



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

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Kraków, marzec 2025

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Analizę wpływu na budżet 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 wpływu na budżet	Imię i nazwisko	Wkład pracy
Analiza wpływu na budżet została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. Aleje jerozolimskie 96 00-807 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
STRESZCZENIE	5
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	13
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	13
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA	16
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	19
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY	19
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	20
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	24
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE	34
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU	35
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	38
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	39
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	41
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO	41
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY	41
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	45
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	49
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	49
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	50
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	51
8. OGRANICZENIA ANALIZY	52
9. DYSKUSJA	52
10. WNIOSKI KOŃCOWE	54
11. BIBLIOGRAFIA	55
12. SPIS TABEL	58
13. SPIS RYSUNKÓW	59
14. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	60

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
ABR	ang. <i>Annualized / Annual Bleeding Rate</i> ; Roczny wskaźnik krwawień
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)
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
rFVIII	ang. <i>Recombinant Factor VIII</i> Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu 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.).

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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [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 drobne 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. raz 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 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. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie konsekwencje kosztowe różnicy w efektywności klinicznej porównywanych interwencji (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („*status quo*”, „scenariusz istniejący”; brak finansowania efanezoktokogu alfa ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.15.) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz” zakładający realizację programu lekowego dla wnioskowanej technologii; por. rozdział 2.4.).

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.

[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 wynikającą z tego faktu potencjalnie odrębną populację docelową wymagającą 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 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 Altuvect® 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].

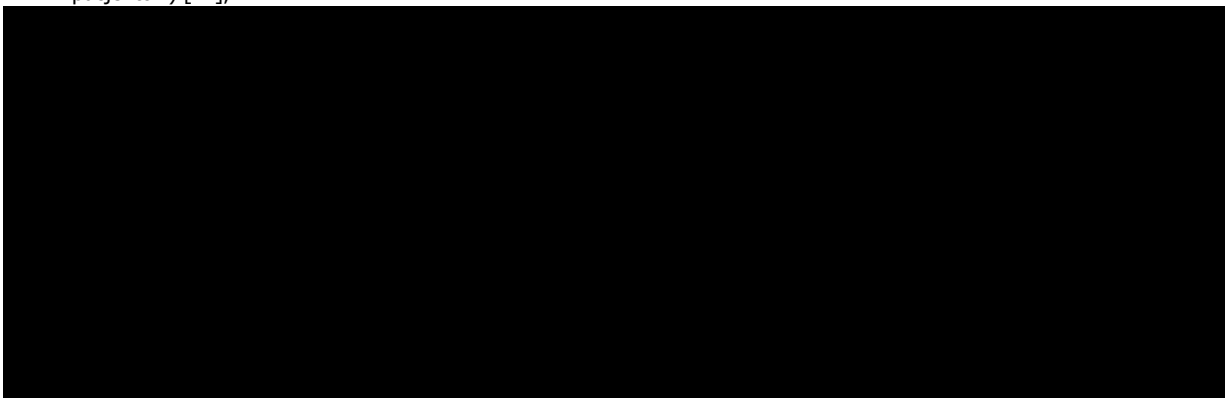
W analizie podstawowej koszt pozostałych leków określono na podstawie wyników aktualnie realizowanych przetargów centralnych na zakup rFVIII [34] i emicizumabu [49]. W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie kosztu komparatorów na podstawie danych NFZ z I połowy 2024 roku [42], [43] (koszt rFVIII)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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie czasowym 2 lat 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) oraz 2-letni okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii [30]. Uwzględniony horyzont czasowy zapewniał uchwycenie wszystkich aspektów związanych z równowagą na analizowanym rynku sprzedaży preparatów stosowanych w programie B.15. – pozwalała osiągnąć stabilizację pod względem liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię i lepiej uchwycić zmiany wydatków z budżetu płatnika publicznego, przy jednoczesnym braku konieczności długoterminowej prognozy liczby pacjentów.

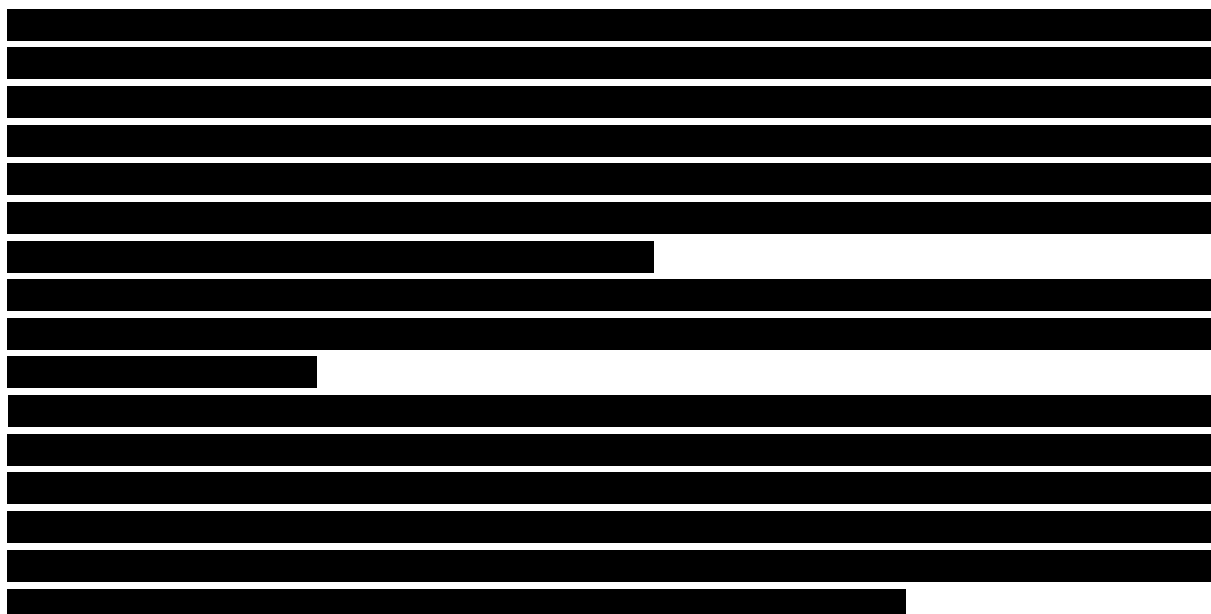
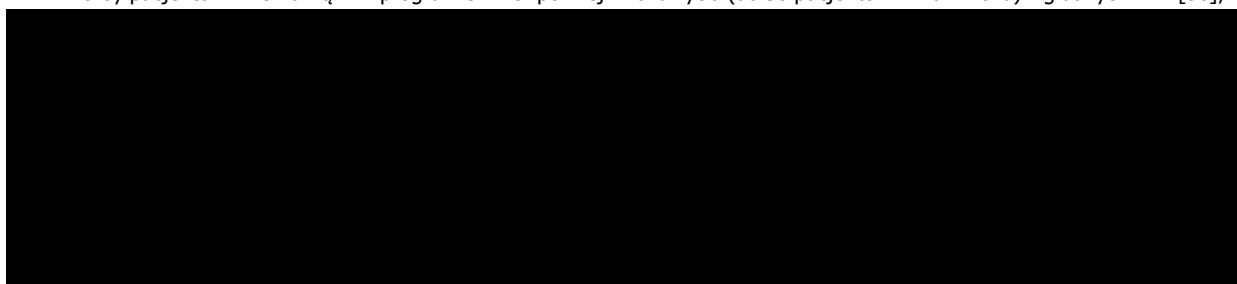
W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant „najbardziej prawdopodobny”, wariant „minimalny” i wariant „maksymalny”. Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku refundacyjnym przy uwzględnieniu:

- liczby pacjentów z hemofilią A poddawanych profilaktyce w programie B.15. w latach 2017-2023 wg danych NFZ (m.in. 353 pacjentów w 2022 i 343 pacjentów w 2023 roku) [48];
- liczby pacjentów z hemofilią A poddawanych profilaktyce w programie B.15. w I połowie 2024 roku wg danych NFZ (320 pacjentów) [42];



- liczby pacjentów z hemofilią A w programie B.15. poniżej 2 roku życia (do 30 pacjentów w 2022 roku) wg danych NFZ [58];



Ponieważ dostępne informacje na temat odsetka spełnienia poszczególnych kryteriów cechowały się różną wiarygodnością i precyzją, ocenę liczby pacjentów, którzy aktualnie (2025 rok) spełniają proponowane kryteria zastosowania wnioskowanej technologii przeprowadzono hierarchicznie, najpierw określając liczbę pacjentów spełniających kryterium wieku, a dopiero u pozostałych pacjentów oceniono prawdopodobieństwo spełnienia jednego z pozostałych kryteriów (uznając z braku innych danych, że obecność przeciwskażeń i liczba krwawień są to parametry niezależne).

