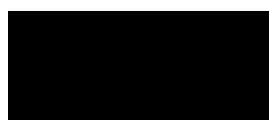




**Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa) w profilaktyce i
leczeniu krwawień u pacjentów pediatrycznych z
hemofilią A w ramach programu lekowego**

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, marzec 2025

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. ul. Sienna 82 00-815 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	11
2. PROBLEM DECYZYJNY	11
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	13
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE	15
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	17
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH	19
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	21
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	21
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	21
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	22
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	22
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	24
3.6. OCENA KOSZTÓW	30
3.7. DYSKONTOWANIE	36
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	37
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	38
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	42
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	42
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	45
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	53
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	53
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	53
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	53
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	54
7. Dyskusja	54
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	55
9. BIBLIOGRAFIA	57
10. SPIS TABEL	60
11. SPIS RYSUNKÓW	61
12. ANEKS.....	62
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	62
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	70
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	78
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	81

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
ABR	ang. <i>Annualized / Annual Bleeding Rate</i> ; Roczny wskaźnik krwawień
ACUR	ang. <i>Average Cost-Utility Ratio</i> ; Średni (bezwzględny) współczynnik kosztów-efektywności
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DSA	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
INMB	ang. <i>Incremental Net Monetary Benefit</i> ; Inkrementalna korzyść monetarna netto
IRR	ang. <i>Incidence rate ratio</i> ; Iloraz wskaźników występowania zdarzeń (tu: ABR)
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministra Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PSA	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; Probabilistyczna analiza wrażliwości
rFVIII	ang. <i>Recombinant Factor VIII</i> Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa) w profilaktyce pierwotnej lub wtórnej krwawień i leczeniu krwawień wśród dzieci z hemofilią A, w ramach programu lekowego.

W analizie przyjęto, że wnioskowana technologia w przypadku refundacji będzie włączona do osobnej grupy limitowej dla preparatów z programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)” opisanego w załączniku B.15. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (program zwany dalej programem B.15.).

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pediatryczni pacjenci z hemofilią A kwalifikujący się do modułu pierwotnej profilaktyki krwawień (tj. o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII poniżej 1% poziomu normalnego) lub modułu wtórnej profilaktyki krwawień (tj. po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów) w programie lekowym B.15. oraz którzy spełniają co najmniej jedno z przedstawionych kryteriów:
 - wiek ≤7 lat w momencie włączenia do terapii (z możliwością kontynuacji leczenia do ukończenia 18 roku życia);
 - po co najmniej trzech udokumentowanych krwawieniach rocznie, wymagających leczenia czynnikiem VIII pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki emicizumabem lub czynnikiem VIII, innym niż efanezoktokog alfa;
 - u których występują przeciwwskazania do stosowania terapii nieczynnikowej lub innych koncentratów czynnika VIII.
- Wnioskowane wskazanie obejmuje również standardowe postępowanie nieobejmujące profilaktyki, tj. zabezpieczenie dostępności czynnika w przypadku zabiegów planowych i nagłych oraz w sytuacjach krwawienia zagrażającego życiu lub zdrowiu w ocenie lekarza prowadzącego [37].
- Mając na uwadze potencjalne różnice w dostępności dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii, populację docelową podzielono na dwie grupy: pacjentów poniżej 12 roku życia oraz pacjentów pediatrycznych w wieku 12 lat i starszych;
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa) w dawce zgodnej z Charakterystyką produktu leczniczego [57], tj. 50 j.m. na kg m.c. razy na tydzień (I);
 - wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem aktualnie refundowanych opcji terapeutycznych wśród pacjentów z populacji docelowej, tj.:
 - rekombinowanego czynnika VIII (ang. *Recombinant Factor VIII*, rFVIII) o standardowym okresie półtrwania (koszt czynnika na poziomie zwycięzcy ostatniego przetargu centralnego – preparatu Advate[®], oktokog alfa [34]), podawanego w dawce wynikającej z zapisów Charakterystyki produktu leczniczego [55] i obserwowanej w praktyce klinicznej w Polsce (na podstawie danych 283 pacjentów stosujących rekombinowany czynnik VIII w programie B.15. w lutym 2025 roku);
 - emicizumabu (Hemlibra[®]) podawanego w dawce wynikającej z zapisów Charakterystyki produktu leczniczego [56] i obserwowanej w praktyce klinicznej w Polsce (na podstawie danych 21 pacjentów stosujących emicizumab w

programie B.15. w lutym 2025 roku), czyli: 3 mg na kg m.c. co 7 dni w okresie pierwszych 4 tygodni (dawka nasycająca) oraz 3 mg na kg m.c. co 14 dni w kolejnych tygodniach;

- opierając się na analizie klinicznej [41] raportującej wyniki porównań pośrednich wnioskowanej technologii z komparatorami i/lub porównań efektów profilaktyki krwawień przed i po rozpoczęciu stosowania wnioskowanej technologii (badanie XTEND-1) w opracowaniu uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatorów. W analizie podstawowej uwzględniono różnicę w częstotliwości występowania jakichkolwiek krwawień (ang. *Annualized or Annual bleeding rate*, ABR) lub iloraz występowania jakichkolwiek krwawień (ang. *Incidence rate ratio*, IRR). W analizie wrażliwości dodatkowo testowano wpływ uwzględnienia zmiany zużycia czynnika VIII stosowanego w profilaktyce pomiędzy wnioskowaną technologią a rFVIII;
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, średnich współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Average Cost-Utility Ratio*, ACUR), inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR), inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *Incremental Net Monetary Benefit*, INMB) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 (§ 5 ust. 4 w przypadku braku różnic w liczbie QALY) i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Wnioskowana technologia ma status leku sierocznego [57].

Mając na uwadze specyficzny charakter procesu realizacji zapotrzebowania na produkty lecznicze stosowane w programie B.15. (przetarg centralny w celu zaopatrzenia w preparaty z programu B.15. wszystkich świadczeniodawców realizujących program B.15. w Polsce; kryteria przetargu obejmują lub oparte są na cenie jednostkowej, tj. cenie 1 j.m.) analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu jednostkowych cen wnioskowanej technologii (cenie 1 j.m.; ilorazu ceny zbytu netto danej prezentacji produktu leczniczego oraz sumarycznej zawartości efanezoktokog alfa w opakowaniu tej prezentacji wyrażonej w j.m.).

Uwzględniono cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED] oraz proponowane porozumienie podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS) [REDACTED]

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

- wariant bez RSS, uwzględniający cenę wnioskowanej technologii sugerowaną do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwanego dalej „Wykazem”) oraz
- wariant z RSS, uwzględniający sugerowaną cenę efektywną wnioskowanej technologii.

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej ze względu na:

- brak odpowiednika refundowanego w analizowanym wskazaniu;
- odmienny mechanizm działania względem emicizumabu i wynikająca z tego faktu potencjalnie odrębna populacja docelowa wymagająca stosowania tych preparatów;
- udowodnioną przewagę kliniczną efanezoktokogu alfa nad leczeniem z wykorzystaniem opcjonalnych technologii refundowanych (por. wyniki porównań pośrednich oraz wyników badania XTEND-1 porównujących efekty leczenia przed i po leczeniu wnioskowaną technologią przedstawionych w Analizie klinicznej [40]);
- różnice w schematach podawania wnioskowanej technologii (ustalone cotygodniowe podawanie) i rFVIII (dawka w profilaktyce indywidualnie dostosowana do potrzeb pacjenta), co uniemożliwia ustalenie dawek jednostkowych służących do kalkulacji limitu w grupie (zmienna osobniczo dawka w przypadku zastosowania rFVIII);
- różnice we wskazaniu objętym refundacją. Wnioskowana technologia stosowana będzie w programie B.15. wśród: pacjentów z przeciwskazaniami do stosowania rFVIII lub emicizumab, pacjentów suboptymalnie leczonych tymi preparatami lub pacjentów w wieku ≤7 lat, czyli nie dotyczy wszystkich pacjentów, u których możliwe jest zastosowanie rFVIII lub emicizumabu w chwili obecnej w programie B.15. Dodatkowo emicizumab w programie B.15. można zastosować wśród

pacjentów przed 1 rokiem życia, podczas gdy brakuje informacji na temat efektów zastosowania wnioskowanej technologii wśród tak młodych pacjentów (dostępne dane dotyczą tylko pacjentów w wieku 1 roku lub starszych [40]). Ze względu na różnice we wskazaniu objętym refundacją występuje brak możliwości zastąpienia wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji poprzez zastosowanie rFVIII lub emicizumabu, co oznacza, że w przypadku refundacji wnioskowanej technologii we wspólnej grupie z rFVIII lub emicizumabem, stosowanie jednej z opcji będzie limitowane przez stosowanie innej opcji, która nie będzie możliwa do stosowania wśród pacjentów wymagających stosowania opcji limitowanej (np. refundacja Altuvoc[®] wśród pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania rFVIII limitowana przez cenę rFVIII).

Na podstawie ww. aspektów uznano, że refundacja w osobnej grupie limitowej jest zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako produkt leczniczy stosowany w programie lekowym.

W opracowaniu uwzględniono koszt wnioskowanej technologii skalkulowany przy uwzględnieniu proponowanych cen zbytu netto oraz zapisów ustawy o refundacji [30].

W analizie podstawowej koszt pozostałych leków określono na podstawie wyników aktualnie realizowanych przetargów centralnych na zakup rFVIII [34] i emicizumabu [49]. W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie kosztu komparatorów na podstawie danych NFZ z I połowy 2024 roku [42], [43] (koszt rFVIII) lub kosztu oficjalnego [37].

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych; aktualnie żaden pacjent w Polsce nie ma możliwości leczenia efanezoktokogiem alfa. Co więcej, mając na uwadze mechanizm refundacji preparatów z programu B.15. (przetarg centralny w celu zaopatrzenia w preparaty z programu B.15. wszystkich świadczeniodawców realizujących program B.15. w Polsce w danym okresie) wydaje się mało prawdopodobne wykorzystanie wnioskowanej technologii w przypadku braku refundacji. Tym samym w opracowaniu uwzględniono wszystkie opcjonalne technologie refundowane, które obecnie wykorzystywane są w profilaktyce i leczeniu krwawień wśród pacjentów spełniających kryteria stosowania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji. Uwzględniono stosowanie:

- rekombinowanego czynnika VIII (rFVIII) o standardowym okresie półtrwania (koszt czynnika na poziomie zwycięzcy ostatniego przetargu centralnego – preparatu Advate[®], oktokog alfa [34]), podawanego w dawce wynikającej z zapisów Charakterystyki produktu leczniczego [55] i obserwowanej w praktyce klinicznej w Polsce (na podstawie danych 283 pacjentów stosujących rekombinowany czynnik VIII w programie B.15. w lutym 2025 roku);
- emicizumabu (Hemlibra[®]) podawanego w dawce wynikającej z zapisów Charakterystyki produktu leczniczego [56] i obserwowanej w praktyce klinicznej w Polsce (na podstawie danych 21 pacjentów stosujących emicizumab w programie B.15. w lutym 2025 roku), czyli: 3 mg na kg m.c. co 7 dni w okresie pierwszych 4 tygodni (dawka nasycająca) oraz 3 mg na kg m.c. co 14 dni w kolejnych tygodniach.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych [41].

Na podstawie wyników Analizy klinicznej [41], raportującej wyniki porównań pośrednich wnioskowanej technologii z komparatorami i/lub porównań efektów profilaktyki krwawień przed i po rozpoczęciu stosowania wnioskowanej technologii (badanie XTEND-1), w opracowaniu uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji. Niemniej jednak ponieważ nie są dostępne dowody naukowe bezpośrednio potwierdzające przewagę wnioskowanej technologii nad stosowaniem komparatorów w ramach analizy wrażliwości testowano wariant analizy minimalizacji kosztów.

W analizie podstawowej uwzględniono różnicę w częstotliwości występowania jakichkolwiek krwawień (ABR). W analizie wrażliwości dodatkowo testowano wpływ uwzględnienia raportowanej w badaniach klinicznych zmiany zużycia czynnika VIII stosowanego w profilaktyce pomiędzy wnioskowaną technologią a rFVIII (w analizie podstawowej uwzględniono niezależną ocenę zużycia tych czynników w porównywanych grupach pacjentów).

W ramach analizy modelowano konsekwencje kosztowe i zdrowotne wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia w grupie pacjentów poddawanych profilaktyce z wykorzystaniem porównywanych interwencji. Analogicznie jak w przypadku podobnej technologii lekowej ocenianej przez AOTMiT (profilaktyki krwawień w hemofilii A z wykorzystaniem preparatu Elocta®) [52], przyjęto, że wystąpienie krwawienia będzie związane z dodatkowym zużyciem czynnika VIII, dodatkowym pobytem w szpitalu oraz redukcją jakości życia w okresie występowania krwawienia. Zgodnie z wynikami badania XTEND-1 przyjęto, że 64,5% (SE 0,039) [40] epizodów krwawień będzie wymagało podania czynnika VIII (dodatkowe dawki Altuvoc® w grupie wnioskowanej technologii; dawki rFVIII w grupie emicizumabu i grupie rFVIII); przyjęto, że każdy epizod krwawienia wymagać będzie konsultacji z lekarzem i dodatkowych badań, których koszt ustalono na poziomie kosztu dodatkowego osobodnia pobytu w szpitalu w celu wykonania programu. Redukcję jakości życia w okresie krwawienia określono na podstawie badania Neufeld i wsp., 2012 [53] wskazującego na obniżenie wagi użyteczności w dniu krwawienia o około 0,20 (SE 0,06) oraz średni czas trwania jednego krwawienia na poziomie 2,4 dnia (SE 0,6).

Analogicznie jak w przypadku modelu oceniającego profilaktykę krwawień z wykorzystaniem preparatu Elocta® [52] w analizie wrażliwości testowano potencjalny wzrost jakości życia wynikający z przedłużenia okresu pomiędzy kolejnymi podaniami analizowanych preparatów (wzrost wagi użyteczności o 0,0037 na każdy dodatkowy dzień pomiędzy kolejnymi podaniami [62]).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy).

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu istotnie różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy.

Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji w dożywnym horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progiem opłacalności wynoszącym 217 641 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2020 – 2022).

Uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio wykazujących przewagę kliniczną efanezoktokogu alfa nad opcjonalnymi technologiami refundowanymi [40]. Tym samym przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Uwzględniono horyzont czasowy analizy na poziomie 1 roku. Zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego oceniana interwencja będzie stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do wystąpienia braku odpowiedzi, przeciwwskazań, zgonu, lub do momentu osiągnięcia pełnoletności przez pacjenta. Maksymalny horyzont czasowy analizy wynosi więc około 17 lat przy założeniu, że pacjenci poniżej 1 roku życia nie będą mogli stosować wnioskowanej technologii. Niemniej jednak obserwowane różnice zarówno w efektach jak i kosztach stosowania porównywanych interwencji będą miały charakter cykliczny. Przy pominięciu potencjalnych kosztów związanych z nasyceniem dawki emicizumabu w pierwszych 4 tygodniach leczenia, wyniki analizy dla kilkuletniego horyzontu czasowego będą w praktyce wielokrotnością wyników horyzontu jednorocznego. Na tej podstawie i zgodnie z założeniami analiz dla innych czynników krzepnięcia [52] horyzont czasowy analizy podstawowej został określony na poziomie 1 roku (365,25 dnia) z zakresem testowanym w analizie wrażliwości wynoszącym od 1 miesiąca do 17 lat.

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono analizę wrażliwości jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. W

przypadku parametrów, dla których zakres niepewności nie został określony, przyjęto błąd standardowy na poziomie 25% wartości analizy podstawowej; parametry testowano również w analizie wrażliwości w zakresie $\pm 100\%$ wartości analizy podstawowej (tj. od wartości równej 0 do dwukrotnie wyższej niż w analizie podstawowej).

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości dla analizy kosztów-żyteczności umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych.

WYNIKI I WNIOSKI

Przeprowadzone modelowanie wykazało, że stosowanie efanezoktokogu alfa w profilaktyce i leczeniu krwawień wśród pacjentów pediatrycznych z hemofilią A wiąże się z poprawą wyników zdrowotnych względem obydwu opcjonalnych technologii refundowanych. Stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce rekombinowanego czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania lub emicizumabu zmniejszało liczbę jakichkolwiek krwawień wśród analizowanych pacjentów o odpowiednio: 1,85 lub 1,73 epizodu u standardowego pacjenta rocznie.

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Altuvoc[®] w profilaktyce i leczeniu krwawień wśród pacjentów pediatrycznych z hemofilią A w horyzoncie 1 roku jest:

- związane ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem rekombinowanego czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania i emicizumabu o odpowiednio: 0,004 roku oraz 0,003 roku;

W wariancie bez RSS inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności (około 260,5 mln PLN za dodatkowy QALY względem rFVIII i około 24,3 mln PLN za dodatkowy QALY względem emicizumabu) znacznie przekroczyły próg opłacalności (217 641 PLN za dodatkowy QALY).

W wariancie z RSS zaobserwowano: dominację wnioskowanej technologii nad emicizumabem (efanezoktokog alfa tańszy i bardziej skuteczny od emicizumabu) oraz inkrementalny współczynniki kosztów-żyteczności dla porównania z rekombinowanym czynnikiem VIII o standardowym okresie półtrwania na poziomie około [REDACTED] za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość [REDACTED] wynoszącego 217 641 PLN za dodatkowy QALY).

W ramach analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność ww. wniosków. Przeprowadzono 51 scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości. Zmianę wniosków względem analizy podstawowej zaobserwowano wyłącznie w przypadku uwzględnienia oficjalnych cen komparatorów – uwzględnienie cen komparatorów na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] spowodowało, że wnioskowana technologia była opłacalna względem rFVIII w wariancie z RSS oraz wnioskowana technologia była opłacalna względem emicizumabu w wariancie bez RSS.

