3 307 640
		Idelvion	9 499 487	0	9 499 487
		Alprolix	0	6 191 847	-6 191 847
X. Alternatywne udziały terapii stosowanych w scenariuszu nowym: 50% Idelvion, 50% Alprolix	I rok	RAZEM	8 580 928	6 794 903	1 786 025
		Idelvion	5 183 477	0	5 183 477
		Alprolix	3 397 451	6 794 903	-3 397 451
	II rok	RAZEM	8 812 489	6 969 607	1 842 881
		Idelvion	5 327 685	0	5 327 685
		Alprolix	3 484 804	6 969 607	-3 484 804
XI. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia IX	I rok	RAZEM	7 256 466	4 769 644	2 486 822
		Idelvion	7 256 466	0	7 256 466
		Alprolix	0	4 769 644	-4 769 644
	II rok	RAZEM	9 675 288	6 347 426	3 327 862
		Idelvion	9 675 288	0	9 675 288
		Alprolix	0	6 347 426	-6 347 426
XII. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o planowany budżet na zakup leków w ramach NPLH 2020	I rok	RAZEM	4 272 516	2 808 306	1 464 210
		Idelvion	4 272 516	0	4 272 516
		Alprolix	0	2 808 306	-2 808 306

Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica kosztów [zł]
		RAZEM	4 414 702	2 901 765	1 512 938
	II rok	Idelvion	4 414 702	0	4 414 702
		Alprolix	0	2 901 765	-2 901 765

Wariant minimalny:

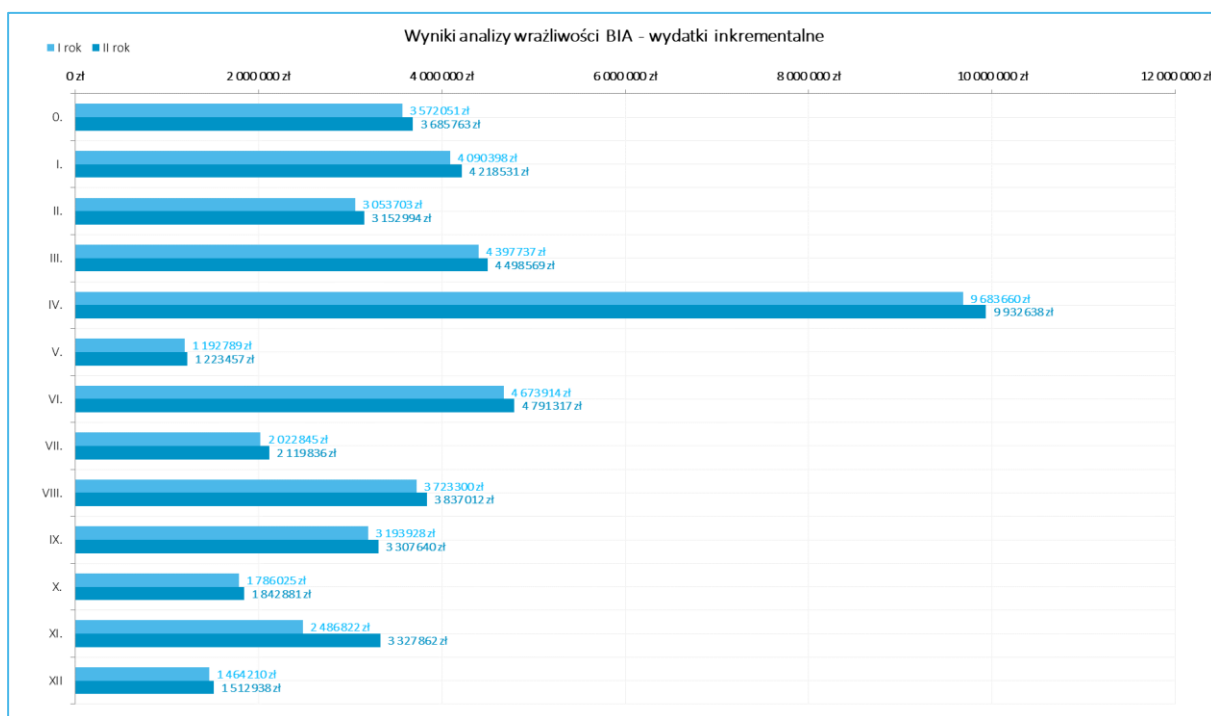
Z perspektywy płatnika publicznego najniższe wydatki inkrementalne odnotowano w wariancie V analizy wrażliwości, w którym założono zużycie leków z retrospektywnego badania *real-life Rampotas 2020*. Należy zauważyć, że średnie zużycie leków w badaniu *Rampotas 2020* jest niższe niż w pozostałych badaniach z rzeczywistej praktyki klinicznej, co przekłada się na niższe koszty terapii. W tym wariancie w przypadku podjęcia decyzji o objęciu finansowaniem produktu leczniczego Idelvion wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno 1,19 mln zł (I rok) oraz 1,22 mln zł (II rok). Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Idelvion będą równe odpowiednio 5,1 mln zł oraz 5,3 mln zł w I i II roku.

Wariant maksymalny:

Z perspektywy płatnika publicznego największe wydatki inkrementalne odnotowano w wariancie IV analizy wrażliwości, w którym przyjęto zużycie leków oszacowane na podstawie treści programu lekowego B.15. Zakres dawkowania wskazany w treści programu lekowego jest bardzo szeroki (120-480 j.m./kg m.c. na 28 dni (4 tygodnie), co jest podyktowane dobrem pacjentów, tak by z łatwością dostosować dawkowanie do potrzeb najbardziej wymagających chorych włączonych do programu lekowego. W rzeczywistości celem leczenia rFIX EHL jest utrzymanie dobrej kontroli przy wydłużeniu przerw w leczeniu i zmniejszeniu dawki. W tym wariancie w przypadku podjęcia decyzji o objęciu finansowaniem produktu leczniczego Idelvion dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno 9,68 mln zł (I rok) oraz 9,93 mln zł (II rok). Natomiast wydatki przypadające wyłącznie na lek Idelvion będą równe odpowiednio 19,1 mln zł oraz 19,6 mln zł w I i II roku.

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

Wykres 12. Wyniki analizy wrażliwości BIA bez RSS (PPP/PPP+P).



8.2.2 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

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

Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości BIA z RSS (PPP/PPP+P).

Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica kosztów [zł]
Analiza podstawowa	I rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Idelvion	████████	█	████████
		Alprolix	█	████████	████████
	II rok	RAZEM	████████	████████	████████
		Idelvion	████████	█	████████

Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica kosztów [zł]
I. Cena leku Idelvion zwiększona o 5%	I rok	Alprolix	█	█	█
		RAZEM	█	█	█
		Idelvion	█	█	█
	II rok	Alprolix	█	█	█
		RAZEM	█	█	█
		Idelvion	█	█	█
II. Cena leku Idelvion zmniejszona o 5%	I rok	Alprolix	█	█	█
		RAZEM	█	█	█
		Idelvion	█	█	█
	II rok	Alprolix	█	█	█
		RAZEM	█	█	█
		Idelvion	█	█	█
III. Zużycie oszacowane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych	I rok	Alprolix	█	█	█
		RAZEM	█	█	█
		Idelvion	█	█	█
	II rok	Alprolix	█	█	█
		RAZEM	█	█	█
		Idelvion	█	█	█
IV. Zużycie na podstawie programu lekowego B.15	I rok	Alprolix	█	█	█
		RAZEM	█	█	█
		Idelvion	█	█	█
	II rok	Alprolix	█	█	█
		RAZEM	█	█	█
		Idelvion	█	█	█
V. Zużycie leków z badania <i>real-life Rampotas 2020</i>	I rok	RAZEM	█	█	█
		Idelvion	█	█	█

Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica kosztów [zł]	
VI. Zużycie oszacowane na podstawie faz wydłużonych badań klinicznych: PROLONG-9FPc, B-YOND	II rok	Alprolix	█	██████	██████	
		RAZEM	██████	██████	██████	
		Idelvion	██████	█	██████	
		Alprolix	█	██████	██████	
		RAZEM	██████	██████	██████	
	I rok	Idelvion	██████	█	██████	
		Alprolix	█	██████	██████	
		RAZEM	██████	██████	██████	
		II rok	Idelvion	██████	█	██████
		Alprolix	█	██████	██████	
VII. Alternatywne zużycie eftrenonakogu alfa z badania real-life Sun 2021	I rok	RAZEM	██████	██████	██████	
		Idelvion	██████	█	██████	
		Alprolix	█	██████	██████	
		RAZEM	██████	██████	██████	
		II rok	Idelvion	██████	█	██████
	VIII. Maksymalna masa ciała dorosłych chorych	I rok	RAZEM	██████	██████	██████
			Idelvion	██████	█	██████
			Alprolix	█	██████	██████
			RAZEM	██████	██████	██████
			II rok	Idelvion	██████	█
IX. Minimalna masa ciała dorosłych chorych		I rok	Alprolix	█	██████	██████
			RAZEM	██████	██████	██████
			Idelvion	██████	█	██████
			Alprolix	█	██████	██████
			RAZEM	██████	██████	██████
	II rok	Idelvion	██████	█	██████	

Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica kosztów [zł]
X. Alternatywne udziały terapii stosowanych w scenariuszu nowym: ■■■■ Idelvion, ■■■■ Alprolix	I rok	Alprolix	■	■■■■	■■■■
		RAZEM	■■■■	■■■■	■■■■
		Idelvion	■■■■	■	■■■■
		Alprolix	■■■■	■■■■	■■■■
		RAZEM	■■■■	■■■■	■■■■
	II rok	Idelvion	■■■■	■	■■■■
		Alprolix	■■■■	■■■■	■■■■
		RAZEM	■■■■	■■■■	■■■■
		Idelvion	■■■■	■	■■■■
		Alprolix	■■■■	■■■■	■■■■
XI. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia IX	I rok	RAZEM	■■■■	■■■■	■■■■
		Idelvion	■■■■	■	■■■■
		Alprolix	■	■■■■	■■■■
		RAZEM	■■■■	■■■■	■■■■
		Idelvion	■■■■	■	■■■■
	II rok	Alprolix	■	■■■■	■■■■
		RAZEM	■■■■	■■■■	■■■■
		Idelvion	■■■■	■	■■■■
		Alprolix	■	■■■■	■■■■
		RAZEM	■■■■	■■■■	■■■■
XII. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o planowany budżet na zakup leków w ramach NPLH 2020	I rok	Idelvion	■■■■	■	■■■■
		Alprolix	■	■■■■	■■■■
		RAZEM	■■■■	■■■■	■■■■
	II rok	Idelvion	■■■■	■	■■■■
		Alprolix	■	■■■■	■■■■
		RAZEM	■■■■	■■■■	■■■■

Wariant minimalny:

■■■■
■■■■
■■■■
■■■■
■■■■
■■■■



[Redacted text block]

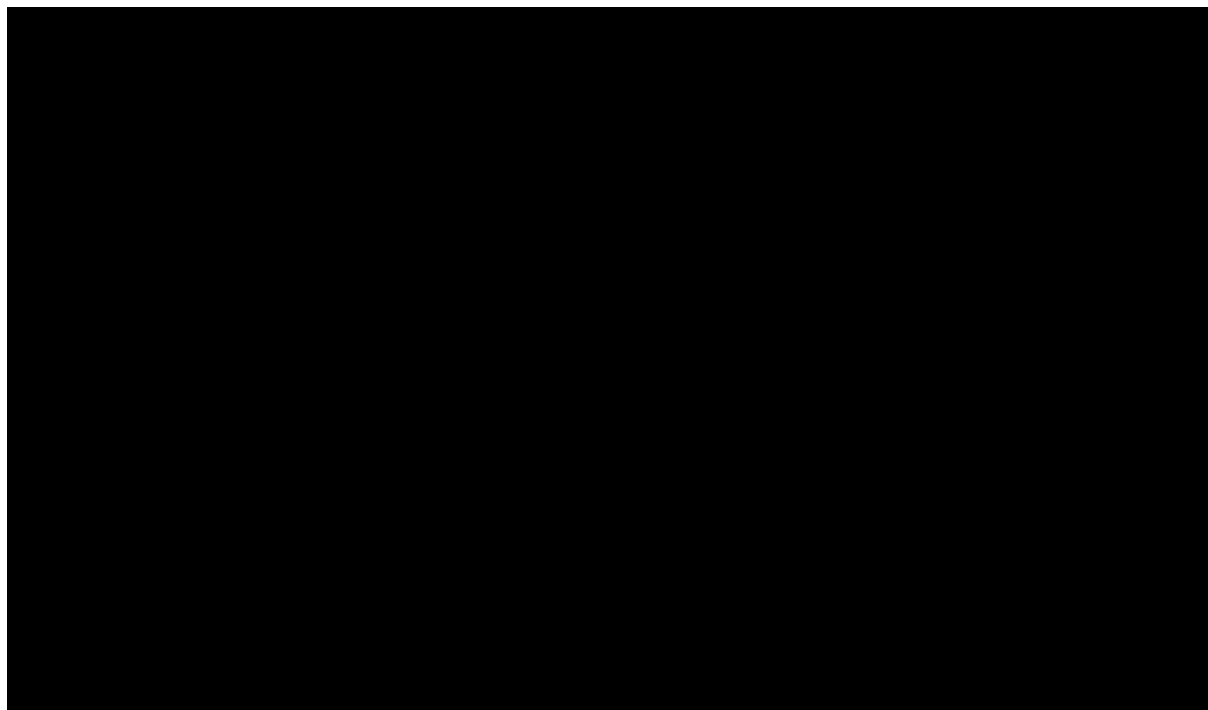
Wariant maksymalny:



[Redacted text block]

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

Wykres 13. Wyniki analizy wrażliwości BIA z RSS (PPP/PPP+P).



9 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania albutrepenonakogu alfa (Idelvion) w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd., ponieważ będą one takie same jak w przypadku obecnie już refundowanych rFIX EHL w ramach istniejącego programu lekowego B.15 oraz Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady stosowania leczenia ciężkiej hemofilii B zdefiniowane w opisie programu (NPLH 2020).