Tym sposobem oceniono, że proponowane kryteria zastosowania wnioskowanej technologii spełnia

Dodatkowo przyjęto, że wszyscy pacjenci z hemofilią A rozpoczynający profilaktykę w programie B.15. będą spełniać kryteria kwalifikacji zastosowania wnioskowanej technologii

Mając na uwadze:

- specyfikę realizacji zapotrzebowania na produkty lecznicze stosowane w programie B.15. i oczekiwany sposób refundacji wnioskowanej technologii w ramach programu B.15. (odrębny przetarg centralny w celu zaopatrzenia we wnioskowaną technologię wszystkich świadczeniodawców realizujących program B.15. w Polsce, na podstawie ich wcześniejszych deklaracji w zakresie liczby pacjentów spełniających kryteria w danym ośrodku medycznym – analogicznie jak miało to miejsce w przypadku odrębnego przetargu na zakup emicizumab);
- wykazaną w Analizie klinicznej [41] przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad komparatorami skutkującą oczekiwaną poprawą wyników zdrowotnych wśród pacjentów po rozpoczęciu stosowania wnioskowanej technologii;
- wygodę stosowania i niewielkim obciążeniem pacjentów i ich opiekunów wynikającym m.in. z:
 - rzadszego stosowania od dotychczas wykorzystywanych czynników krzepnięcia VIII (co 7 dni vs co około 2 dni);

- o utrzymania znormalizowanej hemostazy przez większość tygodnia (3-4 dni na poziomie osoby zdrowej, przez resztę tygodnia znacząco powyżej zakresów dla umiarkowanej postaci hemofilii);
- o możliwości zastosowania zarówno w profilaktyce jak i leczeniu krwawień (w przeciwieństwie do emicizumabu który wymaga odrębnego leku stosowanego w leczeniu krwawień);
- o korzystnego profilu farmakokinetycznego, który wskazuje, że jest to jedyna profilaktyczna opcja w hemofilii A, która może zapewnić znormalizowaną hemostazę bez konieczności monitorowania farmakokinetyki i personalizacji dawkowania;
- o łatwości, dokładności i niezawodności pomiaru aktywności koagulacyjnej efanezoktokogu alfa za pomocą jednostopniowego testu koagulacyjnego z wieloma odczynnikami i komercyjnie dostępnymi standardami osocza [41], [57],

W opracowaniu uwzględniono przekwalifikowanie się wszystkich pacjentów (z wyjątkiem tych poniżej 2. roku życia, u których zmiana sposobu postępowania nie byłaby wskazana) na stosowanie wnioskowanej technologii w ramach nowego scenariusz. Tym samym docelowa liczba pacjentów leczonych efanezoktokogiem alfa w proponowanym programie (pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku oraz kontynuujący leczenie w poprzednich latach) wyniosła:

[REDACTED]

Stosunkowo szerokie zakresy niepewności liczebności populacji docelowej wynikały z uwzględnienia całego zakresu niepewności wszystkich parametrów niepewnych. Z tej przyczyny wyniki skrajnych wariantów cechują się bardzo niskim prawdopodobieństwem wystąpienia [REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono włączanie pacjentów do programu z takim samym prawdopodobieństwem w każdym momencie danego roku (jednostajnie w roku), co oznacza że pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku będą do niego włączani średnio w połowie roku.

Analizę wpływu na budżet 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. Uwzględniono różnicę w częstotliwości występowania jakichkolwiek krwawień (ABR).

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.

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [74].

Uwzględniono wyniki i założenia Analizy ekonomicznej [74] w przeliczeniu na kg masy ciała, ale modelowano zmiany średniej masy ciała w zależności od statusu pacjentów. Pacjentowi kontynuującemu stosowanie preparatów w programie B.15. przypisano średnią masę ciała jak w przypadku wszystkich pacjentów z programu B.15. w 2025, podczas gdy pacjentowi włączanemu do programu B.15. w danym roku przypisano masę ciała pacjenta w wieku poniżej 6 lat w 2025 roku (średnio 25,8 kg) skorygowaną

o iloraz masy ciała pacjentów rozpoczynających leczenie w programie w 2024 roku i masy ciała pacjentów w wieku poniżej 6 lat w 2024 roku (0,775).

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

WYNIKI I WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa) w profilaktyce i leczeniu krwawień wśród pacjentów pediatrycznych z hemofilią A będzie związane ze zwiększeniem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

[REDACTED]

[REDACTED]

- w wariancie bez RSS:
 - 122 790 498 PLN (zakres niepewności określony w ramach skrajnych scenariuszy: [REDACTED]) w 1. roku;
 - 109 389 990 PLN (zakres niepewności określony w ramach skrajnych scenariuszy: [REDACTED]) w 2. roku;
- w wariancie z RSS:

[REDACTED] (zakres niepewności określony w ramach skrajnych scenariuszy: [REDACTED])

[REDACTED] (zakres niepewności określony w ramach skrajnych scenariuszy: [REDACTED])

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

[REDACTED]

Pozostałe założenia modelowania oraz zakres niepewności parametrów wykorzystywanych w modelowaniu na etapie Analizy ekonomicznej [74] nie miały istotnego wpływu na wyniki.

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

Analiza ekonomiczna [74] 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).

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 okołoooperacyjnego. Aktywność koagulacyjną efanezoktokogu alfa można dokładnie i niezawodnie mierzyć za pomocą jednostopniowego testu koagulacyjnego z wieloma odczytnikami 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 WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Altuvect® (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. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet) [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 drobne 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 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. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie konsekwencje kosztowe różnicy w efektywności klinicznej porównywanych interwencji (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („*status quo*”, „scenariusz istniejący”; brak finansowania preparatu Altuvect® ze środków publicznych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz” zakładający realizację proponowanego programu lekowego dla preparatu Altuvect®; por. rozdział 2.4.).

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 ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu refundacji ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny. Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej i sumaryczne zużycie zasobów medycznych zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

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

Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet, wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [74].

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

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Altuvact® (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. Altuvact® na kg m.c.

Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Altuvact® (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 Altuvect® 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 jako jedyny z dostępnych leków w hemofilii A [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.).

_____ oraz
proponowane porozumienie podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*; RSS) _____



Podstawowe informacje na temat wnioskowanej technologii i proponowanego sposobu jej finansowania ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.

Aspekt	Wartość
Wnioskowana technologia	
Nazwa handlowa	Altuvoc®
Substancja czynna	Efanesoctocogum alfa
Kod ATC	B02BD02 [33]
Data pozwolenia dopuszczenia do obrotu	17 czerwca 2024 (EU/1/24/1824/001– EU/1/24/1824/007)
Postać farmaceutyczna	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Zawartość opakowania	250 j.m., 500 j.m., 1 000 j.m., 2 000 j.m., 3 000 j.m., 4 000 j.m.
DDD / PDD	Brak [33]
Kategoria dostępności leku	Rpz
Sugerowany sposób finansowania	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30])
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatny (art. 14 ustawy [30])
Proponowane ceny zbytu netto	
Proponowany RSS	

PDD, ang. *Prescribed Daily Dosis* – najczęściej stosowana dawka dobową [30]

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczył objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Altuvoc[®] w ramach części B „*Leki stosowane w ramach programów lekowych*” Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [40] (por. rozdział 2.1.).

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy [30].

Co więcej, w ramach analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego [74] nie zidentyfikowano kategorii kosztu z perspektywy świadczeniodawcy, które istotnie wpływałyby na koszt opieki analizowanych pacjentów oraz różnice w tym koszcie pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych, opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ oraz Ministerstwo Zdrowia).

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa) we wnioskowanym wskazaniu w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego).

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) pozwala stwierdzić, że stabilizacja odnośnie wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku refundacji zostanie bardzo szybko osiągnięta, prawdopodobnie już w pierwszym roku refundacji.

Niemniej jednak zasadność przyjęcia okresu nie krótszego od 2 lat potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące, iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny efanezoktokogu alfa stosowanego w analizowanym wskazaniu, będzie obowiązywać przez okres 2 lat po wydaniu decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia.

Na podstawie przedstawionych powyżej aspektów, w ramach analizy wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Altuvoc[®] w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego. Przeprowadzono ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie 2 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego.

Uwzględniony horyzont czasowy zapewniał uchwycenie wszystkich aspektów związanych z równowagą na analizowanym rynku sprzedaży preparatów stosowanych w programie B.15. – pozwalał osiągnąć stabilizację pod względem liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię i pozwolił lepiej uchwycić zmiany wydatków z budżetu płatnika publicznego, przy jednoczesnym braku konieczności długoterminowej prognozy liczby pacjentów.

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („*status quo*”, „scenariusz istniejący”; brak finansowania preparatu Altuvoc[®] ze środków publicznych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.15. („nowy scenariusz”).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów, którzy w wyniku inicjalizacji proponowanego programu lekowego będą korzystać z wnioskowanej technologii w danym roku w Polsce (por. rozdział 2.5.1.). Uwzględniono wszystkie różniące koszty bezpośrednie medyczne w okresie podawania porównywanych technologii. Pominęto tym samym pacjentów, którzy nawet pomimo spełnienia kryteriów włączenia do programu nie będą do niego kwalifikowani, jak i pacjentów, którzy w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii nie będą zmieniać sposobu leczenia między scenariuszami – wydatki z budżetu płatnika publicznego na opiekę medyczną tych grup pacjentów będą takie same zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym scenariuszu.

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. 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 scenariuszu istniejącym 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.

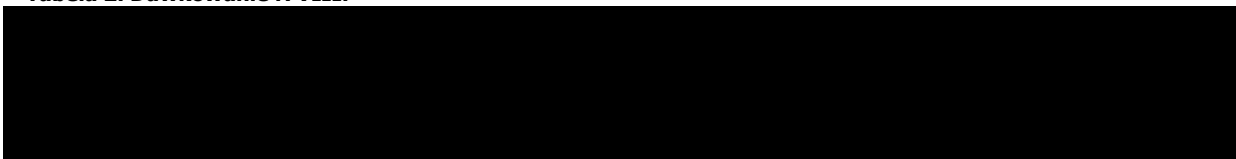
W analizie podstawowej uwzględniono zużycie wnioskowanej technologii i emicizumabu określone z uwzględnieniem niewykorzystanej części fiolek tych leków i/lub dawek zaokrąglanych do pełnych fiolek (wykorzystane dane dotyczące rFVIII już uwzględniały ten aspekt).

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 „użyteczność” modelu.

W analizie uwzględniono dwa warianty oceny zużycia rFVIII w profilaktyce:

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

Tabela 2. 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 3. 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. Na podstawie badania Neufeld i wsp., 2012 [53] ustalono 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 w leczeniu krwawień 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 Altuvoc[®] 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].

Zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [74] w opracowaniu uwzględniono możliwość wystąpienia różnicy między stosowaniem wnioskowanej technologii a komparatorami w zakresie efektów zdrowotnych. W opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe efektywności porównywanych interwencji. 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. W niniejszym opracowaniu uwzględniono założenia i wyniki modeli Analizy ekonomicznej [74] pod postacią kosztu lub zużycia zasobu medycznego, będącego konsekwencją różnicy w skuteczności porównywanych interwencji.

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- liczebność populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, „*status quo*”);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”);
- oszacowanie różnicy między ww. prognozami, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3];

- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3], przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (warianty opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy podjęto również próbę oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków, stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust. 3 rozporządzenia [3].

2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Altuvoc[®] 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.

Co więcej uwzględniono także indywidualne dane 304 pacjentów obecnych w programie B.15. w lutym 2025 roku (dane uzyskane od Wnioskodawcy; por. arkusz „B_15_2025” modelu).

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji.

	Wartość	Źródło
Struktura wieku		
Wiek <12 lat		
Wiek 12+ lat		
Wiek <12 lat		
Wiek 12+ lat		

W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku każdego roku (liczbę pacjentów kwalifikujących się do zastosowania wnioskowanej technologii każdego roku) i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modeli Analizy ekonomicznej [74].

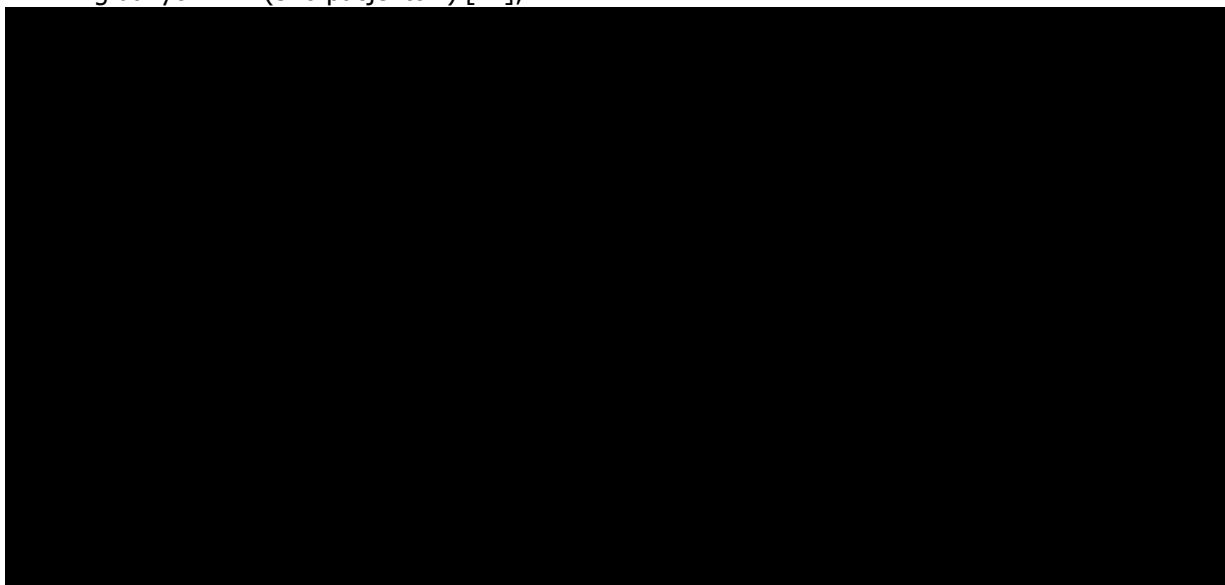
2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

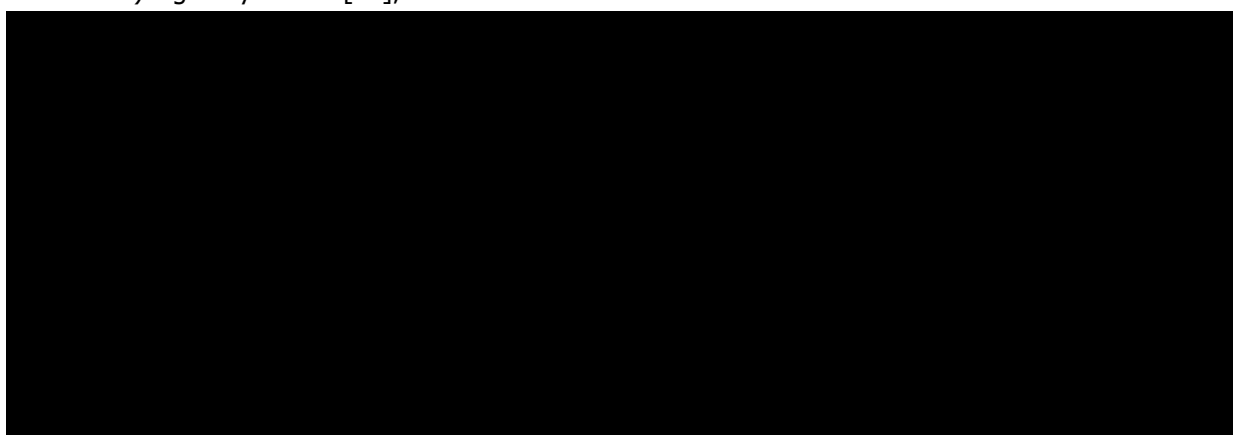
Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:

- liczby pacjentów z hemofilią A poddawanych profilaktyce w programie B.15. w latach 2017-2023 wg danych NFZ (m.in. 353 pacjentów w 2022 i 343 pacjentów w 2023 roku) [48];
- liczby pacjentów z hemofilią A poddawanych profilaktyce w programie B.15. w I połowie 2024 roku wg danych NFZ (320 pacjentów) [42];



- liczby pacjentów z hemofilią A w programie B.15. poniżej 2 roku życia (do 30 pacjentów w 2022 roku) wg danych NFZ [58];



Przeprowadzono modelowanie populacyjne pozwalające określić liczebność populacji pacjentów objętych programem B.15. w kolejnych latach z podziałem na stosowane leki oraz spełnienie kryteriów zastosowania wnioskowanej technologii.

Dodatkowo wśród pacjentów z programu B.15. wyodrębniono grupę pacjentów w wieku poniżej 2 lat stosujących emicizumab (100% w 2025 roku, do 30 pacjentów [58] wśród 75 pacjentów [49] stosujących emicizumab w 2027 roku). Jest to grupa szczególnego zainteresowania ze względu na wysokie wymagania medyczne, preferencyjne obecnie wykorzystanie wśród tych pacjentów emicizumabu i wysoce mało prawdopodobne przekwalifikowanie się tych pacjentów na stosowanie wnioskowanej technologii nawet w przypadku refundacji (brak zmiany leczenia do ukończenia 2 roku życia). Przyjęto, że w scenariuszu istniejącym wszyscy chorzy poniżej 2 roku życia w programie B.15. będą stosować emicizumab.

2.5.2.1. LICZEBNOŚĆ POPULACJI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA MOŻE BYĆ STOSOWANA LUB JEST AKTUALNIE STOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 ROZPORZĄDZENIA [3])

W ramach niniejszej analizy uwzględniono pacjentów w stanie klinicznym zgodnym z wnioskowanym wskazaniem oraz zarejestrowanym wskazaniem do stosowania preparatu Altuvoco® [57].

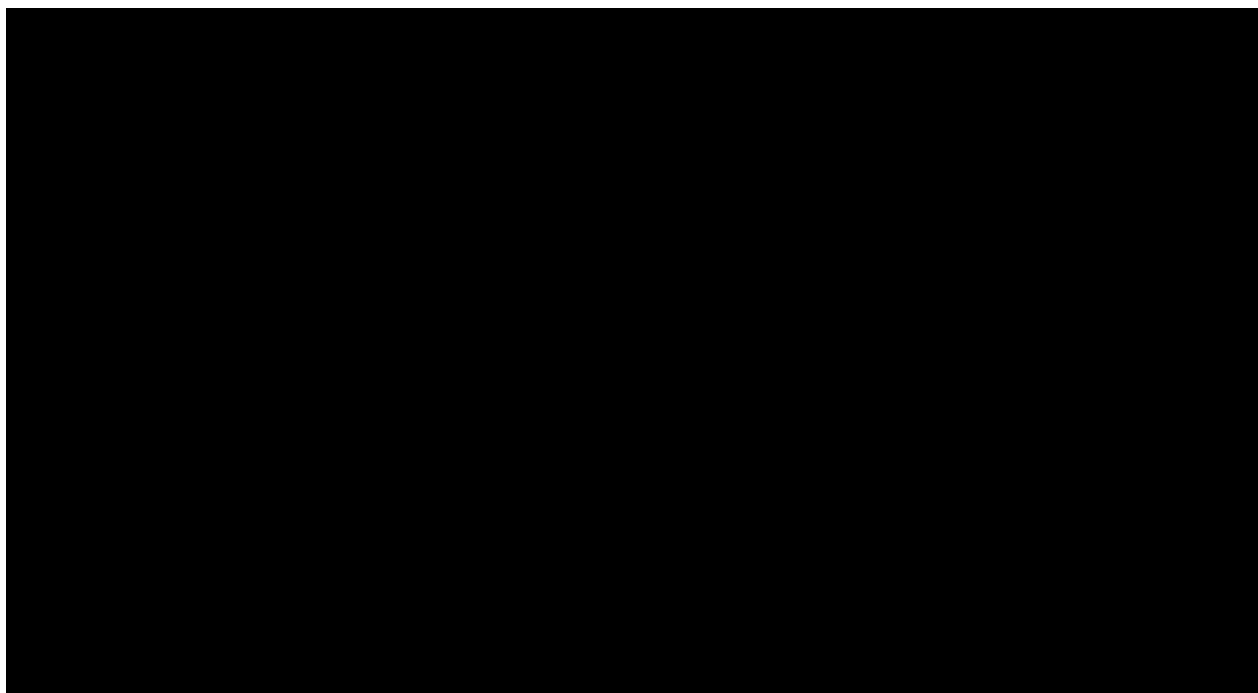
2.5.2.1.1. POPULACJA OBEJMUJĄCA WSZYSTKICH PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA MOŻE BYĆ ZASTOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. A ROZPORZĄDZENIA [3])

Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi przez AOTMiT w Polsce żyje około 2,2 tys. pacjentów, w tym około 650 pacjentów pediatrycznych [73].