Wykazano, że najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności miały założenia dotyczące: determinantów skuteczności porównywanych interwencji (95% CI dla różnicy lub ilorazu ABR w grupach), założeń związanych ze skutecznością porównywanych opcji (brak leczenia krwawień, brak różnic w skuteczności, IRR=1 dla porównania Altuvoc[®] z Hemlibra[®] wśród dzieci poniżej 12 lat), wysokości zmiany wagi użyteczności w przypadku krwawienia oraz średniej długości trwania jednego epizodu krwawienia.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo zdarzenia, że wnioskowana technologia jest bardziej skuteczna od komparatorów (tj. związana z większą liczbą QALY) wyniosło $\geq 99,9\%$. W ramach probabilistycznej analizy

wrażliwości wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora jest kosztowo-użyteczne z prawdopodobieństwem mieszczącym się w zakresie od [REDACTED] (vs rFVIII) do 100% (vs emicizumab w wariancie z RSS).

Podsumowanie

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania efanezoktokogu alfa w profilaktyce i leczeniu krwawień wśród pacjentów pediatrycznych z hemofilią A [41].

Niniejsza analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie produktu leczniczego Altuvoc[®] we wnioskowanym wskazaniu będzie związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności względem stosowania rekombinowanego czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania powyżej progu opłacalności, ale będzie dominowało nad stosowaniem emicizumabu (tj. będzie bardziej skuteczne oraz tańsze od emicizumabu).

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Co więcej, Plan dla Chorób Rzadkich wprowadzony przez Radę Ministrów (Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. M.P. 2021 poz. 883) zakłada modyfikację oceny ekonomicznej leków sierocych polegającą m.in. na wprowadzeniu odmiennego, wyższego progu opłacalności dla takich technologii medycznych.

Udostępnienie pacjentom z analizowanej populacji kolejnej opcji terapeutycznej w ramach programu lekowego B.15. pozwoli lepiej dostosować terapię do indywidualnych potrzeb zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji oraz pozwoli zmniejszyć obciążenie finansowe świadczeniodawcy i płatnika publicznego poprzez zastosowanie leczenia związanego z mniejszym obciążeniem pacjentów, poprawą jakości życia pacjentów oraz mniejszym obciążeniem personelu medycznego względem aktualnie refundowanych opcji dostępnych w ramach programu B.15.

Profil farmakokinetyczny efanezoktokogu alfa wskazuje, że jest to jedyna profilaktyczna terapia w hemofilii A, która może zapewnić znormalizowaną hemostazę bez konieczności monitorowania farmakokinetyki i personalizacji dawkowania. W przeciwieństwie do np. emicizumabu, efanezoktokog alfa to produkt przeznaczony zarówno do profilaktyki, jak i do leczenia krwawień epizodycznych i postępowania okołoperacyjnego. Aktywność koagulacyjną efanezoktokogu alfa można dokładnie i niezawodnie mierzyć za pomocą jednostopniowego testu koagulacyjnego z wieloma odczynnikami i komercyjnie dostępnymi standardami osocza; efektem doskonałych parametrów farmakokinetycznych jest fakt, że stosowanie wnioskowanej interwencji wiąże się z istotnie niższym rocznym wskaźnikiem krwawień, w porównaniu do stosowanych wcześniej czynników VIII, co przejawia się bardzo wysokim odsetkiem pacjentów niedoświadczających krwawień a także poprawą zdrowia stawów, jakości życia związanej ze zdrowiem oraz redukcją bólu [41], [57]

Refundacja wnioskowanej interwencji może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z rozpatrywanej populacji w odniesieniu do dostępu do wysoce skutecznej i bezpiecznej terapii, stosowanej rzadziej od dotychczas wykorzystywanych czynników krzepnięcia VIII i pozwalającej na utrzymanie znormalizowanej hemostazy przez większość tygodnia (3-4 dni na poziomie osoby zdrowej, przez resztę tygodnia znacząco powyżej zakresów dla umiarkowanej postaci hemofilii).

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa) w profilaktyce pierwotnej lub wtórnej krwawień wśród dzieci z hemofilią A, w ramach programu lekowego.

W analizie przyjęto, że wnioskowana technologia w przypadku refundacji będzie włączona do osobnej grupy limitowej dla preparatów z programu „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B (ICD-10: D66, D67)” opisanego w załączniku B.15. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (program zwany dalej programem B.15.).

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pediatryczni pacjenci z hemofilią A kwalifikujący się do modułu pierwotnej profilaktyki krwawień (tj. o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII poniżej 1% poziomu normalnego) lub modułu wtórnej profilaktyki krwawień (tj. po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów) w programie lekowym B.15. oraz którzy spełniają co najmniej jedno z przedstawionych kryteriów:
 - wiek ≤ 7 lat w momencie włączenia do terapii (z możliwością kontynuacji leczenia do ukończenia 18 roku życia);
 - po co najmniej trzech udokumentowanych krwawieniach rocznie, wymagających leczenia czynnikiem VIII pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki emicizumabem lub czynnikiem VIII, innym niż efanezoktokog alfa;
 - u których występują przeciwwskazania do stosowania terapii nieczynnikowej lub innych koncentratów czynnika VIII.

Wnioskowane wskazanie obejmuje również standardowe postępowanie nieobejmujące profilaktyki, tj. zabezpieczenie dostępności czynnika w przypadku zabiegów planowych i nagłych oraz w sytuacjach krwawienia zagrażającego życiu lub zdrowiu w ocenie lekarza prowadzącego [37].

Mając na uwadze potencjalne różnice w dostępności dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii, populację docelową podzielono na dwie grupy: pacjentów poniżej 12 roku życia oraz pacjentów pediatrycznych w wieku 12 lat i starszych.

- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa) w dawce zgodnej z Charakterystyką produktu leczniczego [57], tj. 50 j.m. na kg m.c. razy na tydzień (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem aktualnie refundowanych opcji terapeutycznych wśród pacjentów z populacji docelowej, tj.
 - rekombinowanego czynnika VIII (ang. *Recombinant Factor VIII*, rFVIII) o standardowym okresie półtrwania (koszt czynnika na poziomie zwycięzcy ostatniego przetargu centralnego – preparatu Advate[®], oktokog alfa [34]), podawanego w dawce wynikającej z zapisów Charakterystyki produktu leczniczego [55] i obserwowanej w praktyce klinicznej w Polsce (na podstawie danych 283 pacjentów stosujących rekombinowany czynnik VIII w programie B.15. w lutym 2025 roku);
 - emicizumabu (Hemlibra[®]) podawanego w dawce wynikającej z zapisów Charakterystyki produktu leczniczego [56] i obserwowanej w praktyce klinicznej w Polsce (na podstawie danych 21 pacjentów stosujących emicizumab w programie B.15. w lutym 2025 roku), czyli: 3 mg na kg m.c. co 7 dni w okresie pierwszych 4 tygodni (dawka nasycająca) oraz 3 mg na kg m.c. co 14 dni w kolejnych tygodniach.
- opierając się na analizie klinicznej [41] raportującej wyniki porównań pośrednich wnioskowanej technologii z komparatorami i/lub porównań efektów profilaktyki krwawień przed i po rozpoczęciu stosowania wnioskowanej technologii (badanie XTEND-1) w opracowaniu uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatorów. W analizie podstawowej uwzględniono różnicę w częstotliwości występowania jakichkolwiek krwawień (ang. *Annualized / Annual bleeding rate*, ABR) lub iloraz występowania jakichkolwiek krwawień (ang. *Incidence rate ratio*, IRR). W analizie wrażliwości dodatkowo testowano wpływ uwzględnienia zmiany zużycia czynnika VIII stosowanego w profilaktyce pomiędzy wnioskowaną technologią a rFVIII.
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, średnich współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Average Cost-Utility Ratio*, ACUR), inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR), inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *Incremental Net Monetary Benefit*, INMB) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 (§ 5 ust. 4 w przypadku braku różnic w liczbie QALY) i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna dotycząca finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa) w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”), umożliwiając jego stosowanie w leczeniu dorosłych pacjentów w programie B.15. [40].

Wnioskowana technologia zarejestrowana jest do stosowania we wnioskowanym wskazaniu [57] i nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce [37].

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności.

Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii.

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej ze względu na:

- brak odpowiednika refundowanego w analizowanym wskazaniu;
- odmienny mechanizm działania względem emicizumabu i wynikająca z tego faktu potencjalnie odrębna populacja docelowa wymagająca stosowania tych preparatów;
- udowodnioną przewagę kliniczną efanezoktokogu alfa nad leczeniem z wykorzystaniem opcjonalnych technologii refundowanych (por. wyniki porównań pośrednich oraz wyników badania XTEND-1 porównujących efekty leczenia przed i po leczeniu wnioskowaną technologią przedstawione w Analizie klinicznej [40]);
- różnice w schematach podawania wnioskowanej technologii (ustalone cotygodniowe podawanie) i rFVIII (dawka w profilaktyce indywidualnie dostosowana do potrzeb pacjenta), co uniemożliwia

ustalenie dawek jednostkowych służących do kalkulacji limitu w grupie (zmienna osobniczo dawka w przypadku zastosowania rFVIII);

- różnice we wskazaniu objętym refundacją. Wnioskowana technologia stosowana będzie w programie B.15. wśród: pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania rFVIII lub emicizumabu, pacjentów suboptymalnie leczonych tymi preparatami lub pacjentów w wieku ≤ 7 lat, czyli nie dotyczy wszystkich pacjentów, u których możliwe jest zastosowanie rFVIII lub emicizumabu w chwili obecnej w programie B.15. Dodatkowo emicizumab w programie B.15. można zastosować wśród pacjentów przed 1 rokiem życia, podczas gdy brakuje informacji na temat efektów zastosowania wnioskowanej technologii wśród tak młodych pacjentów (dostępne dane dotyczą tylko pacjentów w wieku 1 roku lub starszych [40]). Ze względu na różnice we wskazaniu objętym refundacją występuje brak możliwości zastąpienia wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji poprzez zastosowanie rFVIII lub emicizumabu, co oznacza, że w przypadku refundacji wnioskowanej technologii we wspólnej grupie z rFVIII lub emicizumabem, stosowanie jednej z opcji będzie limitowane przez stosowanie innej opcji, która nie będzie możliwa do stosowania wśród pacjentów wymagających stosowania opcji limitowanej (np. refundacja Altuvoc[®] wśród pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania rFVIII limitowana przez cenę rFVIII).

Na podstawie ww. aspektów uznano, że refundacja w osobnej grupie limitowej jest zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako produkt leczniczy stosowany w programie lekowym.

Wnioskowana technologia ma status leku sierocego [57].

Mając na uwadze specyficzny charakter procesu realizacji zapotrzebowania na produkty lecznicze stosowane w programie B.15. (przetarg centralny w celu zaopatrzenia w preparaty z programu B.15. wszystkich świadczeniodawców realizujących program B.15. w Polsce; kryteria przetargu obejmują lub oparte są na cenie jednostkowej, tj. cenie 1 j.m.) analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu jednostkowych cen wnioskowanej technologii (cenie 1 j.m.; ilorazu ceny zbytu netto danej prezentacji produktu leczniczego oraz sumarycznej zawartości efanezoktokog alfa w opakowaniu tej prezentacji wyrażonej w j.m.).

Uwzględniono cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED] oraz proponowane porozumienie podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*; RSS) [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [74].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Altuvect® (efanezoktokog alfa) w dawce zgodnej z Charakterystyką produktu leczniczego [57], tj. 50 j.m. na kg m.c. razy na tydzień. Roczne zużycie wnioskowanej technologii w profilaktyce określono na poziomie 2 808,2 j.m. Altuvect® na kg m.c.

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych; aktualnie żaden pacjent w Polsce nie ma możliwości leczenia efanezoktokogiem alfa. Co więcej, mając na uwadze mechanizm refundacji preparatów z programu B.15. (przetarg centralny w celu zaopatrzenia w preparaty z programu B.15. wszystkich świadczeniodawców realizujących program B.15. w Polsce w danym okresie) wydaje się mało prawdopodobne wykorzystanie wnioskowanej technologii w przypadku braku refundacji.

Tym samym w opracowaniu uwzględniono wszystkie opcjonalne technologie refundowane, które obecnie wykorzystywane są w profilaktyce i leczeniu krwawień wśród pacjentów spełniających kryteria stosowania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji [40].

Uwzględniono stosowanie:

- rekombinowanego czynnika VIII (rFVIII) o standardowym okresie półtrwania (koszt czynnika na poziomie zwycięzcy ostatniego przetargu centralnego – preparatu Advate®, oktokog alfa [34]), podawanego w dawce wynikającej z zapisów Charakterystyki produktu leczniczego [55] i obserwowanej w praktyce klinicznej w Polsce (na podstawie danych 283 pacjentów stosujących rekombinowany czynnik VIII w programie B.15. w lutym 2025 roku; por. arkusz „B_15_2025” modelu);
- emicizumabu (Hemlibra®) podawanego w dawce wynikającej z zapisów Charakterystyki produktu leczniczego [56] i obserwowanej w praktyce klinicznej w Polsce (na podstawie danych 21 pacjentów stosujących emicizumab w programie B.15. w lutym 2025 roku; por. arkusz „B_15_2025” modelu), czyli: 3 mg na kg m.c. co 7 dni w okresie pierwszych 4 tygodni (dawka nasycająca) oraz 3 mg na kg m.c. co 14 dni w kolejnych tygodniach.

W analizie podstawowej uwzględniono zużycie wnioskowanej technologii i emicizumabu określone z uwzględnieniem niewykorzystanej części fiolek tych leków i/lub dawek zaokrąglanych do pełnych fiolek (wykorzystane dane dotyczące rFVIII już uwzględniały ten aspekt).

Aspekt ten oceniono na podstawie dystrybucji masy ciała z interwałem na poziomie 250 j.m. w przypadku wnioskowanej technologii (zaokrąglenie do całkowitych wielokrotności 250 j.m.) oraz 30 mg

w przypadku emicizumabu (zgodnie z danymi refundacyjnymi tylko prezentacje zawierające wielokrotność 30 mg stosowane są w Polsce; brak sprzedaży prezentacji zawierającej 105 mg w opakowaniu [54]). Szczegóły przedstawiono w arkuszu „użyłizacja” modelu.

W analizie uwzględniono dwa warianty oceny zużycia rFVIII w profilaktyce:

- wariant 2. (analiza wrażliwości) uwzględniający zużycie rFVIII na podstawie zużycia w grupie Altuvoc[®] oraz wyników Analizy klinicznej [41] w zakresie porównania rocznego zużycia czynników krzepnięcia.

Tabela 1. Dawkowanie rFVIII.

* dawkowanie zgodne z ChPL [55]; na podstawie danych 283 pacjentów stosujących rekombinowany czynnik VIII w programie B.15. w lutym 2025 roku.

Zmiana rocznego zużycia czynnika VIII wykorzystana w analizie wrażliwości do oceny zużycia rFVIII w profilaktyce została przedstawiona poniżej.

Tabela 2. Roczna zmiana zużycia czynnika VIII w profilaktyce krwawień w grupie Altuvoc[®] względem rFVIII.

W ramach analizy modelowano konsekwencje kosztowe i zdrowotne wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia w grupie pacjentów poddawanych profilaktyce z wykorzystaniem porównywanych interwencji. Analogicznie jak w przypadku podobnej technologii lekowej ocenianej przez AOTMiT (profilaktyki krwawień w hemofilii A z wykorzystaniem preparatu Elocta[®]) [52] przyjęto, że wystąpienie krwawienia będzie związane z dodatkowym zużyciem czynnika VIII, dodatkowym pobytem w szpitalu oraz redukcją jakości życia w okresie występowania krwawienia. Redukcję jakości życia w okresie krwawienia określono na podstawie badania Neufeld i wsp., 2012 [53] wskazującego na obniżenie wagi użyteczności w dniu krwawienia o około 0,20 (SE 0,06) oraz średni czas trwania jednego krwawienia na poziomie 2,4 dnia (SE 0,6).

Zgodnie z wynikami badania XTEND-1 przyjęto, że 64,5% (SE 0,039) [40] epizodów krwawień będzie wymagało podania czynnika VIII (dodatkowe dawki Altuvoc[®] w grupie wnioskowanej technologii; dawki

rFVIII w grupie emicizumabu i grupie rFVIII); przyjęto że każdy epizod krwawienia wymagać będzie konsultacji z lekarzem i dodatkowych badań, których koszt ustalono na poziomie kosztu dodatkowego osobodnia pobytu w szpitalu w celu wykonania programu.

Dawkowanie porównywanych interwencji określono na podstawie zapisów charakterystyk produktów leczniczych [55], [56], [57] oraz wyników badań dla wnioskowanej technologii [41], [57].

W przypadku wnioskowanej technologii uwzględniono podawanie dawki Altuvect® na poziomie 50 j.m. na kg m.c. na każde 2,5 dnia trwania epizodu krwawienia wymagającego podania czynnika VIII (64,5% wszystkich epizodów), czyli 33,8 j.m. na kg m.c. w analizie podstawowej (dawka 50 j.m. na kg m.c. w przypadku 64,5% [41], [57]).

W przypadku emicizumabu i rFVIII uwzględniono podawanie rFVIII w razie wystąpienia krwawienia wymagającego leczenia czynnikiem VIII (64,5% wszystkich epizodów). Przyjęto podawanie 22,5 j.m. (średni pożądany wzrost czynnika VIII (%) w przypadku nasilonego krwawienia na poziomie $45\% \times 0,5$ [55]) na kg m.c. co 16 godzin trwania epizodu krwawienia (średnia z okresu wskazanego dla nasilonego krwawienia [55]).

Wysokość dawki na epizod krwawienia wyniosła 53,0 j.m. czynnika VIII na kg m.c. [53], [55].

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Altuvect® obejmuje stosowanie w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) [57]. Wnioskowane wskazanie zawiera się w pełni w zarejestrowanym wskazaniu, przy czym do programu trafiają wyłącznie pacjenci pediatryczni z zaawansowaną hemofilią A spełniający pozostałe kryteria stosowania wnioskowanej technologii.