10 Aspekty etyczne i społeczne

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

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

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

Niewątpliwie niezaspokojoną potrzebą pacjentów z rozpoznaniem hemofilii B są technologie lekowe pozbawione ryzyka transmisji zakażeń, które cechują się dłuższym okresem półtrwania, umożliwiając jednocześnie łatwiejsze utrzymanie poziomu czynnika krzepnięcia IX na stałym poziomie i uniknięcie krwawień. Odpowiedzią na powyższe potrzeby może być preparat Idelvion będący rekombinowanym czynnikiem IX dodatkowo charakteryzujący się specyficzną budową, na którą składa się połączenie z rekombinowaną albuminą. Taka budowa leku odpowiada za prawie pięciokrotne wydłużenie czasu jego półtrwania w organizmie. Dzięki temu można wydłużyć odstęp czasowy pomiędzy kolejnym podaniem czynnika i zmniejszyć zużycie (*Lyseng-Williamson KA 2017*). Jak wskazują dane z literatury powyższa właściwość leku jest szczególnie istotna dla małych dzieci i noworodków z ciężkim dostępem naczyniowym, ale także dla dorosłych pacjentów, dla których jest to ważny czynnik podnoszący jakość ich życia (*Kenet 2019*). Zgodnie z informacją zamieszczoną w charakterystyce produktu leczniczego u osób w wieku powyżej 18 roku życia można rozważyć wydłużenie przerw między dawkami nawet do 21 dni (*ChPL Idelvion*).

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 61).

Tabela 61. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Idelvion.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie Leczenie będzie przebiegać zgodnie z kryteriami <i>NPLH 2020</i>
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Dostęp do leczenia będzie zobiektywizowany poprzez zapisy <i>NPLH 2020</i>
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wąskiej grupy osób
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie

Kryterium	Ocena
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

11 Dyskusja i ograniczenia

Głównym celem przeprowadzonej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków Ministerstwa Zdrowia w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu leku Idelvion (albutrepenonakog alfa, rekombinowane białko fuzyjne krzepnięcia IX z albuminą, z ang. *recombinant factor IX with recombinant human albumin*, rFIX-FP) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią typu B w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH).

Ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych uwzględnionych w analizie ze środków publicznych analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego tj. Ministerstwa. Uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów, w związku, z czym perspektywa płatnika publicznego jest równoważna z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci z ciężką postacią hemofilii B we wszystkich grupach wiekowych. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w oparciu o liczbę aktualnie leczonych dzieci w ramach programu lekowego B.15, aktualną liczbę dorosłych chorych na hemofilię B otrzymujących leczenie rFIX, udział osób z ciężką hemofilią B oraz dane literaturowe dotyczące udziału chorych wymagających zmiany terapii z rFIX na rFIX EHL. [REDACTED]

[REDACTED] Zużycie leków zostało zaczerpnięte

z badań klinicznych prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, ponieważ badania typu „*real-life*” najpewniej odwzorowują warunki zbliżone do codziennej praktyki klinicznej.

Spośród zarejestrowanych rFIX o przedłużonym czasie działania jedynie Idelvion i Alprolix podlegają refundacji w ramach obecnego programu lekowego, mają ustalone ceny urzędowe i podlegały ocenie AOTMiT. Wobec czego jako komparator dla ocenianej interwencji uznano eftrenonakog alfa (Alprolix). W scenariuszu aktualnym chorzy będą otrzymywać produkt leczniczy Alprolix (100% udziałów w rynku). W scenariuszu nowym produkt leczniczy Idelvion będzie dostępny w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (od stycznia 2022 roku). W scenariuszu nowym analizie podstawowej założono, że lek Idelvion przejmie [REDACTED] udziałów w rynku – [REDACTED]

W chwili obecnej dostęp do leczenia preparatami rekombinowanych czynników krzepnięcia IX o przedłużonym działaniu w ramach programu lekowego B.15 jest bardzo utrudniony. Część chorych, zarówno z populacji dzieci objętych programem lekowym, jak i osób dorosłych wymaga wdrożenia leczenia rFIX o przedłużonym działaniu (z ang. *Extended Half-Life*). Są to przede wszystkim pacjenci, u których występują częste krwawienia, brak lub słaby dostęp naczyniowy prowadzący do zakładania portów naczyniowych, brak lub słaba odpowiedź na leczenie rFIX, lub źle utrzymujące się najniższe stężenie osiągnięte przez rFIX przed podaniem kolejnej dawki (z ang. *trough level*). Finansowanie leku Idelvion w ramach „Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023” z całą pewnością ułatwi dostęp do tego leczenia chorym na ciężką hemofilię B.

Najważniejsze ograniczenia analizie wymieniono w poniższych punktach:

- Brak jest badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących albutrepenonakog alfa z komparatorem (eftrenonakog alfa), które stanowiły bezpośrednie komparatory dla wnioskowanej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów.
- Cena leku Idelvion w wariantach z RSS jest to możliwa najwyższa cena jaka może zostać zaproponowana w przetargu na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w ramach programu MZ. W przetargu wygrywa oferent z najkorzystniejszymi warunkami cenowymi wobec czego finalnie cena leku Idelvion będzie konkurencyjna i dostosowana do bieżących warunków.

- Cena leku Alprolix w wariantcie z RSS została ustalona na poziomie ceny zaproponowanej dla leku Alprolix w najnowszym przetargu na zakup koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolечnictwa - w ramach programu MZ (ZZP-81/21) i jest to aktualnie najniższa zaproponowana cena dla leku Alprolix.
- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych – istniejące dane kliniczne nie pozwalają na wiarygodne porównanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstości ich występowania w ocenianych interwencjach, jednakże można założyć, że w tym zakresie nie występują istotne różnice między porównywanymi terapiami.
- Pomimo tego, że zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX oszacowano na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych, w rzeczywistości średnie zużycie rekombinowanego czynnika krzepnięcia może być inne od przyjętego w analizie. Może być to spowodowane nieco odmienną charakterystyką populacji docelowej np. zmiany w stosowanych dawkach leków, co będzie miało odzwierciedlenie w zużyciu. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto dawkowanie leków z programu lekowego, charakterystyk produktów leczniczych oraz zużycie z badań klinicznych;
- Dane kliniczne wykorzystywane w analizę w populacji dzieci pochodzą w większości z badań klinicznych, gdzie populacja dzieci chorych na hemofilię B obejmowała pacjentów w wieku od 0 do 12 lat. Podobnie do oszacowań w populacji dorosłych pacjentów chorych na hemofilię B w większości korzystano z badań, w których populację docelową stanowili młodzież i dorośli chorzy na hemofilię B tzn. włączano osoby w wieku od 12 lat.
- Udział w rynku albutrepenonakogu alfa w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej określono w sposób arbitralny.

12 Wnioski końcowe

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania produktu leczniczego produktu leczniczego Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z hemofilią typu B finansowany w ramach budżetu Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne (NPLH) w ramach Modułu 4, który umożliwia stosowanie preparatów o przedłużonym działaniu w leczeniu hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych (NPLH 2020).

Preparat Idelvion będący rekombinowanym czynnikiem IX dodatkowo charakteryzujący się specyficzną budową, na którą składa się połączenie z rekombinowaną albuminą. Taka budowa leku odpowiada za

prawie pięciokrotne wydłużenie czasu jego półtrwania w organizmie. Dzięki temu można wydłużyć odstęp czasowy pomiędzy kolejnym podaniem czynnika i zmniejszyć zużycie (*Lyseng-Williamson KA 2017*). Zgodnie z dawkowaniem wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego możliwe jest wydłużenie czasu pomiędzy dawkami leku do 21 dni w populacji chorych powyżej 18 roku życia (*ChPL Idelvion*).