Ww. dane potwierdzają również doniesienia dotyczące samego Narodowego Programu Leczenia Chorych Na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne świadczące o leczeniu około 1,5 tys. pacjentów (dorosłych) w 2021 roku [73].

Pacjenci pediatryczni mogą być objęci profilaktyką i leczeniem krwawień w ramach programu B.15.

Dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów z hemofilią A w programie B.15. przedstawiono poniżej.



Dane z 2020 roku z wysokim prawdopodobieństwem dwukrotnie uwzględniają tych samych pacjentów, gdyż był to rok przejścia z osoczopochodnych czynników krzepnięcia na rekombinowane czynniki krzepnięcia.

Tym samym dostępne informacje wskazują, że liczebność populacji zgodna z § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a rozporządzenia [3] (tj. populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia mogłaby być stosowana zgodnie z zapisami Charakterystyki produktu leczniczego [57])

[REDACTED]

2.5.2.1.2. POPULACJA DOCELOWA WSKAZANA WE WNIOSKU (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. B ROZPORZĄDZENIA [3])

Wnioskowane wskazanie obejmuje część pacjentów aktualnie mogących korzystać z preparatów dostępnych w obrębie programu B.15. Populacja docelowa dla wnioskowanej technologii będzie więc zawężona w odniesieniu do populacji programu B.15, niemniej jednak liczebności populacji pacjentów objętych programem B.15. stanowi najbardziej wiarygodny punkt wyjścia do oceny liczebności populacji docelowej.

W pierwszej kolejności ekstrapolowano liczebność populacji pacjentów objętych programem B.15. na kolejne lata.

Dysponując informacjami na temat liczby pacjentów z hemofilią A w programie B.15. [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w arkuszu „Dane_BIA”).

Tabela 5. Roczne prawdopodobieństwa napływu i odpływu pacjentów z programu B.15.

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Średnie ryzyko dyskontynuacji	[REDACTED]		
Średnie prawdopodobieństwo włączenia nowych pacjentów			

Przeprowadzone modelowanie całkowitej liczebności pacjentów w programie B.15., pozwoliło określić liczebność pacjentów w kolejnych latach:

[REDACTED]

Następnie oceniono liczbę pacjentów, którzy będą stosować emicizumab w poszczególnych latach, wychodząc od aktualnej liczby pacjentów (21 w lutym 2025 roku) i przyjmując, że prognoza NFZ w zakresie liczby pacjentów stosujących emicizumab (75 [49]) zostanie osiągnięta w 2027 roku.

Dodatkowo wśród pacjentów z programu B.15. wyodrębniono grupę pacjentów w wieku poniżej 2 lat stosujących emicizumab (100% w 2025 roku, do 30 pacjentów [58] wśród 75 pacjentów [49] stosujących emicizumab w 2027 roku). Jest to grupa szczególnego zainteresowania ze względu na wysokie wymagania medyczne, preferencyjne obecnie wykorzystanie wśród tych pacjentów emicizumabu i wysoce mało prawdopodobne przekwalifikowanie się tych pacjentów na stosowanie wnioskowanej technologii nawet w przypadku refundacji (brak zmiany leczenia do ukończenia 2 roku życia). Przyjęto, że w scenariuszu istniejącym wszyscy chorzy poniżej 2 roku życia w programie B.15. będą stosować emicizumab.

Informacje na temat struktury leczenia w programie B.15. przedstawiono poniżej (szczegóły w arkuszu „Obliczenia_BIA” modelu).

Tabela 6. Struktura leczenia w programie B.15. (scenariusz istniejący).

	Wariant prawdopodobny		Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	Hemlibra [®]	rFVIII	Hemlibra [®]	rFVIII	Hemlibra [®]	rFVIII

--	--	--	--	--	--	--

Ponieważ dostępne informacje na temat odsetka spełnienia poszczególnych kryteriów cechowały się różną wiarygodnością i precyzją, ocenę liczby pacjentów, którzy aktualnie (2025 rok) spełniają proponowane kryteria zastosowania wnioskowanej technologii przeprowadzono hierarchicznie, w pierwszej kolejności określając liczbę pacjentów spełniających kryterium wieku, a dopiero u pozostałych pacjentów oceniając prawdopodobieństwo spełnienia jednego z pozostałych kryteriów (uznając z braku innych danych, że obecność przeciwskażeń i liczba krwawień są to parametry niezależne).

Dodatkowo przyjęto, że wszyscy pacjenci z hemofilią A rozpoczynający profilaktykę w programie B.15. będą spełniać kryteria kwalifikacji zastosowania wnioskowanej technologii (średni wiek pacjentów ze statusem wskazującym na rozpoczęcie leczenia w programie w lutym 2024 roku wynosi [REDACTED]).

Liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej technologii w programie B.15. wyniosła więc:

[REDACTED]

Dodatkowo, liczba pacjentów w wieku poniżej 2 lat stosująca emicizumab w horyzoncie czasowym analizy (pacjenci spełniający kryteria zastosowania wnioskowanej technologii, ale w praktyce klinicznej nie będą przekwalifikowywać się na stosowanie wnioskowanej technologii przed ukończeniem 2 roku życia) wyniosła:

[REDACTED]

2.5.2.1.3. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA JEST OBECNIE STOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. C ROZPORZĄDZENIA [3])

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu [37]. W chwili obecnej żaden z pacjentów w Polsce nie stosuje efanezoktokogu alfa. Zdecydowana większość pacjentów z analizowanej populacji nie będzie miała możliwości stosowania leku Altuvect® przy braku refundacji.

Mając na uwadze brak informacji na temat liczby pacjentów, którzy mogliby na własny koszt nabywać wnioskowaną technologię oraz fakt, iż przy dostępie do refundowanych leków w programie B.15. stosowanie wnioskowanej technologii nie będzie powszechne, w analizie przyjęto, że przy braku realizacji proponowanego programu lekowego dla efanezoktokogu alfa żaden pacjent z analizowanej populacji nie będzie stosował wnioskowanej technologii w horyzoncie czasowym BIA.

Tym samym w analizie przyjęto, że liczebność populacji chorych, którzy mogą stosować wnioskowaną technologię w horyzoncie czasowym analizy wynosi 0 (§ 6 ust. 1 pkt. 1 lit. c rozporządzenia [3]).

2.5.2.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA BĘDZIE STOSOWANA PRZY ZAŁOŻENIU, ŻE MINISTER WŁAŚCIWY DO SPRAW ZDROWIA WYDA DECYZJĘ O OBJĘCIU REFUNDACJĄ (§ 6 UST. 1 PKT 2 ROZPORZĄDZENIA [3])

Mając na uwadze:

- specyfikę realizacji zapotrzebowania na produkty lecznicze stosowane w programie B.15. i oczekiwany sposób refundacji wnioskowanej technologii w ramach programu B.15. (odrębny przetarg centralny w celu zaopatrzenia we wnioskowaną technologię wszystkich świadczeniodawców realizujących program B.15. w Polsce, na podstawie ich wcześniejszych deklaracji w zakresie liczby pacjentów spełniających kryteria w danym ośrodku medycznym – analogicznie jak miało to miejsce w przypadku odrębnego przetargu na zakup emicizumab);
- wykazaną w Analizie klinicznej [41] przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad komparatorami skutkującą oczekiwaną poprawą wyników zdrowotnych wśród pacjentów po rozpoczęciu stosowania wnioskowanej technologii;
- wygodę stosowania i niewielkim obciążeniem pacjentów i ich opiekunów wynikającym m.in. z:
 - rzadszego stosowania od dotychczas wykorzystywanych czynników krzepnięcia VIII (co 7 dni vs co około 2 dni);
 - utrzymania znormalizowanej hemostazy przez większość tygodnia (3-4 dni na poziomie osoby zdrowej, przez resztę tygodnia znacząco powyżej zakresów dla umiarkowanej postaci hemofilii);
 - możliwości zastosowania zarówno w profilaktyce jak i leczenia krwawień (w przeciwieństwie do emicizumabu który wymaga odrębnego leku stosowanego w leczeniu krwawień);
 - korzystnego profilu farmakokinetycznego, który wskazuje, że jest to jedyna profilaktyczna opcja w hemofilii A, która może zapewnić znormalizowaną hemostazę bez konieczności monitorowania farmakokinetyki i personalizacji dawkowania;
 - łatwości, dokładności i niezawodności pomiaru aktywności koagulacyjnej efanezoktokogu alfa za pomocą jednostopniowego testu koagulacyjnego z wieloma odczynnikami i komercyjnie dostępnymi standardami osocza [41], [57],

w opracowaniu uwzględniono przekwalifikowanie się wszystkich pacjentów (z wyjątkiem tych poniżej 2. roku życia, u których zmiana sposobu postępowania nie byłaby wskazana) na stosowanie wnioskowanej technologii w ramach nowego scenariusz.

Tym samym docelowa liczba pacjentów leczonych efanezoktokogiem alfa w proponowanym programie (pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku oraz kontynuujący leczenie w poprzednich latach) wyniosła:

[REDACTED]

[REDACTED]

Stosunkowo szerokie zakresy niepewności liczebności populacji docelowej wynikały z uwzględnienia całego zakresu niepewności wszystkich parametrów niepewnych. Z tej przyczyny wyniki skrajnych wariantów cechują się bardzo niskim prawdopodobieństwem wystąpienia [REDACTED]

[REDACTED]

Liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej technologii w programie B.15. przedstawiono poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT LICZEBNOŚCI POPULACJI

Podsumowanie informacji na temat liczebności rocznej populacji pacjentów uwzględnionej w ramach analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.