Tym samym populację niniejszej analizy stanowili pediatryczni pacjenci z hemofilią A kwalifikujący się do modułu pierwotnej profilaktyki krwawień (tj. o poziomie aktywności czynników krzepnięcia VIII poniżej 1% poziomu normalnego) lub modułu wtórnej profilaktyki krwawień (tj. po wystąpieniu więcej niż jednego krwawienia do stawów) w programie lekowym B.15. oraz którzy spełniają co najmniej jedno z przedstawionych kryteriów:

- wiek ≤ 7 lat w momencie włączenia do terapii (z możliwością kontynuacji leczenia do ukończenia 18 roku życia);

- po co najmniej trzech udokumentowanych krwawieniach rocznie, wymagających leczenia czynnikiem VIII pomimo prawidłowo stosowanej profilaktyki emicizumabem lub czynnikiem VIII, innym niż efanezoktokog alfa;
- u których występują przeciwwskazania do stosowania terapii nieczynnikowej lub innych koncentratów czynnika VIII.

Wnioskowane wskazanie obejmuje również standardowe postępowanie nieobejmujące profilaktyki, tj. zabezpieczenie dostępności czynnika w przypadku zabiegów planowych i nagłych oraz w sytuacjach krwawienia zagrażającego życiu lub zdrowiu w ocenie lekarza prowadzącego [37].

Mając na uwadze potencjalne różnice w dostępności dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii, populację docelową podzielono na dwie grupy: pacjentów poniżej 12 roku życia oraz pacjentów pediatrycznych w wieku 12 lat i starszych.

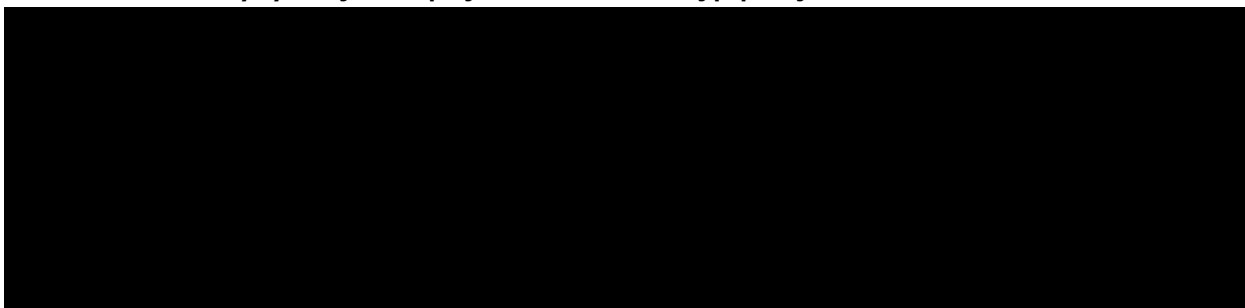
Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem dostępnych danych klinicznych z badań XTEND-1 i XTEND-Kids [41]. Uwzględniono również wnioski i założenia pośredniego porównania efanezoktokogu alfa z komparatorami [41].

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami Analizy klinicznej [41]. Uwzględniono przede wszystkim dane dotyczące uczestników badań XTEND-1 i XTEND-Kids. Mając na uwadze międzynarodowy charakter ww. badań można uznać, że dane z tych badań odzwierciedlają charakter docelowej populacji dla wnioskowanej technologii w Polsce.



Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji.



2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Do najpoważniejszych konsekwencji hemofilii A należą zagrażające życiu epizody krwawienia [40].

Wnioskowana technologia (efanezoktokog alfa) wykorzystuje sprawdzony, naturalny mechanizm działania czynnika VIII z nowym białkiem fuzyjnym, co pozwala na znaczne wydłużenie okresu półtrwania względem dotychczas stosowanych terapii, reprezentując nową klasę czynnika VIII. Efanezoktokog alfa zapewnia wysoki, stały poziom aktywności FVIII zbliżony do prawidłowego przez znaczną część tygodnia (>40%) tj. 3 dni w badaniu XTEND-Kids, u pacjentów z hemofilią w wieku <12 lat oraz 4 dni w badaniu XTEND-1, u pacjentów z hemofilią A w wieku ≥12 lat; jednocześnie średnia aktywność FVIII w 7 dniu, przed podaniem kolejnej dawki leku, wynosiła około 10% w badaniu XTEND-Kids i 15% w badaniu XTEND-1 [41].

Profil farmakokinetyczny efanezoktokogu alfa wskazuje, że jest to jedyna profilaktyczna terapia w hemofilii A, która może zapewnić znormalizowaną hemostazę bez konieczności monitorowania farmakokinetyki i personalizacji dawkowania. W przeciwieństwie do np. emicizumabu, efanezoktokog alfa to produkt przeznaczony zarówno do profilaktyki, jak i do leczenia krwawień epizodycznych i postępowania okołoperacyjnego. Aktywność koagulacyjną efanezoktokogu alfa można dokładnie i niezawodnie mierzyć za pomocą jednostopniowego testu koagulacyjnego z wieloma odczynnikami i komercyjnie dostępnymi standardami osocza; efektem doskonałych parametrów farmakokinetycznych jest fakt, że stosowanie wnioskowanej interwencji wiąże się z istotnie niższym rocznym wskaźnikiem krwawień, w porównaniu do stosowanych wcześniej czynników VIII, co przejawia się bardzo wysokim odsetkiem pacjentów niedoświadczających krwawień a także poprawą zdrowia stawów, jakości życia związanej ze zdrowiem oraz redukcją bólu [41], [57].

Co więcej, wykazano, że wnioskowana technologia cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa; w badaniach III fazy nie odnotowano ponadto przypadków pojawienia się inhibitora [41].

Zgodnie z analizą dostępnych opcji terapeutycznych w analizowanych wskazaniach [40], efanezoktokog alfa w przypadku refundacji będzie zastępował aktualne opcje profilaktyki krwawień w programie B.15. Wszystkie uwzględnione interwencje cechują się możliwością uzyskania zadowalającej kontroli hemofilii A, co oznacza, że zastosowanie każdej z tych interwencji będzie miało takie same efekty względem braku leczenia (tj. przede wszystkim zmniejszenia ryzyka zgonów).

Tym samym, analogicznie jak w przypadku przeprowadzonej w warunkach polskich analizy dla leku Elocta® [53], niniejsza analiza opierała się na stanach klinicznych bezpośrednio odnoszących się do efektów i konsekwencji związanych z profilaktyką i leczeniem krwawień bez analizy potencjalnych konsekwencji braku jakiegokolwiek postępowania wśród pacjentów z analizowanej populacji –

uwzględniono krwawienia niepowikłane zgonem wpływające wyłącznie na koszt opieki nad pacjentem i jakość życia pacjenta.

Z uwagi na niewielki wpływ na wyniki w opracowaniu pominięto zużycie czynnika VIII w przypadku zabiegów planowych i nagłych. Dostępne dane wskazują, że są to zjawiska rzadkie w praktyce [41], [57] i nie mające istotnego wpływu na sumaryczne zużycie wnioskowanej technologii i komparatorów. Co więcej, wszystkie zabiegi (w tym również czasem założenie portu centralnego) odbywają się coraz częściej bez podawania dodatkowych czynników VII, np. zaraz po podaniu dawki profilaktycznej.

Na podstawie wyników Analizy klinicznej [41], raportującej wyniki porównań pośrednich wnioskowanej technologii z komparatorami i/lub porównań efektów profilaktyki krwawień przed i po rozpoczęciu stosowania wnioskowanej technologii (badanie XTEND-1), w opracowaniu uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji. Niemniej jednak ponieważ nie są dostępne dowody naukowe bezpośrednio potwierdzające przewagę wnioskowanej technologii nad stosowaniem komparatorów w ramach analizy wrażliwości testowano wariant analizy minimalizacji kosztów.

W analizie podstawowej uwzględniono różnicę w częstotliwości występowania jakichkolwiek krwawień (ABR). W analizie wrażliwości dodatkowo testowano wpływ uwzględnienia raportowanej w badaniach klinicznych zmiany zużycia czynnika VIII stosowanego w profilaktyce pomiędzy wnioskowaną technologią a rFVIII (w analizie podstawowej uwzględniono niezależną ocenę zużycia tych czynników w porównywanych grupach pacjentów).

W opracowaniu uwzględniono jak najszerszą definicję krwawienia podaną w badaniach (jakikolwiek krwawienie lub inne najszersze wśród raportowanych, jeżeli nie raportowano jakiegokolwiek krwawienia) w celu odwzorowania praktyki klinicznej (każde krwawienie w dziecka z hemofilią wymaga co najmniej konsultacji z lekarzem) i różnorodności obserwowanych epizodów krwawień (nie każde krwawienie wymaga dodatkowego leczenia czynnikiem VIII).

Analogiczne jak w przypadku modelu oceniającego profilaktykę krwawień z wykorzystaniem preparatu Elocta[®] [52] w ramach opracowania pominięto działania niepożądane porównywanych interwencji ze względu na brak odpowiednich danych [41].

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W opracowaniu wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów nie zostały zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie hemofilii w Polsce w zależności od efektów leczenia).

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu istotnie różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy.

3.3. HORYZONT CZASOWY

Zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego wnioskowana technologia jest stosowana przewlekłe wśród pacjentów z analizowanej populacji do zgonu, osiągnięcia pełnoletności przez pacjenta lub do zaprzestania leczenia z innych powodów [40].

Maksymalny horyzont czasowy analizy wynosi więc około 17 lat przy założeniu, że pacjenci poniżej 1 roku życia nie będą mogli stosować wnioskowanej technologii. Niemniej jednak obserwowane różnice zarówno w efektach jak i kosztach stosowania porównywanych interwencji będą miały charakter cykliczny. Przy pominięciu potencjalnych kosztów związanych z nasyceniem dawki emicizumabu w pierwszych 4 tygodniach leczenia, wyniki analizy dla kilkuletniego horyzontu czasowego będą w praktyce wielokrotnością wyników dla horyzontu jednorocznego. Na tej podstawie i zgodnie z założeniami analiz dla innych czynników krzepnięcia [52] horyzont czasowy analizy podstawowej został określony na poziomie 1 roku (365,25 dnia) z zakresem testowanym w analizie wrażliwości wynoszącym od 1 miesiąca do 17 lat.

Horyzont czasowy analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów.

Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje redukcję częstotliwości występowania krwawień w trakcie profilaktyki analizowanych pacjentów [41]. Przedstawione efekty dotyczą przede wszystkim zmiany jakości życia chorych.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY. Próg opłacalności ustalono na poziomie 217 641 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2020 – 2022) [30], [36].

Uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio wykazujących przewagę kliniczną efanazoktokogu alfa nad opcjonalnymi technologiami refundowanymi [40]. Tym samym przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 1 rozporządzenia [3]);
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami;
- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia [3]) ;
- średnich współczynników kosztów-użyteczności (zgodnie z § 5 ust. 6 Rozporządzenia [3]) oraz
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 (§ 5 ust. 4 w przypadku braku różnic w liczbie QALY) i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Dodatkowo przedstawiono inkrementalną korzyść monetarną netto (INMB) mając na uwadze, iż parametr ten informuje o opłacalności wnioskowanej technologii nawet w sytuacji braku dodatkowego efektu (różnica w QALY równa 0) oraz w sytuacji dominacji lub oszczędności, którym towarzyszy utrata efektu klinicznego. INMB oblicza się jako różnica między dwoma parametrami: iloczynu różnicy w QALY i progu opłacalności oraz różnica w kosztach całkowitych. Nieujemna wartość INMB świadczy o opłacalności wnioskowanej technologii względem komparatora.

Przy estymacji progowych cen przedstawiono progowe ceny zbytu netto, które po uwzględnieniu stawki VAT (8%) i marży hurtowej mogą przedstawiać progowy koszt opakowania z perspektywy płatnika publicznego (progowe ceny hurtowe brutto).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach części zasadniczej raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości oraz diagramy tornado – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „SA_EE”, „SA_EE_plot” i „PSA” modelu analizy ekonomicznej oraz w Aneksie).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i przedział kwartylowy, ang. *Interquartile Range*; IQR);
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna względem komparatora.

Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji.

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

W ramach analizy nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny zużycia czynników VIII w badanym horyzoncie czasowym, dopasowania kosztów jednostkowych czynników i oceny sumarycznych kosztów stosowania porównywanych interwencji oraz kalkulacji liczby lat życia skorygowanego o jakość z uwzględnieniem wpływu krwawień na jakość życia (i/lub częstotliwości podawania analizowanych preparatów w analizie wrażliwości).

W ramach analizy modelowano konsekwencje kosztowe i zdrowotne wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia w grupie pacjentów poddawanych profilaktyce z wykorzystaniem porównywanych interwencji. Analogicznie jak w przypadku podobnej technologii lekowej ocenianej przez AOTMiT (profilaktyki krwawień w hemofilii A z wykorzystaniem preparatu Elocta[®]) [52] przyjęto, że wystąpienie krwawienia będzie związane z dodatkowym zużyciem czynnika VIII, dodatkowym pobytem w szpitalu oraz redukcją jakości życia w okresie występowania krwawienia.

Powody przeprowadzenia modelowania w w/w zakresie [1]:

- konieczność określenia lat życia skorygowanych o jakość [3] na podstawie wyników badań klinicznych – potrzeba konwersji wyników badań klinicznych (częstotliwość krwawień, częstotliwość podawania czynników krzepnięcia) na wyniki użyteczności,

- precyzyjna ocena zużycia czynników krzepnięcia wśród pacjentów z analizowanej populacji na podstawie wyników badań klinicznych raportujących osobno zużycie leków w profilaktyce oraz terapii krwawień,
- oceny globalnych różnic w koszcie różniącym i wynikach użyteczności (konieczna ocena wartości QALY dla porównywanych interwencji w celu porównania CER – spełnienia minimalnych wymagań określonych w ramach rozporządzenia [3]),
- odzwierciedlenie przebiegu leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce przy braku dostępnych danych klinicznych dotyczących warunków polskich (charakterystyczne dla warunków polskich odsetki grup wiekowych, czy masa ciała w ramach analizy wrażliwości).

W opracowaniu uwzględniono źródła danych dotyczące warunków polskich, a w przypadku ich braku – dane pochodzące z badań klinicznych (z pierwszeństwem wykorzystania danych z badań dla wnioskowanej technologii) lub dane dotyczące innych warunków ze względu na ich dostępność i raportowanie umożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego modelowania.

Przeprowadzono obliczenia bez rozpatrywania poszczególnych stanów i prawdopodobieństw przejść między nimi – nie uwzględniono modelu Markowa a wyłącznie równania opisujące poszczególne składowe koszty lub QALY. Estymacja wpływu krwawień została dokonana na podstawie metod dotyczących zapadalności, tj. liczby zdarzeń w przyjętej jednostce czasu bez konwersji na prawdopodobieństwa występowania zdarzenia. Tym samym zarówno struktura modelu jak i informacje na temat długości cyklu nie są adekwatne do niniejszego opracowania.

3.5.1. ROCZNA CZĘSTOTLIWOŚĆ KRWAWIEŃ

W pierwszej kolejności określono ABR jakiegokolwiek krwawienia dla grupy wnioskowanej technologii, osobno w każdej grupie wieku. Uwzględniono dane pochodzące z badań dla wnioskowanej technologii, które wykorzystano w porównaniach pośrednich, tj. XTEND-Kids i XTEND-1 [41]. W przypadku badania XTEND-1 w analizie podstawowej uwzględniono dane dotyczące grupy uczestników których wyniki zdrowotne zakwalifikowano do oceny zmiany ABR po zastosowaniu wnioskowanej technologii (ABR w tej grupie chorych jest trochę niższy od wyników XTEND-Kids i odzwierciedla to oczekiwany trend). Dane dotyczące wszystkich uczestników badania XTEND-1 uwzględniono w analizie wrażliwości.

Uwzględnione dane dotyczące grupy wnioskowanej technologii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. ABR w grupie wnioskowanej technologii.

Grupa wieku	Źródło	Średnia	95% LCI	95% LCI
<12 lat	XTEND-Kids [41]	0,890	0,560	1,420
12+ lat	XTEND-1, przed vs po [41] (analiza podstawowa)	0,690	0,430	1,110
12+ lat	XTEND-1, wszyscy [41] (analiza wrażliwości)	1,100	0,934	1,266

W następnej kolejności, wykorzystując ABR w grupie wnioskowanej technologii oraz wyniki porównań pośrednich [41] (bezwzględna zmiana ABR w grupie Altuvoc[®] vs rFVIII lub IRR dla ABR w grupie Altuvoc[®] vs emicizumab) gdzie było to możliwe uwzględniono dane dotyczące rFVIII o standardowym okresie półtrwania, zgodnie z charakterem rFVIII stosowanym w Polsce.

W przypadku pacjentów w wieku 12+ lat i porównania z rFVIII w analizie wrażliwości testowano wyniki badania XTEND-1 (porównanie po vs przed stosowaniem wnioskowanej technologii).

Mając na uwadze brak możliwości porównania wnioskowanej technologii z emicizumabem wśród pacjentów w wieku poniżej 12 lat, testowano dwa warianty: IRR na takim samym poziomie jak w starszej grupie w analizie podstawowej oraz brak efektu w tej grupie wieku (IRR=1) w analizie wrażliwości.

Uwzględnione dane przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Zmiana ABR w grupie wnioskowanej technologii względem komparatora [41].



Uwzględniając ww. informacje oraz odsetek poszczególnych grup wieku (por. rozdział 2.3.) ustalono, że w grupie wnioskowanej technologii, rFVIII i emicizumabu średni roczny wskaźnik występowania krwawień wynosi odpowiednio: 

3.5.2. ZUŻYCIE CZYNNIKÓW KRZEPNIĘCIA

W analizie podstawowej zużycie porównywanych interwencji w profilaktyce krwawień określono na podstawie dawkowania opisanego w rozdziale 2.2.