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Idelvion przy proponowanej cenie uwzględniającej instrument dzielenia ryzyka, spowoduje [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] łącznie [REDAKTOWANE] w I roku oraz [REDAKTOWANE] w II roku. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] lek Idelvion będzie zakupywany w wyniku przetargu organizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, a przetarg wygrywa oferent z najkorzystniejszymi warunkami.

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

13 Załączniki

13.1 Wyniki badania ankietowego

[Redacted content]

Tabela 62.

Populacja	Liczba złożonych wniosków		Prognoza liczby złożonych wniosków	
	2020 rok	2021 rok	2021 rok	2022 rok
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

13.2 Dodatkowe dane wykorzystane w analizie wrażliwości

13.2.1 Zmiana ceny leku Idelvion

Cena zbytu netto leku Idelvion zwiększona o 5% względem ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę:

- Bez RSS: 8,30 zł/IU;
- Z RSS: [Redacted];

Zwiększenie ceny leku Idelvion testowano w ramach I wariantu analizy wrażliwości do analizy wpływu na budżet płatnika.

Cena zbytu netto leku Idelvion zmniejszona o 5% względem ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę:

- Bez RSS: 7,51 zł/IU;
- Z RSS: ██████████;

Zmniejszenie ceny leku Idelvion testowano w ramach II wariantu analizy wrażliwości do analizy wpływu na budżet płatnika.

13.2.2 Zużycie leków w przeliczeniu na masę ciała

Ze względu na dość szerokie zakresy dawkowania z pozostałych źródeł alternatywne zużycie albutrepenonakogu alfa oraz eftrenonakogu alfa testowano w ramach analizy wrażliwości. Szczegółowy opis źródeł danych dotyczących zużycia leków przedstawiono w rozdziale 5.2.

Tabela 63. Zużycie leków – analiza wrażliwości.

Wariant AW		Idelvion		Alprolix	
		Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli
AE SA: I BIA SA: III	Zużycie oszacowane na podstawie charakterystyk produktów leczniczych	Średnia 2 210,0 IU/kg/rok <i>ChPL Idelvion</i> (podgrupa: dzieci i młodzież)	Średnia 2 210,0 IU/kg/rok <i>ChPL Idelvion</i>	Średnia 2 860,0 IU/kg/rok <i>ChPL Alprolix</i> (podgrupa: dzieci i młodzież)	Średnia 2 600,0 IU/kg/rok <i>ChPL Alprolix</i>
AE SA: II BIA SA: IV	Zużycie na podstawie programu lekowego B.15	3 900 IU/kg/rok	3 900 IU/kg/rok	3 900 IU/kg/rok	3 900 IU/kg/rok
AE SA: III BIA SA: V	Zużycie leków z badania <i>real-life Ram-potas 2020</i>	1 050,4 IU/kg/rok	1 050,4 IU/kg/rok	1 638,0 IU / kg/rok	1 638,0 IU/kg/rok
		<i>Średnia dawka leku Idelvion (n = 7)</i>		<i>Średnia dawka leku Alprolix (n = 13)</i>	
		Średnia: 2 559,7 IU/kg/rok	Średnia: 2 309,3 IU/kg/rok	Mediana: 3 302,6 IU/kg/rok	Mediana: 2 735,4 IU/kg/rok
AE SA: IV BIA SA: VI	Zużycie oszacowane na podstawie faz wydłużonych badań klinicznych: PROLONG-9FPc, B-YOND	<i>Kenet 2020</i> Oszacowanie własne: Średnia ważona ze zużycia z podgrup otrzymujących profilaktykę rFIX-FP co 7 dni, co 10 dni i co 14 dni (waga: liczba pacjentów), chorzy w wieku <12 lat z umiarkowaną do ciężkiej hemofilii B	<i>Mancuso 2020</i> Oszacowanie własne: Średnia ważona ze zużycia z podgrup otrzymujących profilaktykę rFIX-FP co 7 dni, co 10 dni, 14 dni i co 21 dni (waga: liczba pacjentów), chorzy w wieku ≥12 lat z hemofilią B	<i>Pasi 2019</i> Oszacowanie własne: Średnia ważona z median zużycia z podgrup otrzymujących profilaktykę rFIX-Fc: < 6 lat profilaktyka co 7 dni, 6-11 lat profilaktyka co 7 dni oraz 6-11 lat profilaktyka indywidualna (waga: liczba pacjentów), chorzy	<i>Pasi 2019</i> Oszacowanie własne: Średnia ważona z median zużycia z podgrup otrzymujących profilaktykę rFIX-Fc: co 7 dni, profilaktykę indywidualną, profilaktykę modyfikowaną (waga: liczba pacjentów), chorzy w wieku ≥12 lat z hemofilią B [≤2 IU/dL]).

Wariant AW	Idelvion		Alprolix	
	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli
			w wieku <12 lat z hemofilią B (≤2 IU/dL).	
	Średnia: 2 293,2 IU/kg/rok	Średnia: 2 064,4 IU/kg/rok	Średnia: 3 091 IU/kg/rok	Średnia: 3 582 IU/kg/rok
			<i>Sun 2021</i>	
AE SA: V BIA SA: VII	Alternatywne zużycie eftrenonakogu alfa z badania <i>real-life Sun 2021</i>	<i>Hermans 2020</i> Bez zmian w stosunku do analizy podstawowej	Alternatywne zestawienie zużycia eftrenonakogu alfa na podstawie badania <i>Sun 2021</i> prowadzonego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniu <i>Sun 2021</i> przedstawiono zużycie leku oddzielnie w grupie dzieci (≥6 lat < 12 lat) i dorosłych (≥12 lat), w łącznej populacji chorych z umiarkowaną i ciężką hemofilią B.	

13.2.3 Masa ciała chorych

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

W ramach analizy wrażliwości testowano minimalna i maksymalna masę ciała dorosłych chorych z badań klinicznych, głównym kryterium wyboru źródeł danych był w pierwszej kolejności udział chorych w wieku ≥ 18 lat, liczebność populacji oraz udział chorych na hemofilią B w stopniu ciężkim.

- Minimalna masa ciała: 70,5 kg (*Hermans 2020*);
 - najniższa masa ciała przyjęta z podgrupy chorych w której 96% (24/25) chorych jest dorosłych i 92% (23/25) ma ciężką hemofilią B
- Maksymalna masa ciała: 88 kg (*Brennan 2020*)
 - najwyższa masa ciała (mediana) odnotowana w zidentyfikowanych badaniach klinicznych, gdzie populację docelową stanowili dorośli chorzy (n=32) na hemofilią B (w populacji ogólnej w badaniu w stopniu ciężkim było 83% chorych)

Uwzględnienie alternatywnej masy ciała chorych uwzględniono w analizie wrażliwości:

- w wariantach VI i VII w analizie ekonomicznej;
- w wariantach VIII i IX w analizie wpływu na budżet płatnika.

13.2.4 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

Scenariusz nowy

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których założono [REDACTED]

Tabela 64. Struktura liczby leczonych w scenariuszu nowym – analiza wrażliwości*.

Interwencja	Procentowy udział terapii		Liczba leczonych	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Dzieci chore na ciężką hemofilię B				
Idelvion (albutrepenakog alfa)	■	■	■	■
Alprolix (eftrenonakog alfa)	■	■	■	■
Dorośli chorzy na ciężką hemofilię B				
Idelvion (albutrepenakog alfa)	■	■	■	■
Alprolix (eftrenonakog alfa)	■	■	■	■

* w tabeli znajdują się wartości zaokrąglone, w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy wartości nie zostały zaokrąglone.