Populacja wg [3]	
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a	
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b	
art. 6 ust. 1 pkt. lit. c (populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana)	
art. 6 ust. 1 pkt 2 (w proponowanym programie lekowym)	

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne. Niemniej jednak, w opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w porównaniu do komparatorów.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

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

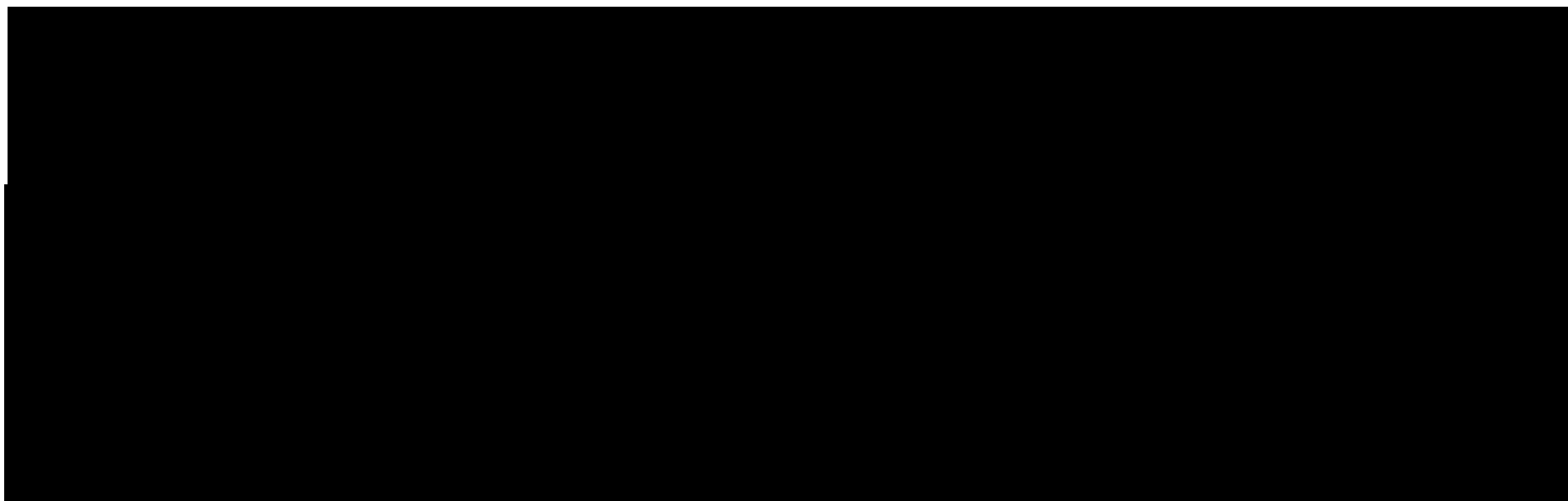
W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów, jak w przypadku Analizy ekonomicznej [74]. Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [74].

Uwzględniono wyniki i założenia Analizy ekonomicznej [74] w przeliczeniu na kg masy ciała na rok stosowania porównywanych interwencji, ale modelowano zmiany średniej masy ciała w zależności od statusu pacjentów. Pacjentowi kontynuującemu stosowanie preparatów w programie B.15. przypisano średnią masę ciała jak w przypadku wszystkich pacjentów z programu B.15. w 2025, podczas gdy pacjentowi włączanemu do programu B.15. w danym roku przypisano masę ciała pacjenta w wieku poniżej 6 lat w 2025 roku (średnio 25,8 kg) skorygowaną o iloraz masy ciała pacjentów rozpoczynających leczenie w programie w 2024 roku i masy ciała pacjentów w wieku poniżej 6 lat w 2024 roku (0,775).

Tabela 8. Wartości parametrów kosztowych uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [74].

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								
	krwawienie dawka rFVIII	53,00								[56], z uwzględnieniem okresu trwania krwawienia i odsetka leczonych krwawień



ABR w grupie Altuvoc	<12 lat	0,890		0,2194	16,4572	0,0541	gamma	0,560	1,420	XTEND-Kids [41]
	12+ lat	0,690		0,1735	15,8217	0,0436	gamma	0,430	1,110	XTEND-1, przed vs po [41]



Opierając się na Wytycznych przeprowadzania ocen technologii medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację liczby pacjentów włączanych do modelu w danym momencie horyzontu czasowego do końca danego roku lub zakończenia stosowania porównywanych interwencji. Pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym na podstawie założeń wyników modelu Analizy ekonomicznej [74].

Uwzględniono wyniki i założenia Analizy ekonomicznej [74] w przeliczeniu na kg masy ciała na rok stosowania porównywanych interwencji, ale modelowano zmiany średniej masy ciała w zależności od statusu pacjentów.

W opracowaniu uwzględniono włączanie pacjentów do programu z takim samym prawdopodobieństwem w każdym momencie danego roku (jednostajnie w roku), co oznacza że pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku będą do niego włączani średnio w połowie roku.

W pierwszej kolejności określono średni okres stosowania porównywanych interwencji w danej grupie pacjentów (nowo włączeni do programu lub kontynuujący leczenie rozpoczęte w poprzednich latach) z uwzględnianiem opisanego w rozdziale 2.5.2. rocznego prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia. Średni okres obecności w programie przyjęto na:

- wśród pacjentów kontynuujących leczenie w programie w danym roku: 1 rok dla osób niekończących leczenia w programie oraz 0,5 roku dla pacjentów kończących leczenie w programie w danym roku (przyjęto takie same prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia w każdym momencie roku), czyli średnio 0,94 roku na pacjenta;
- wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w programie w danym roku: 0,5 roku dla osób niekończących leczenia w programie w tym roku oraz 0,25 roku dla pacjentów kończących leczenie w programie w tym samym roku co rozpoczęcie (przyjęto takie same prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia w każdym momencie od włączenia do zakończenia roku), czyli średnio 0,48 roku na pacjenta.

[REDACTED]



Szczegóły przedstawiono w arkuszu „Obliczenia_BIA” modelu.

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- „prawdopodobny”, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego;
- „minimalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji, generujące minimalne wydatki z budżetu;
- „maksymalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji, generujące maksymalne wydatki z budżetu.

Parametry poszczególnych wariantów zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły dotyczące parametrów oceny wielkości populacji zostały przedstawiono w rozdziale 2.5.).

Tabela 9. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny

Bezpośrednie dane wejściowe z zakresu kosztów i zużycia zasobów medycznych (m.in. długości stosowania leków, średnie koszty) zostały szczegółowo opisane w Analizie ekonomicznej [74] –

wszystkie dane wejściowe modelu z wyłączeniem wag użyteczności stanowią również parametry niniejszej analizy wpływu na budżet. Podsumowanie założeń kosztowych znajduje się w Tabeli 8.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Tabela 10. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości		Wariant liczebności
SA 00	Analiza podstawowa		prawdopodobny
SA 01			minimalny
SA 02			maksymalny
SA 03	Wariant 2. Opinia ekspertów i założenia		prawdopodobny
SA 04			minimalny
SA 05			maksymalny
SA 06	Opcjonalne źródła danych nt kosztu komparatorów	ceny z przetargów [34], [49]	prawdopodobny
SA 07		ceny oficjalne	prawdopodobny
SA 08		cena na podstawie danych NFZ [42], [43]	prawdopodobny
SA 09	Tylko grupa <12 lat		prawdopodobny
SA 10	Tylko grupa 12+ lat		prawdopodobny
SA 11	Odsetek pacjentów <12 lat: 95% CI	55,6%	prawdopodobny
SA 12		66,6%	prawdopodobny
SA 13	Masa ciała: 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 14		95% UCI	prawdopodobny
SA 15	Okres krwawienia, dni: 95% CI	1,39	prawdopodobny
SA 16		3,76	prawdopodobny
SA 17	Odsetek leczonych krwawień: 95% CI	56,6%	prawdopodobny
SA 18		72,1%	prawdopodobny
SA 19	Dokładne dawkowanie bez kosztu niewykorzystanej części i bez zaokrągleń do pełnych jednostek		prawdopodobny
SA 20	Pomiń okres dawki nasycającej Hemlibra (4 tyg.)		prawdopodobny
SA 21	Wariant 1. Na podstawie średniego zużycia leku w programie B.15. w 2025 roku (dane SMPT uzyskane od Wnioskodawcy)		prawdopodobny
SA 22	Wariant 2. Na podstawie zużycia w grupie Altuvoc oraz wyników AK [41] w zakresie porównania rocznego zużycia czynników krzepnięcia		prawdopodobny
SA 23	Średnia dawka rekomb. cz. VIII w praktyce: 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 24		95% UCI	prawdopodobny
SA 25	Średni interwał rekomb. cz. VIII w praktyce: 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 26		95% UCI	prawdopodobny
SA 27	Altuvoc vs komparator: redukcja zużycia czynnika VIII: 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 28		95% UCI	prawdopodobny
SA 29	Zużycie czynników w leczeniu krwawienia: pominięte		prawdopodobny
SA 30	ABR w grupie Altuvoc, 12+ lat: XTEND-1, wszyscy [41]		prawdopodobny
SA 31	ABR w grupie Altuvoc, 12+ lat: XTEND-1, przed vs po [41]		prawdopodobny
SA 32	Zmiana ABR vs rekomb. cz. VIII, 12+ lat: porównanie pośrednie [41]		prawdopodobny
SA 33	Zmiana ABR vs rekomb. cz. VIII, 12+ lat: XTEND-1, przed vs po [41]		prawdopodobny
SA 34	Zmiana ABR vs Hemlibra, <12 lat: Brak różnic (IRR=1)		prawdopodobny

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości		Wariant liczebności
SA 35	Zmiana ABR vs Hemlibra, <12 lat: IRR w grupie 12+ lat		prawdopodobny
SA 36	ABR w grupie Altuvoc: 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 37		95% UCI	prawdopodobny
SA 38	Zmiana ABR vs komparatory (IRR lub różnica): 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 39		95% UCI	prawdopodobny
SA 40	Pomiń różnice w częstości występowania krwawień		prawdopodobny
SA 41	Brak wykorzystania czynnika podczas leczenia krwawienia		prawdopodobny
SA 42	Koszt programu ±100%	0 PLN	prawdopodobny
SA 43		dwukrotnie wyższy	prawdopodobny
SA 44	Koszt dodatkowy krwawienia ±100%	0 PLN	prawdopodobny
SA 45		dwukrotnie wyższy	prawdopodobny

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Altuvoc® nie jest finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu i tym samym składowa kosztów opieki nad pacjentami w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, uwzględniająca podawanie analizowanego produktu, nie występuje.