W pierwszej kolejności określono roczny wskaźnik zużycia danej substancji czynnej w przeliczeniu na kg m.c.; przy ocenie zużycia czynnika VIII w leczeniu krwawień wykorzystano ABR dla każdej grupy oraz średnie dawkowanie opisane w rozdziale 2.2.

Zużycie porównywanych czynników w horyzoncie analizy określono poprzez iloczyn w/w wartości (zaokrąglonych lub nie do pełnych fiolek; por. rozdział 2.2.), masy ciała oraz liczby lat horyzontu czasowego, odpowiednio skorygowanych o współczynnik dyskontowania (por. rozdział 3.8.).

3.5.3. WAGI UŻYTECZNOŚCI CHORYCH

W ramach analizy modelowano konsekwencje kosztowe i zdrowotne wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia w grupie pacjentów poddawanych profilaktyce z wykorzystaniem porównywanych interwencji. Analogicznie jak w przypadku podobnej technologii lekowej ocenianej przez AOTMiT (profilaktyki krwawień w hemofilii A z wykorzystaniem preparatu Elocta®) [52] przyjęto, że wystąpienie krwawienia będzie związane z redukcją jakości życia w okresie występowania krwawienia.

Przeprowadzono przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania badań związanych z oceną wag użyteczności pacjentów pediatrycznych z hemofilią (por. rozdział 12.1.). Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych źródeł, które mogły być wykorzystane w analizie (por. rozdział 12.1.). Tym samym jakość życia oceniono analogicznie jak w przypadku modelu oceniającego profilaktykę krwawień z wykorzystaniem preparatu Elocta® [52].

Redukcję jakości życia w okresie krwawienia określono na podstawie badania Neufeld i wsp., 2012 [53] wskazującego na obniżenie wagi użyteczności w dniu krwawienia o około 0,20 (SE 0,06) oraz średni czas trwania jednego krwawienia na poziomie 2,4 dnia (SE 0,6). W analizie wrażliwości testowano potencjalny wzrost jakości życia wynikający z przedłużenia okresu pomiędzy kolejnymi podaniami analizowanych preparatów (wzrost wagi użyteczności o 0,0037 na każdy dodatkowy dzień pomiędzy kolejnymi podaniami [62]).

Kalkulację QALY przeprowadzono na podstawie iloczynu „średniej rocznej wagi użyteczności” oraz liczby lat w horyzoncie czasowym z uwzględnieniem czynnika dyskontującego opisanego w rozdziale 3.7.

„Średnią roczną wagę użyteczności” określono w danej grupie ze wzoru:

$$grupa U = \sum_{i=1}^2 O_i \cdot \left(U_{nb} + \frac{\Delta U_i - \Delta U_b \cdot ND_i \cdot grupa ABR_i}{365,25} \right)$$

Gdzie:

$grupa U$ – średnia waga użyteczności w grupie;

i – to numer grupy wiekowej (<12 lat lub 12 lat i więcej);

O_i – odsetek danej grupy wiekowej (por. rozdział 2.3.);

U_{nb} – waga użyteczności w dniu bez krwawienia równa 0,91 [53] (SD=0,09, n=12);

ΔU_i – to wzrost wagi użyteczności wynikający z mniejszej częstotliwości dawkowania wnioskowanej technologii, tj. iloraz 0,0037 [62] oraz średniej różnicy w długości interwału pomiędzy kolejnymi podaniami leku (tylko w ramach analizy wrażliwości; por. arkusz „Dane”);

ΔU_b – obniżenie wagi użyteczności w dniu z krwawieniem równa 0,20 [53] (SE=0,06, N=12);

$grupa ABR_i$ – wskaźnik rocznego występowania krwawień w danej grupie;

ND_i – okres występowania obniżonej jakości życia (2,4 dnia [53]).

Uwzględniony w analizie wrażliwości wzrost wagi użyteczności wynikający z mniejszej częstotliwości dawkowania wnioskowanej technologii określono na podstawie wyników przeglądu systematycznego [62].

Wykorzystane informacje z w/w przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Zidentyfikowane w [62] informacje dotyczące wpływu częstotliwości iniekcji na wagę użyteczności.

Zmiana w dawkowaniu	Wzrost wagi użyteczności	Zmiana okresu pomiędzy dawkami, dni	Wzrost wagi użyteczności na 1 dzień przedłużenia okresu między dawkami	Źródło

Mając na uwadze, iż uwzględnione informacje z przeglądu [62] nie dotyczą pacjentów z hemofilią przedstawiony powyżej dodatkowy efekt został uwzględniony tylko w ramach analizy wrażliwości.

3.5.4. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

W modelu analizy użyteczności-kosztów uwzględniono dyskontowanie przyszłych wyników zdrowotnych i kosztów do pierwszego cyklu.

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby dawek dobowych analizowanej substancji czynnej) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

3.5.5. PODSUMOWANIE MODELOWANIA

Przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem standardowych technik analitycznych. Ze względu na charakter dostępnych informacji klinicznych niezbędne było przyjęcie pewnych założeń i uproszczeń. Wszystkie takie aspekty zostały omówione w poprzednim rozdziale oraz powtórzone w rozdziale 3.9., po przedstawieniu założeń dotyczących kosztów, efektów zastosowania analizowanych interwencji i jakości życia.

Przeprowadzono obliczenia cechujące się:

- brakiem stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, jednak w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono modelowanie probabilistyczne z uwzględnieniem zmienności wszystkich parametrów niepewnych,
- brakiem statyczności (uwzględniono zmienne w czasie charakterystyki pacjentów i prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanych zdarzeń; technicznie wyłącznie obliczenia dotyczące przejść między stanami związanymi z odpowiedzią na leczenie i zabiegiem chirurgicznym modelowano jako zdarzenia statyczne),
- agregacją (rozpatrywanie losów kohorty pacjentów w miejsce obserwacji każdego pacjenta z osobna),

- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- brak liniowości oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji Excel[®] dla Microsoft 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*; VBA).

Model zawiera nowe funkcje dynamicznych zakresów komórek. Może nie działać poprawnie w programie Excel w wersji 15 i wcześniejszych (zalecana jest aktualna wersja programu Excel dla kompilacji Microsoft 365).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę. Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 3.6. – 3.9. niniejszego opracowania.

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa) w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów pediatrycznych z hemofilią A w ramach programu lekowego.

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie

kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego z perspektywy świadczeniobiorcy istotnie wpływającego na wyniki analizy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztów związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie: efektów klinicznych raportowanych w badaniach zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41], przeprowadzanego modelowania oraz przeglądu dostępnej literatury dotyczącej analizowanego problemu decyzyjnego.

W opracowaniu uwzględniono koszt wnioskowanej technologii skalkulowany przy uwzględnieniu proponowanych cen zbytu netto oraz zapisów ustawy o refundacji [30].

W analizie podstawowej koszt pozostałych leków określono na podstawie wyników aktualnie realizowanych przetargów centralnych na zakup rFVIII [34] i emicizumabu [49]. W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie kosztu komparatorów na podstawie danych NFZ z I połowy 2024 roku [42], [43] (koszt rFVIII) lub kosztu oficjalnego [37].

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [60], [61] (marzec 2025).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30].

W opracowaniu uwzględniono następujący algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania.

Dane kosztowe określone w ramach ww. algorytmu następnie posłużyły do określenia średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu, jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu dołączonym do niniejszego opracowania (arkusze: „Dane”, „Ustawienia” i „Obliczenia_EE”).

3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego profilaktykę krwawień wśród pediatrycznych pacjentów z hemofilią A w Polsce. Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Dane kosztowe zebrano w marcu 2025 roku i są one aktualne na dzień złożenia przez Wnioskodawcę wniosku refundacyjnego.

W Polsce nie są publikowane szczegółowe informacje na temat kosztu punktu rozliczeniowego między świadczeniodawcami a NFZ. Tym samym w opracowaniu uwzględniono koszt punktu określony na podstawie informacji dotyczących świadczeniodawców o najwyższym kontrakcie na dany zakres świadczeń w 2025 roku (dane z Informatora o umowach NFZ, <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>). Uwzględnione koszty przedstawiono poniżej.

Tabela 7. Koszt punktu produktów rozliczeniowych.

Zakres świadczeń	Koszt punktu	Uwagi
Leczenie szpitalne - program B.15.	1,77 PLN	03.0000.315.02 PROGRAM LEKOWY - ZAPOBIEGANIE KRWAWIENIOM U DZIECI Z HEMOFILIĄ A I B

Mając na uwadze, iż przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości dla wszystkich danych kosztowych, testując ich wpływ na wyniki w bardzo szerokim zakresie ($\pm 100\%$ wartości podstawowej, tj. od 0 PLN do dwukrotnie wyższej kwoty niż w analizie podstawowej), nie przeprowadzono dodatkowo analiz wrażliwości dla kosztu punktu dla poszczególnych zakresów świadczeń.

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „Dane” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 8. Wycena produktów rozliczeniowych dla świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Źródło	Koszt
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	[60]	191,44 PLN
5.08.07.0000023	kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338	[60]	598,26 PLN
5.08.07.0000002	hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	540,8	[60]	957,22 PLN
5.08.08.0000021	Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – lokalne centra leczenia hemofilii	3 244,80	[61]	5 743,30 PLN
5.08.08.0000022	Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – regionalne centra leczenia hemofilii	5 408,00	[61]	9 572,16 PLN

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii oraz koszty jednostkowe leków refundowanych przedstawione poniżej.

Tabela 9. Uwzględnione koszty jednostkowy leków.

	Jednostka	Koszt jednostki	Źródło
Rekombinowany czynnik VIII	1 j.m.	0,47 PLN	Dane przetargu [34]*
Hemlibra®	1 mg	247,91 PLN	Dane przetargu [49]*

* szczegóły w arkuszu „Dane” modelu

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.6.2. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Altuvect® w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej (por. rozdział 2.1).

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędowe ceny produktu leczniczego i limit finansowania (por. tabela poniżej).

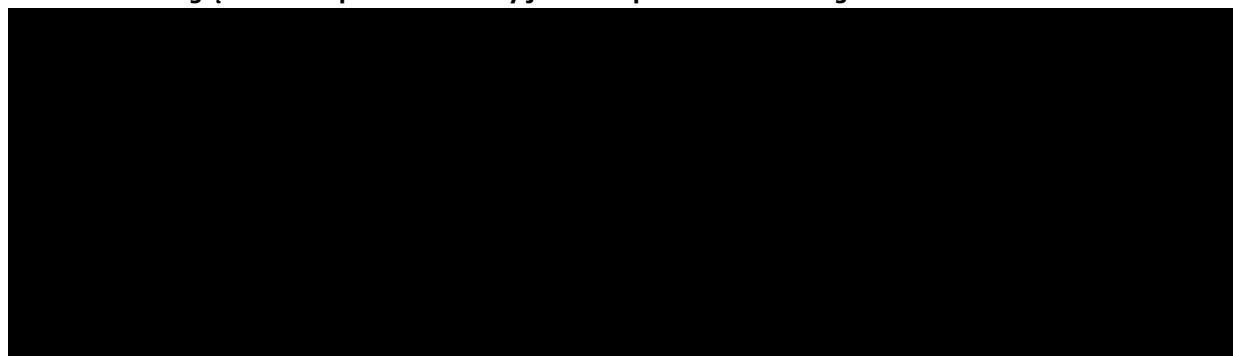
Mając na uwadze specyficzny charakter procesu realizacji zapotrzebowania na produkty lecznicze stosowane w programie B.15. (przetarg centralny w celu zaopatrzenia w preparaty z programu B.15. wszystkich świadczeniodawców realizujących program B.15. w Polsce; kryteria przetargu obejmują lub oparte są na cenie jednostkowej, tj. cenie 1 j.m.) analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu jednostkowych cen wnioskowanej technologii (cenie 1 j.m.; ilorazu ceny zbytu netto danej prezentacji produktu leczniczego oraz sumarycznej zawartości efanezoktokog alfa w opakowaniu tej prezentacji wyrażonej w j.m.).

Uwzględniono cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED] oraz proponowane porozumienie podziału ryzyka (RSS) [REDACTED]

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

- wariant bez RSS, uwzględniający cenę wnioskowanej technologii sugerowaną do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwanego dalej „Wykazem”) oraz
- wariant z RSS, uwzględniający sugerowaną cenę efektywną wnioskowanej technologii.

Tabela 10. Uwzględnione w opracowaniu ceny jednostki produktu leczniczego Altuvoc[®].



* bez VAT i marży hurtowej

Dane dotyczące cen poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Altuvoc[®] przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Ceny poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii.

[Redacted content]			
--------------------	--	--	--

3.6.3. KOSZT LEKÓW Z PROGRAMU B.15

W analizie podstawowej koszt pozostałych leków określono na podstawie wyników aktualnie realizowanych przetargów centralnych na zakup rFVIII [34] i emicizumabu [49]. W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie kosztu komparatorów na podstawie danych NFZ z I połowy 2024 roku [42], [43] (koszt rFVIII) lub kosztu oficjalnego [37].

	Jednostka	Koszt jednostki	Źródło
Analiza podstawowa			
rekombinowany cz. VIII	1 j.m.	0,47 PLN	Dane przetargu [34]*
Hemlibra®	1 mg	247,91 PLN	Dane przetargu [49]*
Analiza wrażliwości			
rekombinowany cz. VIII	1 j.m.	0,44 PLN**	Dane NFZ z I poł. 2024 roku [42], [43]
rekombinowany cz. VIII	1 j.m.	2,83 PLN	Oficjalny koszt [37]
Hemlibra®	1 mg	265,83 PLN	Oficjalny koszt [37]

* szczegóły w arkuszu „Dane” modelu;

** uwzględnia dane wykorzystanie Advate i NovoEight w programie B.15. wg danych NFZ[43].

3.6.4. KOSZT LECZENIA KRWAWIEŃ

W analizie uwzględniono stosowanie czynników VIII w przypadku większości krwawień (por. rozdział 2.2.). Niemniej jednak ze względu na poważny stan kliniczny analizowanych pacjentów oraz ich wiek, w analizie przyjęto, że każde krwawienie, niezależnie od stopnia nasilenia i wymogu podawania czynnika VIII będzie związane z konsultacją z lekarzem prowadzącym program oraz wykonaniem badań w trakcie dodatkowego dnia pobytu pacjenta w szpitalu.

Koszt tych świadczeń ustalono na poziomie kosztu produktu rozliczeniowego o kodzie 5.08.07.0000002 („hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci” 540,8 za osobodzień [60]) i koszcie jednostkowym równym 957,22 PLN.

3.6.5. KOSZT REALIZACJI PROGRAMU

Stosowanie analizowanych preparatów w ramach programu B.15. wiązać się może z wysokimi kosztami realizacji programu. Niemniej jednak ustalono, że brakuje dowodów naukowych potwierdzających zmniejszenie tego kosztu w wyniku zastosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów. Tym samym w opracowaniu uwzględniono taki sam koszt realizacji programu dla wszystkich porównywanych interwencji. Roczny koszt realizacji programu określono na poziomie kosztu:

- jednego produktu rozliczeniowego o kodzie 5.08.07.0000023 na rok („kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności”, 338 pkt [60], 598,26 PLN/produkt);
- 12 produktów rozliczeniowych o kodzie 5.08.07.0000002 („hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci” 540,8 za osobodzień [60], 957,22 PLN/produkt);
- diagnostyki w programie na poziomie średniego kosztu produktów rozliczeniowych o kodach: 5.08.08.0000021 („Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – lokalne centra leczenia hemofilii” 3 244,80 pkt [61], 5 743,30 PLN/rok) i 5.08.08.0000022 („Diagnostyka w programie zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B – regionalne centra leczenia hemofilii”, 5 408,00 pkt [61], 9 572,16 PLN/rok).

Sumaryczny roczny koszt realizacji programu B.15. określono na poziomie 19 742,58 PLN. Wartość testowano w analizie wrażliwości w szerokim zakresie $\pm 100\%$ wartości z analizy podstawowej.

3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (m.in. lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1] oraz dwukrotnie wyższych niż w analizie podstawowej przy ocenie wpływu, dopełniającego do poprzedniego scenariusza, wzrostu stóp dyskontowych (testując w scenariuszach zmianę $\pm 100\%$ wartości podstawowych).

Każdego roku horyzontu czasowego analizy punkty końcowe modelu ekonomicznego korygowano w oparciu o czynnik:

$$\frac{1}{(1+r)^{\max(0,t-1)}}$$

gdzie r to roczna stopa dyskontowa, a t to czas (w latach), jaki upłynął od punktu początkowego analizy.

Wskazana formuła zakłada brak dyskontowania w pierwszym roku okresu obserwacji i brak dyskontowania w przypadku horyzontu czasowego nie dłuższego od roku.