Wariant ten testowano w X wariacie analizie wrażliwości do analizy wpływu na budżet płatnika.

13.2.5 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonane w ramach analizy podstawowej odzwierciedla pełne zapotrzebowanie na leczenie za pomocą rFIX EHL.

Jednakże, finansowanie terapii chorych na ciężką hemofilię B za pomocą rFIX EHL odbywać się będzie w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne z budżetu Ministerstwa Zdrowia, którego aktualny budżet został ustalony na lata 2019-2023. Ponieważ horyzont czasowy analizy mieści się w okresie obowiązywania budżetu *NPLH 2020* w ramach analizy wrażliwości wykonano alternatywne oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględniające założenia *NPLH 2020*.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia IX

W ramach Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 ustalono ilość koncentratów czynników krzepnięcia przewidywaną do zakupu w kolejnych latach jego realizacji. Arbitralnie założono, że całkowita przewidywana do zakupu ilość koncentratu rekombinowanego czynnika IX dotyczyć będzie rFIX EHL z przeznaczeniem na leczenie pacjentów z ciężką hemofilią B.

Tabela 65. Ilość koncentratów czynników krzepnięcia przewidywana do zakupu w kolejnych latach realizacji Programu (plan finansowy na 2019 r.) (NPLH 2020).

	2019 r.- ilość zakupiona	2019 r.- ilości planowane	2020 r.- ilość zakupiona	2020 r.- ilości planowane	2021 r.	2022 r.	2023 r.
koncentrat rekombinowanego czynnika IX	170 000	450 000	700 000	700 000	1 000 000	1 500 000	2 000 000

Na podstawie danych z NPLH 2020 dotyczących przewidywanej ilości rFIX oszacowano, że w pierwszym roku refundacji leku Idelvion prognozowana ilość czynnika wynosi 1 500 000 IU (dane dla 2022 roku), a w II roku będzie równa 2 000 000 (dane dla 2023 roku).

Na podstawie rzeczywistych danych dotyczących leczenia chorych na hemofilię B oszacowano, przyjęto, że maksymalnie na leczenie rFIX EHL będzie przełączane 54% chorych, którzy otrzymywali leczenie standardowymi rFIX – założono, że będzie to odzwierciedlać udział rFIX w całkowitej liczbie zakupionych jednostek rFIX (Peyvandi 2019).

Następnie znając stosunek udziałów dzieci i dorosłych w liczebności populacji docelowej z oszacowania liczebności populacji docelowej w analizie podstawowej na podstawie danych NFZ oraz danych literaturowych (w I roku: 46,3% dzieci i 53,7% dorośli; w II roku: 48,8% dzieci i 51,2% dorośli) oraz średnie roczne zużycie leku Idelvion w populacji dzieci i dorosłych obliczono średnie roczne zużycie leku Idelvion na chorego na ciężką hemofilię B.

Tabela 66. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia IX – analiza wrażliwości.^^

Podgrupa	Udział w liczebności populacji docelowej w analizie podstawowej	Roczne zużycie leku Idelvion (IU/rok/pacjenta)	Średnie roczne zużycie leku Idelvion (IU/rok/pacjenta)^	Przewidywany zakup rFIX EHL (IU)*	Liczba pacjentów w populacji docelowej
I rok					
Dzieci	43,6%	60 096,17	119 865,79	810 000	█
Dorośli	53,7%	171 345,20			█
II rok					
Dzieci	48,8%	60 096,17	117 042,43	1 080 000	█
Dorośli	51,2%	171 345,20			█

^ Średnia ważona udziałem pacjentów w grupie wiekowej dzieci i dorosłych z analizy podstawowej

* Przewidywany zakup rFIX EHL (IU) skorygowany udziałem chorych którzy otrzymają rFIX EHL (Peyvandi 2019)

^^ w tabeli znajdują się wartości zaokrąglone, w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy wartości nie zostały zaokrąglone.

Oszacowana liczebność populacji docelowej przy założeniu, że całe prognozowane zapotrzebowanie na zakup rFIX zostanie przeznaczony na zakup rFIX EHL wynosi:

- w populacji dzieci:
 - I rok: █ pacjentów;
 - II rok: █ pacjentów;
- w populacji dorosłych:
 - I rok: █ pacjentów;
 - II rok: █ pacjentów.

Pomimo, że wariant ten został opracowany na podstawie danych z NPLH jest on obarczony pewnymi ograniczeniami. Między innymi ze względu na ograniczone dane oraz dynamicznie zmieniający się rynek rFIX nie jest możliwa realistyczna prognoza ilości kupowanych rFIX w kolejnych latach, czego potwierdzeniem są różnice między prognozami i rzeczywistymi zakupami w ramach NPLH w ubiegłych latach. (NPLH 2020).

Wariant ten testowano w XI wariantcie analizie wrażliwości do analizy wpływu na budżet płatnika.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o planowany budżet na zakup leków w ramach NPLH 2020

Budżet Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019-2023 jest stały w kolejnych latach. W analizie wrażliwości założono, że część budżetu zostanie

przeznaczona wyłącznie na zakup rFIX EHL. W tym celu oszacowano, że 9% (247/2 713) wszystkich chorych leczonych w ramach NPLH w 2017 roku stanowili pacjenci chorzy na hemofilię B. Natomiast zgodnie z założeniami przyjętymi w podstawowym oszacowaniu liczebności populacji docelowej dorośli chorzy na ciężką hemofilię B, którzy wymagają zmiany terapii z rFIX na rFIX EHL stanowią 0,98% (9,10% x 10,77%) wszystkich chorych na hemofilię B. Założono, że udział pacjentów chorych na ciężką hemofilię B wymagających zmiany na terapię rFIX EHL w NPLH będzie odzwierciedlał udział wydatków z budżetu na rFIX EHL. Znając średni koszt terapii lekiem Idelvion (z RSS: 910 716 zł/pacjent na rok; waga: udziały dzieci i dorosłych w populacji docelowej w analizie podstawowej w I roku wg oszacowania opartego na danych literaturowych) oszacowano liczebność populacji docelowej, której leczenie może zostać pokryte z budżetu *NPLH 2020*.

Tabela 67. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o planowany budżet *NPLH 2020* – analiza wrażliwości^{^^}.

Rok	Budżet na leki [zł]	Udział budżetu na zakup rFIX EHL*	Budżet na zakup rFIX EHL [zł]	Średnie koszt rocznej terapii lekiem Idelvion (zł/rok/pacjenta) [^]	Średnia liczba pacjentów (dzieci + dorośli)
2021 r.	351 700 000	0,98%	3 448 036	910 716	■
2022 r.	369 600 000	0,98%	3 623 526	910 716	■
2023 r.	381 900 000	0,98%	3 744 115	910 716	■

*= (1540/2713) x 46% x 16%

[^] średnia ważona udziałem pacjentów w grupie wiekowej dzieci i dorosłych z analizy podstawowej z I roku;

^{^^} w tabeli znajdują się wartości zaokrąglone, w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy wartości nie zostały zaokrąglone.