Prognozy aktualnych wydatków wśród pacjentów w stanie klinicznym, wskazanym we wniosku, przedstawiono w kolejnym rozdziale (scenariusz istniejący). Nie są dostępne inne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji i ze względu na brak danych nie jest możliwe określenie tych wydatków w inny sposób niż przy uwzględnieniu modelu analizy wpływu na budżet (dane przedstawiono w kolejnym rozdziale).

Z dostępnych informacji wynika, że w 2024 roku kwota refundacji za czynniki krzepnięcia VIII stosowane w programie B.15. wyniosła 10 133 528,45 PLN [43]. Niemniej jednak nie są to wiarygodne wydatki na finansowanie leczenia wśród pacjentów z analizowanej populacji, gdyż dotyczą szerszej populacji niż docelowa.

3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant prawdopodobny.

		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Zmiana (nowy - istniejący)
Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego - wariant z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego - wariant bez RSS	Rok 1			122 790 498 PLN
	Rok 2			109 389 990 PLN
Koszt Altuvoc[®] - wariant z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Altuvoc[®] - wariant bez RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt podawania / wydawania czynników oraz koszt monitorowania w programie	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt stosowania rekombinowanego czynnika VIII	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt stosowania Hemlibra[®]	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt dodatkowy leczenia krwawień (bez czynnika)	Rok 1			
	Rok 2			

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant minimalny.

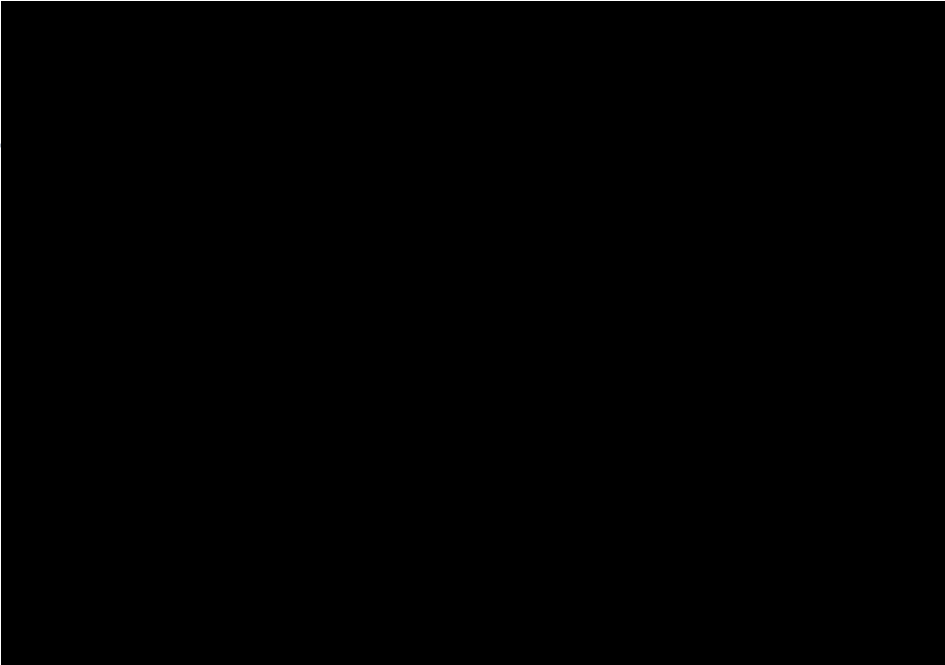
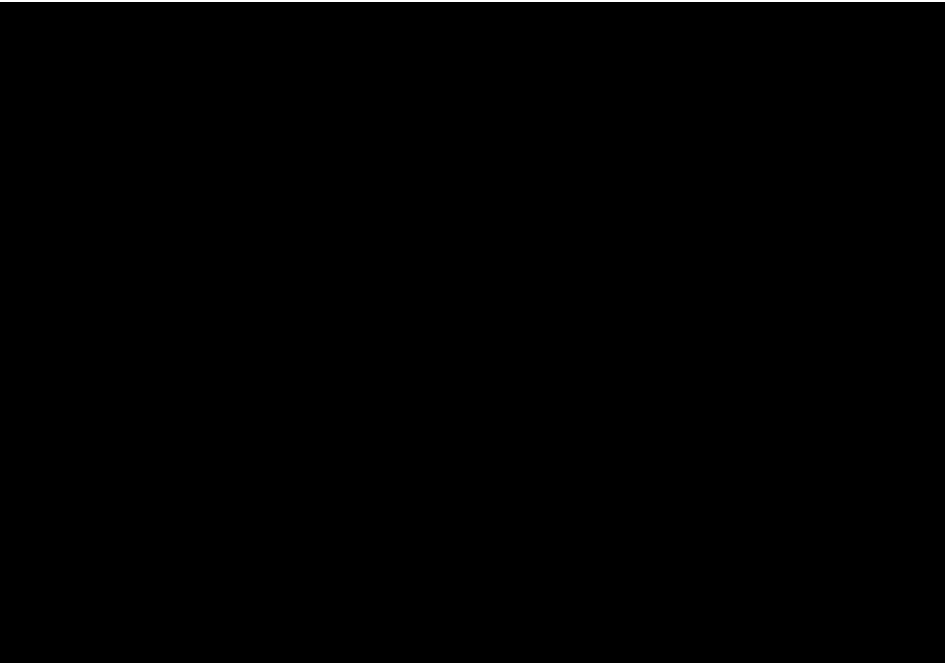
Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego - wariant z RSS	Rok 1	
	Rok 2	
Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego - wariant bez RSS	Rok 1	
	Rok 2	
Koszt Altuvect® - wariant z RSS	Rok 1	
	Rok 2	
Koszt Altuvect® - wariant bez RSS	Rok 1	
	Rok 2	
Koszt podawania / wydawania czynników oraz koszt monitorowania w programie	Rok 1	
	Rok 2	
Koszt stosowania rekombinowanego czynnika VIII	Rok 1	
	Rok 2	
Koszt stosowania Hemlibra®	Rok 1	
	Rok 2	
Koszt dodatkowy leczenia krwawień (bez czynnika)	Rok 1	
	Rok 2	

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant maksymalny.

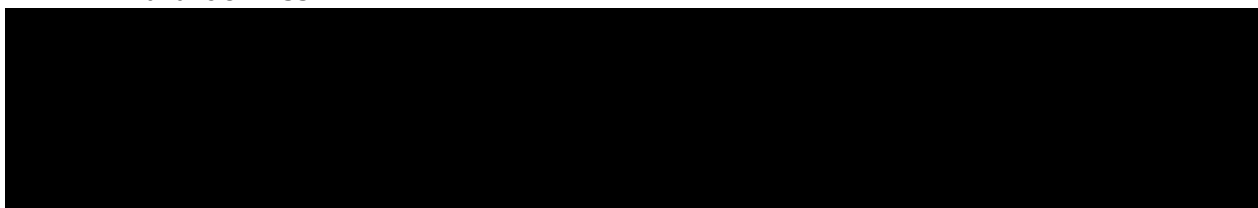
Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego - wariant z RSS	Rok 1	
	Rok 2	
Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego - wariant bez RSS	Rok 1	
	Rok 2	
Koszt Altuvoc[®] - wariant z RSS	Rok 1	
	Rok 2	
Koszt Altuvoc[®] - wariant bez RSS	Rok 1	
	Rok 2	
Koszt podawania / wydawania czynników oraz koszt monitorowania w programie	Rok 1	
	Rok 2	
Koszt stosowania rekombinowanego czynnika VIII	Rok 1	
	Rok 2	
Koszt stosowania Hemlibra[®]	Rok 1	
	Rok 2	
Koszt dodatkowy leczenia krwawień (bez czynnika)	Rok 1	
	Rok 2	

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Altuvoc[®] (efanezotokog alfa) w profilaktyce i leczeniu krwawień wśród pacjentów pediatrycznych z hemofilią A będzie związane ze zwiększeniem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Zaobserwowano, że dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego wymagane przy refundacji wnioskowanej technologii będą maleć w miarę wzrostu wykorzystania emicizumabu (tj. komparatora droższego od wnioskowanej technologii [74]).