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Opcjonalne źródła danych nt. kosztu komparatorów	ceny z przetargów [34], [49]
DSA 02		ceny oficjalne
DSA 03		cena na podstawie danych NFZ [42], [43]
DSA 04	Tylko grupa <12 lat	
DSA 05	Tylko grupa 12+ lat	
DSA 06	Odsetek pacjentów <12 lat: 95% CI	55,6%
DSA 07		66,6%
DSA 08	Masa ciała: 95% CI	95% LCI
DSA 09		95% UCI
DSA 10	Okres krwawienia, dni: 95% CI	1,39
DSA 11		3,76
DSA 12	Odsetek leczonych krwawień: 95% CI	56,6%
DSA 13		72,1%
DSA 14	Dokładne dawkowanie bez kosztu niewykorzystanej części i bez zaokrągleń do pełnych jednostek	
DSA 15	Pomiń okres dawki nasycającej Hemlibra (4 tyg.)	
DSA 16	Wariant 1. Na podstawie średniego zużycia leku w programie B.15. w 2025 roku (dane SMPT uzyskane od Wnioskodawcy)	
DSA 17	Wariant 2. Na podstawie zużycia w grupie Altuvect oraz wyników AK [41] w zakresie porównania rocznego zużycia czynników krzepnięcia	
DSA 18	Średnia dawka rekombinowany cz. VIII w praktyce: 95% CI	95% LCI
DSA 19		95% UCI
DSA 20	Średni interwał rekombinowany cz. VIII w praktyce: 95% CI	95% LCI
DSA 21		95% UCI
DSA 22	Altuvect vs komparator: redukcja zużycia czynnika VIII: 95% CI	95% LCI
DSA 23		95% UCI
DSA 24	Zużycie czynników w leczeniu krwawienia: pominięte	
DSA 25	ABR w grupie Altuvect, 12+ lat: XTEND-1, wszyscy [41]	
DSA 26	ABR w grupie Altuvect, 12+ lat: XTEND-1, przed vs po [41]	
DSA 27	Zmiana ABR vs rekombinowany cz. VIII, 12+ lat: porównanie pośrednie [41]	
DSA 28	Zmiana ABR vs rekombinowany cz. VIII, 12+ lat: XTEND-1, przed vs po [41]	
DSA 29	Zmiana ABR vs Hemlibra, <12 lat: Brak różnic (IRR=1)	
DSA 30	Zmiana ABR vs Hemlibra, <12 lat: IRR w grupie 12+ lat	
DSA 31	ABR w grupie Altuvect: 95% CI	95% LCI

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 32		95% UCI
DSA 33	Zmiana ABR vs komparatory (IRR lub różnica): 95% CI	95% LCI
DSA 34		95% UCI
DSA 35	Pomiń różnice w częstości występowania krwawień	
DSA 36	Brak wykorzystania czynnika podczas leczenia krwawienia	
DSA 37	Pomiń wpływ krwawień na jakość życia	
DSA 38	Uwzględnij wpływ zmiany interwału podawania czynników na jakość życia	
DSA 39	Wagi użyteczności i ich zmiana: 95% CI	95% LCI
DSA 40		95% UCI
DSA 41	Koszt programu $\pm 100\%$	0 PLN
DSA 42		dwukrotnie wyższy
DSA 43	Koszt dodatkowy krwawienia $\pm 100\%$	0 PLN
DSA 44		dwukrotnie wyższy
DSA 45	Horyzont czasowy: 1 mies. - 17 lat	1 miesiąc
DSA 46		2 lata
DSA 47		5 lat
DSA 48		10 lat
DSA 49		17 lat
DSA 50	Stopy dyskontowe $\pm 100\%$	0% [1]
DSA 51		dwukrotnie wyższe

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Przy parametrach, dla których nie zidentyfikowano zakresu zmienności (np. kosztów jednostkowych dla których nie zidentyfikowano opcjonalnych wartości) przyjęto błąd standardowy na poziomie 25% wartości podstawowej; 95% CI dla tych wartości określa zakres zmienności na poziomie około $\pm 50\%$ wartości podstawowej. Dodatkowo testowano te parametry w zakresie $\pm 100\%$ wartości podstawowej w celu zbadania ich wpływu na wnioski.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen porównywanych technologii, stóp dyskontowych i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły w arkuszu „Parametry” modelu).

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 13. Parametry i założenia analizy podstawowej.

		Średnia	SD	SE	Parame tr 1	Parame tr 2	Rozkład	Dolna granica	Górna granica	Źródło
Okres trwania krwawienia, dni		2,43		0,6082	16,0000	0,1521	gamma	1,39	3,76	[53]
% leczonych krwawień (cz.VIII)		0,65		0,0395	94,2364	51,7636	beta	0,57	0,72	XTEND-1 [41]
Dawkowanie: wnioskowana technologia	dawka na kg m.c.	50,00								[57]
	okres między dawkami, dni	7,00								[57]
	krwawienie dawka	33,81								[57], z uwzględnieniem okresu trwania krwawienia i odsetka leczonych krwawień
Dawkowanie: Hemlibra®	dawka na kg m.c. (4 tygodnie)	3,00								[56]
	okres między dawkami, dni (4 tygodnie)	7,00								[56]
	dawka na kg m.c. (kolejne tygodnie)	3,00								[56]
	okres między dawkami, dni (kolejne tygodnie)	14,00								

Wagi użyteczności	brak krwawień	0,91		0,0260	109,5033	10,8300	beta	0,85	0,95	[53]
	zmiana w dniu krwawienia	-0,20		0,0633	-0,2000	0,0633	normalny	-0,32	-0,08	[53]
	zwiększenie interwału o dzień	0,0037		0,0009	0,0037	0,0009	normalny	0,0019	0,0056	[62]
Koszty dodatkowe	roczny koszt realizacji programu	19742,58		4935,645 0	16,0000	1233,911 3	gamma	0,000	39485,16 0	założenia, [60], [61]

		Średnia	SD	SE	Parame tr 1	Parame tr 2	Rozkład	Dolna granica	Górna granica	Źródło
	krwawienia	957,22		239,3040	16,0000	59,8260	gamma	0,000	1914,432	dodatkowa doba hospitalizacji [60]

Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skrószycie MS Excel zawierającym model decyzyjny.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

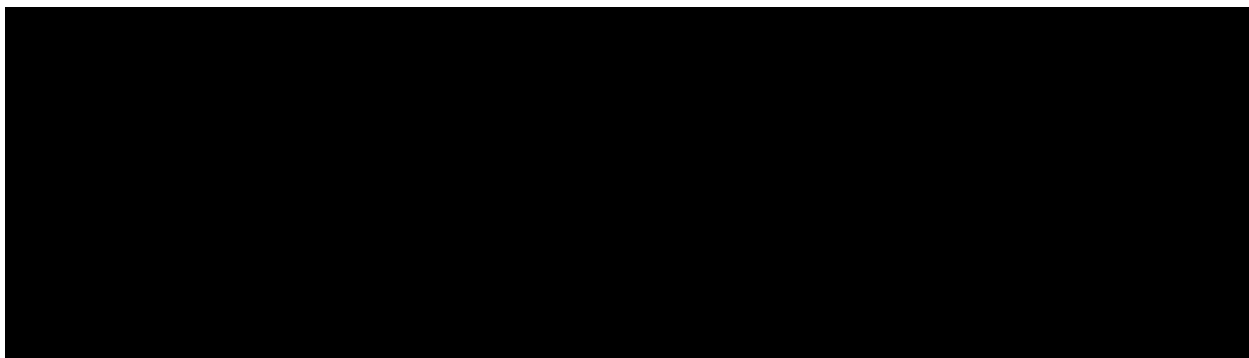
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Altuvect® w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów pediatrycznych z hemofilią A w ramach programu lekowego, w horyzoncie jednego roku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy podstawowej (horyzont czasowy 1 roku).

		Altuvect®	rekombinowany cz. VIII (rFVIII)	Hemlibra®
Liczba krwawień na pacjenta	w grupie	0,81	2,66	2,54
Liczba dni z krwawieniami	w grupie	2,0	6,5	6,2
Lata życia skorygowane o jakość, QALY	w grupie	0,910	0,906	0,907
	różnica		0,004	0,003

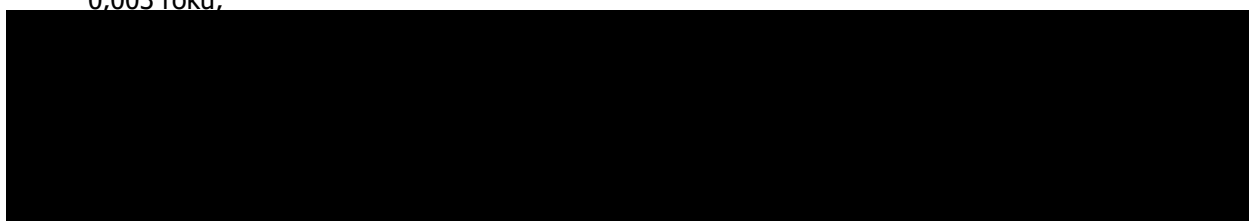
Progowe ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji wnioskowanego produktu leczniczego (takie same w wariancie z RSS i w wariancie bez RSS) przedstawiono poniżej (ceny określone na podstawie progowych cen j.m.).



Przeprowadzone modelowanie wykazało, że stosowanie efanezoktokogu alfa w profilaktyce i leczeniu krwawień wśród pacjentów pediatrycznych z hemofilią A wiąże się z poprawą wyników zdrowotnych względem obydwu opcjonalnych technologii refundowanych. Stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce rekombinowanego czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania lub emicizumabu zmniejszało liczbę jakichkolwiek krwawień wśród analizowanych pacjentów o odpowiednio: 1,85 lub 1,73 epizodu u standardowego pacjenta rocznie.

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Altuvect® w profilaktyce i leczeniu krwawień wśród pacjentów pediatrycznych z hemofilią A w horyzoncie 1 roku jest:

- związane ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem rekombinowanego czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania i emicizumabu o odpowiednio: 0,004 roku oraz 0,003 roku;



W wariancie bez RSS inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (około 260,5 mln PLN za dodatkowy QALY względem rFVIII i około 24,3 mln PLN za dodatkowy QALY względem emicizumabu) znacznie przekroczyły próg opłacalności (217 641 PLN za dodatkowy QALY).

W wariancie z RSS zaobserwowano: dominację wnioskowanej technologii nad emicizumabem (efanezoktokog alfa tańszy i bardziej skuteczny od emicizumabu) oraz inkrementalny współczynniki kosztów-użyteczności dla porównania z rekombinowanym czynnikiem VIII o standardowym okresie

półtrwania na poziomie około [REDACTED] za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (powyżej progu opłacalności wynoszącego 217 641 PLN za dodatkowy QALY).

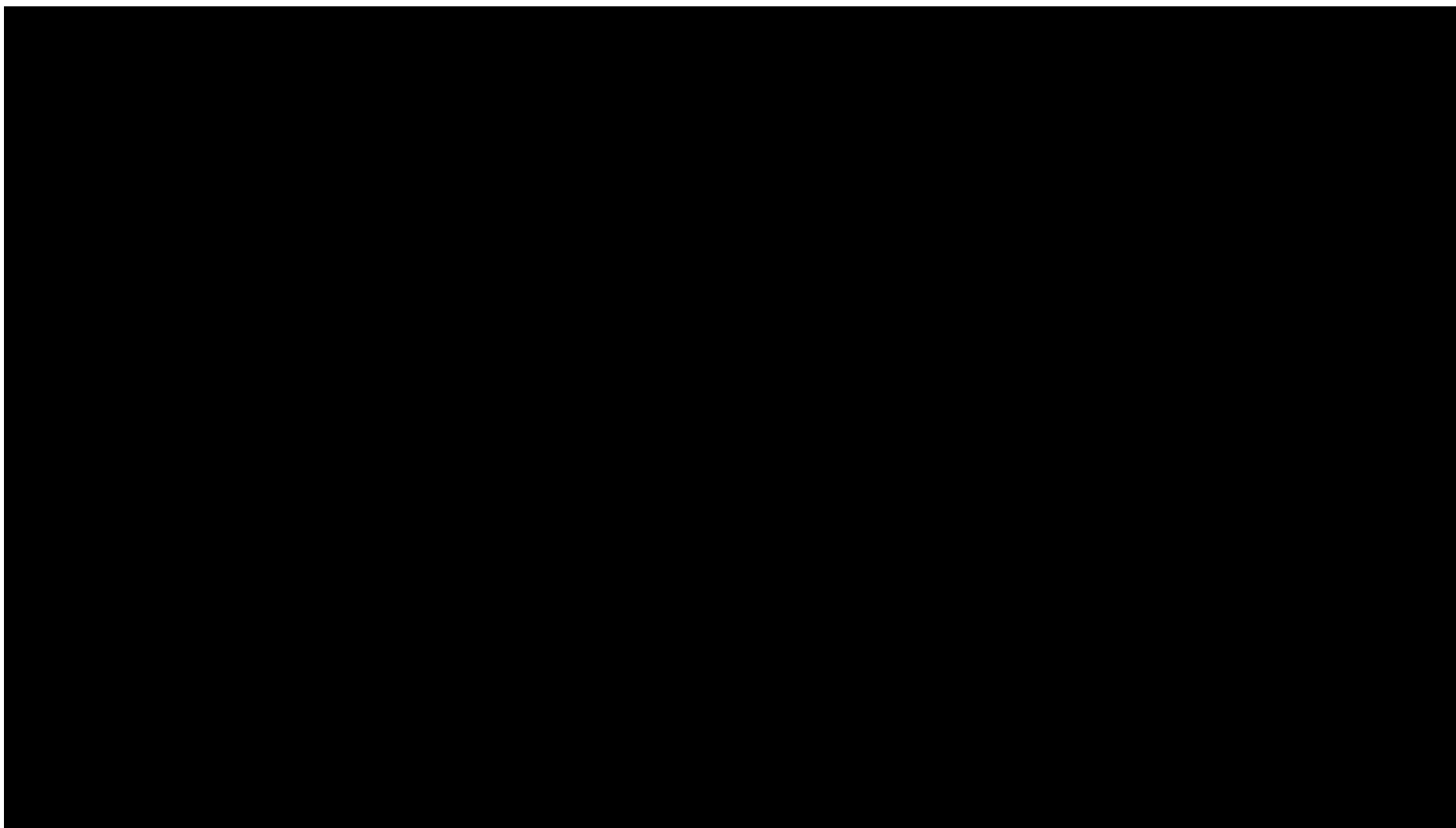
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

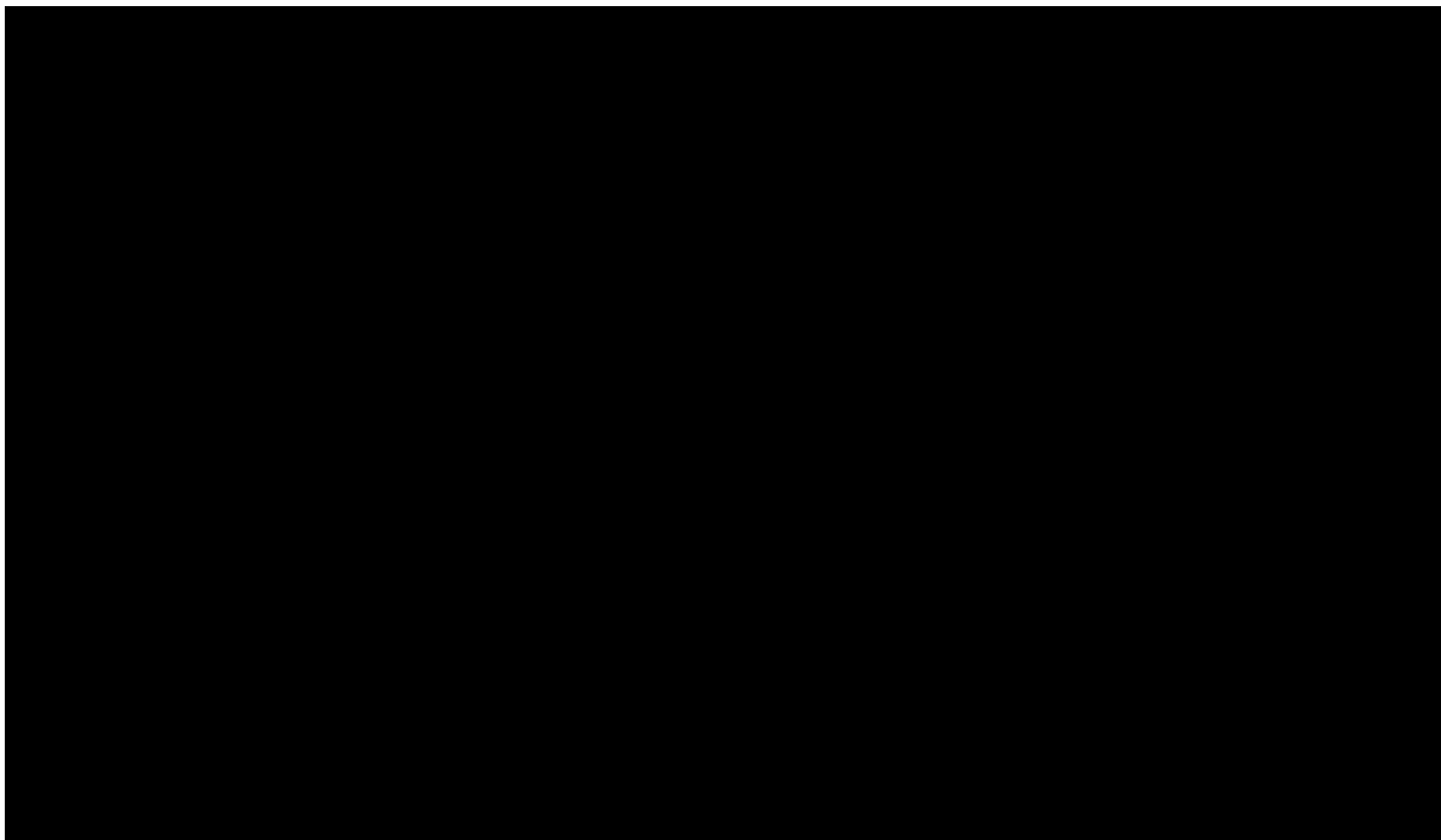
4.2.1. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