Znając średnie liczby chorych na ciężką hemofilię B, których leczenie za pomocą rFIX EHL zostanie pokryte z budżetu *NPLH 2020* w latach 2021-2023 oszacowano liczby pacjentów odpowiadające horyzontowi analizy (I rok obejmuje 2022 r., a II rok – 2023 r.):

- w populacji dzieci:
 - I rok: ■ pacjentów;
 - II rok: ■ pacjentów;
- w populacji dorosłych:
 - I rok: ■ pacjentów;
 - II rok: ■ pacjentów.

Wariant ten testowano w XII wariantcie analizie wrażliwości do analizy wpływu na budżet płatnika.

13.3 Warunki refundacji eftrenonakogu alfa

Tabela 68. Warunki refundacji leku Alprolix (eftrenonakog alfa) w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego B.15 (MZ 20/08/2021).

Nazwa i dawka leku	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Alprolix, 1000 IU	07350031441673	4201,20	4411,26	2803,25	bezpłatny
Alprolix, 2000 IU	07350031441680	8402,40	8822,52	5606,50	bezpłatny
Alprolix, 250 IU	07350031441659	1050,30	1102,82	700,81	bezpłatny
Alprolix, 3000 IU	07350031441697	12603,60	13233,78	8409,75	bezpłatny
Alprolix, 500 IU	07350031441666	2100,60	2205,63	1401,63	bezpłatny

13.4 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Dawkowanie leku Idelvion (<i>ChPL Idelvion</i>).....	19
Tabela 2. Warunki refundacji leku Idelvion (albutrepenonakog alfa) w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego B.15 (<i>MZ 20/08/2021</i>).....	22
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem w ramach NPLH produktu leczniczego Idelvion w terapii dzieci i dorosłych chorych na hemofilię w ramach NPLH.....	23
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie publikacji medycznych Pubmed.....	25
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie publikacji medycznych Cochrane Library.....	25
Tabela 6. Dane z raportu SMPT pacjentów leczonych rekombinowanym czynnikiem IX (uwzględniono wiek i wagę) – data pobrania danych: 09.11.2020 r. (<i>AWA Idelvion 2020</i>).....	30
Tabela 7. Masa ciała dorosłych chorych na hemofilię B.....	32
Tabela 8. Roczne zużycie albutrepenonakogu alfa wg <i>ChPL Idelvion</i>	33
Tabela 9. Roczne zużycie czynnika IX o przedłużonym działaniu wg aktualnie obowiązującego programu lekowego „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) (<i>MZ 20/08/2021</i>).....	34
Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badań <i>PROLONG-9FP</i> i <i>PROLONG-9FPc</i>	35
Tabela 11. Średnie tygodniowe zużycie leku, rFIX-FP badania <i>PROLONG-9FP</i> i <i>Oldenburg 2020</i>	36
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do badań oceniających pacjentów w populacji mieszanej, Idelvion (<i>albutrepenonakog alfa</i>).....	37
Tabela 13. Średnie zużycie leku, rFIX-FP w badaniach <i>PROLONG-9FPb</i> i <i>PROLONG-9FPc</i>	37
Tabela 14. Skrócona wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do <i>Oldenburg 2020</i>	38
Tabela 15. Średnie tygodniowe zużycie rFIX-FP z badania <i>Oldenburg 2020</i>	39
Tabela 16. Skrócona wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do <i>Hermans 2020</i>	40
Tabela 17. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej: zużycie rFIX-FP w zapobieganiu krwawieniom u chorych na ciężka hemofilię B.....	40
Tabela 18. Analiza podstawowa – zużycie albutrepenonakogu alfa w rzeczywistej praktyce klinicznej (<i>Hermans 2020</i>).....	42
Tabela 19. Dawkowanie eftrenonakogu alfa na podstawie charakterystyki produktu leczniczego <i>ChPL Alprolix</i>	42
Tabela 20. Roczne zużycie eftrenonakogu alfa na podstawie charakterystyki produktu leczniczego <i>ChPL Alprolix</i>	43
Tabela 21. Roczne zużycie czynnika IX o przedłużonym działaniu wg aktualnie obowiązującego programu lekowego „Zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D66, D67) (<i>MZ 20/08/2021</i>).....	44
Tabela 22. Zużycie leku w badaniu <i>Kids B-LONG</i> ; Alprolix (rFIX-Fc).....	46
Tabela 23. Zużycie leku w badaniu <i>B-YOND</i> w populacji pediatrycznej; Alprolix (rFIX-Fc).....	46
Tabela 24. Zużycie leku w badaniu <i>B-YOND</i> w populacji młodzieży i dorosłych; Alprolix (rFIX-Fc).....	47

Tabela 25. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej <i>Keepanasseril 2017, Wang 2018, Brennan 2020, Rampotas 2020, Traets 2020, O'Donovan 2021, Shapiro 2020, Sun 2021</i> : charakterystyka chorych otrzymujących lek Alprolix.	48
Tabela 26. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej: zużycie rFIX-Fc w zapobieganiu krwawieniom u chorych na hemofilię B.	50
Tabela 27. Analiza podstawowa - zużycie eftrenonakogu alfa w rzeczywistej praktyce klinicznej (<i>Shapiro 2020</i>) .	53
Tabela 28. Roczny koszt finansowania w ramach NPLH albutrepenonakogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię B (PPP/PPP+P).	55
Tabela 29. Roczny koszt finansowania w ramach NPLH eftrenonakogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię B (PPP/PPP+P).	56
Tabela 30. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej CMA.	58
Tabela 31. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym (PPP/PPP+P, z RSS, bez RSS).	60
Tabela 32. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (populacja dzieci, PPP/PPP+P, bez RSS).	60
Tabela 33. Wyniki analizy progowej: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (populacja dzieci, PPP/PPP+P, bez RSS).	61
Tabela 34. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (populacja dzieci, PPP/PPP+P, z RSS).	62
Tabela 35. Wyniki analizy progowej: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).	63
Tabela 36. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (dorośli, PPP/PPP+P, bez RSS).	63
Tabela 37. Wyniki analizy progowej: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (dorośli, PPP/PPP+P, bez RSS).	64
Tabela 38. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (dorośli, PPP/PPP+P, z RSS).	65
Tabela 39. Wyniki analizy progowej: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (dorośli, PPP/PPP+P, z RSS).	65
Tabela 40. Zestawienie założeń analizy wrażliwości CMA.	66
Tabela 41. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów bez RSS (PPP/ PPP+P).	69
Tabela 42. Jednokierunkowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów z RSS (PPP/ PPP+P).	73
Tabela 43. Warunki refundacji leku Idelvion (albutrepenonakog alfa) w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego B.15 (<i>MZ 20/08/2021</i>).	84
Tabela 44. Wnioskowane warunki finansowaniem w ramach NPLH produktu leczniczego Idelvion w terapii dzieci i dorosłych chorych na hemofilię w ramach NPLH.	85
Tabela 45. Rozkład chorych na hemofilię B w Polsce ze względu na stopień ciężkości tego schorzenia.	89
Tabela 46. Liczba chorych otrzymujących rFIX w programie lekowym B.15.^^	90
Tabela 47. Udział chorych na hemofilię B, którzy zostają przełączeni na terapię rFIX EHL (<i>Peyvandi 2019</i>).	91
Tabela 48. Oszacowanie liczebności populacji docelowej: dzieci chore na ciężką hemofilię B	92