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji, wynoszącą:

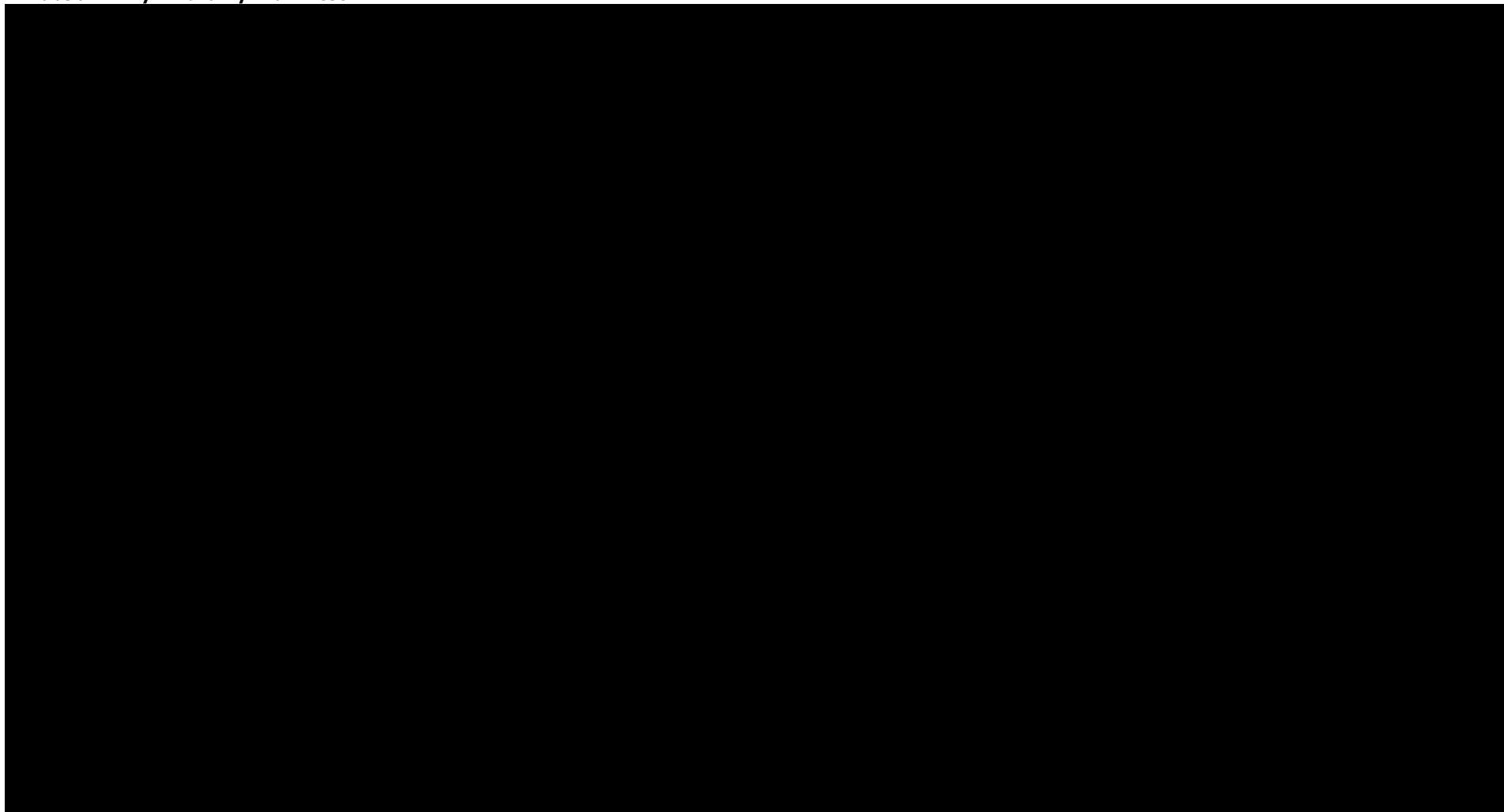
- w wariancie bez RSS:
 - 122 790 498 PLN (zakres niepewności określony w ramach skrajnych scenariuszy: [redacted] w 1. roku;
 - 109 389 990 PLN (zakres niepewności określony w ramach skrajnych scenariuszy: [redacted] w 2. roku;
- w wariancie z RSS:

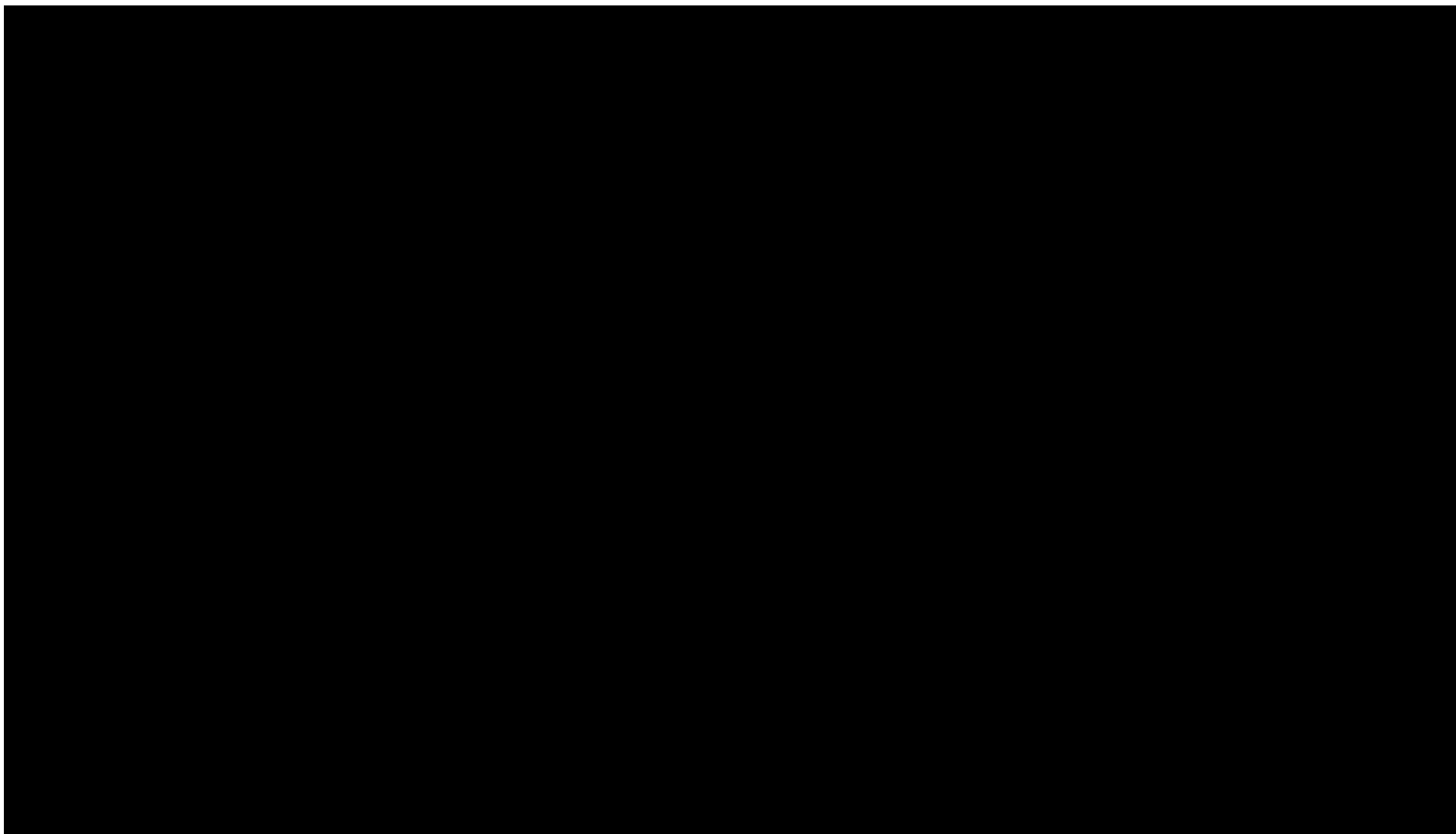


3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

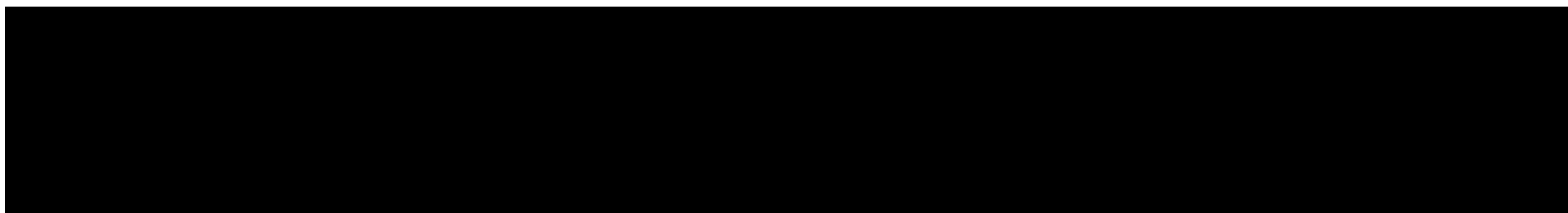
Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki znajdują się w arkuszu „SA_BIA” modelu dołączonego do opracowania.

Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości.

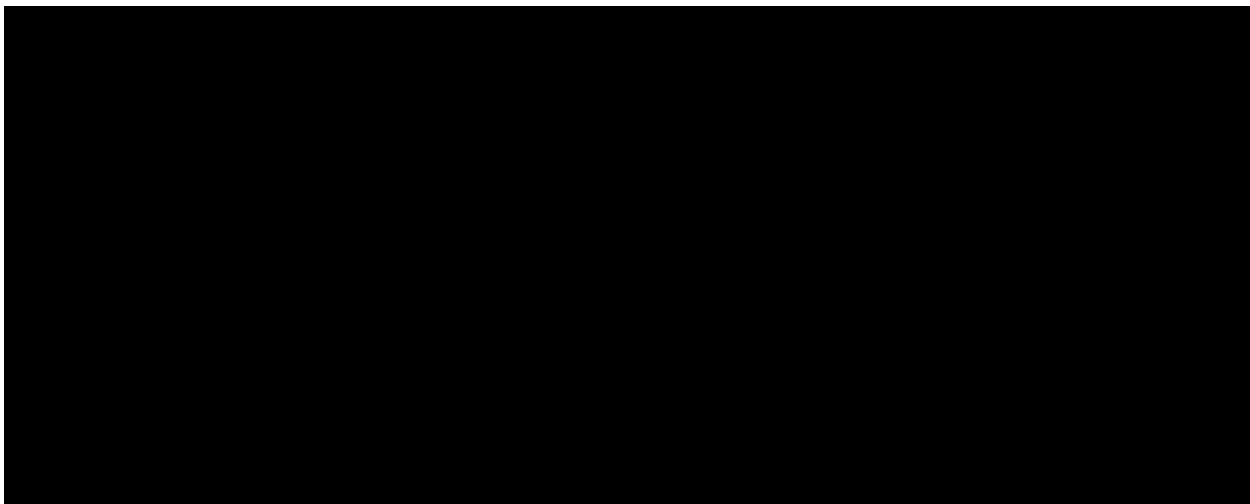
The content of the table is completely redacted with a solid black rectangle.