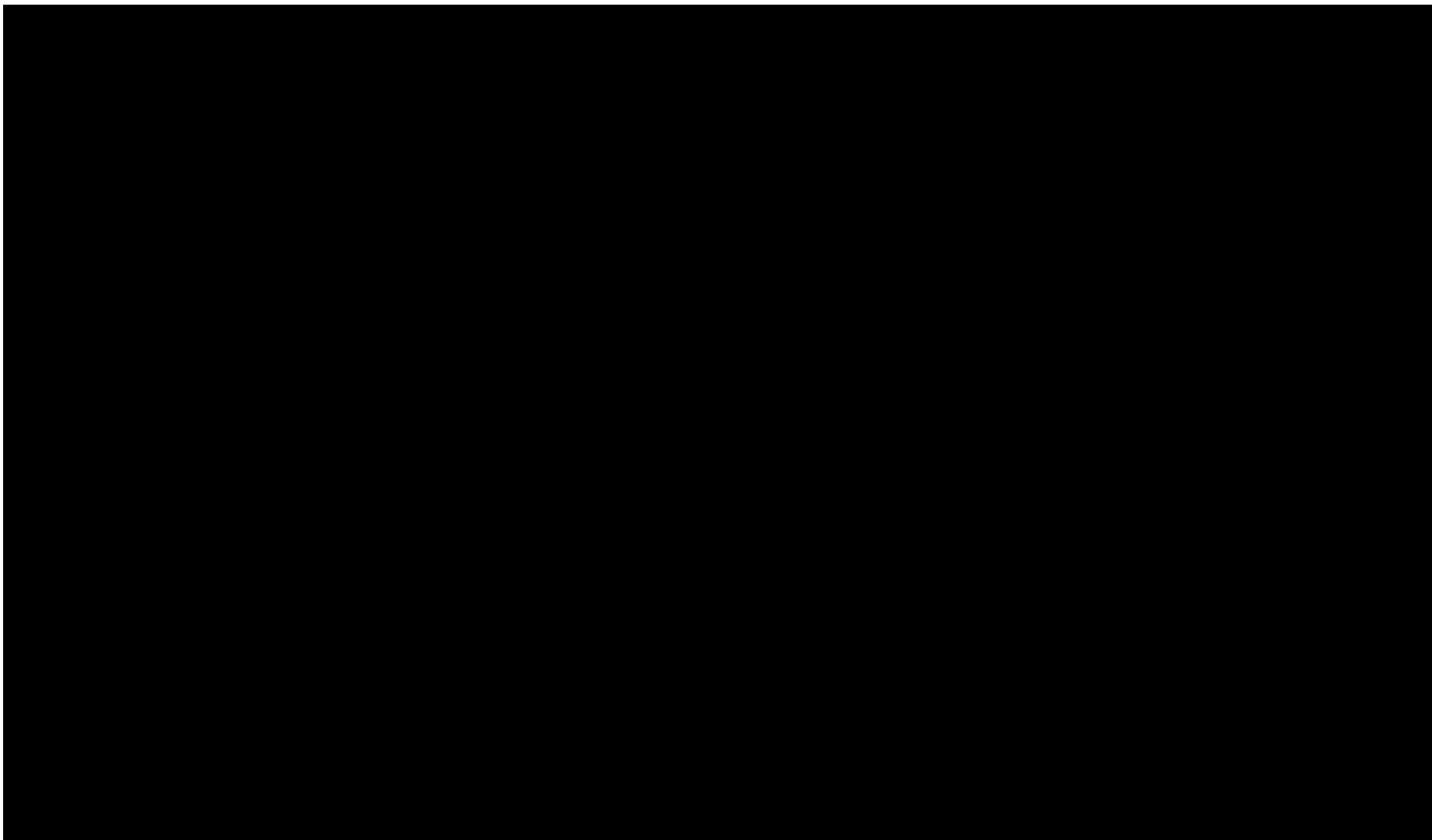
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszach „SA_EE” i „SA_EE_plot” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego opracowania.

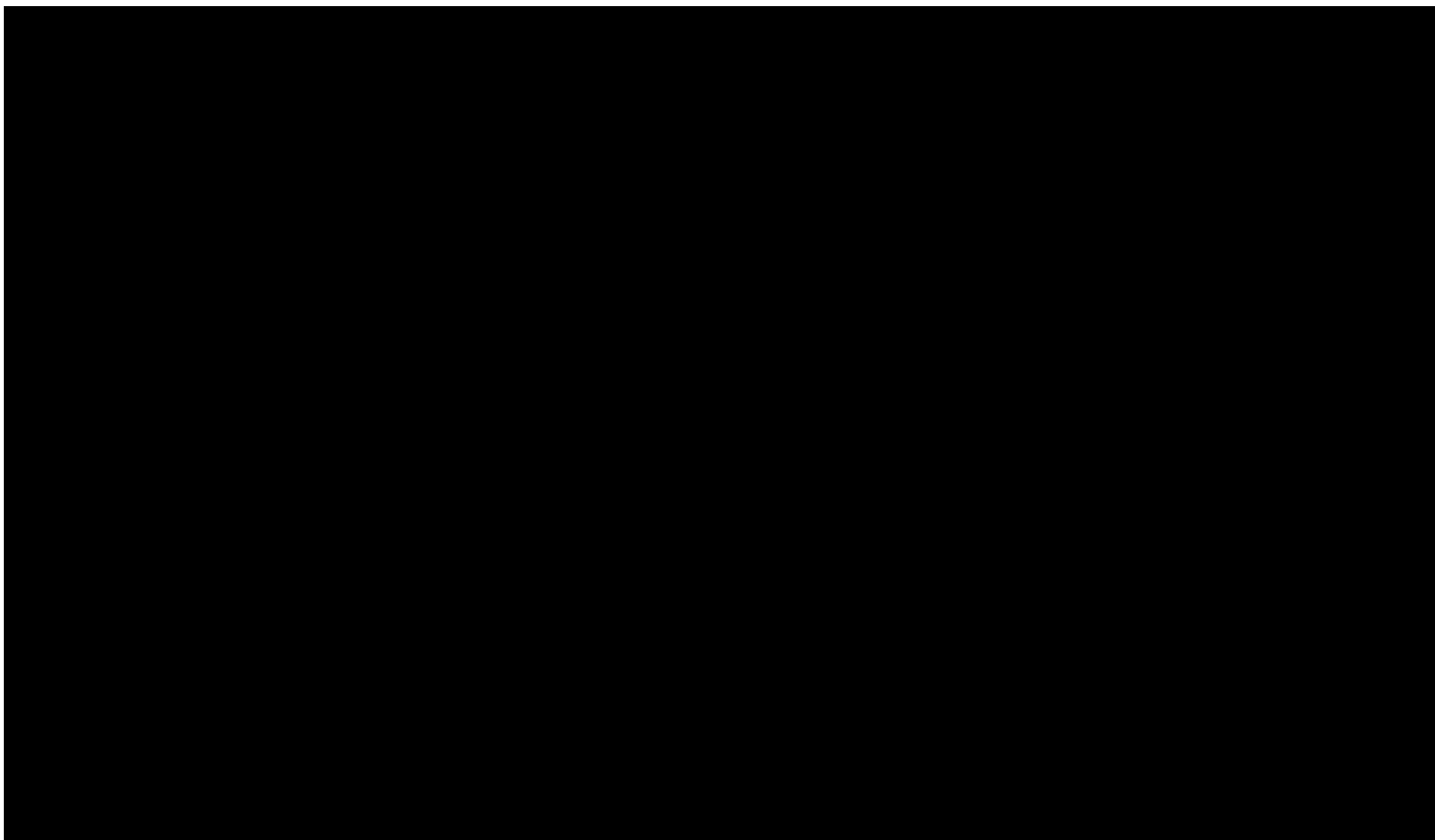
Diagramy tornado dla wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przedstawiono poniżej.

Przerywaną, czerwoną linią oznaczono próg opłacalności na poziomie 217 641 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (ICUR=217 641 PLN/QALY).







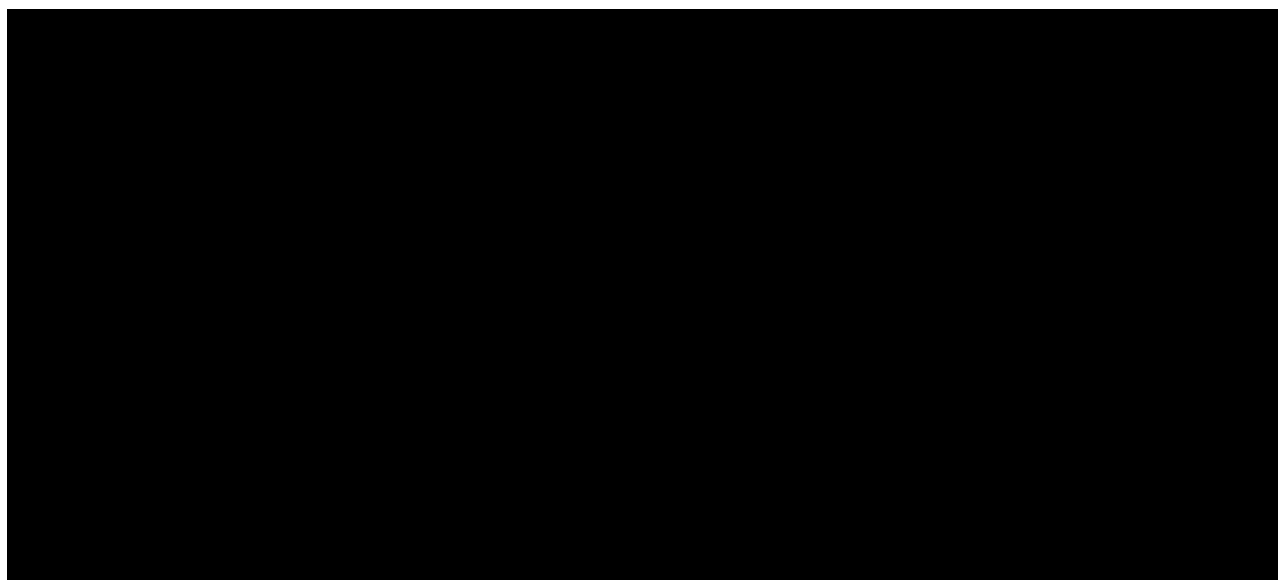


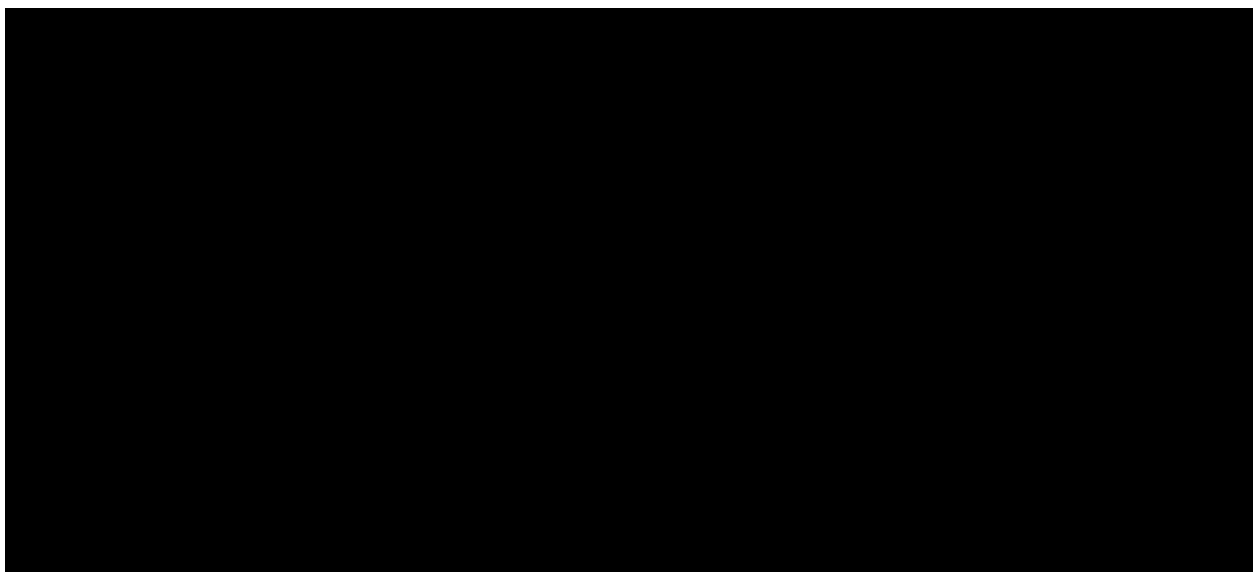
W ramach analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność ww. wniosków. Przeprowadzono 51 scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości. Zmianę wniosków względem analizy podstawowej zaobserwowano wyłącznie w przypadku uwzględnienia oficjalnych cen komparatorów – uwzględnienie cen komparatorów na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] spowodowało, że wnioskowana technologia była opłacalna względem rFVIII w wariancie z RSS oraz wnioskowana technologia była opłacalna względem emicizumabu w wariancie bez RSS.

Wykazano, że najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności miały założenia dotyczące: determinantów skuteczności porównywanych interwencji (95% CI dla różnicy lub ilorazu ABR w grupach), założeń związanych ze skutecznością porównywanych opcji (brak leczenia krwawień, brak różnic w skuteczności, IRR=1 dla porównania Altuvoc[®] z Hemlibra[®] wśród dzieci poniżej 12 lat), wysokości zmiany wagi użyteczności w przypadku krwawienia oraz średniej długości trwania jednego epizodu krwawienia.

4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz poniżej.





Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.

Tabela 16. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.

		Średnia	95% LCI	95% UCI
Wariant z RSS				
QALY	Altuvoc [®]	0,909	0,853	0,951
	rekombinowany cz. VIII	0,905	0,850	0,948
	Hemlibra [®]	0,906	0,850	0,949
	Różnica vs rekombinowany cz. VIII	0,004	0,001	0,008
	Różnica vs Hemlibra [®]	0,003	0,001	0,007
Wariant bez RSS				
QALY	Altuvoc [®]	0,909	0,849	0,953
	rekombinowany cz. VIII	0,906	0,845	0,950
	Hemlibra [®]	0,906	0,845	0,951
	Różnica vs rekombinowany cz. VIII	0,003	0,001	0,008
	Różnica vs Hemlibra [®]	0,003	0,001	0,007

		Średnia	95% LCI	95% UCI

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo zdarzenia, że wnioskowana technologia jest bardziej skuteczna od komparatorów (tj. związana z większą liczbą QALY) wyniosło $\geq 99,9\%$. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora jest kosztowo-użyteczne z prawdopodobieństwem mieszczącym się w zakresie od ■ (vs rFVIII) do 100% (vs emicizumab w wariancie z RSS).

W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń niniejszej analizy należy poziom wiarygodności dowodów naukowych potwierdzających dodatkowe efekty wnioskowanej technologii. Zostały one wykazane zarówno w ramach oceny wyników wśród pacjentów włączonych do badań dla wnioskowanej technologii (porównanie efektów profilaktyki krwawień w okrasach przed włączeniem do badań i w ich trakcie) jak i w ramach porównania pośredniego wyników opublikowanych badań klinicznych. Niemniej jednak nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych wykazujących bezpośrednio *superiority* wnioskowanej technologii nad komparatorami [41].

Do ograniczeń analizy zakwalifikowano również: brak długookresowych badań potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii [41]; ograniczoną liczbę danych dotyczących pacjentów pediatrycznych z hemofilią A umożliwiających wiarygodne modelowanie (wagi użyteczności pacjentów pediatrycznych z hemofilią A z Polski, szczegółowego kosztu opieki w warunkach polskich), co związane jest przede wszystkim z charakterem analizowanego schorzenia będącego rzadką chorobą.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników – walidację wewnętrzną przeprowadzono z pozytywnym wynikiem.

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 4 badania dotyczące oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii [69]–[72].

Na podstawie przedłożonej w warunkach brytyjskich (NICE) dokumentacji [69] ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii dominowało nad stosowaniem czynników VIII oraz emicizumabu. Niemniej

jednak w modelach przedkładanym NICE uwzględniono wyższe ceny czynników VIII na poziomie cen oficjalnych.

Modelowanie dla NICE przeprowadzone było w dłuższym horyzoncie czasowym i uwzględniono więcej stanów klinicznych (m.in. nadzorowano czas jaki upłynął od ostatniego krwawienia) [69]. Niemniej jednak wyniki zdrowotne analizy [69] (dodatkowe kilkadziesiąt setnych części QALY po zastosowaniu wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów w horyzoncie dożywotnim) zbliżone są do wyników niniejszej analizy (dodatkowe kilka setnych części QALY po zastosowaniu wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów w horyzoncie rocznym).

Analizy ekonomiczne [70], [71], [72] przeprowadzone dla warunków amerykańskich (dostępne wyłącznie pod postacią streszczeń konferencyjnych) również wykazywały na dodatkowe efekty zdrowotne zastosowania wnioskowanej technologii względem komparatorów (głównie pod postacią zredukowanej liczby krwawień i związanych z nimi konsekwencji). Badania te często wskazywały na dominację wnioskowanej technologii nad komparatorami, szczególnie w sytuacji zastosowania wyższych dawek rFVIII po cenach oficjalnych.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano dokładnych informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku z Polski) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa) w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów pediatrycznych z hemofilią A w ramach programu lekowego.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz dane pochodzące z rejestru pacjentów objętych programem B.15. udostępnione Wnioskodawcy w celu dostosowania przyszłych ofert w przetargu centralnym. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania efanezoktokogu alfa w profilaktyce i leczeniu krwawień wśród pacjentów pediatrycznych z hemofilią A [41]. Profil farmakokinetyczny efanezoktokogu alfa wskazuje, że jest to jedyna profilaktyczna terapia w

hemofilii A, która może zapewnić znormalizowaną hemostazę bez konieczności monitorowania farmakokinetyki i personalizacji dawkowania. W przeciwieństwie do np. emicizumabu, efanezoktokog alfa to produkt przeznaczony zarówno do profilaktyki, jak i do leczenia krwawień epizodycznych i postępowania okołoperacyjnego. Aktywność koagulacyjną efanezoktokogu alfa można dokładnie i niezawodnie mierzyć za pomocą jednostopniowego testu koagulacyjnego z wieloma odczynnikami i komercyjnie dostępnymi standardami osocza; efektem doskonałych parametrów farmakokinetycznych jest fakt, że stosowanie wnioskowanej interwencji wiąże się z istotnie niższym rocznym wskaźnikiem krwawień, w porównaniu do stosowanych wcześniej czynników VIII, co przejawia się bardzo wysokim odsetkiem pacjentów niedoświadczających krwawień a także poprawą zdrowia stawów, jakości życia związanej ze zdrowiem oraz redukcją bólu [41], [57].

Niniejsza analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie produktu leczniczego Altuvoc[®] we wnioskowanym wskazaniu będzie związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności względem stosowania rekombinowanego czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania powyżej progu opłacalności, ale będzie dominowało nad stosowaniem emicizumabu (tj. będzie bardziej skuteczne oraz tańsze od emicizumabu).

[REDAKCE] Co więcej, Plan dla Chorób Rzadkich wprowadzony przez Radę Ministrów (Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. M.P. 2021 poz. 883) zakłada modyfikację oceny ekonomicznej leków sierocych polegającą m.in. na wprowadzeniu odmiennego, wyższego progu opłacalności dla takich technologii medycznych.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania efanezoktokogu alfa w profilaktyce i leczeniu krwawień wśród pacjentów pediatrycznych z hemofilią A [41].

Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Altuvoc[®] we wnioskowanym wskazaniu będzie:

- związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności względem stosowania rekombinowanego czynnika VIII o standardowym okresie półtrwania powyżej progu opłacalności,
- dominowało nad stosowaniem emicizumabu (tj. będzie bardziej skuteczne oraz tańsze od emicizumabu).

Udostępnienie pacjentom z analizowanej populacji kolejnej opcji terapeutycznej w ramach programu lekowego B.15. pozwoli lepiej dostosować terapię do indywidualnych potrzeb zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji oraz pozwoli zmniejszyć obciążenie finansowe świadczeniodawcy i płatnika publicznego poprzez zastosowanie leczenia związanego z mniejszym obciążeniem pacjentów, poprawą jakości życia pacjentów oraz mniejszym obciążeniem personelu medycznego względem aktualnie refundowanych opcji dostępnych w ramach programu B.15.

Refundacja wnioskowanej interwencji może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z rozpatrywanej populacji w odniesieniu do dostępu do wysoce skutecznej i bezpiecznej terapii, stosowanej rzadziej od dotychczas wykorzystywanych czynników krzepnięcia VIII i pozwalającej na utrzymanie znormalizowanej hemostazy przez większość tygodnia (3-4 dni na poziomie osoby zdrowej, przez resztę tygodnia znacząco powyżej zakresów dla umiarkowanej postaci hemofilii).

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: marzec 2025).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] ISPOR. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS 2022) statement. <https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices/cheers>.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: marzec 2025).
- [34] Zamówienie nr ZZZP.ZP.411.11.2024
<https://zpprzymz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzymz/demand/notice/public/119883/details>
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020–2022.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2025 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: marzec 2025).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: marzec 2025).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, marzec 2025 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, marzec 2025 roku.
- [42] Uchwała Rady NFZ nr 29/2024/IV z w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html>
- [43] Raport refundacyjny z dnia 02.09.2024. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2024. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8668.html>.
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: marzec 2025).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. Pharmacoeconomics. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2023 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html>
- [47] Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. Pol Arch Intern Med. 2021; 131: 484-486. doi:10.20452/pamw.15943.
- [48] NFZ. Statystyki. 2024. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Zamówienie nr ZZZP.ZP.411.154.2024
<https://zpprzymz.ezamawiajacy.pl/pn/zpprzymz/demand/notice/public/145707/details>
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. Health Technol Assess 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. Pharmacoeconomics. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 208/2016 (Elocta). <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4785-208-2016-zlc?highlight=WyJhbGZhLWVsb2N0YS1yZnZpaWlmYyIsImVsb2N0YSJd>
- [53] Neufeld EJ1, Recht M, Sabio H, Saxena K, Solem CT, Pickard AS, Gut RZ, Cooper DL. Effect of acute bleeding on daily quality of life assessments in patients with congenital hemophilia with inhibitors and their families: observations from the dosing observational study in hemophilia. Value Health. 2012 Sep-Oct;15(6):916-25. doi: 10.1016/j.jval.2012.05.005
- [54] NFZ. Raport refundacyjny z dnia 03.03.2025 za 2024 rok. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8738.html>
- [55] Charakterystyka produktu leczniczego Advate. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/advate-epar-product-information_pl.pdf

- [56] Charakterystyka produktu leczniczego Hemlibra. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_pl.pdf
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Altuvoc. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/altuvoc-epar-product-information_pl.pdf
- [58] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 58/2023 (Hemlibra). <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8261-132-2023-zlc>
- [59] Urański T, Paczóska K, Badowska W, Bobrowska H, Dakowicz Ł, Dobaczewski G, Latos-Grażyńska E, Karolczyk G, Klukowska A, Kołtan A, Wojdalska M, Łaguna P, Niedźwiedzki M, Pietrys D, Radoń-Proskura J, Radwańska M, Rurańska I, Szczepański T, Wasiński D, Woźnica-Karczmarz I, Zielezińska K, Królak A, Ociepa T. Real pandemic world results of pharmacokinetic-tailored personalized prophylaxis of bleeds in Polish children and adolescents with severe hemophilia A. *Front Pediatr*. 2023 Feb 23;11:1084539. doi: 10.3389/fped.2023.1084539. PMID: 36911027; PMCID: PMC9996297.
- [60] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 stycznia 2025 r. www.nfz.gov.pl.
- [61] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 stycznia 2025 r. www.nfz.gov.pl.
- [62] Brennan VK, Dixon S. Incorporating process utility into quality adjusted life years: a systematic review of empirical studies. *Pharmacoeconomics*. 2013 Aug;31(8):677-91. doi: 10.1007/s40273-013-0066-1
- [63] Naraine VS, Risebrough NA, Oh P, Blanchette VS, Lee S, Stain AM, Hedden D, Teitel JM, Feldman BM. Health-related quality-of-life treatments for severe haemophilia: utility measurements using the Standard Gamble technique. *Haemophilia*. 2002 Mar;8(2):112-20.
- [64] Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals with severe haemophilia. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(11):759-74.
- [65] Farrugia A, Cassar J, Kimber MC, Bansal M, Fischer K, Auserswald G, O'Mahony B, Tolley K, Noone D, Balboni S. Treatment for life for severe haemophilia A- A cost-utility model for prophylaxis vs. on-demand treatment. *Haemophilia*. 2013 Jul;19(4):e228-38.
- [66] Kodra Y, Cavazza M, Schieppati A, De Santis M, Armeni P, Arcieri R, Calizzani G, Fattore G, Manzoli L, Mantovani L, Taruscio D. The social burden and quality of life of patients with haemophilia in Italy. *Blood Transfus*. 2014 Apr;12 Suppl 3:s567-75.
- [67] Zhang L, Zhang P, Chen W. Treatment regimens, patient reported outcomes and health-related quality of life in children with moderate and severe hemophilia A in China: using real-world data. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Aug 4;18(1):232. doi: 10.1186/s13023-023-02835-x. PMID: 37542281; PMCID: PMC10403888.
- [68] Rodriguez-Santana I, DasMahapatra P, Burke T, Hakimi Z, Bartelt-Hofer J, Nazir J, O'Hara J. Health-related quality of life, direct medical and societal costs among children with moderate or severe haemophilia in Europe: multivariable models of the CHES-PAEDs study. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Apr 4;17(1):150. doi: 10.1186/s13023-022-02301-0. PMID: 35379284; PMCID: PMC8981697.
- [69] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11106/documents>
- [70] Randall Curtis, Marquita Decker-Palmer, Michele R Wilson, Cheryl L McDade, Chia-Wei Lin, Chris Wallick, Richard H Ko; Cost-Effectiveness of Emicizumab Vs Efanesoctocog Alfa, Standard Half Life (SHL) and Other Extended Half Life (EHL) FVIII Products for Prophylaxis in People with Severe Hemophilia a without Inhibitors. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 5053. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-181062>
- [71] Satoko Ito, Kunal C Potnis, Cecily Allen, Rhys Richmond, Christina Waldron, Giri Viswanathan, Robert D Bona, George Goshua; Equitable Care for Severe Hemophilia_A: Distributional Cost-Effectiveness of Prophylactic Weekly Efanesoctocog Alfa Versus Standard-Care Factor VIII in Patients with Severe Hemophilia_A in the United States. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 492. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-190420>.
- [72] Arnaud A., Witkowski K., Dymond A. and Green W. Cost-effectiveness of efanesoctocog alfa vs extended half-life factor VIII therapies and dosing of extended half-life therapies to elevated trough levels in adolescent and adult patients with hemophilia A without inhibitors in the United States. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* 2023 29:10 a (S35-S36) Supplement.
- [73] AOTMiT. Altuvoc. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2025 Nr: WS.425.1.2024.22 Data ukończenia: 05.02.2025 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2025/WS%20425%201%202024%2022%20TLI%20Altuvoc%20BIP_REOPTR.pdf
- [74] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, marzec 2025 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Dawkowanie rFVIII.	16
Tabela 2. Roczna zmiana zużycia czynnika VIII w profilaktyce krwawień w grupie Altuvoc [®] względem rFVIII.	16
Tabela 3. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji.	18
Tabela 4. ABR w grupie wnioskowanej technologii.	26
Tabela 5. Zmiana ABR w grupie wnioskowanej technologii względem komparatora [41].	26
Tabela 6. Zidentyfikowane w [62] informacje dotyczące wpływu częstotliwości iniekcji na wagę użyteczności.	28
Tabela 7. Koszt punktu produktów rozliczeniowych.	32
Tabela 8. Wycena produktów rozliczeniowych dla świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	33
Tabela 9. Uwzględnione koszty jednostkowy leków.	33
Tabela 10. Uwzględnione w opracowaniu ceny jednostki produktu leczniczego Altuvoc [®]	34
Tabela 11. Ceny poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii.	35
Tabela 12. Scenariusze analizy wrażliwości.	37
Tabela 13. Parametry i założenia analizy podstawowej.	39
Tabela 14. Wyniki analizy podstawowej (horyzont czasowy 1 roku).	43
Tabela 15. Progowe ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii.	44
Tabela 16. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.	51
Tabela 17. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 29.03.2025).	64
Tabela 18. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów z populacji zbliżonej do ocenianej.	67
Tabela 19. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.	73
Tabela 20. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 29.03.2025).	74
Tabela 21. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Część 1.	78
Tabela 22. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Część 2.	79
Tabela 23. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	81

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Diagram tornado. Vs rFVIII, wariant bez RSS.	46
Rysunek 2. Diagram tornado. Vs rFVIII, wariant z RSS.	47
Rysunek 3. Diagram tornado. Vs emicizumab, wariant bez RSS.	48
Rysunek 4. Diagram tornado. . Vs emicizumab, wariant z RSS.....	49
Rysunek 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Z RSS	50
Rysunek 6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Bez RSS.....	51
Rysunek 1. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	66
Rysunek 13. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	77

12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [42], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska), oraz dodatkowo przeszukano portale internetowe AOTMiT (www.aotm.gov.pl) i zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 6.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z hemofilią typu A poddawanych profilaktyce występowania krwawień a także wpływu uwzględnionych punktów końcowych badań klinicznych (krwawienia, częstotliwość podawania czynników krzepnięcia) na wysokość wag wśród chorych.

Mając na uwadze różnorodność dostępnych źródeł informacji dotyczących oceny jakości życia pacjentów z hemofilią przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat wag użyteczności raportowanych w odniesieniu do pacjentów z populacji o najbardziej zbliżonej charakterystyce do populacji wnioskowanej (ciężka postać hemofilii A wśród chorych w wieku poniżej 18 lat, w trakcie profilaktyki pierwotnej lub wtórnej).

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji (ciężka postać hemofilii A wśród chorych w wieku poniżej 18 lat, w trakcie profilaktyki pierwotnej lub wtórnej),
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat wag użyteczności zdefiniowanej powyżej, wyniki alternatywnych metod konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone z zastosowaniem kwestionariusza SF-36, innych kwestionariuszy generycznych lub kwestionariuszy specyficznych dla analizowanej jednostki chorobowej nie podające wyników konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenia do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- pierwotne lub wtórne źródła mające na celu wykazanie redukcji jakości życia / niższych wag użyteczności wśród pacjentów z hemofilią w odniesieniu do osób z populacji generalnej lub pacjentów z innymi schorzeniami (badania mające na celu wykazanie wyłącznie wpływu hemofilii na jakość życia),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia lub standardowe metody bez konwersji do wag użyteczności,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja,
- brak pełnego tekstu (np. streszczenie konferencyjne – brak możliwości pełnej oceny metod i wyników zidentyfikowanego źródła; streszczenia konferencyjne odrzucano na etapie oceny streszczeń; zaplanowano włączenie abstraktu konferencyjnego jedynie w przypadku, kiedy stanowił uzupełnienie do badania pełnotekstowego uwzględnionego w przeglądzie przy braku alternatywnego źródła pełnotekstowego, tj. dane dotyczące wag użyteczności przedstawione wyłącznie w streszczeniu konferencyjnym).

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażeń składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia, punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukiwanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

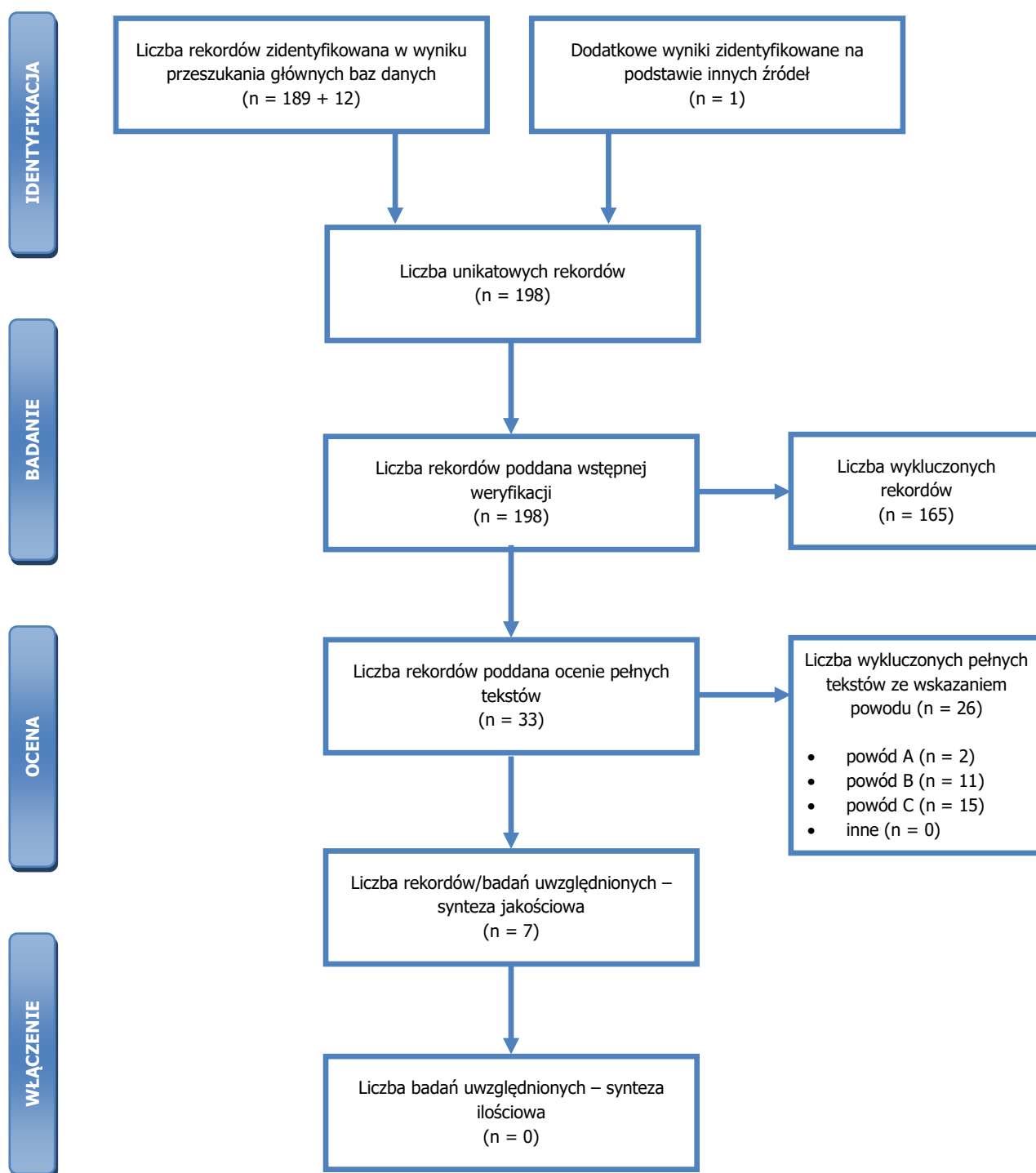
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 17. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 29.03.2025).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Grupa chorych PubMed: "hemophilia a"[mesh] OR "hemophilia a"[tiab] EMBASE: 'hemophilia a'/exp/mj OR 'hemophilia a':ab,ti	25 444	26 327
#2	Punkty końcowe <i>qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	3 173 904	1 283 377
#3	Metoda pomiaru <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	198 478	15 467
#3	Wynik przeszukania z limitem dla embase.com PubMed: #1 AND #2 AND #3 EMBASE (tylko unikatowe rekordy embase.com): #1 AND #2 AND #3 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)	189	12
Suma rekordów		189 + 12 = 201	
Liczba unikatowych rekordów:		197	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o tytuły i streszczenia:		197	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [42] oraz Cochrane Library (tylko: Technology Assessments i Economic Evaluations) dla składowych wyrażen z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA, portalu AOTMiT i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu lub przeglądu bibliografii badań włączonych do oceny pełnych tekstów*:		1 [65]	
Dodatkowe wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska) dla haseł: „HEMOFILIA A - - WSZYSTKIE MODYFIKATORY” i „JAKOŚĆ ŻYCIA - - WSZYSTKIE MODYFIKATORY”:		0	
Łączna liczba rekordów poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty:		33	
Liczba wyników odrzuconych	sumarycznie**:	26	
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu, (powód A):	2 (PMID: 14750933, 33594948)	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase.com
na etapie pełnych tekstów:	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	11 (PMID: 24277475, 23731246, 23149144, 22103664, 20331947, 16476090, 15660989, 11454527, 39692401, 39091324, 28388906)	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (np. głównie dorośli; powód C):	15 (PMID: 24589084, 22913831, 18282155, 16476090, 15567632, 11454527, 39807734, 39563410, 39533311, 39153051, 38628421, 38147066, 33576546, 28851125, 28393468)	
	inne:	0	
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		7 [53], [63]-[68]	

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 7. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 7 badań dotyczących populacji pacjentów o zbliżonej charakterystyce do ocenianej. Nie odnaleziono informacji dotyczącej wyłącznie pacjentów z analizowanej populacji.

Szczegółowe informacje na temat odnalezionych źródeł informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów z populacji zbliżonej do ocenianej.

Badanie	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności				
[53]	Ocena jakości życia kwestionariuszem EQ-5D pacjentów u których pojawił się inhibitor; dzienne pomiary u 37 pacjentów.	Podstawowe wyniki badania dotyczące zagadnień z niniejszego opracowania:				
		Stan	Pomiar	Wynik (średnia, SE)	Populacja	
		Wiek ≤18 r.ż., niezależnie od charakteru interwencji	Średnia na pacjenta	Z krwawieniem: 0,76 SE 0,11 Bez krwawienia: 0,92 SE 0,09 Różnica: 0,16	Pomiar u 19 (bez krwawień) /18 (z krwawieniami) chorych poniżej 18 roku życia, niezależnie od stosowanego leczenia	
			Średnia na dzień	Z krwawieniem: 0,75 SE 0,19 Bez krwawienia: 0,93 SE 0,10 Różnica: 0,18		
		Profilaktyka, niezależnie od wieku	Średnia na pacjenta	Z krwawieniem: 0,71 SE 0,20 Bez krwawienia: 0,91 SE 0,09 Różnica: 0,20	Pomiar u 12 pacjentów; 10 z 12 pacjentów poniżej 18 r.ż., wszyscy w trakcie profilaktyki	
			Średnia na dzień	Z krwawieniem: 0,67 SE 0,29 Bez krwawienia: 0,91 SE 0,11 Różnica: 0,24		
[63]	Oceniana przez 29 rodziców jakość życia metodą SG dzieci z hemofilią	Zaobserwowano 194 epizody krwawień u 37 pacjentów; sumaryczny okres krwawienia (i redukcji jakości życia) wynosił 472 dni → liczba dni redukcji jakości życia na epizod wyniosła 472/194, tj. 2,43 dni				
		Stan			Waga użyteczności (mediana)	95% CI
		Profilaktyka z niską dawką czynników (50 j.m. raz na tydzień)			0,985	0,970–1
		Profilaktyka ze średnią dawką czynników (30 j.m. 2 razy na tydzień)			0,985	0,973–0,997
		Profilaktyka z wysoką dawką czynników (25 j.m. co 2 dzień)			0,985	0,973–0,997
		Profilaktyka z wysoką dawką czynników, wymagany port			0,955	0,914–0,996
[64]	Analiza ekonomiczna uwzględniająca wyniki regresji przeprowadzonej na podstawie oceny jakości życia wśród dorosłych pacjentów z ciężką hemofilią w trakcie	Profilaktyka z wysoką dawką czynników, wymagany port, komplikacje			0,935	0,885–0,985
		Waga użyteczności = 1,05 (95% CI 0,94 to 1,16) + (–0,006 (95% CI –0,008 to –0,004) × wiek) Potencjalnie można wykorzystać do oceny wagi użyteczności dzieci				

Badanie	Metody	Wyniki, założenia lub wnioski w zakresie wag użyteczności
	profilaktyki; EQ-5D brak danych dotyczących metod regresji	
[65]	Analiza ekonomiczna uwzględniająca wyniki regresji przeprowadzonej na podstawie oceny jakości życia wśród dorosłych pacjentów (18-35 lat) z ciężką hemofilią A w trakcie profilaktyki; EQ-5D brak danych przeprowadzonej adjustacji względem wieku	Waga użyteczności = $0,9378 - (0,0026 \times \text{wiek})$ Potencjalnie można wykorzystać do oceny wagi użyteczności dzieci
[66]	Wyniki oceny jakości życia wśród 13 dzieci z hemofilią A we Włoszech, EQ-5D	Średnia waga użyteczności wśród dzieci (2-17 lat) = 0,78 (SD=0,43)
[67]	Wyniki oceny jakości życia wśród 18 dzieci z hemofilią A poddawanych profilaktyce długotrwałej w Chinach, EQ-5D	Średnia waga użyteczności wśród dzieci (2-17 lat) = 0.952 (SD 0.125)
[68]	Jakość życia pacjentów pediatrycznych z Europy (CHESS-PAEDs), w tym 128 pacjentów z ciężką hemofilią A na profilaktyce	Średnia waga użyteczności (dzieci, ciężka hemofilia): 0,69

W ramach analizy podstawowej uwzględniono informacje z badania [53] dotyczące chorych w trakcie profilaktyki krwawień w wariancie uwzględniającym wartości uśrednianie po wynikach dla poszczególnych pacjentów (wariant symuluje obecność hierarchicznych danych). Uwzględniono tym samym redukcję wagi użyteczności o okresie krwawień na poziomie 0,20 (w badaniu dla poszczególnych grup pacjentów i wariantów oceny zaobserwowano redukcję od 0,16 do 0,24).

Mając na uwadze wyniki Analizy klinicznej świadczące o redukcji częstotliwości podawania wnioskowanej technologii względem rekombinowanych czynników o standardowym okresie półtrwania [41] zbadano również wpływ tego aspektu na jakość życia.

Analogicznie jak w przypadku innego preparatu [52], w opracowaniu uwzględniono wyniku przeglądu systematycznego oceniającego dostępne informacje na temat wpływu częstotliwości dawkowania technologii lekowych na jakość życia (aspekt zawierający się w ramach tzw. *process utility*) [62].

Przegląd podano szybkiej aktualizacji* i sprawdzono wystarczalność zidentyfikowanych danych. Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł informacji. Dane raportowane w [62] nie dotyczyły chorych na hemofilię i z tego powodu wykorzystano je jedynie w ramach analizy wrażliwości.

Szczegółowe informacje na temat sposobu wykorzystania w/w źródeł informacji oraz kalkulacji lat życia skorygowanych o jakość zamieszczono w rozdziale 3.5.3. niniejszego opracowania.

* Przeszukano PubMed dla wyrażenia: "process utility" OR ("treatment related attributes" AND (utilities OR "utility measurement")) OR ("dose frequency" AND (utilities OR "utility measurement")) OR ("drug administration" AND (utilities OR "utility measurement")) identyfikując 78 badań.

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: Cochrane Library, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), Centre for Reviews and Dissemination (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), NIHR Health Technology Assessment programme (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), The Cost-Effectiveness Analysis Registry, CEAR [44], Pharmacoeconomics Open (link.springer.com/journal/41669), Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology (www.pharmacoeconomics.ru), Journal of Health Policy & Outcomes Research (www.jhpor.com), Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways, The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; Polska Bibliografia Lekarska), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Kanada, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wielka Brytania, Haute Autorité de Santé (HAS), Francja, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Niemcy, Scottish Medicines Consortium (SMC), Szkocja, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Walia, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), Szwecja, Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), Belgia, National Center for Pharmacoeconomics (NCPE), Irlandia, State Institute for Drug Control (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania Altuvoc[®] w profilaktyce krwawień w przebiegu hemofilii A (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania Altuvoc[®] w profilaktyce krwawień w przebiegu hemofilii A,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań;
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji od wnioskowanej;
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak wnioskowanej technologii);
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne badań raportujących wyniki zdrowotne.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń EMTREE w miejsce MESH w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę EMTREE tłumaczenia wyrażeń MESH (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń MESH oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukiwaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego opracowania: [REDACTED]), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [REDACTED] przeszukiwania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił również 100%.

Tabela 19. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19
Łącznie	-	Łącznie	(((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab])))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT ((humans[mesh] AND animals[mesh:noexp]))	Łącznie	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

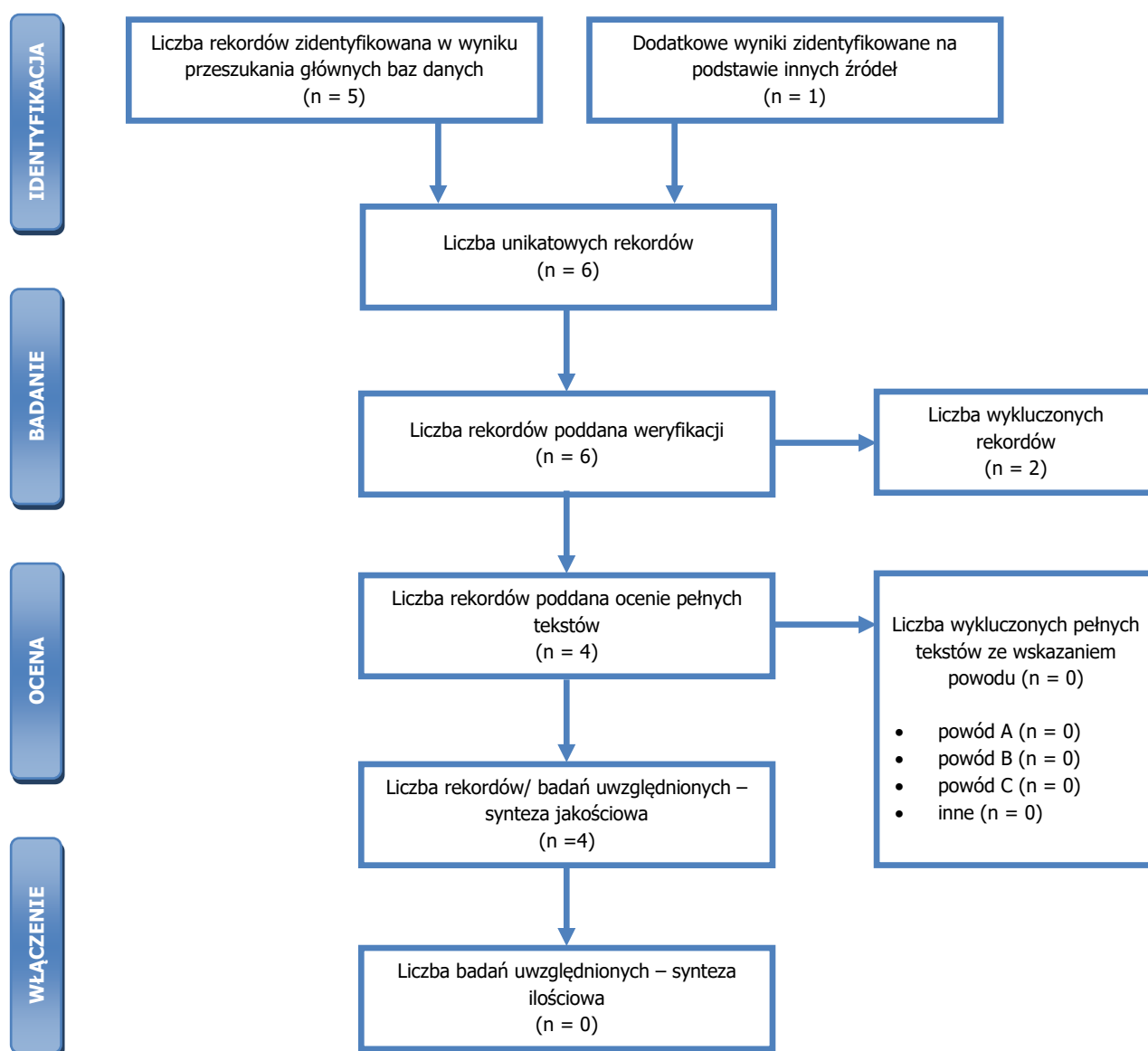
Tabela 20. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 29.03.2025).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja altuvoc OR efanesoctocog OR altuviio	0	29	84

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#2	Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab])))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp])) EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	1 242 799	1 677 030
#3	Podsumowanie CRD: #1 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	0	1	4
Suma rekordów		5		
Liczba unikatowych rekordów:		5		

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	Dodatkowe źródła informacji*:	1 (NICE)		
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:	6		
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:	6		
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):	4		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	0		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	0 DOI:		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	0 DOI:		
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	0 DOI:		
	• inne:	0 DOI:		
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:	4 [69]-[72]		

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 8. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 badania dotyczące oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii.

12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Tabela 21. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Część 1.

Nr	Koszt Altuvoc		QALY			Różnica w QALY vs		Koszt całkowity, wspólna				Różnica w koszcie (PLN); z RSS	
	z RSS	bez RSS	Altuvoc	rekombinow	Hemlibra®	rekombinow	Hemlibra®	Altuvoc, bez	Altuvoc, z	rekombinow	Hemlibra®	rekombinow	Hemlibra®

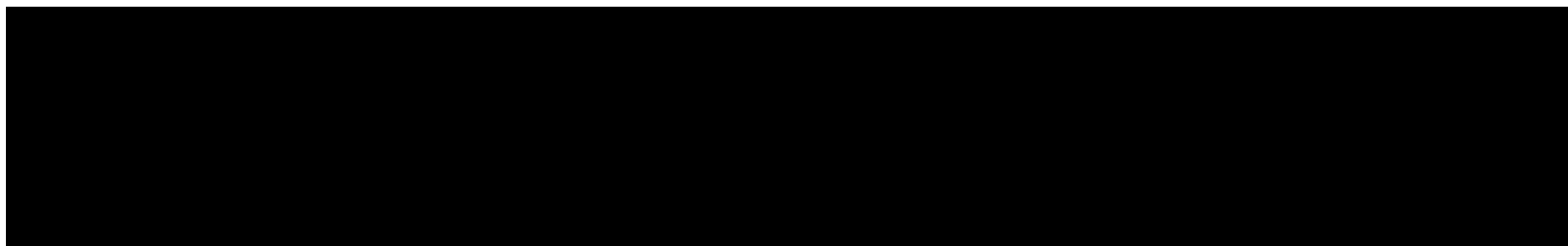
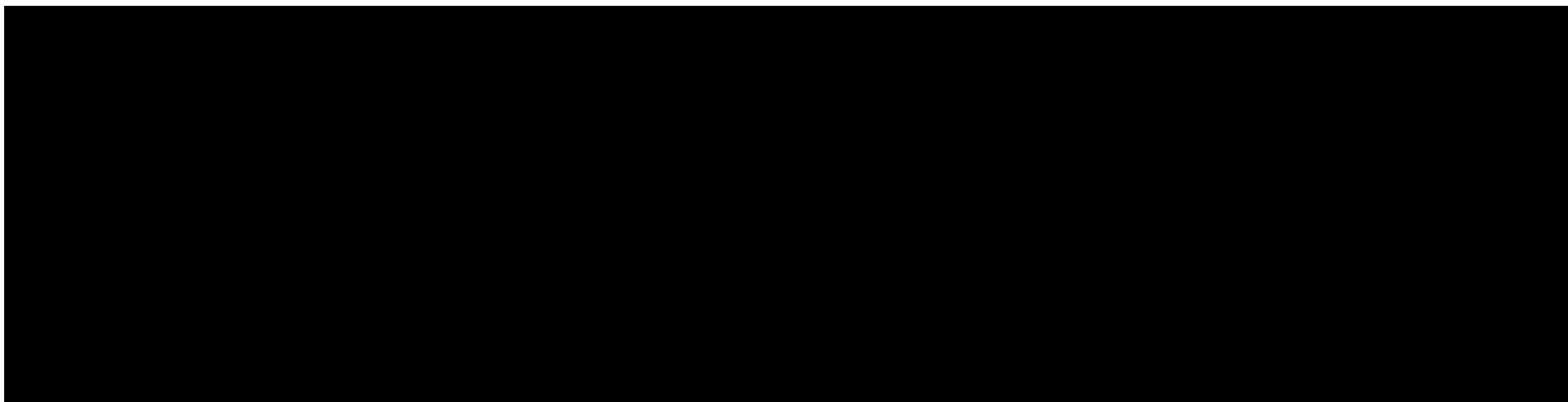


Tabela 22. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Część 2.

Nr	Różnica w koszcie (PLN); bez RSS		ICUR; bez RSS		ICUR; z RSS		INMB; bez RSS		INMB; z RSS		Progowa cena zbytu netto 1 j.m.		
	rekombinowa ny cz. VIII	Hemlibra®	rekombinowa ny cz. VIII	Hemlibra®	rekombinowa ny cz. VIII	Hemlibra®	rekombinowa ny cz. VIII	Hemlibra®	rekombinowa ny cz. VIII	Hemlibra®	art. 13 ust. 3	rekombino wany cz.	Hemlibra®



12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 23. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	Marzec 2025
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia od 1 kwietnia 2025
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje: Marzec 2025
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 14	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 14	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
pkt 2	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?	TAK	Tabela 14; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?	TAK	Tabela 14; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?	TAK	Tabela 14; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 5	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 13.	-
pkt 6	wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 13.	-
pkt 7	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem	TAK	Tabela 14; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust 4.	przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?	TAK	Tabela 14; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia?	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych?	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?			
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?	TAK	Rozdział 3.9.	-
	brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER, jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR, jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?	TAK	Tabela 19., Tabela 20	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?	TAK	Tabela 18	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień	TAK	Rysunek 8.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??			
§ 4 ust. 3 pkt 4	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?	TAK	Rysunek 12	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentek?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła, z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych,	TAK	Rozdział 2.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	badan IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?			
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia	TAK	Rozdział 12.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	danych dołączono do raportu jako załączniki?			
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.