Tabela 49. Oszacowanie liczebności populacji docelowej: dorośli chorzy na ciężką hemofilię B	93
Tabela 50. [REDACTED]	94
Tabela 51. Liczebność populacji docelowej w analizie podstawowej.....	96
Tabela 52. Struktura liczby leczonych w scenariuszu istniejącym – analiza podstawowa.....	97
Tabela 53. Struktura liczby leczonych w scenariuszu nowym – analiza podstawowa	97
Tabela 54. Roczny koszt refundacji albutrepenonakogu alfa i eftrenonakogu alfa w przeliczeniu na chorego na hemofilię B (PPP/PPP+P).	99
Tabela 55. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA.....	100
Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP=PPP+P, bez RSS). .	103
Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (PPP=PPP+P, z RSS).....	104
Tabela 58. Zestawienie założeń analizy wrażliwości BIA	106
Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości BIA bez RSS (PPP/PPP+P).....	110
Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości BIA z RSS (PPP/PPP+P).....	114
Tabela 61. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Idelvion.....	120
Tabela 62. [REDACTED]	125
Tabela 63. Zużycie leków – analiza wrażliwości	126
Tabela 64. Struktura liczby leczonych w scenariuszu nowym – analiza wrażliwości*	128
Tabela 65. Ilość koncentratów czynników krzepnięcia przewidywana do zakupu w kolejnych latach realizacji Programu (plan finansowy na 2019 r.) (<i>NPLH 2020</i>).....	129
Tabela 66. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o planowany zakup rekombinowanych czynników krzepnięcia IX – analiza wrażliwości.^	130
Tabela 67. Liczebność populacji docelowej oszacowana w oparciu o planowany budżet <i>NPLH 2020</i> – analiza wrażliwości^^.....	131
Tabela 68. Warunki refundacji leku Alprolix (eftrenonakog alfa) w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego B.15 (<i>MZ 20/08/2021</i>).....	132

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	26
Wykres 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (populacja dzieci, PPP/PPP+P, bez RSS).....	61
Wykres 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (populacja dzieci, PPP/PPP+P, z RSS).....	62

Wykres 4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (dorośli, PPP/PPP+P, bez RSS).....	64
Wykres 5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: albutrepenonakog alfa vs eftrenonakog alfa (PPP/PPP+P, z RSS).	65
Wykres 6. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów w wariancie bez RSS (dzieci, PPP/PPP+P).....	71
Wykres 7. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów w wariancie bez RSS (dorośli, PPP/PPP+P).....	72
Wykres 8. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów w wariancie z RSS (dzieci, PPP/PPP+P).....	74
Wykres 9. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów w wariancie z RSS (dorośli, PPP/PPP+P).....	75
Wykres 10. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (PPP/PPP+P, bez RSS).....	104
Wykres 11. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (PPP/PPP+P, z RSS).....	105
Wykres 12. Wyniki analizy wrażliwości BIA bez RSS (PPP/PPP+P).....	114
Wykres 13. Wyniki analizy wrażliwości BIA z RSS (PPP/PPP+P).....	119

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AWA Idelvion 2020** Wnioski o objęcie refundacją leków Idelvion (albutrepenonakog alfa) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10 D 66, D67)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.35.2020
- Brennan 2020** Brennan Y, Parikh S, McRae S, Tran H. The Australian experience with switching to extended half-life factor VIII and IX concentrates: On behalf of the Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Haemophilia*. 2020 May;26(3):529-535. doi: 10.1111/hae.13970. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32243027.
- EMA 2010** European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Recombinant fusion protein linking human coagulation factor IX with human albumin for the treatment of haemophilia B. EMA/COMP/816162/2009. 2 March 2010.
- 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.
- Fischer 2017** Fischer K, Kulkarni R, Nolan B, Mahlangu J, Rangarajan S, Gambino G, Diao L, Ramirez-Santiago A, Pierce GF, Allen G. Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2017; 4(2):e75-e82
- HAS 2016** Haute Autorité de Santé. Avis sur les Médicaments IDELVION, albutrépénonacog alfa. Avis de la CT du 05 octobre 2016.
- Hermans 2020** Hermans C, Marino R, Lambert C, Mangles S, Sommerer P, Rives V, Maro G, Malcangi G. Real-World Utilisation and Bleed Rates in Patients with Haemophilia B Who Switched to Recombinant Factor IX Fusion Protein (rIX-FP): A Retrospective International Analysis. *Adv Ther*. 2020 Jun;37(6):2988-2998. doi: 10.1007/s12325-020-01300-6. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32333327; PMCID: PMC7467451.
- Idelvion AK 2021** ██████████ Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u chorych z ciężką postacią hemofilii B. Analiza Kliniczna. Kraków 2021.
- Idelvion APD 2021** ██████████ Idelvion (albutrepenonakog alfa) w zapobieganiu krwawieniom u chorych z ciężką postacią hemofilii B. Analiza Problemu Decyzyjnego. Kraków 2021.
- IQWiG 2016** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Albutrepenonacog alfa – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Dostępne online pod adresem: https://www.iqwig.de/download/G16-03_Albutrepenonacog-alfa_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf
Data ostatniego dostępu: 11.05.2020 r.
- Keepanasseril 2017** Keepanasseril A, Stoffman J, Bouskill V, Carcao M, Iorio A, Jackson S; Association of Hemophilia Centre Directors of Canada (AHCDC). Switching to extended half-life products in Canada - preliminary data. *Haemophilia*. 2017 Jul;23(4):e365-e367. doi: 10.1111/hae.13245. Epub 2017 May 26. PMID: 28548284.
- Kenet 2016** Kenet G, Chambost H, Male C, Lambert T, Halimeh S, Chernova T, Mancuso ME, Curtin J, Voigt C, Li Y, Jacobs I, Santagostino E; PROLONG-9FP Investigator Study Group. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children. Results of a phase 3 trial. *Thromb Haemost*. 2016 Sep 27;116(4):659-68. doi: 10.1160/TH16-03-0179. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27583313; PMCID: PMC5039316.
- Kenet 2019** Kenet G, Chambost H, Male C, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Previously Treated Pediatric Patients with

- Hemophilia B: Results from a Phase 3b Extension Study. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1705116>
Data ostatniego dostępu: 31.03.2020 r.
- Kenet 2020** Kenet G, Chambost H, Male C, Halimeh S, Lambert T, Li Y, Seifert W, Santagostino E. Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Previously Treated Pediatric Patients with Hemophilia B: Results from a Phase 3b Extension Study. *Thromb Haemost.* 2020 Apr;120(4):599-606. doi: 10.1055/s-0040-1705116. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32185782.
- Lyseng-Williamson KA 2017** Lyseng-Williamson KA. Coagulation Factor IX (recombinant), Albumin Fusion Protein (Albutrepenonacog Alfa; Idelvion): A review of 1st Use in Haemophilia B. *Drugs* 2017 Jan; 77(1):97-106.
- Mancuso 2020** Mancuso ME, Lubetsky A, Pan-Petesich B, Lissitchkov T, Nagao A, Seifert W, Li Y, Santagostino E. Long-term safety and efficacy of rIX-FP prophylaxis with extended dosing intervals up to 21 days in adults/adolescents with hemophilia B. *J Thromb Haemost.* 2020 May;18(5):1065-1074. doi: 10.1111/jth.14778. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32078256; PMCID: PMC7318213.
- MZ 08/01/2021** 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
- MZ 2018** Minister Zdrowia. Program Polityki Zdrowotnej. Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018. Warszawa 2018r. Aktualizacja: 16.03.2018r.
- MZ 20/08/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.
- NFZ 59/2011** Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-592011dgl,4622.html>.
Data ostatniego dostępu: 30.03.2020 r.
- NPLH 2005** Ministerstwo Zdrowia. Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005-2011. Warszawa, czerwiec 2005 r.
- NPLH 2013** Narodowy Program Leczenia Hemofilii. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/programy-polityki-zdrowotnej1>
Data ostatniego dostępu: 02.06.2021 r.
- NPLH 2014** Narodowy Program Leczenia Hemofilii. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/programy-polityki-zdrowotnej1>
Data ostatniego dostępu: 02.06.2021 r.
- NPLH 2017** Narodowy Program Leczenia Hemofilii. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/programy-polityki-zdrowotnej1>
Data ostatniego dostępu: 02.06.2021 r.
- NPLH 2020** Minister Zdrowia PROGRAM POLITYKI ZDROWOTNEJ Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne OKRES REALIZACJI Lata 2019-2023. Warszawa 2018 r.
- O'Donovan 2021** O'Donovan M, Bergin C, Quinn E, Singleton E, Roche S, Benson J, Bird R, Byrne M, Duggan C, Gilmore R, Ryan K, O'Donnell JS, O'Connell NM. Real-world outcomes with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) prophylaxis: Longitudinal follow-up in a national adult cohort. *Haemophilia.* 2021 May 3. doi: 10.1111/hae.14307. Epub ahead of print. PMID: 33939224.
- Oldenburg 2020** Oldenburg J, Yan S, Maro G, Krishnarajah G, Tiede A. Assessing bleeding rates, related clinical impact and factor utilization in German hemophilia B patients treated with extended

- half-life rIX-FP compared to prior drug therapy. *Curr Med Res Opin.* 2020 Jan;36(1):9-15. doi: 10.1080/03007995.2019.1662675. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31469321.
- Pasi 2019** Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, Kulkarni R, Ozelo MC, Mahlangu J, Shapiro A, P'Ng S, Chambost H, Nolan B, Bennett C, Matsushita T, Winding B, Fruebis J, Yuan H, Rudin D, Oldenburg J. Long-term safety and sustained efficacy for up to 5 years of treatment with recombinant factor IX Fc fusion protein in subjects with haemophilia B: Results from the B-YOND extension study. *Haemophilia.* 2020 Nov;26(6):e262-e271. doi: 10.1111/hae.14036. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32497409.
- Peyvandi 2019** Peyvandi F, Garagiola I, Boscarino M, Ryan A, Hermans C, Makris M. Real-life experience in switching to new extended half-life products at European haemophilia centres. *Haemophilia.* 2019 Nov;25(6):946-952. doi: 10.1111/hae.13834. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31418967.
- Powell 2013** Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, Josephson NC, Perry D, Manco-Johnson MJ, Apte S, Baker RI, Chan GC, Novitzky N, Wong RS, Krassova S, Allen G, Jiang H, Innes A, Li S, Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Nugent K, Vigliani G, Brennan A, Luk A, Pierce GF; B-LONG Investigators. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med.* 2013 Dec 12;369(24):2313-23. doi: 10.1056/NEJMoa1305074. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24304002.
- Rampotas 2020** Rampotas A, Desborough MJR, Raza-Burton S, Taylor S, Wilkinson A, Hall GW, Shapiro S, Curry N. A single centre retrospective study of low dose prophylaxis with extended half-life factor IX for severe haemophilia B. *Haemophilia.* 2020 Mar;26(2):278-281. doi: 10.1111/hae.13936. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32083769.
- Santagostino 2016** Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J, Boggio L, Negrier C, Pabinger I, von Depka Prondzinski M, Altisent C, Castaman G, Yamamoto K, Álvarez-Roman MT, Voigt C, Blackman N, Jacobs I; PROLONG-9FP Investigators Study Group. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood.* 2016 Apr 7;127(14):1761-9. doi: 10.1182/blood-2015-09-669234. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26755710; PMCID: PMC4825413.
- Shapiro 2020** Shapiro A, Chaudhury A, Wang M, Escobar M, Tsao E, Barnowski C, Feng J, Jain N, Quon DV. Real-world data demonstrate improved bleed control and extended dosing intervals for patients with haemophilia B after switching to recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for up to 5 years. *Haemophilia.* 2020 Nov;26(6):975-983. doi: 10.1111/hae.14152. Epub 2020 Oct 4. PMID: 33012060; PMCID: PMC7821220.
- Statystyki NFZ 2021** Statystyki Narodowego Funduszu Zdrowia
Dostęp on-line: <https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund>
- Sun 2021** Sun HL, Yang M, Poon MC, Lee A, Robinson KS, Sholzberg M, Wu J, Iorio A, Blanchette V, Carcao M, Klaassen RJ, Jackson S. Factor product utilization and health outcomes in patients with haemophilia A and B on extended half-life concentrates: A Canadian observational study of real-world outcomes. *Haemophilia.* 2021 Jun 23. doi: 10.1111/hae.14369. Epub ahead of print. PMID: 34160870.
- Tatara 2014** Tatara T. Skuteczność kliniczna, farmakokinetyka oraz profil bezpieczeństwa rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX u pacjentów z hemofilią B – przegląd systematyczny. *Borgis-Nowa Medycyna* 2014; 1:20-27.
- Traets 2020** Traets MJM, Fischer K, Uitslager N, van der Valk PR, Kremer Hovinga ICL, van Vulpen LFD, Schutgens REG. Real-Life Pharmacokinetics of rFVIII-Fc and rFIX-Fc. *TH Open.* 2020 Nov 8;4(4):e362-e364. doi: 10.1055/s-0040-1718416. PMID: 33178904; PMCID: PMC7649062.
- UR NFZ 2021** Uchwała Nr 11/2020/Iv Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.

- Wang 2018** Wang C, Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia*. 2018;00:1-6.
- WFH 2018** World Federation of Hemophilia. Annual Global Survey 2018. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.wfh.org/en/home>
Data ostatniego dostępu: 02.06.2021 r.
- WFH 2020** World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2019.
- WFH 2020** Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia*. 2020;26(Suppl 6):1-158.
- Windyga 2006** Windyga J, Lopaciuk S, Stefanska E, et al. *Haemophilia in Poland. Haemophilia* (2006), 12, 52–57
- Windyga 2008** 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 I: Principles of haemophilia A and B management. *Acta Haematologica Polonica* 2008, 39(3): 537–564.
- Windyga 2016** Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, i wsp. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). *Acta Haematologica Polonica* 47 (2016) 86-114.
- Zdziarska 2011** Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A et al. Registry of inherited bleeding disorders in Poland – current status and potential role of the HemoRec database. *Haemophilia* (2011), 17, e-189-e195.
- ZZP-144/19** Ogłoszenie o wyniku postępowania o znaku ZZP-144/19 z dnia 02.07.2019 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-160/17** 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 13.08.2019 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.
- ZZP-81/21** Informacja z otwarcia ofert do postępowania ZZP-81/21 z dnia 27.08.2021 na dostawę koncentratu rekombinowanego czynnika krzepnięcia IX minimum II generacji wraz z dostawą do Centrów Leczenia Hemofilii oraz do Regionalnych Centrów Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa. Części: 1÷2