Altuvect® (efanezoktokog alfa) w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów pediatrycznych z hemofilią A w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.



Pozostałe założenia modelowania oraz zakres niepewności parametrów wykorzystywanych w modelowaniu na etapie Analizy ekonomicznej [74] nie miały istotnego wpływu na wyniki.

Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku z analizy podstawowej.

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Poniżej przedstawiono informacje na temat estymowanego zużycia podstawowych zasobów medycznych w horyzoncie analizy.



Tabela 15. Ocena zużycia zasobów medycznych – liczba zrefundowanych j.m. wnioskowanej technologii stosowanych w analizowanym wskazaniu w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego.

	Prawdopodobny	Minimalny	Maksymalny
[Redacted content]			

5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Stosowanie produktu leczniczego Altuvoc[®] w analizowanych wskazaniach nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne). Ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne w Polsce, obejmujące opieką medyczną pacjentów pediatrycznych z hemofilią A.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Altuvoc[®]; decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

Co więcej oczekuje się, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów zmniejszy obciążenie pacjentów, ich opiekunów oraz świadczeniodawców z uwagi na szereg korzyści i przewag wnioskowanej technologii.

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].

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

Wykazano, że objęciu refundacją wnioskowanej technologii będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego.

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).

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka. Finansowanie stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem;
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej, ze względu na udostępnienie pacjentom skutecznej opcji terapeutycznej;
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji;
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację;
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących terapię;
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

8. OGRANICZENIA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [74]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [74] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak ich wpływ na wyniki jest niewielki co zostało potwierdzone w analizie wrażliwości.

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym, wskazanym we wniosku, jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów (szczegóły w rozdziale 2.5.2.1.1.). Brakuje szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących hemofilii A w Polsce, które mogłyby być wykorzystane w niniejszej analizie (szczególnie w zakresie liczby przebytych krwawień wśród pacjentów pediatrycznych czy obecności przeciwskażeń do stosowania analizowanych preparatów).

W związku z powyższym brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej w Polsce. Tym samym konieczne było uwzględnienie danych NFZ oraz wyników opublikowanych badań. Należy jednak podkreślić, że w analizie wykorzystano najlepsze dostępne dane odzwierciedlające aktualną sytuację w Polsce.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu 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 wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz informacje uzyskane od Wnioskodawcy (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. Analizy ekonomicznej [74] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

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

Analiza ekonomiczna [74] wykazała, że stosowanie produktu leczniczego Altuvect® 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).

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).

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkim korzyściom klinicznym stosowania preparatu Altuvoc[®] będzie towarzyszyć wzrost wydatku z budżetu NFZ. Im więcej pacjentów będzie stosować wnioskowaną technologię w miejsce emicizumabu, tym wyższe będą oszczędności dla płatnika publicznego, które w sytuacji znacznego wzrostu wykorzystania emicizumabu mogą nawet teoretycznie zrównoważyć dodatkowe nakłady finansowe związane z zastąpieniem wnioskowaną technologią starszej generacji czynników krzepnięcia.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Altuvoc[®] (efanezoktokog alfa) w profilaktyce i leczeniu krwawień wśród pacjentów pediatrycznych z hemofilią A będzie związane ze zwiększeniem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. [REDACTED]

Ustalono, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji, wynoszącą:

- w wariancie bez RSS:
 - 123 mln PLN (zakres niepewności określony w ramach skrajnych scenariuszy: [REDACTED] w 1. roku;
 - 109 mln PLN (zakres niepewności określony w ramach skrajnych scenariuszy: [REDACTED] w 2. roku;
- w wariancie z RSS:

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

11. 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 ZZP.ZP.411.11.2024
<https://zzpprzyrmz.ezamawiajacy.pl/pn/zzpprzyrmz/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 ZZP.ZP.411.154.2024.
<https://zzpprzyrmz.ezamawiajacy.pl/pn/zzpprzyrmz/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 Eficizumab 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 ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, marzec 2025 roku.

12. SPIS TABEL

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.	18
Tabela 2. Dawkowanie rFVIII.	22
Tabela 3. Roczna zmiana zużycia czynnika VIII w profilaktyce krwawień w grupie Altuvoc [®] względem rFVIII.	22
Tabela 4. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji.	25
Tabela 5. Roczne prawdopodobieństwa napływu i odpływu pacjentów z programu B.15.	29
Tabela 6. Struktura leczenia w programie B.15. (scenariusz istniejący).	30
Tabela 7. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.	34
Tabela 8. Wartości parametrów kosztowych uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [74].	36
Tabela 9. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.	39
Tabela 10. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	40
Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant prawdopodobny.	42
Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant minimalny.	43
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant maksymalny.	44
Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości.	46
Tabela 15. Ocena zużycia zasobów medycznych – liczba zrefundowanych j.m. wnioskowanej technologii stosowanych w analizowanym wskazaniu w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego.	49
Tabela 16. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.	60

13. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Liczba pacjentów pediatrycznych z hemofilią A w programie B.15. SMPT, System Monitorowania Programów Terapeutycznych (dane udostępnione Wnioskodawcy w celu dostosowania przyszłych ofert w przetargu centralnym).....	28
Rysunek 2. Liczebność populacji docelowej. Wariant prawdopodobny.	33
Rysunek 3. Liczebność populacji docelowej. Wariant minimalny.	33
Rysunek 4. Liczebność populacji docelowej. Wariant maksymalny.	34

14. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 16. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet 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 wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	Marzec 2025; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	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 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 kwietnia 2025 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	-	Szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit a	oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentek, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b?	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit b	oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit c	oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 2	oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy?	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie)	TAK	w rozdziale 2.5.2.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 3	oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentek <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 4	ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>nie wyda decyzji o objęciu refundacją</u>, o której mowa wart. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa wart. 11 ust. 4 ustawy?	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>wyda decyzję o objęciu refundacją</u>, o której mowa wart. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa wart. 11 ust. 4 ustawy?	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)?	TAK	Rozdział 3.2.	-
	oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicę w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicy w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)?	TAK	Rozdziały 3.2. i 3.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	• <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)?	TAK	Rozdziały 3.2. i 3.3.	-
pkt 8	• zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5;	TAK	Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w tabeli 13.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej
pkt 9	• wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	• wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	• dokument elektroniczny, umożliwiający <u>powtórzenie</u> wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. oraz komentarz w raporcie stwierdzający obecność takiego dokumentu?	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 2.5.	-
§ 6. ust 2.	Czy przeprowadzone oszacowania przeprowadzono w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 6. ust 3.	Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
	Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera <u>dodatkowy wariant</u> , w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	TAK	Rozdział 2.5.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 6. ust 1.	Czy opisano metody analizy w zakresie: rodzaju parametrów epidemiologicznych określających wielkość populacji (zapadalność vs. rozpowszechnienie), okresu generowania wyników zdrowotnych i kosztów (np. przesunięcie w czasie wynikające z takiego samego prawdopodobieństwa włączenia do obserwacji pacjentek), estymacji wyników BIA z uwzględnieniem wyników analizy ekonomicznej (wyniki w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelowania kohortowego), jeżeli dotyczy?	TAK	Rozdziały 2.5., 2.6. i 2.8.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-2 (wielkość populacji), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3 (aktualne wydatki), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 (całkowite wydatki dla porównywanych prognoz) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 (różnice w całkowitych wydatkach, różnice w wydatkach na refundację wnioskowanej technologii – wariant średni, minimalny, maksymalny) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
§ 6. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy?	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 6. ust 6.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	TAK	Rozdział 2.1.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają 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 komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	TAK	Rozdział 2.;	-
Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentek, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.7.	Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej;
AWA	Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; 4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Rozdziały 2.9. i 3.3.-3.5.	Analiza wartości skrajnych + analiza wrażliwości
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Rozdziały 2.7. i 3.5.	Szczegóły w analizie ekonomicznej
AWA	Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	TAK	Rozdział 9.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-	Nie stwierdzono
AWA	Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
5.1.1. W.AOTM	Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia poszczególnych pacjentek z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.2. W.AOTM	Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 2.9.	

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytycznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?	TAK	Rozdziały 2.6., 2.7.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?	TAK	Rozdział 6.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
- W.AOTM	Czy przedstawiono wpływ rozważanej decyzji na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia)?	TAK	Rozdział 6.	-
Czy przeanalizowano aspekty etyczne i społeczne rozważanej decyzji, w zakresie:				
5.2. W.AOTM	kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	faworyzowania niektórych grup pacjentek na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	generowania problemów społecznych (tj. poziomu satysfakcji pacjentek z otrzymywanej opieki medycznej, akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, stygmatyzacji, lęku, dylematów moralnych, problemów dotyczących płci, problemów rodzinnych)	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	szczególnego podejścia do pacjenta, tj. konieczności szczególnego informowania pacjenta/opiekuna, potrzeby zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych oraz potrzeby uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie?	TAK	Rozdział 6. i 7.	-
5.2. W.AOTM	Czy podsumowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w oparciu o analizę SWOT?	Nie dotyczy	-	-
5.3. W.AOTM	Czy przedstawiono wnioski odnoszące się do celu analizy i będące bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami?	TAK	Rozdział 10.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.10. W.AOTM	Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy?	TAK	Rozdział 8. i 9.	-

^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 i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia